CUPRINS

PARTEA A UNSPREZECEA
AFECȚIUNI ALE APARATULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 1
AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI ALE FICATULUI ȘI TRACTULUI BILIAR

SECȚIUNEA 3
AFECȚIUNI ALE PANCREASULUI

PARTEA A DOUĂSPREZECEA
BOLI ALE SISTEMULUI IMUN, ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI ARTICULAȚIILOR

SECȚIUNEA 1
BOLI ALE SISTEMULUI IMUN

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI DETERMINATE IMUNOLOGIC

SECȚIUNEA 3
AFECȚIUNI ARTICULARE

PARTEA A TREISPREZECEA
ENDOCRINOLOGIE ȘI METABOLISM

SECȚIUNEA 1
ENDOCRINOLOGIE

SECȚIUNEA 2
TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI INTERMEDIAR

SECȚIUNEA 3
TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI OSOS ȘI MINERAL

PARTEA A PATRUSPREZECEA
AFECȚIUNI NEUROLOGICE

SECȚIUNEA 1
DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

BOLILE SISTEMULUI RESPIRATOR

SECŢIUNEA 1

DIAGNOSTIC

249

Jeffrey M. Drazen, Steven E. Weinberger

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ DE SISTEM RESPIRATOR

Pacienţii cu boală respiratorie se adresează în general medicului datorită simptomelor, unei anomalii a radiografiei toracice sau din ambele cauze. Un set de diagnostice prezumtive este sugerat adeseori de problemele iniţiale la prezentare, incluzând simptomele particulare sau orice anomalie radiologică. Diagnosticul diferenţial este apoi realizat pe baza informaţiilor suplimentare obţinute din examinarea fizică, testarea funcţiei pulmonare, examinarea imagistică suplimentară şi bronhoscopie. Capitolul va trata abordarea pacientului bazându-se pe principalele caracteristici la prezentare, concentrându-se pe istoric, examinarea fizică şi radiografia toracică. Testarea funcţiei pulmonare este tratată în capitolul 250 şi alte teste diagnostice sunt discutate în capitolul 251.

PREZENTARE CLINICĂ

ISTORIC Dispneea (scurtarea respiraţiei) şi tusea sunt simptomele principale pe care le prezintă pacienţii cu o boală de sistem respirator. Simptomele mai puţin obişnuite includ hemoptizia (tusea cu eliminarea de sânge) şi durerea toracică, adesea de tip pleuritic.

Dispneea (vezi şi capitolul 32) Când evaluăm un pacient cu dispnee, trebuie să determinăm mai întâi perioada de timp în care simptomele au devenit manifeste. Pacienţii cu stare generală bună şi care au dezvoltat *acut* dispnee (într-o perioadă de ore până la zile) pot avea o boală acută care afectează căile respiratorii (o criză de astm), parenchimul (edem pulmonar acut sau un proces infecţios, precum o pneumonie acută), spaţiul pleural (un pneumotorax), sau vasele pulmonare (un embol pulmonar). O prezentare *subacută* (de zile până la săptămâni) poate sugera o exacerbare a unei boli preexistente a căilor aeriene (astm sau bronşită cronică), o infecţie parenchimatoasă sau un proces inflamator neinfecţios care se desfăşoară într-un ritm relativ lent (pneumonia cu *Pneumocystis carinii* la un pacient cu SIDA, pneumonie cu mycobacterii sau fungi, granulomatoza Wegener, pneumonia eozinofilică, bronşiolită obliterantă cu pneumonie asociată şi multe altele), o boală neuromusculară (sindromul Guillan-Barré, miastenia gravis), o afecţiune pleurală (revărsat pleural, cu o gamă variată de cauze posibile), sau o boală cardiacă cronică (insuficienţă cardiacă congestivă). O evoluţie *cronică* (de la luni până la ani) indică adeseori o boală pulmonară cronică obstructivă, o boală pulmonară cronică interstiţială sau o boală cardiacă cronică. Bolile cronice ale căilor aeriene (nu numai bolile obstructive pulmonare cronice, dar şi astmul) sunt caracterizate de exacerbări şi remisiuni. Pacienţii au adeseori perioade în care sunt sever afectaţi de dispnee, dar acestea se intercalează cu perioade în care simptomele sunt minime sau absente. În contrast cu acestea, multe dintre bolile parenchimului pulmonar sunt caracterizate de o evoluţie lentă, dar ireversibilă.

Alte simptome respiratorii *Tusea* (capitolul 33) indică prezenţa unei boli pulmonare, dar tusea per se nu este utilă pentru un diagnostic diferenţial. Prezenţa sputei care însoţeşte tusea sugerează deseori o boală de căi respiratorii şi poate fi întâlnită în astm, bronşita cronică, sau bronşiectazii.

Hemoptizia (capitolul 33) poate fi determinată de o boală a căilor respiratorii, a parenchimului pulmonar, sau a vaselor. Bolile căilor aeriene pot fi inflamatorii (bronşită acută sau cronică, bronşiectazii sau fibroză chistică) sau neoplazice (carcinom bronşic sau tumori carcinoide bronşice). Bolile parenchimatoase care provoacă hemoptizie pot fi localizate (pneumonie, abces pulmonar, tuberculoză, sau infecţie cu *Aspergillus*) sau difuze (sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonară idiopatică). Bolile vasculare potenţial asociate cu hemoptizie includ boala pulmonară tromboembolică şi malformaţiile arteriovenoase pulmonare.

Durerea toracică (capitolul 13) determinată de boli ale sistemului respirator provine de obicei din implicarea pleurei parietale. Drept consecinţă, durerea este accentuată de mişcările respiratorii şi adeseori considerată ca fiind *pleuritică*. Exemplele obişnuite includ bolile pleurale primare, cum ar fi neoplasmul, afecţiunile inflamatorii care implică pleura sau bolile pulmonare parenchimatoase care se extind la pleură, cum ar fi pneumonia sau infarctul pulmonar.

Informaţii anamnestice suplimentare Informaţiile despre factorii de risc pentru bolile pulmonare ar trebui să fie cercetate în mod explicit, pentru a completa antecedentele. Un istoric recent şi îndepărtat al fumatului, în special de ţigări, ar trebui urmărit la toţi pacienţii. Istoricul fumatului ar trebui să includă numărul anilor de fumat, intensitatea (numărul de pachete pe zi), iar dacă pacientul nu mai fumează, intervalul de timp de când s-a lăsat de fumat. Riscul de cancer pulmonar se diminuează progresiv cu creşterea intervalului de întrerupere a fumatului şi pierderea funcţiei pulmonare, înainte de vârsta la care se aşteaptă acest declin, încetează odată cu întreruperea fumatului. Chiar şi aşa, boala pulmonară obstructivă cronică severă şi neoplazia sunt cele mai importante complicaţii ale fumatului. Alte boli respiratorii (ex. pneumotoraxul spontan, granulomul pulmonar eozinofilic şi hemoragia pulmonară din sindromul Goodpasture) sunt, de asemenea, asociate fumatului. Un istoric de expunere secundară (pasivă) la fumat, fie acasă, fie la locul de muncă, ar trebui luat în consideraţie ca posibil factor de risc pentru neoplazie sau ca factor exacerbant pentru o boală de căi aeriene.

Există posibilitatea ca pacientul să fi fost expus la inhalarea altor agenţi asociaţi bolilor pulmonare, care acţionează fie prin toxicitate directă, fie prin mecanisme imune (capitolul 253 şi 254). Astfel de expuneri pot fi fie profesionale, sau în afara serviciului, indicând importanţa detalierii istoricului ocupaţional şi personal, cel din urmă subliniind expunerile legate de pasiunile (hobbies) din mediul casnic. Agenţii importanţi includ prafurile anorganice, asociate pneumoconiozei (în special prafurile de azbest sau siliciu) şi antigene organice, asociate pneumonitelor de hipersensibilitate (în special antigene din praful de casă şi proteine animale). Astmul se exacerbează adesea prin expunerea la alergenii din locuinţă (particule de praf, mătreaţă de animal de casă sau alergeni proveniţi de la gândaci sau alergeni din mediul exterior,precum polenul), sau pot fi determinate de expuneri ocupaţionale (diisocianaţi). Expunerea la anumiţi agenţi infecţioşi poate fi sugerată de contactul cu indivizi cu infecţii respiratorii cunoscute (în special tuberculoza) sau de rezidenţa într-o zonă cu agenţi

patogenici endemici (histoplasmoză, coccidioidomicoză, blastomicoză).

Un istoric de boli coexistente nerespiratorii, de factori de risc pentru astfel de boli sau de tratament anterior al unor asemenea boli ar trebui urmărit, deoarece ele pot predispune pacientul la complicații respiratorii, atât infecțioase, cât și neinfecțioase. Exemplele obișnuite includ bolile reumatice sistemice care sunt asociate cu boli pleurale sau parenchimatoase (capitolul 313), metastazele neoplazice pulmonare, sau mecanismele de apărare alterate, cu infecții secundare, care apar în caz de cancere hematologice sau cancere ale sistemului ganglionar. Ar trebui luați în considerare factorii de risc pentru SIDA, deoarece plămânii nu reprezintă doar cea mai comună localizare pentru infecțiile din SIDA, ci pot fi afectați și de complicații neinfecțioase ale SIDA (capitolul 308). Tratamentul bolilor nerespiratorii poate fi asociat cu complicații respiratorii, fie datorită efectelor asupra mecanismului de apărare a gazdei (agenți imunosupresivi, chimioterapia cancerului), cu apariția unor infecții, sau datorită efectelor directe asupra parenchimului pulmonar (chimioterapia cancerului, radioterapia, sau tratamentului cu alți agenți, ca amiodarona, care determină boală pulmonară interstițială) sau asupra căilor aeriene (agenții beta-blocanți, care determină obstrucția fluxului respirator, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, care determină tusea) (capitolul 253).

Istoricul familial este important în evaluarea bolilor care au o componentă genetică. Acestea includ bolile ca fibroza chistică, deficiența de α1-antitripsină și astmul.

EXAMENUL OBIECTIV Principiile generale, constând în inspecție, palpare, percuție și auscultație, sunt valabile și pentru aparatul respirator. Totuși, examenul obiectiv ar trebui îndreptat nu numai către detectarea anomaliilor de la nivelul plămânilor și toracelui, cât și spre recunoașterea altor trăsături ce pot să reflecte o boală pulmonară subiacentă.

La *inspecție*, se observă atât frecvența și caracterul respirațiilor, cât și profunzimea și simetria expansiunii plămânilor. Respirațiile care sunt deosebit de frecvente, realizate cu efort sau cu folosirea mușchilor accesori indică de obicei un necesar respirator crescut sau un efort respirator mărit. Expansiunea toracică asimetrică este dată de obicei de un proces asimetric ce afectează plămânii, cum ar fi o obstrucție endobronșică a căilor aeriene mari, o afectare unilaterală parenchimatoasă sau pleurală sau paralizia unilaterală a nervului frenic. Anomaliile vizibile ale cutiei toracice includ cifoscolioza și spondilita anchilozantă, fiecare dintre ele putând să altereze complianța toracelui, să crească efortul respirator și să determine dispnee.

La *palpare*, poate fi evaluată simetria expansiunii pulmonare, confirmând, în general, trăsăturile observate la inspecție. Vibrația produsă de sunetele vorbite se transmite la peretele toracelui și este evaluată prin prezența sau absența freamătului tactil, precum și prin simetria acestuia. Transmiterea vibrației este scăzută sau absentă dacă se interpune lichid pleural între plămân și peretele toracic sau dacă o obstrucție endobronșică alterează transmiterea sunetelor. În schimb, transmiterea vibrațiilor poate fi crescută la nivelul unei zone de condensare pulmonară.

Rezonanța relativă a țesutului aflat în spatele peretelui toracic este evaluată prin *percuție*. Sunetul normal al plămânului care conține aer este sonor. În schimb, zonele de condensare pulmonară sau de revărsat pleural atenuează sunetele, pe când aerul din spațiul pleural determină hipersonoritate.

La *auscultația* plămânului, examinatorul va fi atent la calitatea și intesitatea sunetelor respiratorii, cât și la prezența altor sunete. Sunetele respirației normale se aud cu stetoscopul la periferia plămânilor și sunt descrise ca *murmur vezicular,* în care inspirul este mai puternic și mai lung decât expirul. Dacă este afectată transmiterea sunetelor printr-o obstrucție bronșică sau prin aer sau lichid în spațiul pleural, murmurul vezicular este slab sau absent. Atunci când transmiterea sunetelor este amplificată la nivelul unei zone de condensare pulmonară, *sunetele bronșice* care rezultă au o calitate mai tubulară și o fază expiratorie mai lungă. Transmiterea sunetelor poate fi evaluată și prin auscultarea sunetelor vorbite sau șoptite; când acestea se transmit printr-o zonă de condensare pulmonară este prezentă *bronhofonia*, respectiv *pectorilocvia*. Sunetul literei E este foarte asemănător cu cel al literei A, deși are o calitate mai nazală, fenomen cunoscut sub numele de *egofonie*.

Principalele sunete anormale care pot fi auzite cuprind cracmente (raluri), wheezing și ronhusuri. *Cracmentele* reprezintă sunetele care apar atunci când alveolele sau căile aeriene mici se închid sau se deschid în timpul respirației și se asociază deseori cu afectare pulmonară interstițială, microatelectazii sau cu umplerea alveolelor cu lichid. *Wheezing-ul*, care este în general mult mai proeminent în expir decât inspir, reflectă oscilația pereților căilor aeriene care apare atunci când există o limitare a fluxului aerian, ce poate fi produsă prin bronhospasm, edem sau colaps al căilor aeriene sau prin obstrucție intraluminală de către un neoplasm sau secreții. *Ronhusurile* sunt sunetele create atunci când există lichid liber în lumenul căilor aeriene; interacția vâscoasă dintre lichidul liber și aerul care se mișcă crează sunete cu vibrație joasă. Alte sunete anormale cuprind frecătura pleurală și stridorul. Sunetul scrâșnit al frecăturii pleurale exprimă prezența suprafețelor pleurale inflamate care se freacă una de cealaltă, deseori atât în inspir, cât și în expir. Stridorul, care apare în principal pe parcursul inspirului, reprezintă un flux de-a lungul unor căi aeriene superioare îngustate și este prezent la copiii cu crup.

Un rezumat al trăsăturilor fizice ale examinării pulmonare în tipurile comune de boli ale aparatului respirator este prezentat în tabelul 249-1.

Tabelul 249-1

Trăsături caracteristice ale examinării toracelui în situații clinice selecționate

Afecțiune	Percuție	Freamăt pectoral	Murmur vezicular	Transmisie vocală	Sunete anormale
Normal	Sonor	Normal	Normal (la nivelul bazelor pulmonare)	Normală	Absente
Condensare sau atelectazie (cu căi aeriene permeabile)	Mat	Crescut	Bronșic	Bronhofonie, pectoriloc-vie șoptită, egofonie	Cracmente
Condensare sau atelectazie (cu căi aeriene blocate)	Mat	Scăzut	Scăzut	Scăzută	Absente
Astm	Sonor	Normal	Prezent	Normală	Wheezing
Afecțiune pulmonară interstițială	Sonor	Normal	Prezent	Normală	Cracmente
Emfizem	Hipersonor	Scăzut	Scăzută	Scăzută	Absente sau wheezing
Pneumotorax	Hipersonor	Scăzut	Scăzută	Scăzută	Absente
Revărsat pleural	Mat	Scăzut	Scăzută*	Scăzută*	Absente sau frecătură pleurală

* Poate fi alterat prin colaps al plămânului subiacent, care va crește transmiterea sunetului.
SURSA: Adaptată după Weinberger

Un *examen fizic general* meticulos este esențial la pacienții cu afecțiuni ale aparatului respirator. Mărirea ganglionilor limfatici din regiunile cervicale și supraclaviculare trebuie să atragă atenția. Afectări ale statusului mental și chiar coma pot apare la pacienții cu retenție acută de dioxid de carbon și hipoxemie. Pete denunțătoare la nivelul vârfurilor degetelor indică fumătorii înrăiți de țigarete; abcese ale dinților și gingiilor pot să apară la pacienții cu pneumonie de aspirație și abces pulmonar.

Degetele de toboșar pot fi întâlnite în cancerul pulmonar, afecțiuni pulmonare interstițiale și infecții cronice la nivelul aparatului respirator, cum ar fi bronșiectazii, abces pulmonar și empiem. Degetele de toboșar pot fi observate și în afecțiuni congenitale cardiace asociate cu șunt dreapta-stânga și într-o varietate de afecțiuni cronice inflamatorii sau infecțioase, cum ar fi bolile inflamatorii intestinale și endocardita. Câteva boli sistemice, ca lupusul eritematos sistemic, sclerodermia și poliartrita reumatoidă, se pot asocia cu complicații pulmonare, deși manifestările lor clinice inițiale și trăsăturile fizice nu sunt legate în principal de plămâni. În schimb, alte boli care afectează în principal aparatul respirator, cum ar fi sarcoidoza, pot avea la examenul obiectiv trăsături nelegate de aparatul respirator, cuprinzând afectare oculară (uveita, granulom conjunctival) și cutanată (eritem nodos, granuloame cutanate).

RADIOGRAFIA TORACICĂ

Radiografia toracică reprezinta deseori evaluarea inițială a pacienților cu simptome respiratorii, dar poate evidenția precoce boala la pacienții fără simptome. Poate că cel mai comun exemplu al acestei din urmă situații îl reprezintă descoperirea unuia sau mai multor noduli sau mase tumorale pulmonare atunci când radiografia este realizată pentru un alt motiv decât evaluarea simptomelor respiratorii.

Anumite posibilități de diagnostic sunt deseori sugerate de aspectul radiografic. O opacitate localizată, implicând spațiile aeriene, este deseori descrisă ca având un caracter alveolar, interstițial sau nodular. În schimb, creșterea radiotransparenței poate fi localizată, sub formă de chist sau bulă, sau generalizată, așa cum apare în emfizem. Radiografia toracică este, de asemenea, utilă pentru detectarea afecțiunilor pleurale, în special dacă acestea se manifestă prin prezența de aer sau lichid în spațiul pleural. Un aspect anormal al hilului și/sau al mediastinului poate sugera o masă tumorală sau o mărire a nodulilor limfatici.

Un rezumat al principalelor diagnostice sugerate de aceste aspecte radiologice comune este prezentat în tabelul 249-2.

Evaluarea diagnostică suplimentară Informații suplimentare pentru clarificarea anomaliilor radiologice sunt deseori obținute prin intermediului tomografiei computerizate a toracelui (vezi capitolul 251). Această tehnică este mult mai sensibilă decât radiografia standard în detectarea anomaliilor subtile, putând sugera prezența diverselor afecțiuni pe baza caracterului acestora și fiind foarte utilă în evaluarea cantitativă a aspectelor radiologice specifice. Folosirea altor studii imagistice, incluzând rezonanța magnetică nucleară și scintigrafia, ultrasonografia și angiografia, sunt discutate în capitolul 251.

Afectarea funcției pulmonare ca rezultat al bolii aparatului respirator este evaluată obiectiv prin testele funcționale pulmonare, iar schimburile gazoase sunt evaluate prin măsurători ale gazelor sangvine arteriale sau prin oximetrie (capitolul 250). Făcând parte din cadrul testelor funcționale pulmonare, cuantificarea fluxului expirator forțat evaluează prezența afecțiunilor obstructive, care se observă în bolile ce afectează structura sau funcția căilor respiratorii, cum ar fi astmul sau boala pulmonară obstructivă cronică. Măsurarea volumelor pulmonare evaluează prezența afecțiunilor restrictive, observate în cadrul bolilor pulmonare parenchimatoase, afecțiunile pompei respiratorii și în cadrul proceselor ocupatoare de spațiu ale pleurei.

Bronhoscopia este utilă în anumite situații pentru vizualizarea anomaliilor căilor respiratorii și pentru obținerea unei varietăți de mostre atât de la nivelul căilor respiratorii, cât și de la nivelul parenchimului pulmonar (capitolul 251).

Tabelul 249-2

Caracteristici frecvente ale radiografiei toracice și principalele afecțiuni diagnostice asociate acestora

Nodul (<6 cm) sau masă tumorală (≥6 cm) solitară circumscrisă
- Neoplasm primitiv sau metastatic
- Infecție localizată (abces bacterian, infecții micobacteriene sau fungice)
- Granulomatoza Wegener (unul sau mai mulți noduli)
- Nodul reumatoid (unul sau mai mulți noduli)
- Malformație vasculară
- Chist bronhogen

Opacitate localizată (infiltrat)
- Pneumonie (infecție bacteriană, atipică, micobacteriană sau fungică)
- Neoplasm
- Pneumonie de iradiere
- Bronșiolita obliterantă cu pneumonie organizată
- Granulomatoza bronhocentrică
- Infarct pulmonar

Afectare interstițială difuză
- Fibroza pulmonară idiopatică
- Fibroza pulmonară din boala reumatismală sistemică
- Sarcoidoza
- Afectare pulmonară medicamentoasă
- Pneumoconioza
- Pneumonia de hipersensibilizare
- Infecție (cu *Pneumocystis* sau pneumonie virală)
- Granulom eozinofilic

Afectare alveolară difuză
- Edem pulmonar cardiogen
- Sindrom de insuficiență respiratorie acută
- Hemoragie alveolară difuză
- Infecție (cu *Pneumocystis*, pneumonie bacteriană sau virală)
- Sarcoidoză

Afectare nodulară difuză
- Neoplasm metastatic
- Răspândire hematogenă a infecției (bacteriană, micobacteriană, fungică)
- Pneumoconioza
- Granulom eozinofilic

COROBORAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE CU TESTELE ÎN SCOP DIAGNOSTIC

Pacienții cu simptome respiratorii, dar cu o radiografie toracică normală, au cel mai frecvent o afecțiune a căilor respiratorii, cum ar fi astmul sau boala pulmonară obstructivă cronică. Totuși, ultimul diagnostic se asociază în mod obișnuit cu anomalii radiologice, cum ar fi aplatizarea diafragmatică sau atenuarea desenului vascular. Alte afecțiuni ale aparatului respirator însoțite de radiografie toracică normală cuprind afecțiuni ale pompei respiratorii (atât ale peretelui toracic, cât și ale aparatului neuromuscular ce controlează peretele toracic) și uneori boli interstițiale pulmonare. Examinarea toracelui și testele funcționale pulmonare sunt în general utile în eliminarea acestor diagnostice. Bolile pulmonare obstructive asociate cu o radiografie toracică normală sau relativ normală sunt deseori caracterizate prin date ale examenului obiectiv și ale testelor funcționale pulmonare tipice pentru aceste situații. În mod similar, afecțiuni ale pompei respiratorii sau afecțiuni pulmonare interstițiale pot fi sugerate de caracteristicile examenului obiectiv sau de aspectul particular de boală restrictivă ce rezultă din testele funcționale pulmonare.

Atunci când simptomele respiratorii sunt acompaniate de anomalii radiologice, sunt prezente, de obicei, afecțiuni ale parenchimului pulmonar sau ale pleurei. Atât afecțiunile pulmonare difuze, cât și cele localizate se vizualizează bine pe

radiografie, iar atât aerul, cât și lichidul din spațiul pleural (pneumotorax, respectiv revărsat pleural) sunt, de obicei, detectate rapid pe radiografie.

Aspectele radiologice descoperite în absența simptomelor respiratorii indică deseori o afectare localizată a căilor aeriene sau a parenchimului pulmonar. Unul sau mai mulți noduli sau mase tumorale pot sugera un neoplasm intratoracic, dar pot, de asemenea, să reprezinte manifestarea unui proces infecțios acut sau cronic. Pacienții cu afectare pulmonară parenchimatoasă difuză prezentă pe radiografie pot să nu prezinte nici un simptom, cum este uneori cazul celor cu sarcoidoză pulmonară.

În abordarea pacienților cu boală pulmonară trebuie dată atenție faptului că există modificări substanțiale în incidența bolilor ce afectează aparatul respirator în ultimele trei decade în USA. Prevalența infecțiilor cronice, cum ar fi abcesele pulmonare și bronșiectaziile, a scăzut. Incidența tuberculozei a scăzut, până când două populații susceptibile, pacienții cu SIDA și imigranții din Asia de Sud Est, au determinat o recrudescență a acesteia. Pacienții cu broșită cronică și emfizem supraviețuiesc acum mult mai mult și reprezintă un procent în creștere în cadrul pacienților cu boli respiratorii cronice, la fel ca și pacienții cu afecțiuni pulmonare determinate de mediul înconjurător și de medicamente. Călătoriile moderne intercontinentale au crescut apariția în lumea occidentală a infestărilor parazitare ale plămânului. Scăderea imunității, care apare la pacienții cu SIDA, la diabetici și la cei tratați pentru diverse neoplazii, precum și la cei care primesc medicamente imunosupresive, a dus la o creștere a incidenței infecțiilor oportuniste ale plămânilor cu o varietate de microorganisme care erau rareori patogene în trecut.

BIBLIOGRAFIE

DeGowin R et al: *DeGowin & DeGowin's Diagnostic Examination*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1994

Ebi-Kryston KL: Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. J Clin Epidemiol 41:251, 1988

Godden DJ et al: Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. Am J Respir Crit Care Med 149:106, 1994

Weinberger SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

Welty C et al: The relationship of airways responsiveness to cold air, cigarette smoking, and atopy to respiratory symptoms and pulmonary function in adults. Am Rev Respir Dis 130:198, 1984

250

Steven E. Weinberger, Jeffrey M. Drazen

ALTERAREA FUNCȚIEI RESPIRATORII

Sistemul respirator include plămânii, sistemul nervos central (SNC), peretele toracic (cu mușchiul diafragm și mușchii intercostali) și circulația pulmonară. SNC controlează activitatea mușchilor peretelui toracic, care funcționează ca o pompă a aparatului respirator. Deoarece toate componentele aparatului respirator acționează sinergic pentru realizarea schimbului gazos, disfuncția unei singure componente sau alterarea relațiilor dintre diversele sale părți poate duce la alterări ale funcției globale. În acest capitol, luăm în considerație trei aspecte majore în disfuncționalitatea aparatului respirator: (1) disfuncții ale ventilației pulmonare, (2) disfuncții ale circulației pulmonare, (3) disfuncții ale schimbului gazos. Disfuncțiile controlului SNC asupra respirației sunt comentate în capitolul 263.

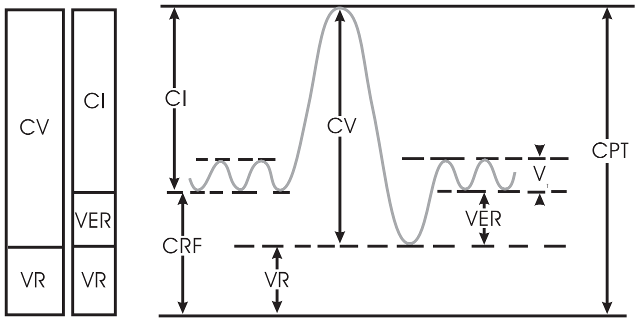


FIGURA 250-1 Volumele pulmonare reprezentate prin diagrame (*stânga*) și printr-o curbă spirografică (*dreapta*). CPT = capacitatea pulmonară totală; CV = capacitatea vitală; VR = volum rezidual; CI = capacitatea inspiratorie; VER = volumul expirator rezidual; CRF = capacitatea reziduală funcțională; V_T =volum tidal (volumul curent). (*După Weinberger*).

ALTERAREA FUNCȚIEI VENTILATORII

Ventilația este procesul prin care se realizează o umplere alveolară cu aer. Măsurarea funcției ventilatorii în cadrul diagnosticului de rutină constă în cuantificarea volumului de gaz din plămân în anumite circumstanțe și în determinarea vitezei de expulzie a acestuia din plămâni. Dintre măsurătorile volumelor pulmonare, două sunt mai frecvent folosite pentru diagnostic și anume: capacitatea pulmonară totală (CPT) și volumul rezidual (VR). Primul parametru se referă la cantitatea de gaz conținută în plămâni după o inspirație maximală, iar celălalt reprezintă volumul de gaz care rămâne în plămâni la sfârșitul unei expirații maximale. *Capacitatea vitală* (CV) este volumul expirat din plămâni în trecerea de la CPT la VR (figura 250-1).

Măsurătorile clinice obișnuite ale debitelor se obțin prin forțarea pacientului să expire până la VR, după o prealabilă inspirație forțată până la CPT. În mod obișnuit se fac 3 măsurători pentru înregistrarea relației volum-timp (spirograma), obținute în timpul unei astfel de manevre de expirație forțată: (1) volumul de gaz expirat în decursul primei secunde a expirației (volumul expirator maxim/secundă – VEMS) (2) volumul total expirat (capacitatea vitală forțată, CVF) și (3) debitul expirator mediu la jumătatea capacității vitale (debitul expirator forțat între 25% și 75% din capacitatea vitală sau $DEF_{25-75\%}$, denumit și debit maximal la mijlocul expirației sau DMMR) (figura 250-2).

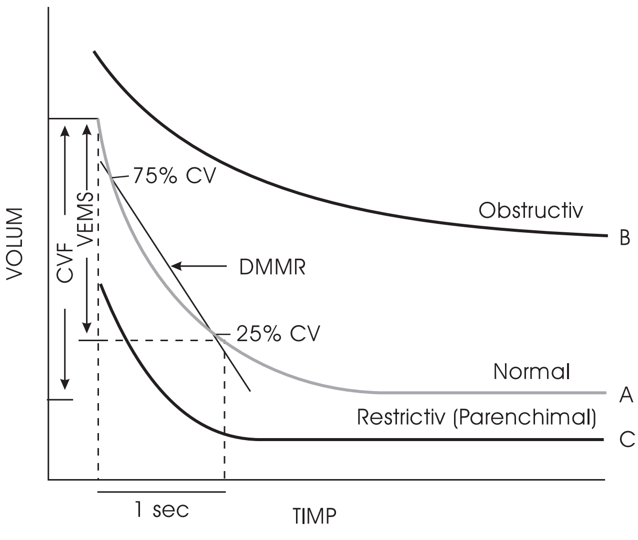


FIGURA 250-2 Curbele spirografice ale expirației forțate comparativ la un pacient normal (*A*), cu boală obstructivă (*B*) și cu boală restrictivă parenchimatoasă (*C*). Calculul CVF, VEMS și $DEF_{25-75\%}$ apare numai pe curba normală. Deoarece nu putem măsura spirometric volumul inițial, curbele sunt poziționate artificial, pentru a arăta volumul pulmonar inițial întâlnit în diferite situații.

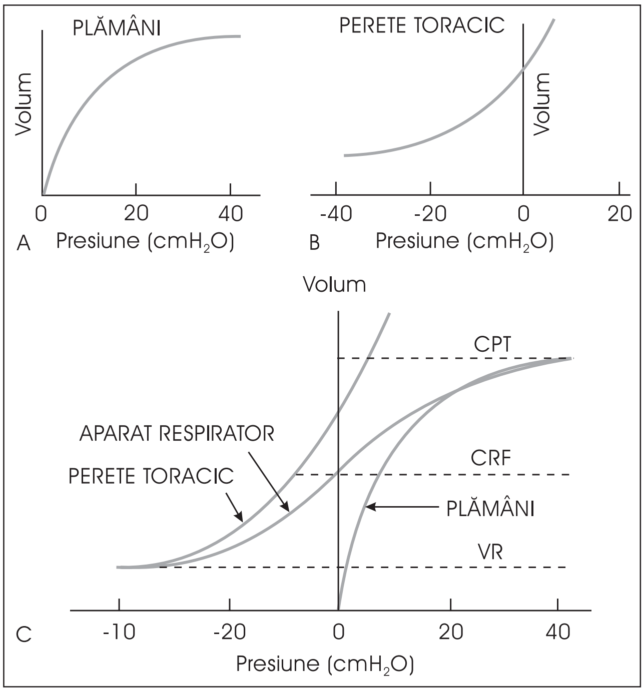


FIGURA 250-3 *A*. Curba presiune-volum a plămânilor. *B*. Curba presiune-volum a peretelui toracic. *C*.Curba presiune-volum a aparatului respirator împreună cu cele două curbe ale plămânului și peretelui toracic. VR = volumul rezidual; CRF = capacitatea reziduală funcțională; CPT = capacitatea pulmonară totală *(după Weinberger, cu permisiune)*

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE Plămânii sunt structuri elastice, ce conțin colagen și fibre elastice care permit expansiunea lor. Plămânii conțin aer, și, pentru a se destinde, este nevoie fie de o presiune pozitivă în interior (în căile respiratorii și spațiile alveolare), fie de o presiune negativă externă (în exteriorul plămânilor). Relația dintre volumul de gaz conținut în plămâni și presiunea de umplere (presiunea transpulmonară sau P_{TP}, definită ca diferența dintre presiunea internă și cea externă) este dată de curba presiune-volum pentru plămân (figura 250-3*A*).

Peretele toracic este, de asemenea, o structură elastică ce are proprietatea de a se destinde și de a se comprima, întocmai ca un arc. Legătura dintre volumul delimitat de cutia toracică și presiunea care îl destinde este dată de relația presiune-volum a peretelui toracic (figura 250-3*B*). Pentru a produce o variație de volum a cutiei toracice față de starea de repaus este necesară modificarea echilibrului dintre presiunile internă și externă.

Când la sfârșitul unei expirații normale, forța reculului elastic al plămânului, care tinde să îl golească, este egală și de sens contrar cu tensiunea elastică din peretele toracic, care tinde să o expansioneze, plămânul este parțial umplut cu aer, reprezentând capacitatea reziduală funcțională (CRF), definită ca volumul gazului din plămâni la sfârșitul unei expirații normale (figura 250-3*C*).

Pentru ca plămânii și peretele toracic să realizeze un volum, altul decât volumul de repaus (CRF), fie presiunea care acționează asupra lor trebuie modificată pasiv – de exemplu, de către un ventilator mecanic care asigură o presiune pozitivă în căile respiratorii și alveole –, fie mușchii respiratori trebuie să se opună activ tendinței plămânilor și peretelui toracic de a se reîntoarce la CRF. În timpul inspirației unui volum peste CRF, mușchii inspiratori se opun activ tendinței sistemului respirator de a scădea volumul înapoi la CRF. În timpul expirului activ al unui volum sub CRF, activitatea mușchilor expiratori trebuie să învingă tendința sistemului respirator de a crește volumul înapoi la CRF. La un volum corespunzător CPT, forței maxime dezvoltate de mușchii inspiratori pentru a destinde plămânii i se opune în principal reculul elastic al plămânului. Ca o consecință, determinanții majori ai CPT sunt: gradul de rigiditate al plămânului și forța mușchilor respiratori. Când plămânii devin mai rigizi – adică mai puțin complianți – CPT scade. Când plămânii devin mai elastici, de fapt mai complianți, CPT crește. Când forța mușchilor inspiratori scade semnificativ, aceștia nu se pot opune reculului elastic al plămânilor și CPT scade.

La un volum pulmonar egal cu volumul rezidual (VR), forța exercitată de mușchii expiratori pentru a scădea volumul este contrabalansată de reculul elastic către exterior al peretelui toracic, care devine rigid la volume pulmonare mici. Doi factori influențează volumul de gaz conținut în plămîni ca volum rezidual. Primul este capacitatea subiectului de a exercita un efort expirator prelungit, ce depinde de forța musculară și de capacitatea de a depăși stimulii senzoriali proveniți din peretele toracic. Al doilea este capacitatea plămânilor de a se goli până la un volum mic. În plămânul normal, pe măsură ce presiunea transpulmonară (P_{TP}) scade, volumul pulmonar scade. În plămânul cu disfuncție a căilor respiratorii, pe măsura scăderii P_{TP} , limitarea fluxului sau închiderea căilor respiratorii pot limita volumul de gaz expirat. În consecință, fie slăbirea musculaturii peretelui toracic, fie afectarea intrinsecă a căilor respiratorii poate duce la o creștere a VR măsurat.

Măsurarea dinamică a funcției respiratorii se face punând subiectul să inspire până la CPT și să expire apoi forțat până la VR. Dacă subiectul face o serie de astfel de manevre de expir, folosind un efort muscular din ce în ce mai mare, viteza fluxului de expir va crește, până când este atins un anumit grad de efort. Dincolo de acest nivel, un efort suplimentar nu va duce la o creștere a vitezei fluxului respirator, acest fenomen fiind cunoscut ca *independența de efort* a fluxului expirator forțat. Mecanismele fiziologice care determină viteza fluxului în faza independentă de efort a expirului forțat s-au dovedit a fi reculul elastic al plămânului, rezistența la flux a căilor respiratorii între zona alveolară și zona fizică de limitare a fluxului, precum și complianța căilor respiratorii la locul de limitare a debitului de aer. Procesele fizice care scad reculul elastic, cresc rezistența la flux, sau care cresc complianța căilor respiratorii scad debitul care poate fi atins la un anumit volum pulmonar dat. Dimpotrivă, procesele care cresc reculul elastic, scad rezistența și/sau rigiditatea căilor respiratorii cresc fluxul de aer care poate fi atins pentru un anumit volum dat.

MĂSURAREA FUNCȚIEI VENTILATORII Funcția ventilatorie se măsoară în condiții statice, pentru determinarea volumelor pulmonare, și în condiții dinamice, pentru determinarea fluxurilor de expir forțat. CV, VER– volumul expirator de rezervă și capacitatea inspiratorie (CI) (vezi figura 250-1) se măsoară punând pacientul să inspire și să expire cu un spirometru, un dispozitiv care poate măsura volumul inspirat sau expirat, trasând și dependența acestora de timp. Celelalte mărimi, precum VR, CRF și CPT, nu pot fi măsurate în acest mod, deoarece includ volumul de gaz prezent în plămâni chiar și după o expirație maximală. La măsurarea acestor volume se folosesc două tehnici curente: diluția cu heliu sau pletismografia corporală. Metoda diluției cu He constă în punerea subiectului să inspire și să expire dintr-un rezervor cu un volum cunoscut de gaz, ce conține o cantitate mică de heliu. Acesta este diluat de volumul de gaz preexistent în plămâni și nu se absoarbe în circulația pulmonară. Cunoscând volumul rezervorului și concentrația inițială și finală a heliului, se poate calcula volumul de aer conținut în plămâni. Cu această metodă, volumul de gaz înmagazinat în plămâni poate fi subestimat dacă există spații izolate (bule). În astfel de situații, volumele pulmonare pot fi măsurate mai exact cu ajutorul unui pletismograf corporal, reprezentat de o încăpere izolată în care pacientul, în poziție șezândă, respiră prin intermediul unui dispozitiv bucal închis etanș. Deoarece nu există debit de aer în interiorul sau în afara pletismografului, variația de presiune din interiorul toracelui în timpul respirației provoacă rarefierea și compresia gazului din plămâni și, simultan, compresia și rarefierea gazului în

interiorul pletismografului. Prin măsurarea variațiilor de presiune dintre pletismograf și dispozitivul bucal se poate calcula volumul de gaz prezent în torace cu ajutorul legii lui Boyle.

Volumele pulmonare și măsurătorile efectuate în timpul unei expirații forțate se interpretează comparând valorile găsite cu valorile corespunzătoare vârstei, înălțimii, sexului, rasei pacientului (vezi anexa A). Curbele de variație presiune-volum au fost construite pe baza datelor obținute de la un număr mare de indivizi normali, nefumători, fără vreo afecțiune pulmonară. Valorile predictibile la un individ se pot obține prin folosirea vârstei și înălțimii acestuia în ecuația adecvată; se folosesc ecuații diferite pentru sexul sau rasa pacientului. Deoarece se admit variații printre indivizii sănătoși, se apreciază că valorile cuprinse între 80% și 120% din cele teoretice sunt valori normale. Mai mult, procentele calculate sunt utilizate în determinarea stării de normalitate. În mod specific, valori ale măsurătorilor individuale scăzând sub 5 procente sunt considerate a fi sub normal.

Raportul normal VEMS/CVF este între 0,75 și 0,80 și scade într-o anumită măsură cu vârsta. Debitul expirator forțat ($DEF_{25-75\%}$) este apreciat deseori ca cea mai sensibilă măsurătoare în fazele timpurii ale obstrucției căilor respiratorii, în special a celor mici. Totuși, această măsurătoare trebuie interpretată cu atenție la pacienții cu plămâni anormali de mici (CPT mică, CV mică). În acest caz, este expirat un volum mai mic în cursul unei expirații forțate și $DEF_{25-75\%}$ poate apărea anormal în comparație cu valorile prezise corespunzătoare vârstei, înălțimii, rasei și sexului, deși el este normal relativ la mărimea plămânilor pacientului.

Se mai poate înregistra grafic dependența debitului expirator de volumele pulmonare (mai degrabă decât dependența debitului de timp), relația nemijlocită între acestea dând naștere unei *curbe debit-volum* caracteristice (figura 250-4). În plus, pe baza acestei curbe se pot calcula mărimile spirometrice menționate mai sus. În mod obișnuit, se pot înregistra și debitele din timpul unui efort inspirator maximal forțat, transformând curba debit-volum într-o *buclă debit-volum*. În cazul CPT, înainte de începerea expirului, debitul este 0; îndată ce a început expirația forțată, viteza atinge imediat o valoare maximă. Pe măsură ce expirația continuă și volumul pulmonar se apropie de VR, debitul scade progresiv într-o dependență de volum aproape liniară, la persoanele cu funcție pulmonară normală. În timpul inspirației maxime, de la VR la CPT, debitul este maxim la jumătatea inspirului, deci curba corespunzătoare unei inspirații are forma literei U sau formă de șa. Debitul obținut în cursul expirației maximale poate fi apreciat cantitativ, comparând valoarea acestuia la un anumit volum pulmonar cu valorile prezise, sau calitativ, analizând forma porțiunii descendente a curbei expiratorii.

Evaluarea forței mușchilor implicați în mișcările de expirație este o parte specială a examinării complete a pacienților cu disfuncție ventilatorie. Când un pacient expiră complet, până la VR, și încearcă apoi să inspire forțat printr-o cale respiratorie obstrucționată, presiunea generată se numește *presiune inspiratorie maximală* (PIM). Pe de altă parte, când pacientul inspiră până la CPT și apoi încearcă să expire forțat printr-o cale aeriană obturată, presiunea generată se numește *presiune expiratorie maximală* (PEM). Într-o situație clinică dată, aceste studii aduc informații utile asupra cauzei prezenței unor volume pulmonare anormale și asupra posibilității ca afectarea musculaturii respiratorii să fie cauza acestor anormalități.

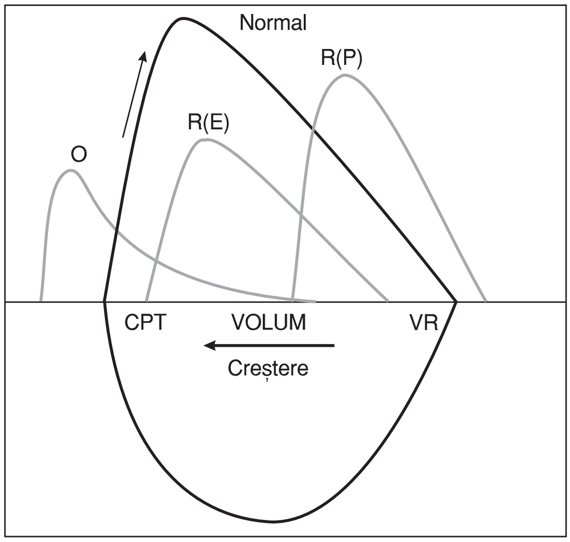


FIGURA 250-4 Curbele debit-volum în diferite situații: O = boală obstructivă; R(P) = boală restrictivă parenchimatoasă; R(E) = boală restrictivă extraparenchimatoasă, cu limitarea inspirului și a expirului. În toate situațiile este reprezentată expirația forțată; inspirația forțată este reprezentată numai pentru situația normală. CPT = capacitate pulmonară totală; VR = volum rezidual. Prin convenție, creșterea volumelor pulmonare se face de la dreapta la stânga, pe abscisă. Săgeata de-a lungul curbei normale indică direcția expirului de la CPT la VR.

TIPURI DE DISFUNCȚIE VENTILATORIE Cele două tipuri majore de disfuncție ventilatorie, stabilite pe baza măsurării volumelor statice și prin spirometrie, sunt tipul obstructiv și cel restrictiv. La *tipul obstructiv* predomină scăderea debitului expirator. În cazul bolii în sine, raportul VEMS/CVF este scăzut, la fel ca și $DEF_{25-75\%}$ (vezi figura 250-2 linia *B*). Curba corespunzătoare expirului din bucla debit-volum arată debitele scăzute corespunzătoare oricărui volum. Golirea neuniformă a căilor respiratorii se traduce prin bombarea (cu concavitatea în sus) a curbei corespunzătoare expirului (vezi figura 250-4). În fazele timpurii ale obstrucției care începe cu căile respiratorii mici, VEMS/CVF poate fi normal, singurele elemente patologice la un examen de rutină al funcției pulmonare fiind scăderea $DEF_{25-75\%}$ și o formă modificată a porțiunii terminale a curbei debit-volum din expirația forțată.

În boala *obstructivă*, CPT este normală sau crescută. La măsurarea cu heliu a volumelor pulmonare, valorile măsurate pot fi mai mici decât cele reale dacă heliul nu s-a distribuit în toate căile respiratorii și în toate regiunile plămânului. Volumul rezidual este crescut, din cauza sechestrării aerului în cursul respirației, iar raportul VR/CPT este mărit. Capacitatea vitală este frecvent scăzută în bolile obstructive, din cauza creșterilor importante ale VR, cu modificarea nesemnificativă a CPT.

Tipul restrictiv cuprinde două mari subgrupe, în funcție de localizarea patologiei–pulmonar parenchimatoasă sau extraparenchimatoasă. În formele extraparenchimatoase, disfuncția poate fi predominant inspiratorie sau combinată, inspiratorie și expiratorie (tabelul 250-1). Elementul caracteristic al

Tabelul 250-1

Alterarea funcției ventilatorii

	CPT	VR	CV	VEMS/CVF	PIM	PEM
Obstructivă	N spre ↑	↑	↓	↓*	N	N
Restrictivă						
Prin afectarea parenchimului pulmonar	↓	↓	↓	N spre ↑	N	N
Prin afectarea extraparenchimatoasă a inspirului	↓	N spre ↓	↓	N	↓/N†	N
Prin afectarea extraparenchimatoasă a inspirului + expirului	↓	↑	↓	Variabil	↓/N†	↓/N†

* Boala obstructivă ușoară (căi aeriene mici) poate avea $DEF_{25-75\%}$ cu VEMS/CVF normal.
† ↓ dacă este datorată slăbiciunii mușchilor respiratorii; N, dacă este datorită cutiei toracice rigide.
NOTĂ: N - normal; pentru alte prescurtări, vezi textul.

Tabelul 250-2

Tipuri de diagnostic pentru bolile respiratorii frecvente

Afecțiuni obstructive
Astm
Boală pulmonară obstructivă cronică (bronșită cronică, emfizem)
Bronșiectazie
Fibroză chistică
Bronșiolită
Afecțiuni restrictiv – parenchimatoase
Sarcoidoză
Fibroză pulmonară idiopatică
Pneumoconioză
Boală pulmonară interstițială cauzată de expunere la substanțe toxice sau radiații
Afecțiuni restrictiv – extraparenchimatoase
Neuromusculare
Pareză/paralizie diafragmatică
Miastenia gravis*
Sindrom Guillain-Barré*
Distrofie musculară*
Leziuni ale coloanei cervicale*
Ale cutiei toracice
Cifoscolioză
Obezitate
Spondilită anchilopoietică*

* Pot prezenta autolimitare a inspirului, cât și a expirului.

tipului restrictiv, în toate aceste forme, este reducerea volumelor pulmonare, în principal CPT și CV. În bolile parenchimatoase, VR este în general scăzut, iar debitele expiratorii maxime sunt conservate. De fapt, dacă VEMS este exprimat procentual din CVF, debitul este adeseori supranormal, crescut disproporțional față de mărimea plămânilor (vezi figura 250-2, curba *C*). Curba debit-volum pune în evidență grafic relația de disproporționalitate între debitele și volumele pulmonare [porțiunea expiratorie a curbei apare relativ înaltă (prin conservarea debitelor), dar îngustă (prin scăderea volumelor pulmonare)], așa cum se observă în figura 250-4.

La tipul extraparenchimatos, cu *disfuncție inspiratorie* dată fie de slăbiciunea musculaturii inspiratorii, fie de un perete toracic mai rigid, plămânul, normal de altfel, este supus destinderii sub acțiunea unei forțe inadecvate. Ca urmare, valorile CPT obținute sunt mult mai mici decât cele prezise, VR de obicei nu este semnificativ afectat, debitele expiratorii fiind conservate. În acest tip de restricție cauzată de mușchii inspiratori, PIM scade. În restricțiile extraparenchimatoase caracterizate prin *disfuncție inspiratorie și expiratorie*, capacitatea de a expira până la VR este și ea limitată, fie din cauza afectării mușchilor respiratori, fie din cauza deformării peretelui toracic, care este rigid la un volum mai mic decât CRF. În consecință, VR este de obicei crescut, spre deosebire de celelalte tipuri de restricție. Raportul VEMS/CVF este variabil și depinde de forța mușchilor respiratori. Dacă forța mușchilor expiratori este scăzută semnificativ, atunci PEM este și ea scăzută, capacitatea de a face o expirație rapidă fiind micșorată și raportul VEMS/CVF putând fi redus, în absența unei obstrucții. Dacă forța mușchilor expiratori este conservată, dar peretele toracic este anormal de rigid, la un volum mai mic de CRF, raportul VEMS/CVF este normal sau crescut.

CORELAȚII CLINICE În tabelul 250-1 sunt sintetizate tipurile de afectare a funcției ventilatorii, stabilite pe baza rezultatelor probelor ventilatorii. Una dintre rațiunile stabilirii diagnosticului pe baza funcției ventilatorii este de a realiza o clasificare funcțională. Această informație poate fi utilă în diagnostic, cum este subliniat în tabelul 250-2. Bolile pulmonare pot fi prezente și fără afectarea funcției ventilatorii, dar prezența unor elemente specifice de diagnostic ajută la formularea diagnosticului diferențial.

PERTURBĂRI ALE CIRCULAȚIEI PULMONARE

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE Vasele pulmonare primesc întregul debit al ventriculului drept, adică aproximativ 5 l/min de sânge pentru un adult normal, aflat în repaus. Vasele cu perete comparativ mai subțire din sistemul arterial pulmonar asigură o rezistență relativ mică la fluxul sanguin și sunt capabile să înmagazineze acest volum mare de sânge la presiuni de perfuzie mici în comparație cu cele din circulația sistemică. Presiunea normală medie din artera pulmonară (15 mmHg) este mult mai scăzută decât presiunea medie normală din aortă, care este de aproximativ 95 mmHg. Circulația sanguină regională în plămâni este supusă forțelor hidrostatice. La o persoană în ortostatism, presiunea arterială pulmonară este mai mică la apexul plămânilor și mai mare la baza lor. Ca urmare, în ortostatism, perfuzia pulmonară este cea mai redusă la vârful plămânilor și cu valorile cele mai mari la bazele acestora. Când crește debitul cardiac, așa cum se întâmplă în timpul exercițiilor fizice, sistemul vascular pulmonar este capabil să antreneze vase neperfuzate sau să deschidă vase slab perfuzate anterior, astfel răspunzând la creșterea fluxului cu o scădere a rezistenței vasculare pulmonare. În consecință, creșterea presiunii medii în artera pulmonară este mică, chiar dacă debitul cardiac crește de 3 până la 4 ori.

METODE DE MĂSURARE Evaluarea funcției circulatorii a patului vascular pulmonar depinde de măsurarea presiunilor în vasele pulmonare și a debitului cardiac. În clinică, aceste determinări se fac de obicei în secțiile de terapie intensivă, care pot realiza o monitorizare invazivă, și în laboratoarele de cateterism cardiac. Cu ajutorul cateteruluir Swan-Ganz introdus în artera pulmonară se pot măsura direct presiunea în artera pulmonară și presiunea în capilarul pulmonar, iar debitul cardiac poate fi măsurat prin metoda termodiluției. Rezistența vasculară pulmonară se poate calcula conform ecuației:

$$RVP = 80(PAP - PCP)/DC$$

unde RVP = rezistența vasculară pulmonară (dyn • s/cm^5), PAP = presiunea medie în artera pulmonară (mmHg), PCP = presiunea în capilarul pulmonar (mmHg), DC = debitul cardiac (l/min).

Valoarea normală pentru rezistența vasculară pulmonară variază între 50 și 150 dynxs/cm^5.

MECANISMELE DISFUNCȚIEI (vezi și capitolul 260) Rezistența vasculară pulmonară poate crește prin mai multe mecanisme. Vasoconstricția arterială și arteriolară pulmonară este un răspuns direct la hipoxia alveolară. De asemenea, rezistența vasculară pulmonară crește atunci când trombii intraluminali sau când proliferarea celulelor musculare netede din peretele vasului produc scăderea secțiunii transversale a lumenului vascular. Dacă vasele mici pulmonare sunt alterate fie prin fibroză, fie prin distrugerea pereților alveolari, aria totală a patului alveolar pulmonar scade și rezistența vasculară pulmonară crește. Când rezistența vasculară pulmonară este mărită, fie presiunea în artera pulmonară crește, pentru a menține debitul cardiac normal, fie debitul cardiac scade, dacă presiunea arterială pulmonară nu poate crește.

CORELAȚII CLINICE Alterările funcției vaselor pulmonare ca urmare a unei afecțiuni cardiace primitive ce constă fie în boală cardiacă congenitală, fie în afecțiuni care cresc presiunea în atriul stâng, cum ar fi stenoza mitrală, nu fac obiectul acestui capitol și sunt tratate în capitolul 235 și respectiv 237. Dimpotrivă, accentul se va pune pe modul în care funcția circulației pulmonare este afectată de boli care interesează aparatul respirator, inclusiv vasele pulmonare.

Toate bolile aparatului respirator care determină hipoxemie sunt potențial capabile să provoace creșterea rezistențelor vasculare

pulmonare, hipoxia alveolară fiind un stimul deosebit de puternic pentru vasoconstricția pulmonară. Cu cât stimulul hipoxic este mai intens și mai de durată, cu atât sunt mai probabile creșterea semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În practică, pacienții cu hipoxemie dată de bolile cronice pulmonare obstructive sau interstițiale, de afecțiuni ale peretelui toracic ori de sindromul hipoventilație-apnee în somn la obezi sunt predispuși să dezvolte hipertensiune pulmonară. Șansa de a face hipertensiune pulmonară crește la pacienții care asociază modificări structurale ale vaselor pulmonare, secundare unei afecțiuni coexistente.

În bolile care interesează nemijlocit vasele pulmonare, scăderea secțiunii patului vascular pulmonar este principala modificare ce duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare, iar hipoxemia joacă în aceste situații un rol mai puțin important. În cazul emboliilor pulmonare recurente, părți ale sistemului arterial pulmonar sunt ocluzionate de trombi proveniți din venele sistemice. În cazul hipertensiunii pulmonare primitive (capitolul 260) sau în cazul interesării vaselor pulmonare din sclerodermie, arterele mici și arteriolele pulmonare sunt cele afectate de un proces de obliterare generalizat, care le îngustează progresiv și le ocluzionează. Acest fapt produce creșterea rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltă deseori hipertensiunea pulmonară semnificativă.

ALTERĂRI ALE SCHIMBURILOR GAZOASE

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE Funcțiile principale ale aparatului respirator constau în îndepărtarea CO_2 din sângele care intră în circulația pulmonară și în furnizarea de O_2 sângelui care părăsește circulația pulmonară. Pentru ca aceste două funcții să se desfășoare normal, trebuie să existe o cantitate adecvată de aer proaspăt în alveole, care să elibereze O_2 și să preia CO_2 (ventilație), o circulație corespunzătoare a sângelui prin vasele pulmonare (perfuzie), o mișcare adecvată a gazelor între alveolele și capilarele pulmonare (difuziune) și un contact bun între gazul alveolar și capilarele din circulația pulmonară (concordanța ventilație-perfuzie).

Un individ normal aflat în repaus inspiră de aproximativ 12 până la 16 ori pe minut, cu un volum curent de aproximativ 500 ml aer la fiecare respirație. O fracție (de cca 30%) din aerul proaspăt inspirat la fiecare respirație nu ajunge în alveole, rămânând în căile respiratorii. Această componentă a fiecărei respirații, care nu furnizează aer pentru schimburile alveolare, este denumită *componenta spațiului mort anatomic*. Celelalte 70 de procente ajung și se amestecă rapid cu aerul prezent în zona alveolară și participă la schimbul gazos. În acest exemplu, ventilația totală pe minut este de aproximativ 7 l, și anume 2 l de ventilație a spațiului mort și 5 l de ventilație alveolară. În diverse boli, unele alveole sunt ventilate, dar nu sunt perfuzate, ceea ce adaugă la ventilația dedicată spațiului mort anatomic un surplus de ventilație care nu participă la schimburile gazoase. Dacă ventilația spațiului mort este crescută, iar ventilația totală pe minut este neschimbată, atunci ventilația alveolară scade corespunzător.

Schimbul de gaze depinde mai mult de ventilația alveolară decât de ventilația totală pe minut, așa după cum se poate observa mai jos. Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial (Pa_{CO_2}) este direct proporțională cu cantitatea de CO_2 produsă pe minut ($\dot{V}_{CO_2}$) și invers proporțională cu ventilația alveolară ($\dot{V}_A$), conform relației:

$$Pa_{CO_2} = 0{,}863 \times \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_A$$

unde: $\dot{V}_{CO_2}$ este exprimat în ml/min, $\dot{V}_A$ este exprimat în l/min și Pa_{CO_2} este exprimat în mmHg. Pentru un $\dot{V}_{CO_2}$ constant, atunci când crește ventilația alveolară, Pa_{CO_2} scade, iar când ventilația alveolară scade, Pa_{CO_2} crește. Menținerea unui nivel constant de O_2 în alveole (și deci și în sângele arterial) depinde și de ventilația alveolară, care restabilește cantitatea de O_2 alveolar. Acest principiu va fi exemplificat mai departe, cu ajutorul ecuației gazului alveolar.

Difuziunea O_2 și CO_2 Atât O_2, cât și CO_2 difuzează cu ușurință de-a lungul gradienților de concentrație proprii prin peretele alveolar și epiteliul capilarului pulmonar. În condiții normale, acest proces este rapid, iar echilibrul pentru amândouă gazele este atins la sfârșitul primei treimi din timpul necesar eritrocitelor pentru a tranzita capilarul pulmonar. Chiar și în anumite boli în care difuziunea gazelor este afectată, este puțin probabil ca afectarea să fie atât de severă încât să nu se atingă echilibrul O_2 și CO_2. Ca urmare, alterarea difuziunii rareori determină hipoxemie în condiții de repaus. Dacă timpul de trecere al eritrocitelor prin circulația pulmonară este scurtat, ca în timpul efortului fizic, și difuziunea este alterată, atunci limitarea difuziunii poate contribui la apariția hipoxemiei. Astfel, efortul fizic poate pune în evidență modificări semnificative fiziologice date de o difuziune alterată. Deși limitarea difuziunii rareori contribuie la apariția manifestărilor de hipoxemie în condiții de repaus, determinarea prin mijloace clinice *a capacității de difuziune* (vezi mai jos) este o determinare utilă a integrității membranei alveolocapilare.

Concordanța ventilație-perfuzie Schimbul gazos depinde, în afară de valorile absolute ale ventilației, perfuziei și difuziunii, și de concordanța dintre ventilație și perfuzie. Valorile raportului dintre ventilație și perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) pe unitatea alveolo-capilară variază de la zero, când ventilația este total absentă și zona se comportă ca un șunt, până la infinit, când perfuzia este zero și zona se comportă ca un spațiu mort. P_{O_2} și P_{CO_2} în sângele care părăsește fiecare unitate alveolo-capilară depinde de presiunea gazului (din sânge și aer) ce intră în unitate și de raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ al respectivei unități. La o extremă se află unitatea alveolo-capilară care are raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ egal cu zero și se comportă ca un șunt, și astfel fluidul care părăsește unitatea are compoziția sângelui venos amestecat care intră în capilarele pulmonare, de exemplu $P\overline{v}_{O_2} \approx 40$ mmHg și $P\overline{v}_{CO_2} \approx 46$ mmHg. La cealaltă extremă, se află unitatea alveolo-capilară care are un raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare, ea comportându-se ca un spațiu mort și volumul mic de sânge care părăsește unitatea are presiuni parțiale ale O_2 și CO_2 de $P_{O_2} \approx 150$ mmHg și respectiv $P_{CO_2} \approx 0$ mmHg, în timp ce aerul expirat (aerul obișnuit din cameră) se apropie de compoziția gazului inspirat.

În situația ideală, toate unitățile alveolo-capilare au aceeași concordanță între ventilație și perfuzie, cu un raport $\dot{V}/\dot{Q}$ egal cu 1 (când fiecare se exprimă în l/min). Totuși, chiar și la individul normal există un grad de neconcordanță $\dot{V}/\dot{Q}$, din cauza gradientului de flux sanguin existent între vârful și baza plămânului. Mai mult, există un gradient similar între ventilația de la vârf și cea de la bază, dar gradientul ventilației este mai puțin important decât cel al perfuziei. Ca o consecință, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este mai mare în zonele apicale decât în cele bazale ale plămânului. De aceea, sângele provenit din vârfurile pulmonare are un conținut mai bogat în O_2 și mai sărac în CO_2 decât sângele provenit de la baze. Presiunea netă P_{O_2} și Pco_2 din sângele amestecat, ce provine din toate ariile pulmonare, este o medie ponderată a fluxului din fiecare componentă individuală, care ține cont de cantitatea relativă de sânge ce provine de la fiecare unitate și de *conținutul* în O_2 și CO_2 al sângelui de la fiecare unitate. Dată fiind forma sigmoidă a curbei de disociere a oxihemoglobinei (figura 107-1), este importantă deosebirea dintre presiunea parțială și conținutul în O_2 ale sângelui. Hemoglobina este aproape în întregime saturată la o presiune parțială a O_2 de 60 mmHg, iar o cantitate mică de O_2 peste această limită mai poate fi legată numai cu creșterea substanțială a P_{O_2} peste 60 mmHg. Pe de altă parte, desaturarea masivă de O_2 a hemoglobinei se produce când P_{O_2} scade sub 60 mmHg pe panta descendentă abruptă a curbei de disociere. Ca rezultat, sângele provenit din zonele apicale,

cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare și cu P_{O_2} mare, dar cu o mică creștere a conținutului în oxigen, nu poate compensa sângele provenit din regiuni cu un raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mic, cu P_{O_2} mică și cu un conținut în oxigen scăzut. Deși neconcordanța $\dot{V}/\dot{Q}$ poate influența P_{CO_2}, acest efect este mai puțin evident și este deseori depășit prin creșterea ventilației pe minut.

MĂSURAREA SCHIMBULUI GAZOS **Gazele sângelui arterial** Mărimile cele mai folosite pentru măsurarea schimburilor gazoase sunt presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 din sângele arterial, respectiv Pa_{O_2} și Pa_{CO_2}. Aceste presiuni nu măsoară direct cantitatea de O_2 și CO_2 din sânge, ci mai degrabă presiunea motrice a gazelor în sânge. Cantitatea din fiecare din aceste gaze în sânge depinde de solubilitatea gazului în plasmă și de capacitatea fiecărui component al sângelui de a reacționa sau de a lega gazul respectiv. Deoarece hemoglobina poate lega cantități mari de oxigen, hemoglobina oxigenată este principala formă de transport a oxigenului în sânge. Deci, conținutul în O_2 al sângelui depinde atât de concentrația hemoglobinei, cât și de presiunea parțială a oxigenului, Pa_{O_2}. Pa_{O_2} determină în ce procent hemoglobina este saturată cu O_2, pe baza poziției pe curba de disociere a oxihemoglobinei. Conținutul în oxigen al sângelui normal (la 37°C și pH = 7,4) se determină adăugând cantitatea de oxigen dizolvată în plasmă la cea legată de hemoglobină, conform ecuației:

$$\text{Conținutul în } O_2 = 1{,}34 \times [\text{Hb}] \times \text{saturație} + 0{,}0031 \times P_{O_2}$$

deoarece fiecare gram de hemoglobină poate lega 1,34 ml O_2 la saturația maximă, iar cantitatea de O_2 care poate fi dizolvată de plasmă este proporțională cu P_{O_2}, respectiv 0,0031 ml O_2 dizolvați per decilitru de sânge la o P_{O_2} de 1mmHg. În sângele arterial, cantitatea de O_2 transportată în forma dizolvată în plasmă (aproximativ 0,3 ml O_2 per decilitru de sânge) este neînsemnată în comparație cu cantitatea legată de hemoglobină (aproximativ 20 ml O_2 per decilitru de sânge).

În cele mai multe situații, P_{O_2} este mărimea folosită pentru determinarea gradului de oxigenare al sângelui arterial. Măsurarea directă a saturației în oxigen în sângele arterial, prin oximetrie, este importantă în anumite circumstanțe clinice. De exemplu, în cazul pacienților expuși la monoxid de carbon, acesta îndepărtează O_2 de pe hemoglobină, făcând ca o porțiune de hemoglobină să nu poată lega O_2. În această situație, saturația în monoxid de carbon este ridicată, iar saturația în O_2 este redusă, chiar și la o presiune normală de legare a O_2. Măsurarea saturației în O_2 pentru a determina conținutul în O_2 este importantă atunci când se recoltează sânge venos amestecat printr-un cateter introdus în artera pulmonară pentru a determina, prin tehnica lui Fick, debitul cardiac. În sângele venos amestecat, valoarea normală a P_{O_2} este de 40 mmHg, dar variații foarte mici ale P_{O_2} pot reflecta variații mari ale saturației cu O_2.

Calcularea diferenței alveolară-arterială a O_2 ($P_{A_{O_2}}$-Pa_{O_2}), denumită și *gradientul O_2 alveolo-arterial* (sau gradientul A – a), este o metodă utilă pentru evaluarea gradientului de oxigenare. Acest calcul ține seama de faptul că presiunea alveolară, deci și cea arterială a oxigenului (P_{O_2}), se schimbă odată cu modificarea ventilației alveolare, reflectată de presiunea arterială a CO_2 (P_{CO_2}). Când un pacient hiperventilează și are o P_{CO_2} scăzută în sângele arterial și în gazul alveolar, P_{O_2} alveolară și arterială va crește; dimpotrivă, hipoventilația și P_{CO_2} crescute sunt însoțite de scăderea P_{O_2} alveolară și arterială. Aceste variații ale P_{O_2} arterială sunt independente de anomaliile în transferul O_2 la nivelul membranei alveolo-capilare și reflectă numai dependența P_{O_2} alveolară de ventilația alveolară.

Pentru a determina diferența alveolo-arterială în oxigen trebuie calculată mai întâi P_{O_2} alveolară ($P_{A_{O_2}}$). Cea mai folosită ecuație în acest scop este o formă simplificată a ecuației gazului alveolar:

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}} \times (P_B - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

unde: $F_{I_{O_2}}$ = concentrația fracțională în O_2 a aerului inspirat (≈ 0,21 în aerul camerei); P_B = presiunea atmosferică (aprox. 760 mmHg la nivelul mării); P_{H_2O} = presiunea vaporilor de apă (47 mmHg când aerul este saturat complet la 37^{0}C); R = coeficientul respirator (raportul dintre producerea de CO_2 și consumul de O_2, de obicei egal cu 0,8). Înlocuind în ecuația precedentă valorile pentru un pacient care respiră aer la nivelul mării, avem:

$$P_{A_{O_2}} = 150 - 1{,}25 \times Pa_{CO_2}$$

Diferența în O_2 dintre alveole și artere se poate determina scăzând Pa_{O_2} măsurată din valoarea calculată a $P_{A_{O_2}}$. La o persoană tânără, sănătoasă, care respiră aerul camerei, $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ este în mod normal mai mică de 15 mmHg; această valoare crește cu vârsta și poate fi chiar 30 mmHg la pacienții în vârstă.

Gradul eliminării CO_2 se apreciază prin presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial (Pa_{CO_2}). O înțelegere mai bună a mecanismelor de realizare a unor valori crescute timp îndelungat ale Pa_{CO_2} necesită măsurarea pH-ului și/sau a bicarbonatului (HCO_3^-), datorită interdependenței dintre P_{CO_2} și echilibrul acido-bazic al pacientului (vezi capitolul 50).

Puls-oximetria Deoarece măsurarea Pa_{O_2} necesită puncție arterială și oferă date mai degrabă intermitente decât continue despre oxigenarea pacientului, ea nu este metoda ideală pentru monitorizarea pacientului instabil. În ultimii ani, puls-oximetria a devenit accesibilă în multe situații clinice, ca metodă alternativă de evaluare a oxigenării. Oximetrul măsoară saturația în oxigen (și nu Pa_{O_2}) cu ajutorul unei sonde prinse ca un clește pe degetul pacientului. Dispozitivul măsoară absorbția pe 2 lungimi de undă a luminii de către hemoglobină în sângele pulsatil arterial din teritoriul cutanat. Din cauza absorbției diferite pe cele 2 lungimi de undă de către hemoglobina oxigenată și neoxigenată, procentul de hemoglobină saturată cu O_2, respectiv Sa_{O_2}, poate fi calculat și afișat instantaneu.

Deși puls-oximetrul a reprezentat un avantaj major la monitorizarea continuă, neinvazivă, a oxigenării, există totuși câteva posibile probleme care trebuie avute în vedere la utilizarea acestui dispozitiv. În primul rând, clinicianul trebuie să cunoască relația dintre saturația în oxigen și presiunea acestuia, așa cum este reprezentată de curba de disociere a oxihemoglobinei (figura 107-1). Deoarece curba devine aproape orizontală la presiuni arteriale ale oxigenului de peste 60 mmHg (corespunzătoare unei Sa_{O_2} = 90%), oximetrul are o sensibilitate relativ scăzută la schimbările Pa_{O_2} peste această valoare. Mai mult, poziția pe curbă, și deci relația specifică dintre Pa_{O_2} și Sa_{O_2}, se poate schimba în funcție de anumiți factori, cum ar fi temperatura, pH și concentrația eritrocitară a 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerat). În al doilea rând, când perfuzia cutanată este redusă, în situațiile de debit cardiac scăzut sau după folosirea vasoconstrictoarelor, semnalul de la oximetru poate fi mai puțin exact sau chiar neevidențiabil. În al treilea rând, alte forme de hemoglobină, precum carboxihemoglobina și methemoglobina, nu pot fi individualizate când se folosesc numai 2 lungimi de undă. Valorile exprimate ale Sa_{O_2} de către puls-oximetru nu sunt exacte când există cantități însemnate din aceste forme de hemoglobină. Dimpotrivă, dispozitivul denumit CO-oximetru, care măsoară saturația în oxigen pe eșantioane de sânge arterial și care folosește cel puțin 4 lungimi de undă, poate deosebi oxihemoglobina, hemoglobina redusă, carboxihemoglobina și methemoglobina. În sfârșit, clinicianul trebuie să aibă permanent în minte că semnalul cel mai frecvent, și anume $Sa_{CO_2} \geq 90\%$, nu indică nimic despre eliminarea CO_2 și de aceea nu asigură o P_{CO_2} clinic acceptabilă.

Capacitatea de difuziune Capacitatea gazelor de a străbate membrana alveolo-capilară se apreciază în mod obișnuit prin capacitatea pulmonară de difuziune pentru monoxidul de carbon ($D_{P_{CO}}$). În acest test, se inhalează o cantitate mică de monoxid de carbon (0,3%), de obicei printr-o singură respirație, oprită

apoi pentru 10 sec. Monoxidul de carbon este dizolvat în gazul deja existent în alveole și este preluat de hemoglobină, pe măsură ce eritrocitele străbat sistemul capilar pulmonar. Se măsoară concentrația monoxidului de carbon în aerul expirat și se calculează Dpco drept cantitatea de monoxid de carbon absorbită pe minut și pe mmHg de gradient de presiune din alveole în capilarele pulmonare. Valoarea determinată pentru Dpco depinde de suprafața alveolo-capilară disponibilă pentru schimburile gazoase, precum și de volumul de sânge din capilarele pulmonare. Mai mult, valoarea depinde și de grosimea membranei alveolo-capilare, de gradul dereglării raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ și de nivelul hemoglobinei pacientului. Din cauza dependenței Dpco de valoarea hemoglobinei, valoarea măsurată pentru Dpco este supusă frecvent unei corecții care să țină seama de nivelul hemoglobinei. Valoarea Dpco corectată poate fi apoi comparată cu o valoare prezisă, stabilită fie pe baza vârstei, înălțimii și a sexului, fie pe baza volumului alveolar (V_A) la care a fost făcută măsurătoarea. În plus, Dpco poate fi împărțit la V_A și valoarea obținută, Dpco/V_A, poate fi comparată cu valoarea prezisă.

Abordarea pacientului

Gazele din sângele arterial Hipoxemia este o manifestare obișnuită într-o gamă largă de boli ce afectează plămânii sau alte componente ale aparatului respirator. Din punct de vedere clinic, hipoxemia este caracterizată în funcție de mecanismul care a provocat-o. Cele patru mecanisme de bază ale hipoxemiei sunt: (1) scăderea P_{O_2} inspirat, (2) hipoventilația, (3) șuntul și (4) dereglarea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. Hipoxemia datorată alterării difuziunii apare numai în situații clinice aparte și nu este inclusă în mod obișnuit în categoria hipoxemiilor. Determinarea mecanismului care stă la baza hipoxemiei depinde de măsurarea Pa_{CO_2}, de calcularea P_{AO_2} - Pa_{O_2} și de răspunsul la suplimentarea cu O_2. În figura 250-5 este reprezentat sumar modul de abordare a pacientului hipoxemic.

Scăderea P_{O_2} inspirat și hipoventilația provoacă amândouă hipoxemie, prin scăderea P_{AO_2} și deci a Pa_{O_2}. În fiecare caz, schimbul gazos la nivel alveolo-capilar decurge normal, iar diferența $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$ nu este crescută. Hipoxemia datorată scăderii P_{O_2} inspirat poate fi diagnosticată în contextul clinic. P_{O_2} inspirat poate fi scăzută fie atunci când pacientul se află la altitudine ridicată, unde presiunea barometrică este scăzută, fie, mai puțin frecvent, atunci când pacientul respiră un aer amestecat în care conținutul de O_2 este sub 21%. Elementul caracteristic al hipoventilației ca și cauză de hipoxemie este creșterea Pa_{CO_2}. Aceasta se asociază cu o creștere a P_{ACO_2} și cu scăderea P_{AO_2}. Când hipoxemia este dată numai de P_{O_2} inspirată mică sau de o hipoventilație alveolară, $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$ este normală. Dacă $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$ și Pa_{CO_2} sunt crescute, atunci un alt mecanism, precum dereglarea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ sau șuntul, contribuie la hipoxemie.

Șuntul este o cauză de hipoxemie atunci când sângele desaturat ocolește efectiv procesul de oxigenare de la nivelul alveolo-capilar. Acest fenomen apare fie printr-o anomalie structurală care nu permite sângelui desaturat să ajungă la locul normal în care au loc schimburile gazoase, fie prin lipsa de ventilație a alveolelor perfuzate. Șuntul se asociază cu creșterea $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$. Când șuntul este un factor esențial care contribuie la hipoxemie, Pao_2 scăzută este relativ refractară la suplimentarea aportului de O_2.

În sfârșit, cea mai importantă categorie de hipoxemie se datorează dereglării raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. În această situație, regiunile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic contribuie cu sânge cu P_{O_2} scăzută și un conținut de O_2 scăzut. Prin comparație, regiunile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ ridicat aduc sânge cu P_{O_2} mare. Totuși, deoarece sângele este deja saturat, aproape la maximum, la o presiune normală a P_{O_2}, creșterea presiunii P_{O_2} până la o valoare mai ridicată nu aduce o creștere semnificativă a saturației sau a conținutului în oxigen și de aceea nu poate compensa saturația și conținutul în O_2 scăzute din sângele prezent din zonele cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut. Când dereglarea $\dot{V}/\dot{Q}$ este cauza principală de hipoxemie, $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$ este crescută și P_{CO_2} este în general normală. Suplimentul de O_2 corectează hipoxemia prin creșterea P_{O_2} în sângele provenit din zonele cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut; acest răspuns diferențiază hipoxemia datorată dereglării $\dot{V}/\dot{Q}$ de cea datorată unui șunt autentic.

Mecanismul esențial care stă la baza tuturor cazurilor de hipercapnie este reprezentat de ventilația alveolară insuficientă față de cantitatea de CO_2 produsă. Astfel, se poate caracteriza în continuare retenția de CO_2, pe baza analizei amănunțite a

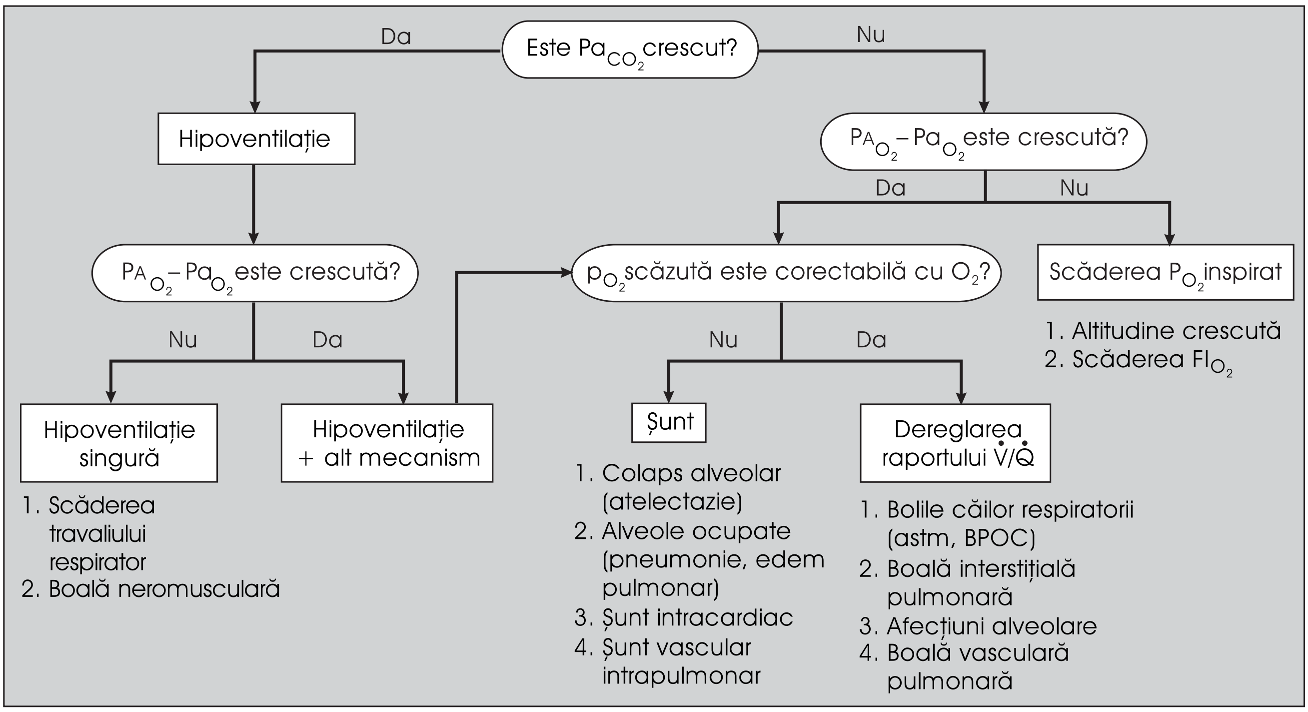


FIGURA 250-5 Diagrama modului de diagnosticare a pacientului cu hipoxemie (Pa_{CO_2}<80 mmHg). $P_{AO_2} - Pa_{O_2}$ este de obicei < 15 mmHg la subiecții cu vârsta ≤ 30 ani și crește cu ~ 3 mmHg la fiecare 10 ani după vârsta de 30 ani.

tuturor factorilor potențiali. Printre aceștia se numără: (1) producția crescută de CO_2, (2) scăderea travaliului ventilator, (3) disfuncții ale pompei respiratorii sau creșterea rezistenței căilor respiratorii, fapt ce face dificilă menținerea unei ventilații adecvate („nu poate respira“) și (4) ineficiența schimbului respirator (spațiu mort crescut sau $\dot{V}/\dot{Q}$ dereglat), ceea ce necesită o creștere corespunzătoare a ventilației pe minut. În practică, cel puțin unul din aceste mecanisme este responsabil de hipercapnie, deoarece creșterea ventilației poate compensa producția crescută de CO_2 și ineficiența schimbului gazos.

Capacitatea de difuziune Deși alterarea mecanismelor difuziunii este rar responsabilă de hipoxemie, măsurarea clinică a capacității de difuziune se folosește frecvent pentru evaluarea integrității funcționale a membranei alveolo-capilare care include patul capilar pulmonar. Bolile care interesează numai căile respiratorii, în general, nu scad $D_{P_{CO}}$, în timp ce bolile ce afectează pereții alveolari sau patul capilar pulmonar influențează $D_{P_{CO}}$. Deși $D_{P_{CO}}$ este o probă utilă pentru depistarea unei afecțiuni a patului alveolo-capilar, o valoare anormală pentru $D_{P_{CO}}$ nu înseamnă neapărat că limitarea difuziunii este responsabilă de hipoxemia întâlnită la pacientul în cauză.

CORELAȚII CLINICE Se pot face corelații clinice utile cu mecanismele care stau la baza hipoxemiei (figura 250-5). O P_{O_2} inspirată redusă poate contribui la hipoxemie atât la altitudine crescută, cât și atunci când concentrația de O_2 inspirat este mai mică de 21%. Cea de-a doua problemă apare atunci când unui pacient care primește anestezie sau suport ventilator i se administrează din neglijență un amestec gazos conținând sub 21% O_2 sau când O_2 este consumat din aerul ambiental, așa cum se întâmplă la inhalarea fumului de la un incendiu. Creșterea P_{CO_2} în sângele arterial este primul semn că hipoventilația este cauza hipoxemiei. Corelațiile clinice cu hipoventilația sunt discutate în capitolul 263.

Șuntul, ca și cauză de hipoxemie, poate reflecta transferul sângelui din jumătatea dreaptă în cea stângă a inimii, fără a trece prin circulația pulmonară, așa cum se întâmplă în șunturile intracardiace. Acest fenomen este foarte obișnuit în bolile congenitale cardiace cianogene, când un defect septal interatrial sau interventricular se asociază cu o hipertensiune pulmonară, astfel încât sensul șuntului este dreapta-stânga, în loc de stânga-dreapta. Șuntul de la nivelul parenchimului pulmonar apare mai frecvent în contextul unor boli care determină absența ventilației unor alveole perfuzate. Aceasta se poate întâmpla dacă alveolele sunt atelectatice sau dacă sunt pline cu fluid, ca în edemul pulmonar (atât cardiogen, cât și necardiogen) sau în exsudatul masiv intraalveolar din pneumonie. Mai puțin frecvente, anomaliile vasculare cu șunturi arteriovenoase pulmonare pot cauza hipoxemie. Aceste anomalii pot fi ereditare, așa cum sunt cele din telangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Rendu-Weber), sau dobândite, ca în malformațiile vasculare pulmonare secundare cirozei hepatice, similare cu destul de frecventele malformații vasculare cutanate („hemangioame – stelate“).

Discordanța ventilație-perfuzie este cea mai frecventă cauză de hipoxemie în clinică. Majoritatea proceselor care afectează fie căile respiratorii, fie parenchimul pulmonar sunt distribuite neuniform în plămâni și nu influențează în mod egal ventilația și perfuzia. Anumite arii pulmonare pot avea o perfuzie mai bună, dar o ventilație insuficientă, în timp ce altele pot avea o ventilație relativ bună și o perfuzie deficitară. Astmul și boala pulmonară cronică obstructivă sunt două exemple importante de boli ale căilor respiratorii în care neconcordanța ventilație-perfuzie este cauza hipoxemiei. Pneumonia și bolile interstițiale sunt bolile parenchimatoase care produc neconcordanța ventilație-perfuzie.

Modificările în eliminarea CO_2, ce sunt clinic importante, variază de la ventilația excesivă și hipocapnie, până la eliminare inadecvată și hipercapnie. Aceste situații clinice sunt discutate în capitolul 263.

Capacitatea de difuziune Determinarea $D_{P_{CO}}$ poate fi utilă în evaluarea afecțiunilor patului alveolo-capilar sau ale vascularizației pulmonare. În practică, scăderea $D_{P_{CO}}$ se asociază cu trei tipuri mari de afecțiuni: bolile interstițiale, emfizemul pulmonar și bolile vasculare pulmonare. În bolile interstițiale pulmonare, fibroza unităților alveolo-capilare micșorează aria patului alveolo-capilar, precum și volumul de sânge din circulația pulmonară. În emfizem, pereții alveolari sunt distruși, fiind din nou diminuată aria patului alveolo-capilar. La pacienții cu boli care scad suprafața și volumul patului vascular pulmonar, precum embolia pulmonară recurentă sau hipertensiunea pulmonară primitivă, $D_{P_{CO}}$ este în mod obișnuit redusă.

Capacitatea de difuziune poate fi mărită când volumul sanguin pulmonar crește, așa cum se întâmplă în insuficiența cardiacă congestivă. Totuși, pe măsură ce apare edemul interstițial și alveolar, $D_{P_{CO}}$ depinde de influențele opuse ale volumului sanguin intrapulmonar mărit, care tinde să o crească, și ale edemului pulmonar, care tinde să o scadă. Determinarea unei $D_{P_{CO}}$ mult mărite poate fi utilă în depistarea hemoragiei alveolare, întâlnită în sindromul Goodpasture. Hemoglobina conținută în eritrocitele aflate în lumenul alveolar poate lega monoxidul de carbon, astfel încât concentrația de CO expirat să fie mică și $D_{P_{CO}}$ determinată mare.

BIBLIOGRAFIE

American Thoracic Society: Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 144:1202, 1991

Clark JS et al: Noninvasive assessment of blood gases. Am Rev Respir Dis 145:220, 1992

Crapo RO: Pulmonary-function testing. N Engl J Med 331:25, 1994

Crapo RO: Carbon monoxide diffusing capacity. Clin Chest Med 10:187, 1989

Gibson GJ: Standardised lung function testing. Eur Respir J 6:155, 1993

Quanjer PH et al: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J [Suppl] 16:5, 1993

Society Of Critical Care Medicine: A model for technology assessment applied to pulse oximetry. Crit Care Med 21:615, 1993

Weinberger SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995

251

Steven E. Weinberger, Jeffrey M. Drazen

PROCEDURI DIAGNOSTICE ÎN BOLILE RESPIRATORII

Modalitățile diagnostice disponibile pentru evaluarea pacientului cu boală suspectată sau cunoscută de sistem respirator includ studii imagistice și tehnici de obținere de probe biologice, unele dintre ele implicând directa vizualizare a unei părți din sistemul respirator. Metodele utilizate pentru a caracteriza modificările funcționale apărute ca rezultat al bolii, incluzând testele pulmonare funcționale și măsurări ale schimbului gazos, au fost discutate în capitolul 250.

STUDII IMAGISTICE

RADIOGRAFIA DE RUTINĂ Radiografia de rutină a toracelui, care, în general, include atât incidențe posteroanterioare, cât și laterale, este o parte integrantă a evaluării

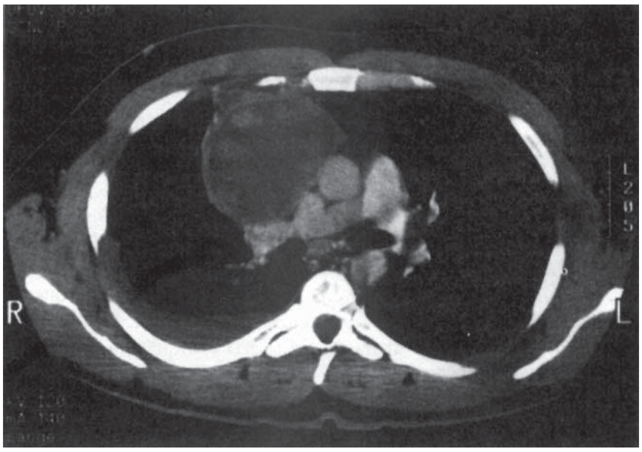


FIGURA 251-1 TC demonstrând prezența unei mase mediastinale cu densitate heterogenă. TC este superioară radiografiei plane pentru detectarea densităților mediastinale anormale și pentru diferențierea maselor de structurile vasculare adiacente.

diagnostice a bolilor ce interesează parenchimul pulmonar, pleura și, într-o mai mică măsură, căile aeriene și mediastinul. Modelele radiologice comune și corelațiile lor clinice sunt revăzute în capitolul 249.

Incidențele în decubit lateral sunt adesea utile pentru a determina dacă modificările pleurale reprezintă lichid curgând liber, în timp ce imaginile lordotice apicale pot adesea vizualiza afecțiuni ale apexurilor pulmonare mai bine decât incidențele standard posteroanterioare. Echipamentul portabil, care este adesea utilizat pentru pacienții cu boală acută, care fie nu pot fi transportați la camera de radiologie, fie nu se pot ridica pentru incidențele posteroanterioară și laterală, realizează, în general, o singură radiografie luată în direcție anteroposterioară.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ Tomografia computerizată (TC) oferă câteva avantaje față de radiografia de rutină a toracelui. În primul rând, utilizarea imaginilor cu secțiuni transversale face adesea posibilă distincția între densități, care ar fi suprapuse pe radiografiile plane. În al doilea rând, TC este de departe mai bună decât studiile de rutină în a caracteriza densitatea tisulară, a distinge diferențe subtile de densitate între structuri adiacente și a furniza o evaluare cu acuratețe a mărimii leziunilor. Ca rezultat, TC este valoroasă mai ales în evaluarea bolii hilare sau mediastinale (care este adesea slab caracterizată prin radiografia plană), în identificarea și caracterizarea unei afecțiuni adiacente a peretelui toracic sau coloanei vertebrale (incluzând afectarea pleurală) și în identificarea ariilor cu densitate grasă sau calcificare în nodulii pulmonari (figura 251-1). Utilitatea sa în evaluarea bolii mediastinale a făcut din TC un instrument important în stadializarea cancerului pulmonar (vezi capitolul 90), pe când evaluarea interesării tumorale a nodulilor limfatici mediastinali este critică pentru o stadializare corectă. Cu utilizarea suplimentară de material de contrast, TC face, de asemenea, posibilă distincția între structurile vasculare și nonvasculare, cu importanță în special în distincția nodulilor și a maselor limfatice de structurile vasculare.

TC helicoidală permite colectarea continuă de date asupra unui volum mai mare al plămânului, în timpul unei singure manevre de ținere a respirației, decât este posibil cu TC convențională. Cu TC cu rezoluție înaltă (TCRÎ), grosimea fiecărei imagini de secțiune transversală este de aproximativ 1-2 mm, față de cei 10 mm uzuali, iar imaginile sunt reconstruite utilizând algoritmi de rezoluție spațială înaltă. Detaliul care poate fi văzut pe TCRÎ permite o mai bună recunoaștere a unei boli subtile a parenchimului și căilor aeriene, cum ar fi bronșiectaziile, emfizemul și boala parechimatoasă difuză (figura 251-2). Anumite aspecte, aproape patognomonice, au fost acum recunoscute pentru multe din bolile pulmonare interstițiale, cum ar fi carcinomatoza limfangitică, fibroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza și granulomul eozinofilic; în prezent, nu este încă clar în ce condiții aceste aspecte vor înlocui nevoia de prelevare de țesut pulmonar.

REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ Rolul rezonanței magnetice nucleare (RMN) în evaluarea bolii sistemului respirator este mai puțin bine definit decât cel al TC. Deoarece RMN furnizează în general o imagine mai puțin detaliată a parenchimului pulmonar, cât și o rezoluție spațială mai slabă, utilitatea sa în evaluarea bolii pulmonare parenchimatoase este în prezent limitată. Oricum, RMN are avantaje față de TC în anumite situații clinice. Pentru că imaginile sale pot fi reconstruite atât în planuri sagitale și coronale, precum și în planuri transversale, RMN poate fi mai bună pentru a vizualiza anomaliile de lângă apexul pulmonar, coloana vertebrală și joncțiunea toracoabdominală. În plus, structurile vasculare pot fi diferențiate de structurile nevasculare, fără a fi nevoie de substanță de contrast. Circulația sângelui nu produce semnal pe RMN, așa încât vasele apar ca structuri tubulare goale. Această caracteristică poate fi folosită pentru a determina dacă densitățile hilare sau mediastinale anormale sunt de origine vasculară și pentru a defini leziunile aortice, cum ar fi anevrismele sau disecția.

SCINTIGRAFIA Izotopii radioactivi, administrați fie pe cale intravenoasă, fie inhalatorie, permit plămânilor să fie vizualizați cu o cameră gamma. Cea mai comună utilizare a unor astfel de imagini este studiul raportului ventilație-perfuzie pulmonară, realizat pentru evaluarea embolismului pulmonar. Când se injectează intravenos, macroagregatele de albumină marcate cu technețiu 99 m pătrund în capilarele pulmonare; prin urmare, distribuția radioizotopului captat urmărește distribuția fluxului sanguin. Când este inhalat, xenonul marcat radioactiv poate fi utilizat pentru a demonstra distribuția ventilației. De exemplu, tromboembolismul pulmonar produce, de obicei, una sau mai multe regiuni cu dezechilibru ventilație-perfuzie – adică, regiuni în care există un defect de perfuzie ce urmează distribuția vasului afectat și care nu e însoțit de un defect corespunzător de ventilație (vezi capitolul 261). O altă utilizare comună a unor astfel de studii radioizotopice este la pacientul cu funcție pulmonară afectată care este propus pentru rezecție pulmonară.

Distribuția izotopului (izotopilor) poate fi utilizată pentru a aprecia distribuția regională a fluxului sanguin și a ventilației, permițând medicului să estimeze nivelul funcției pulmonare postoperator.

Altă tehnică imagistică scintigrafică, imagistica cu galiu, a avut valoare diagnostică la pacienții cu pneumonie cu

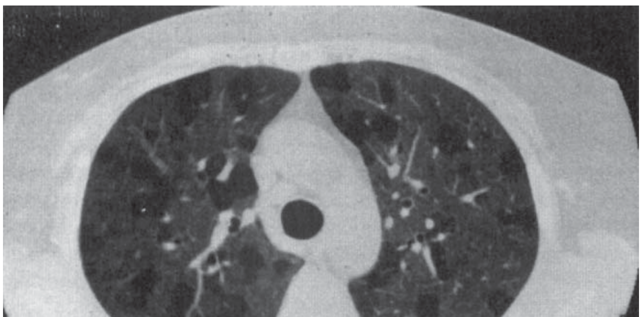


FIGURA 251-2 TC cu rezoluție înaltă demonstrând prezența unui parenchim pulmonar cu aspect heterogen. Cea mai mare parte a parenchimului are un model subtil de „sticlă zdrobită“, cu densitate crescută, care este mai bine recunoscut prin comparație cu zonele interpuse de plămân normal, care are margini neregulate, dar bine definite. Modelul de „sticlă zdrobită“ la acest pacient a fost dat de pneumonia prin hipersensibilizare.

Pneumocystis carinii și alte infecții oportuniste. Utilizarea galiului poate furniza soluții pentru a tranșa diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare la pacienții imunosupresați, în special la pacienții cu SIDA.

ANGIOGRAFIA PULMONARĂ Sistemul arterial pulmonar poate fi vizualizat de angiografia pulmonară, în care mediul de contrast radioopac este injectat printr-un cateter introdus anterior în artera pulmonară. Când se realizează în cazuri de embolism pulmonar, angiografia pulmonară demonstrează consecințele unei coagulări intravasculare – fie un defect în lumenul vasului („un defect de umplere"), fie o întrerupere bruscă („scurtare") a vasului. Alte indicații de angiografie pulmonară mai puțin comune includ evaluarea invaziei arteriale pulmonare de un neoplasm sau a unei malformații arterio-venoase pulmonare.

ULTRASUNETELE Deoarece energia ultrasunetelor este rapid disipată în aer, imagistica cu ultrasunete nu este utilă pentru evaluarea parenchimului pulmonar. Oricum, este de ajutor pentru detectarea și localizarea lichidului pleural și este adesea utilizată ca un ghid pentru poziționarea acului pentru prelevarea de lichid (de ex., pentru toracocenteză).

TEHNICI FOLOSITE PENTRU OBȚINEREA PROBELOR BIOLOGICE

COLECTAREA SPUTEI Sputa poate fi colectată fie prin expectorație spontană, fie după inhalarea unui aerosol iritant, ca soluția salină hipertonă. Ultima metodă, numită *inducerea sputei*, este utilizată de rutină pentru a obține sputa pentru studii diagnostice. Cunoașterea aspectului și calității probelor de spută obținute este importantă în special când cineva este interesat de colorația Gram și cultură. Deoarece sputa este alcătuită în principal din secreții din arborele traheobronșic, mai degrabă decât din căile aeriene superioare, descoperirea de macrofage și alte celule inflamatorii este relevantă pentru originea probei în tractul respirator inferior, în timp ce prezența celulelor epiteliale scuamoase în proba de „spută" indică contaminare cu secreții din căile aeriene superioare.

Alături de prelucrarea de rutină pentru agenții patogeni bacterieni prin colorație Gram și cultură, sputa poate fi prelucrată pentru o varietate de alți agenți patogeni, incluzând colorația și cultura pentru mycobacterii sau fungi, culturi pentru virusuri și colorații pentru *P. carinii*. În cazul specificat al sputei obținute pentru evaluarea pneumoniei cu *P. carinii* la un pacient infectat cu virusul imunodeficienței umane (HIV), de exemplu, sputa trebuie să fie colectată prin inducere, mai degrabă decât prin expectorație spontană, și o colorație imunofluorescentă trebuie utilizată pentru a detecta organismele. Colorația citologică a sputei pentru celule maligne, utilizând metoda tradițională Papanicolau, permite evaluarea noninvazivă a unui suspectat cancer pulmonar. Colorațiile tradiționale și culturile sunt acum, de asemenea, suplimentate, în unele cazuri, cu tehnici imunologice și metode de biologie moleculară, incluzând utilizarea reacției de polimerizare în lanț și probe ADN.

ASPIRAȚIA PERCUTANATĂ CU AC Un ac poate fi introdus prin peretele toracic într-o leziune pulmonară, în scopul aspirării de material pentru analiză cu tehnici citologice sau microbiologice. Procedura este, de obicei, realizată sub ghidaj TC, care ajută la poziționarea acului și garantează că acesta este localizat în leziune. Deși riscurile potențiale ale acestei proceduri includ sângerarea intrapulmonară și crearea unui pneumotorax, cu colabarea plămânului respectiv, riscul scăzut al complicației în mâinile unui operator experimentat merită, de obicei, informația obținută.

TORACENTEZA Prelevarea de lichid pleural prin toracenteză este realizată obișnuit în scop diagnostic sau, în caz de pleurezie masivă, pentru ameliorarea dispneei. Prelevarea diagnostică, fie prin aspirație cu ac orb, fie după localizarea cu ultrasunete, permite studii microbiologice și citologice ale colecției de lichid. Analiza lichidului obținut pentru compoziția sa celulară și constituenții chimici, incluzând glucoza, proteinele și lactat dehidrogenaza, permite pleureziei să fie clasificată fie ca exsudat, fie ca transsudat (capitolul 262). În unele cazuri, cu particularitate în situația unei posibile implicări tuberculoase a pleurei (pleurezia tuberculoasă), biopsia pleurei parietale este de asemenea efectuată, utilizând un ac tăietor (fie un ac de biopsie Abrams, fie Cope), pentru a preleva țesut în vederea examinării histopatologice și culturii.

BRONHOSCOPIA Bronhoscopia este procesul de vizualizare directă a arborelui traheobronșic. Bronhoscopia cu bronhoscop rigid este în general efectuată într-o sală de operație, pe un pacient sub anestezie generală. Dezvoltarea bronhoscopului flexibil cu fibră optică a revoluționat utilizarea diagnostică a bronhoscopiei. Deși bronhoscopia este astăzi efectuată aproape exclusiv cu instrumente cu fibre optice, bronhoscopurile rigide au încă un rol în circumstanțe selectate, întâi datorită canalului lor mai larg de sucțiune și faptului că pacientul poate fi ventilat prin canalul bronhoscopului. Aceste situații includ recuperarea unui corp străin și sucționarea unei hemoragii masive, pentru care canalul mic de sucțiune al bronhoscopului poate fi insuficient.

Bronhoscopia cu fibra optică flexibilă Aceasta este o procedură neinvazivă, care este, de obicei, efectuată unui pacient treaz, dar sedat. Bronhoscopul este trecut fie prin gură, fie prin nas, printre corzile vocale și în interiorul traheei. Abilitatea de a flecta tubul face posibil să fie vizualizate, virtual, toate căile aeriene, până la nivelul bronhiilor subsegmentare. Bronhoscopistul este capabil să identifice patologia endobronșică, incluzând tumori, granuloame, bronșita, corpi străini și locuri de sângerare. Probe din leziunile căilor aeriene pot fi luate prin câteva metode, incluzând lavajul, periajul și biopsia. Lavajul presupune instilarea unei soluții saline sterile printr-un canal al bronhoscopului și pe suprafața leziunii. O porțiune din lichid este colectată prin sucțiune prin bronhoscop și materialul recuperat poate fi analizat pentru celule (citologie) sau microorganisme (prin colorații standard sau culturi). Periajul sau biopsia suprafeței de leziune, folosind o perie mică sau un clește de biopsie la capătul unui cablu lung inserat în canalul bronhoscopului, permit recoltarea de material sau țesut pentru analiză prin metode standard citologice sau histopatologice.

Bronhoscopul poate oferi posibilitatea de tratament, ca și de diagnostic. De exemplu, un corp străin aspirat poate fi recuperat cu un instrument trecut prin tub, iar sângerarea poate fi controlată printr-un cateter cu balon introdus similar.

Bronhoscopul poate fi utilizat pentru a preleva material nu numai din zonele care pot fi vizualizate direct (de ex., căile aeriene), ci și din parenchimul pulmonar mult mai îndepărtat. Cu bronhoscopul oprit într-o cale aeriană subsegmentară, cantități de soluție salină sterilă pot fi instilate prin bronhoscop, permițând prelevarea de celule și organisme chiar din spațiul alveolar.Acest procedeu, numit *lavaj bronhoalveolar*, a fost în mod particular util pentru a evidenția microorganisme ca *P. carinii* la pacienții cu infecție HIV.

Periajul și biopsia parenchimului pulmonar distal pot fi, de asemenea, realizate, utilizând aceleași instrumente care sunt folosite pentru prelevarea endobronșică. Aceste instrumente pot fi trecute prin tub în căile aeriene mici, unde ele penetrează peretele căii aeriene, permițând biopsia țesutului alveolar peribronșic. Această procedură, denumită *biopsia transbronșică*, este utilizată unde există fie o boală relativ difuză, fie o leziune localizată de dimensiune adecvată. Cu ajutorul imaginii fluoroscopice, bronhoscopistul este capabil să determine nu numai dacă și când instrumentul este în aria afectată, ci și apropierea instrumentului față de suprafața pleurală. Dacă cleștii sunt prea aproape de suprafața pleurală, există riscul de perforare a pleurei viscerale și creare a unui pneumotorax;

o altă potențială complicație a biopsiei transbronșice este hemoragia pulmonară. Incidența acestei complicații este mai mică de câteva procente.

O procedură relativ nouă presupune utilizarea unui ac gol pe dinăuntru trecut prin bronhoscop pentru prelevarea de țesut adiacent traheei și bronhiilor mari. Acul este trecut prin peretele căii aeriene și materialul celular poate fi aspirat din masa lezională sau din ganglionii limfatici măriți, în general în căutarea de celule maligne. Această procedură poate facilita stadializarea cancerului pulmonar, prin identificarea invadării nodulilor limfatici mediastinali și, în unele cazuri, înlocuiește nevoia unei proceduri mai invazive.

CHIRURGIA TORACICĂ VIDEO-ASISTATĂ Progresele recente în tehnologia video au permis dezvoltarea toracoscopiei sau chirurgiei toracice video-asistate (CTVA), pentru diagnosticul și tratamentul bolii pleurale, ca și a parenchimului pulmonar. Această procedură, făcută sub anestezie generală, presupune trecerea unui tub rigid cu o lentilă distală printr-un trocar inserat în pleură. O imagine de înaltă calitate este vizualizată pe ecranul monitorului, permițând operatorului să manipuleze instrumentele ajunse în spațiul pleural prin mici incizii intercostale separate. Cu aceste instrumente, operatorul poate biopsia leziuni ale pleurei sub vizualizare directă, care furnizează un avantaj evident față de biopsia pleurală închisă. În plus, această procedură este astăzi utilizată obișnuit pentru a biopsia țesut pulmonar periferic sau pentru a îndepărta nodulii periferici, atât în scopuri diagnostice, cât și terapeutice. Deoarece această procedură este mult mai puțin invazivă decât toracotomia tradițională efectuată pentru biopsia pulmonară, ea a fost cu larghețe denumită „biopsia pulmonară deschisă".

TORACOTOMIA Deși frecvent înlocuită de CTVA, toracotomia rămâne o opțiune pentru prelevarea diagnostică de țesut pulmonar. Ea furnizează cea mai mare cantitate de material și poate fi utilizată pentru a biopsia și/sau exciza leziuni care sunt prea profunde sau prea aproape de structuri vitale pentru a fi îndepărtate prin CTVA. Alegerea între CTVA și toracotomie trebuie să fie făcută în funcție de fiecare caz, și indicațiile relative pentru fiecare sunt încă în dezvoltare la fel cum este și experiența câștigată cu CTVA.

MEDIASTINOSCOPIA ȘI MEDIASTINOTOMIA Biopsia tisulară este adesea foarte importantă pentru diagnosticul maselor mediastinale sau nodulilor limfatici mediastinali măriți. Deși TC este de folos pentru determinarea mărimii nodulilor limfatici mediastinali, ca parte a stadializării cancerului pulmonar, confirmarea faptului că mărirea nodulilor limfatici este în realitate în legătură cu tumora necesită biopsie și examinare histopatologică. Cele două proceduri majore utilizate pentru a obține fragmente din masele sau nodulii mediastinali sunt mediastinoscopia (prin abord suprasternal) și mediastinotomia (prin abord parasternal). Ambele proceduri sunt efectuate sub anestezie generală, prin chirurgie calificată. În cazul mediastinoscopiei suprasternale, un mediastinoscop rigid este inserat prin furculița suprasternală și trecut în mediastin, de-a lungul unui traseu chiar anterior de trahee. Țesutul poate fi obținut cu clești biopsici trecuți prin tub, luând probe din masele sau ganglionii care sunt în poziție paratraheală sau pretraheală. Ganglionii paratraheali stângi și aortopulmonari nu sunt accesibili pe această cale și astfel sunt prelevați prin mediastinotomie parasternală (procedura Chamberlain). Această abordare implică o incizie dreaptă sau stângă și disecția direct în jos spre masa sau nodulul care necesită biopsie.

BIBLIOGRAFIE

DICHTER JR et al: Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. Hematol Oncol Clin North Am 7:887, 1993

ETTINGER NA: Invasive diagnostic approaches to pulmonary infiltrates. Semin Respir Infect 8:168, 1993

HARRIS RJ et al: The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. Chest 108:828, 1995

MCELVEIN RB: Procedures in the evaluation of chest disease. Clin Chest Med 13:1, 1992

MURRAY JF, NADEL JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994

NAIDICH DP et al: *Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax*, 2d ed. New York, Raven Press, 1991

WANG K-P, MEHTA AC: *Flexible Bronchoscopy*, Cambridge, MA, Blackwell, 1995

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

SECȚIUNEA 2

AFECȚIUNI ALE APARATULUI RESPIRATOR

252 ASTMUL

E. R. McFadden, Jr.

DEFINIȚIE Astmul este o afecțiune a căilor respiratorii caracterizată printr-o reactivitate crescută a arborelui traheobronșic la o multitudine de stimuli. Astmul se manifestă din punct de vedere fiziologic printr-o îngustare generalizată a conductelor aeriene, care poate ceda spontan sau ca răspuns la terapie și, din punct de vedere clinic, prin accese de dispnee, tuse și wheezing. Astmul este o boală episodică, exacerbările acute intercalându-se cu perioade lipsite de simptome. Tipic, cele mai multe atacuri sunt de scurtă durată, durând minute până la ore și, din punct de vedere clinic, pacientul pare că-și revine complet după atac. Totuși, poate exista o fază în care pacientul are zilnic un grad de obstrucție a căilor respiratorii. Această fază poate fi blândă, cu sau fără adăugarea de episoade severe, sau mult mai serioasă, cu obstrucție severă ce persistă zile sau chiar săptămâni, stare denumită *status astmaticus*. În anumite circumstanțe, aceste episoade acute se pot termina fatal.

PREVALENȚĂ ȘI ETIOLOGIE Astmul este o afecțiune foarte frecventă; se estimează că 4 până la 5% din populația Statelor Unite este afectată. Statistici similare au fost raportate și de alte țări. Astmul bronșic apare la toate vârstele, dar predominant la vârstele tinere. Aproape jumătate din cazuri apar până la vârsta de 10 ani și o altă treime apar până la vârsta de 40 de ani. La copii există un raport de 2:1 masculin/feminin, dar raportul pe sexe se egalizează până la vârsta de 30 de ani.

Din punct de vedere etiologic, astmul este o boală heterogenă. Este util, din rațiuni epidemiologice și clinice, să clasificăm astmul după stimulii principali care provoacă sau se asociază cu episoadele acute. Totuși, trebuie subliniat că această distincție poate fi adesea artificială și că răspunsul la o subcategorie dată poate fi inițiat de obicei de mai mult de un singur tip de stimuli. De asemenea, aplicarea tehnicilor de biologie celulară și moleculară în patogeneza astmului a început să umbrească acest tip de clasificare. Cu această rezervă, se pot descrie două tipuri de astm: alergic și idiosincrazic.

Astmul alergic se asociază adesea cu un istoric personal și/sau familial de boli alergice, cum ar fi rinitele, urticaria și eczema, cu reacții cutanate de tip papulă eritematoasă pozitive

la injectarea intradermică de extracte din antigenele aerogene, cu niveluri crescute de IgE în ser și/sau teste de provocare pozitive prin inhalarea unui antigen specific.

O parte însemnată din populația astmatică nu are antecedente heredocolaterale sau personale pentru un teren alergic, testele cutanate sunt negative, iar nivelurile de IgE sunt normale și, prin urmare, au o boală care nu poate fi clasificată pe baza mecanismelor imunologice definite. Se spune despre acești pacienți că au *astm idiosincrazic*. Mulți dezvoltă o simptomatologie tipică în urma unei afecțiuni a tractului respirator superior. Manifestarea inițială poate fi puțin mai mult decât o răceală obișnuită, dar după câteva zile pacientul începe să dezvolte paroxisme de wheezing și dispnee, care pot persista de la câteva zile la câteva luni. Acești indivizi nu trebuie confundați cu persoanele la care simptomatologia dată de bronhospasm se suprapune pe o bronșită cronică sau bronșiectazie (vezi capitolele 256 și 258).

Mulți pacienți au o boală care nu se poate încadra clar în vreuna din categoriile de mai sus, dar în schimb intră într-un grup mixt, cu trăsături din fiecare. În general, astmul cu debut în copilărie tinde să aibă o componentă alergică însemnată , în timp ce astmul care se dezvoltă mai târziu tinde să fie nonalergic sau să aibă etiologie mixtă.

PATOGENEZA ASTMULUI Trăsătura de bază, cea mai frecvent întâlnită, pentru diateza astmatică este hiperexcitabilitatea nespecifică a arborelui traheobronșic. Când reactivitatea căilor aeriene este mare, simptomele sunt mai severe și mai persistente și tratamentul necesar pentru a controla acuzele bolnavului este mai intens. În plus, mărimea fluctuațiilor diurne ale funcției pulmonare este mai mare și pacientul are tendința să se trezească noaptea sau devreme în cursul dimineții din cauza lipsei de aer.

Atât la subiecții astmatici, cât și la cei normali, reactivitatea bronșică crește după infecțiile virale ale tractului respirator și după expunerea la poluanții atmosferici oxidanți, precum ozonul și dioxidul de azot (dar nu dioxidul de sulf). Virusurile au consecințe mult mai profunde, iar după o infecție aparent benignă a căilor respiratorii superioare, reactivitatea poate rămâne crescută mai multe săptămâni. În contrast, după expunerea la ozon, reactivitatea căilor aeriene rămâne crescută pentru numai câteva zile. Alergenii pot cauza creșterea reactivității căilor aeriene în decurs de câteva minute și o pot menține astfel mai multe săptămâni. Dacă doza de antigen este suficient de mare, episoadele acute de obstrucție pot surveni zilnic, pentru o perioadă mai lungă de timp, în urma unei singure expuneri.

S-au incriminat mai multe cauze pentru creșterea reactivității căilor respiratorii din astm, totuși, mecanismul de bază rămâne necunoscut. Cea mai populară ipoteză la momentul actual este legată de inflamația căilor aeriene.

În lichidul de lavaj bronhoalveolar s-au găsit un număr crescut de mastocite, celule epiteliale, neutrofile, eozinofile și limfocite, ca și diverși mediatori. Un proces inflamator activ este observat frecvent pe mostrele obținute prin biopsie endobronșică, chiar și de la pacienții asimptomatici. Căile aeriene pot fi edemațiate și infiltrate cu eozinofile, neutrofile și limfocite, cu sau fără îngroșarea membranei bazale epiteliale. Poate exista, de asemenea, hipertrofie glandulară.

Constatarea omniprezentă este o creștere generalizată în celularitate, asociată cu o densitate capilară mărită. Ocazional, poate fi, de asemenea, observată denudarea epiteliului.

Deși traducerea acestor observații histologice în boală este încă incompletă, se crede, în general, că trăsăturile clinice și fiziologice ale astmului derivă dintr-o interacțiune între celulele inflamatorii rezidente și infiltrate în căile aeriene și epiteliul de suprafață. Celulele care se crede că joacă roluri importante sunt mastocitele, eozinofilele, macrofagele, neutrofilele și limfocitele. Mediatorii eliberați – histamina; bradikinina; leucotrienele C, D și E; factorul de activare plachetară și prostaglandinele (PG) E_2, $F_2\alpha$ și D_2 – produc o reacție inflamatorie intensă, imediată, care cuprinde bronhoconstricția, congestia vasculară și edemul local. Pe lângă abilitatea lor de a determina contracția prelungită a mușchilor netezi din căile aeriene și edem al mucoasei, leucotrienele pot fi incriminate, de asemenea, pentru o parte din celelalte caracteristici fiziopatologice ale astmului, cum ar fi producția crescută de mucus și afectarea transportului mucociliar. Acest eveniment local intens poate fi apoi urmat de unul cronic. Factorii chemotactici eliberați (factorii chemotactici eozinofili și neutrofili ai anafilaxiei și leucotriena B 4) mobilizează eozinofilele, plachetele și leucocitele polimorfonucleare spre locul reacției. Aceste celule, ca și macrofagele rezidente și epiteliul căilor aeriene însuși, eventual, sunt o sursă suplimentară de mediatori, pentru a intensifica ambele faze, imediată și celulară.

Ca și mastocitele în reacția imediată, eozinofilele se pare că joacă o parte importantă din componenta infiltrativă. Proteinele granulare din aceste celule (proteina bazică majoră și proteina cationică eozinofilică) sunt capabile să distrugă epiteliul căilor aeriene, care apoi este depozitat în lumenul bronșic sub formă de corpi Creola. În afară de pierderea funcției de barieră și secretorie, o astfel de afectare determină producerea de citokine chemotactice, care conduc la inflamație suplimentară.

Teoretic, distrugerea epiteliului poate expune terminațiile nervoase libere, inițiind astfel căile inflamatorii neurogene. Acestea, la rândul lor, pot transforma un eveniment inițial local într-o reacție generalizată, printr-un mecanism reflex.

Limfocitele T se pare, de asemenea, că sunt importante în declanșarea răspunsului inflamator. Aceste celule sunt prezente în număr mare în căile aeriene ale astmaticilor și produc citokine care stimulează imunitatea mediată celular, ca și răspunsul imun umoral (IgE). În plus, subtipurile de limfocite T_H1 și, T_H2 au funcții care pot influența răspunsul astmatic. Citokinele elaborate de T_H1 – interleukina (IL)2 și interferonul (IFN)γ – pot să promoveze creșterea și diferențierea celulelor B și respectiv, activarea macrofagelor. Citokinele elaborate de T_H2, IL-4 și IL-5 stimulează creșterea celulelor B și secreția de imunoglobuline și IL-5 promovează proliferarea, diferențierea și activarea eozinofilelor. Facilitează, de asemenea, eliberarea de granule din bazofile.

Rolul relativ al fiecăreia din aceste componente în producerea hiperreactivității căilor aeriene și a astmului bronșic trebuie să fie determinat de acum încolo. Este puțin probabil ca orice tip de celulă sau mediator să conteze pentru toate trăsăturile. De exemplu, mediatorii proveniți din mastocite nu pot explica întregul tablou, deoarece ei au fost găsiți în sângele indivizilor cu boli legate de mastocite, cum ar fi urticaria indusă de frig sau indusă colinergic, precum și în căile aeriene ale nonastmaticilor atopici. Deoarece acești indivizi nu au boli sau acuze de căi respiratorii inferioare, acești pretinși mediatori ai astmului s-ar părea că necesită un substrat unic pe care să-și exercite efectele. În mod similar, celulele inflamatorii considerate a fi relevante pentru astm sunt, de asemenea, găsite în căile aeriene ale nonastmaticilor atopici, ridicând posibilitatea ca ele să fie mai degrabă markeri nespecifici ai atopiei decât indicatori specifici ai astmului. În sfârșit, administrarea terapeutică a IL-2 și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage pacienților cu cancer are ca rezultat eozinofilia, cu activarea celulelor, dar nu astmul.

Stimulii care interacționează cu reactivitatea căilor aeriene și produc episoade acute de astm se pot grupa în șapte mari categorii: alergenici, farmacologici, de mediu, ocupaționali, infecțioși, legați de efort și emoționali.

Alergenii Astmul alergic depinde de răspunsul IgE, controlat de limfocitele T și B și activat de interacțiunea antigenului cu moleculele de IgE de pe suprafața mastocitelor. Majoritatea alergenelor care provoacă astmul sunt din aer și pentru a induce un grad de sensibilizare trebuie să fie suficient de

abundente pentru perioade considerabile de timp. După ce sensibilizarea s-a produs, pacientul poate prezenta o reactivitate deosebită, așa încât cantități minime din agentul răspunzător poate produce exacerbări semnificative ale bolii. Mecanismele imunologice par a fi legate cauzal de dezvoltarea astmului la 25 până la 35% din toate cazurile, având o contribuție la probabil încă o treime. S-au sugerat prevalențe mai mari, dar interpretarea datelor este dificilă, datorită factorilor de confuzie. Astmul alergic este frecvent sezonier și se observă mai ales la copii și la adulții tineri. O formă nesezonieră poate fi consecința alergiei la pene, fanerele animalelor, praf cu paraziți, fungi și alte antigene prezente de obicei în mediul înconjurător. Expunerea la antigene produce tipic un răspuns imediat, în care obstrucția căilor aeriene se dezvoltă în minute și apoi dispare. La 30-50% din pacienți, în următoarele 6 până la 10 ore, apare un al doilea val de bronhoconstricție, așa-numita reacție întârziată. Într-o minoritate de cazuri, nu apare decât reacția întârziată. S-a crezut în trecut că reacția întârziată este esențială pentru dezvoltarea creșterii reactivității căilor aeriene care urmează expunerii la antigen. Datele recente arată că lucrurile nu stau așa.

Mecanismul prin care un antigen inhalat provoacă un episod acut astmatic depinde în parte de reacțiile antigen-anticorp la suprafața mastocitelor pulmonare, cu generarea și eliberarea consecutivă a mediatorilor hipersensibilității imediate. Teoriile mai noi postulează că numai mici particule antigene penetrează sistemul de apărare al plămânului și iau contact cu mastocitele care se interpătrund cu celulele epiteliului pe fața endoluminală a căilor respiratorii centrale. (Nu s-a pus în evidență vreun mecanism care să explice cum antigenul vine în contact cu mastocitul din submucoasă). Eliberarea ulterioară de mediatori declanșează secvența descrisă mai sus.

Stimulii farmacologici Medicamentele cel mai frecvent asociate cu inducerea unor episoade acute de astm sunt aspirina, coloranții, precum tartrazina, antagoniștii beta-adrenergici și agenții de sulfitare. Este importantă recunoașterea bronhospasmului indus de medicamente, deoarece prezența sa este adesea asociată cu o morbiditate crescută.

În plus, au fost semnalate decese după ingestia de aspirină (sau alte antiinflamatorii nesteroidiene) sau antagoniști beta adrenergici. Sindromul respirator tipic declanșat de aspirină afectează în principal adulții, deși situația poate fi întâlnită și la copii. Această problemă începe prin rinită vasomotorie cronică, urmată de o rinosinuzită hiperplazică, cu polipi nazali. Ulterior, apare treptat astmul. În urma expunerii la cantități foarte mici de aspirină, indivizii afectați dezvoltă cu regularitate congestii oculare și nazale și episoade acute, adesea severe, de obstrucție a căilor respiratorii. Prevalența sensibilității la aspirină la subiecții astmatici variază de la un studiu la altul, dar multe autorități cred că 10% este un procent rezonabil. Există un mare grad de reactivitate încrucișată între aspirină și alte antiinflamatoare nonsteroidiene. Indometacinul, fenoprofenul, naproxenul, zomepiracul sodic, ibuprofenul, acidul mefenamic și fenilbutazona sunt importante în mod special din acest punct de vedere. Pe de altă parte, acetaminofenul, salicilatul sodic, salicilatul colinic, salicilamida și propoxifenul sunt bine tolerate. Frecvența exactă a reacțiilor încrucișate la tartrazină și la alți coloranți la astmaticii sensibili la aspirină este, de asemenea, controversată; din nou, 10% este procentul cel mai acceptat. Această complicație particulară a astmului sensibil la aspirină este în special insidioasă, totuși, deoarece tartrazina ca și ceilalți coloranți potențial periculoși sunt prezenți pe scară largă în mediu și pot fi ingerați în necunoștință de cauză de către pacienții susceptibili.

Pacienții cu sensibilitate la aspirină pot fi desensibilizați prin administrarea zilnică a medicamentului. După această formă de terapie, se dezvoltă toleranța încrucișată la ceilalți agenți antiinflamatori nesteroidieni. Mecanismul prin care aspirina și ceilalți agenți de acest tip produc bronhospasm nu a fost încă elucidat, dar poate fi legat de generarea preferențială de leucotrine indusă de aspirină. Hipersensibilitatea imediată nu pare a fi implicată. Existența inhibitorilor eficace ai sintezei leucotrienelor sau ai activității receptorilor ar trebui să ajute efectiv la tratamentul acestei probleme.

Antagoniștii beta-adrenergici produc în mod frecvent obstrucția căilor aeriene la astmatici, ca și la alți subiecți cu hiperreactivitate a căilor aeriene și trebuie evitați la această categorie de subiecți. Chiar și agenții $beta_1$ selectivi au această proprietate, în special la doze mari. De fapt, chiar și folosirea locală a blocanților beta 1 la nivelul ochiului, pentru tratamentul glaucomului, a fost asociată cu agravarea astmului.

Agenții de sulfitare, precum metabisulfitul de potasiu, bisulfitul de sodiu și de potasiu, sulfitul de sodiu și dioxidul de sulf, folosiți pe scară largă în industria alimentară și farmaceutică ca agenți antiseptici și conservanți, pot produce de asemenea obstrucție acută a căilor respiratorii la indivizii sensibili. De obicei, expunerea se realizează ca urmare a ingestiei de alimente sau băuturi ce conțin aceste componente, de exemplu, salate, fructe proaspete, cartofi, moluște și vin. Exacerbarea astmului a fost raportată după folosirea soluțiilor topice oftalmice ce conțin sulfiți, a glucocorticoizilor intravenos și câtorva soluții inhalatoare bronhodilatatoare. Incidența și mecanismul de acțiune ale acestui fenomen sunt necunoscute. Atunci când se suspicionează, diagnosticul poate fi confirmat prin provocare orală sau inhalatorie.

Poluarea mediului și a aerului (vezi Cap. 254) Cauzele din mediu ale astmului se leagă de obicei de condițiile climatice, care favorizează concentrarea în atmosferă a poluanților și a antigenelor. Aceste condiții au tendința să apară în zonele intens industrializate sau în cele urbane dens populate și sunt asociate frecvent cu inversiuni termice sau alte situații care crează mase stagnante de aer. În aceste circumstanțe, deși populația generală poate dezvolta simptome respiratorii, pacienții astmatici și cei cu alte afecțiuni respiratorii au tendința să fie mai sever afectați. Poluanții atmosferici cunoscuți a avea acest efect sunt ozonul, dioxidul de azot și dioxidul de sulf. Ultimul trebuie să fie prezent în concentrații mari și produce efectul său maxim în timpul perioadelor de ventilație maximală. În unele regiuni ale Americii de Nord, concentrația sezonieră a unor antigene aerogene, cum este polenul, poate crește suficient de mult pentru a duce la epidemii de internări în spital pentru astm și la creșterea mortalității. Aceste evenimente pot fi ameliorate prin tratarea profilactică a pacienților cu medicamente stabilizatoare a mastocitelor înainte de începerea sezonului alergiilor.

Factorii profesionali (vezi Cap. 254) Astmul profesional este o problemă de sănătate semnificativă, iar obstrucția acută sau cronică a căilor respiratorii a fost descrisă după expunerea la un număr mare de compuși folosiți în diferite procese industriale. Bronhoconstricția poate rezulta în urma lucrului sau expunerii la *săruri metalice* (de exemplu, de platină, crom și nichel), *pulberi de lemn* sau *vegetale* (de exemplu, de stejar, cedru roșu, grâne, făină, boabe de ricin, boabe de cafea verde, moka, rășină de acacia, rășină de karay și tragacantă), *agenți farmaceutici* (de exemplu, antibiotice, piperazină și cimetidină), *chimicale industriale* și *mase plastice* (de exemplu, diizocianat de toluen, anhidrida acidului ftalic, anhidrida trimetilică, persulfați, etilendiamina și alți coloranți), *enzime biologice* (de exemplu, detergenți și enzime pancreatice) și *pulberi de animale* și *insecte*, *seruri*, *secreții*. Este important de remarcat că expunerea la diverse chimicale sensibilizante, în mod special cele folosite în vopsele, solvenți și mase plastice, poate avea loc, de asemenea, în timpul liber sau în activități nelegate de locul de muncă.

Se pare că mecanismele obstrucției căilor aeriene sunt în număr de trei: (1) în anumite cazuri, agentul agresor determină formarea de IgE specifice și cauza pare a fi imunologică (reacția

imunologică poate fi imediată, întârziată sau mixtă); (2) în alte cazuri, substanțele incriminate pot să determine o eliberare directă de substanțe vasoconstrictoare; și (3) în alte cazuri, substanțele determină stimularea directă sau reflexă a căilor respiratorii la persoanele cu astm latent sau cu boală francă. În cazul simptomelor astmatice cauzate de expunerea profesională care nu produce o reacție imunologică imediată sau mixtă, pacienții relatează un istoric ciclic caracteristic. Se simt bine când ajung la serviciu, iar la sfârșitul programului de lucru apar simptomele de obstrucție respiratorie, se intensifică după părăsirea locului de muncă și apoi regresează. Absența de la locul de muncă în week-enduri sau vacanțe aproape că aduce o remisiune. În mod frecvent, există simptome similare la colegii de muncă.

Infecțiile Infecțiile respiratorii fac parte din categoria celor mai frecvenți stimuli care provoacă exacerbarea acută a astmului. Investigații bine controlate au demonstrat că virusurile respiratorii și nu bacteriile sau alergia sunt factorii majori etiologici. La copiii mici, virusul sincițial respirator și virusul paragripal sunt cei mai importanți agenți infecțioși. La copiii mai mari și la adulți predomină, ca patogeni, rhinovisurile și virusurile gripale. Colonizarea numai a arborelui traheobronșic este insuficientă pentru a produce episoade acute de bronhospasm, iar crizele de astm se produc numai când sunt prezente simptomele unei infecții respiratorii deja existente sau în curs de apariție. Mecanismul prin care virusurile induc exacerbări ale astmului poate fi legat de producția de citokine derivate din limfocitele T, care potențează infiltrarea celulelor inflamatorii în căile aeriene deja susceptibile.

Efortul fizic Efortul fizic este unul din cei mai comuni factori precipitanți ai crizelor de astm. Acest stimul diferă de alți agenți declanșatori naturali, precum antigene sau infecții virale, prin aceea că nu produce sechele pe timp îndelungat și nici nu modifică reactivitatea căilor aeriene. Efortul fizic probabil provoacă bronhospasm într-o oarecare măsură la toți pacienții astmatici și la câțiva este singurul mecanism declanșator al simptomelelor. Oricum, când astfel de pacienți sunt monitorizați pentru perioade suficient de mari, se constată că ei dezvoltă adesea episoade recurente de obstrucție a căilor respiratorii independente de efort; astfel, declanșarea frecventă a acestei probleme este prima manifestare a unui sindrom astmatic complet. Există o interacțiune semnificativă între ventilația rezultată ca răspuns la un efort, temperatura și umiditatea aerului inspirat și magnitudinea obstrucției după efort. Astfel, pentru același aer inspirat, alergarea va produce o criză mai severă de astm decât plimbarea. În schimb, la același efort, inhalarea unui aer rece în timpul efectuării efortului va potența răspunsul, în timp ce aerul cald, umed, va tinde să diminueze efectul bronhoconstrictor. În consecință, activități precum hocheiul pe gheață, schiul fond sau patinajul pe gheață sunt mult mai riscante din acest punct de vedere decât înotul într-un bazin acoperit și încălzit. Mecanismul prin care efortul produce obstrucție poate fi legat de hiperemia și congestia microvascularizației peretelui bronșic, termic induse, și nu pare să presupună contracția musculaturii netede.

Stresul emoțional Există multe date obiective care demonstrează că factorii psihici pot interfera diateza astmatică, pentru a ameliora sau înrăutăți cursul bolii. Căile și modul interacțiunii sunt complexe, dar s-au dovedit operaționale într-o oarecare măsură la aproape jumătate din pacienții studiați. Modificările calibrului căilor aeriene par a fi mediate prin modificarea activității eferente vagale, dar endorfinele, de asemenea, pot juca un rol. Parametrul cel mai frecvent studiat a fost cel al sugestiei și dovezile existente conduc la ideea că aceasta poate exercita o influență importantă la astmaticii selecționați. Când indivizii psihic responsivi primesc o sugestie adecvată, ei pot efectiv mări sau micșora efectele farmacologice ale stimulilor adrenergici și colinergici asupra căilor aeriene proprii. Gradul în care factorii psihici participă la inducerea și/sau continuarea unei agravări acute este necunoscut, dar probabil variază de la pacient la pacient și, la același pacient, de la episod la episod.

MORFOPATOLOGIE La un pacient care a decedat în urma unei crize astmatice, faptul care frapează la necropsia pulmonară este distensia masivă și lipsa de colabare atunci când se deschid cavitățile pleurale. La necropsia plămânilor, în majoritatea ramificațiilor bronșice, până la nivelul bronhiilor terminale, se găsesc numeroase dopuri gelatinoase de exsudat. Examenul histologic arată hipertrofia mușchiului neted bronșic, hiperplazia vaselor mucoase și submucoase, edem al mucoasei, denudarea epiteliului de suprafață, îngroșarea marcată a membranei bazale și infiltrate eozinofilice în peretele bronșic. La pacienții astmatici care decedează în urma unor traumatisme sau din alte cauze decât astmul în sine, se observă frecvent mulaje bronșice de mucus, îngroșarea membranei bazale și infiltrate eozinofilice. În ambele situații, nu se întâlnesc formele bine cunoscute ale emfizemului distructiv. La un procent scăzut de astmatici decedați, infiltrarea eozinofilică este înlocuită de neutrofile, iar obstrucția cu dopuri de mucus este vizibil absentă. Motivele acestor diferențe nu sunt clare deocamdată.

FIZIOPATOLOGIE Trăsătura fiziolpatologică de bază în astm este reducerea diametrului căilor aeriene, realizată prin contracția musculaturii netede, prin congestie vasculară, edem al peretelui bronșic sau secreții vâscoase trenante. Rezultatul net este o creștere a rezistenței căilor aeriene, o scădere a volumelor respiratorii forțate și a debitelor, hiperinflația plămânilor și a toracelui, creșterea travaliului respirator, alterări ale mușchilor respiratori, modificări ale reculului elastic al plămânului, distribuția anormală atât a ventilației, cât și a perfuziei sanguine pulmonare, cu raporturi ventilație-perfuzie modificate și alterări ale gazelor sanguine arteriale. Astfel, deși astmul este considerat a fi în primul rând o afecțiune a căilor respiratorii, practic toți parametrii funcțiilor pulmonare sunt compromiși în timpul crizei de astm. Mai mult, la pacienții foarte simptomatici se asociază frecvent semnele electrocardiografice de hipertrofie ventriculară dreaptă și hipertensiune pulmonară. Când un pacient se prezintă pentru tratament, capacitatea lui vitală forțată tinde să fie $\leq 50\%$ din valoarea normală. Volumul expirator forțat în prima secundă (FEV_1 = VEMS – the 1-s forced expiratory volume) este în medie 30% sau mai puțin din cel prezis, în timp ce debitele maxime și minime la mijlocul expirației sunt scăzute la 20% sau mai puțin din cele așteptate. Conform cu alterarea mecanicii, hiperinflația asociată este substanțială. La pacienții cu boală acută, volumul rezidual (VR) se apropie frecvent de 400% din normal, în timp ce capacitatea reziduală funcțională se dublează. Pacientul tinde să relateze faptul că accesul astmatic s-a terminat din punct de vedere clinic la o valoare a VR de 200% din valoarea sa prezisă și când FEV_1 (VEMS) a atins 50% din valoarea prezisă.

Hipoxia este o trăsătură universală a exacerbărilor acute, dar insuficiența ventilatorie francă este relativ neobișnuită, fiind observată la 10 până la 15% din pacienții care vin pentru tratament. Cei mai mulți astmatici au hipocapnie și alcaloză respiratorie. La pacienții în criză, nivelul normal al presiunii CO_2 în sângele arterial tinde să fie asociat cu nivele foarte severe ale obstrucției. În consecință, la un individ simptomatic, aceste date anunță iminența insuficienței respiratorii și impun tratamentul adecvat. De asemenea, prezența acidozei metabolice în cadrul unei crize de astm denotă obstrucție severă. În mod obișnuit, nu există corespondențe clinice ale modificărilor gazelor sanguine. Cianoza este un semn care apare tardiv. Deci, un grad periculos de hipoxie poate trece neobservat. De asemenea, semnele atribuite retenției de dioxid de carbon, precum transpirațiile, tahicardia și valoarea mare a presiunii pulsului sau acidozei, cum ar fi tahipneea, nu par să aibă valoare predictivă importantă pentru prezența hipercapniei sau a excesului de ioni de hidrogen la anumiți pacienți, deoarece ele sunt mult prea frecvent observate la pacienții cu boală mai moderată.

Încercarea de a aprecia starea funcției ventilatorii a unui pacient aflat în criză pe baza examenului clinic poate fi extrem de riscantă și indicatorii clinici ar trebui să fie tratați cu toată neîncrederea.

De aceea, la pacienții cu suspiciune de hipoventilație alveolară trebuie să fie măsurată tensiunea gazelor sanguine arteriale.

EXAMEN CLINIC Simptomele astmului constau din triada: dispnee, tuse și wheezing, ultima fiind adesea considerată *sine qua non*. În formele cele mai tipice, astmul este o afecțiune episodică și toate cele trei simptome coexistă. La începutul atacului, pacientul are o senzație de constricție toracică, de obicei însoțită de tuse neproductivă. Respirația devine audibilă-hârâitoare, iar wheezing-ul devine proeminent în ambele faze ale respirației, expirul se alungește și pacienții au frecvent tahipnee, tahicardie și o ușoară hipertensiune sistolică. Plămânii devin rapid hiperinflați, iar diametrul anteroposterior al toracelui crește. Dacă criza este severă sau prelungită, zgomotele respiratorii (murmurul vezicular) pot dispărea, iar wheezing-ul capătă o tonalitate foarte înaltă. Apoi, mușchii accesori respiratori intră în acțiune și treptat apare pulsul paradoxal. Aceste două semne s-au dovedit extrem de valoroase pentru a indica severitatea obstrucției. Atunci când oricare dintre aceste semne este prezent, funcția pulmonară are tendința să fie mult mai afectată decât în absența lor. Este important de notat apariția pulsului paradoxal în condițiile generării unor presiuni negative intratoracice crescute. Astfel, dacă respirația pacientului este superficială, acest semn și/sau folosirea mușchilor accesori pot fi absente, chiar dacă obstrucția este foarte severă. Celelalte semne și simptome din astm reflectă mai puțin exact alterările fiziologice care sunt prezente. Într-adevăr, dacă dispariția acuzelor subiective sau chiar a wheezing-ului este folosită ca punctul final în care terapia crizei de astm trebuie terminată, se va pierde un rezervor imens de boală reziduală.

Terminarea unui episod este frecvent marcată de tuse cu expectorație groasă, filantă, care adesea ia forma căilor aeriene distale (spiralele Curschmann) și care la examenul microscopic are frecvent eozinofile și cristale Charcot-Leyden. În situațiile extreme, wheezing-ul se poate ameliora semnificativ sau chiar poate dispărea complet, tusea poate deveni total ineficientă și pacientul începe să aibă un tip particular de respirație întretăiată. Aceste semne implică o creștere a cantității de mucus în căile respiratorii și anunță iminența sufocării. Poate fi necesară asistarea mecanică a ventilației. Uneori, în accesele astmatice pot apărea atelectazii, prin uscarea și îngroșarea secrețiilor din căile respiratorii. Alte complicații, precum pneumotoraxul spontan și/sau pneumomediastinul, sunt rare.

Mai puțin caracteristic, un pacient astmatic poate acuza episoade intermitente de tuse seacă, neproductivă sau de dispnee la efort. Când sunt examinați în timpul perioadei simptomatice, spre deosebire de ceilalți astmatici, acești pacienți au stetacustică respiratorie normală, dar după câteva respirații forțate poate apărea wheezing-ul și/sau probele ventilatorii dinamice se pot modifica. În absența ambelor semne, sunt necesare pentru diagnostic testele de provocare bronșică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Deosebirea astmului de alte boli care asociază dispnee și wheezing nu este greu de făcut, mai ales dacă pacientul este examinat în plină criză. Semnele clinice descrise mai sus, simptomatologia și istoricul de crize periodice sunt foarte caracteristice. O dovadă în plus o constituie antecedentele personale sau familiale de boli alergice, precum eczeme, rinite sau urticarii. Un element extrem de caracteristic pentru astm este apariția crizelor nocturne de dispnee cu wheezing, care trezesc bolnavul din somn. De fapt, acest fenomen este atât de frecvent, încât absența lui ridică suspiciuni asupra diagnosticului. *Obstrucția căilor aeriene superioare prin tumori sau edem laringean* poate fi uneori confundată cu astmul. În mod caracteristic, un pacient cu astfel de probleme va prezenta stridor și zgomotele respiratorii rugoase pot fi localizate în aria traheii. De obicei, este absent wheezing-ul difuz pe ambele câmpuri pulmonare. Totuși, diagnosticul diferențial poate fi uneori dificil, fiind necesară laringoscopia indirectă sau bronhoscopia. Au fost descrise simptome asemănătoare celor din astm la pacienții cu disfuncții glotice. La acești indivizi, glota se îngustează în timpul inspirului și expirului, ceea ce produce crize episodice de obstrucție severă a căilor aeriene. Uneori, poate apărea retenția de CO_2. Totuși, spre deosebire de astm, presiunea oxigenului în sângele arterial este bine păstrată și gradientul alveolo-arterial pentru oxigen se micșorează în timpul crizei, și nu crește, așa cum se întâmplă în obstrucțiile căilor aeriene mici. Pentru a stabili diagnosticul de disfuncție glotică, glota trebuie examinată când pacientul este simptomatic. Un examen normal în acest moment exclude diagnosticul; nu însă și atunci când examenul este efectuat în afara perioadei simptomatice.

Wheezing-ul persistent localizat într-o singură arie pulmonară, asociat cu paroxisme de tuse, denotă o *afecțiune endobronșică*, precum aspirația de corp străin, neoplasmul sau stenoza bronșică.

Semnele și simptomele *insuficienței ventriculare stângi acute* pot mima uneori astmul, dar prezența ralurilor umede la baze, ritmul de galop, sputa cu striuri de sânge și alte semne de insuficiență cardiacă (capitolul 233) permit un diagnostic corect.

Episoade recurente de bronhospasm pot apărea în cursul evoluției *tumorilor carcinoide* (capitolul 95), în *emboliile pulmonare recurente* (capitolul 261) și în *bronșitele cronice* (capitolul 258). În ultima situație, nu există practic perioade pur asimptomatice și putem obține cu ușurință o anamneză din care fac parte tusea cronică cu expectorație, ca elemente de bază peste care se suprapun episoadele acute de wheezing. Embolia recurentă poate fi foarte dificil de separat de astm. Frecvent, pacienții cu această problemă vor prezenta episoade de dispnee, mai ales la efort și cu wheezing sporadic. Probele funcționale pulmonare pot aduce dovada obstrucției căilor aeriene periferice (capitolul 250); când aceste modificări sunt prezente, imaginea pulmonară poate fi anormală. Răspunsul terapeutic la bronhodilatatoare și la instituirea tratamentului anticoagulant pot fi satisfăcătoare, dar angiografia pulmonară poate fi necesară pentru stabilirea unui diagnostic corect.

Pneumoniile cu eozinofile (capitolul 253) sunt adesea asociate cu simptomatologia astmatică, la fel ca diversele pneumonii chimice și expunerea la insecticide și medicamente colinergice. Bronhospasmul este uneori o manifestare a *vasculitelor sistemice* cu interesare pulmonară.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de astm se stabilește prin demonstrarea obstrucției reversibile a căilor aeriene. Reversibilitatea este definită convențional ca o creștere cu 15 procente sau mai mult a FEV_1 (VEMS) după 2 puff-uri dintr-un agonist beta-adrenergic. Când spirometria inițială este normală, diagnosticul poate fi făcut prin dovedirea reactivității crescute a căilor aeriene la provocarea cu histamină, metacolină sau prin hiperventilație izocapnică de aer rece. Odată diagnosticul confirmat, evoluția bolii și eficacitatea tratamentului se pot urmări prin măsurarea debitelor expiratorii de vârf ($PEFR_S$ – peak expiratory flow rates) la domiciliu și/sau a FEV_1 în laborator. Reacții cutanate pozitive pot fi demonstrate la diverși alergeni, dar aceste fenomene nu se corelează neapărat cu evenimentele intrapulmonare. Eozinofilia din spută și sânge și dozarea IgE serice sunt, de asemenea, de ajutor, dar nu sunt specifice pentru astm. Radiografia toracică ce arată hiperinflație este, de asemenea, irelevantă pentru diagnostic.

Rx TRATAMENT

Eliminarea agenților cauzali din mediul unui astmatic alergic este mijlocul cel mai eficient de a trata această afecțiune (pentru detalii în privința modului de viață vezi capitolul 310). Desensibilizarea sau imunoterapia cu extracte din alergenele

presupuse s-au bucurat de o atenție maximă, dar studiile controlate sunt limitate și nu au dovedit o eficiență maximă.

Terapia medicamentoasă Medicamentele disponibile pentru tratamentul astmului pot fi grupate în două mari categorii: medicamente care inhibă contracția musculaturii netede (agoniștii beta-adrenergici, metilxantinele și anticolinergicele) și agenți care previn și/sau diminuează inflamația (glucocorticoizii și agenții stabilizatori ai mastocitelor). Inhibitorii sintezei mediatorilor și antagoniștii receptorilor mediatorilor se află deocamdată în faza de testări clinice.

STIMULANTELE ADRENERGICE Medicamentele din această categorie sunt catecolaminele, rezorcinolii și saligeninele. Acești agenți sunt analogi și produc dilatarea căilor aeriene prin stimularea receptorilor beta-adrenergici și activarea proteinelor G, cu formarea consecutivă a adenozin monofosfatului ciclic (AMP). De asemenea, reduc eliberarea de mediatori și ameliorează transportul mucociliar. Catecolaminele de largă întrebuințare în clinică sunt epinefrina, izoproterenolul, izoetarina, rimiterolul și hexoprenalina. Ultimele două nu sunt în uz în Statele Unite. Compușii din acest grup au acțiune scurtă (30 până la 90 min) și sunt eficienți numai când sunt administrați prin inhalație sau pe cale parenterală. Epinefrina și izoproterenolul nu sunt β_2 selectivi și au efecte cronotrope și inotrope cardiace destul de importante. Epinefrina are, de asemenea, efecte notabile alfa-stimulatoare. Doza uzuală este 0,3-0,5 ml din soluția 1:1000, administrată subcutanat. Izoproterenolul nu are acțiune alfa-stimulantă și este cel mai potent agent din acest grup. El se administrează de obicei inhalator, într-o soluție 1:200. Izoetarina este cel mai selectiv agonist β_2 din această clasă, dar este un bronhodilatator destul de slab. Se utilizează ca aerosol și se livrează ca soluție 1%. Farmacologia hexoprenalinei și a rimiterolului este similară cu cea a izoetarinei.

Cei mai folosiți rezorcinoli sunt metaproterenolul, terbutalina și fenoterolul și cea mai cunoscută saligenină este albuterolul (salbutamolul). Cu excepția metaproterenolului, aceste medicamente sunt foarte selective pentru tractul respirator și lipsite practic de efecte cardiace notabile, exceptând dozele mari. Principalul lor efect secundar este tremorul. Sunt active pe toate căile de administrare și, deoarece structurile lor biochimice le permit să șunteze procesele metabolice folosite pentru degradarea catecolaminelor, efectele lor sunt relativ prelungite (4-6 h). Diferențele de potență și de durată dintre agenți pot fi eliminate prin ajustarea dozelor și/sau a schemelor de administrare.

Calea preferată de administrare este inhalatorie, pentru că aceasta crește selectivitatea bronșică a acestor agenți și permite bronhodilatația maximă, la un minim de efecte secundare. Acest fenomen este valabil nu numai în tratamentul de întreținere, ci și în tratamentul obstrucției acute severe. În trecut, se obișnuia, în tratamentul crizelor severe de astm, administrarea intravenoasă de simpatomimetice, precum izoproterenol. Acest procedeu nu se mai justifică în prezent. Injectarea de izoproterenol poate induce clar afectarea miocardului și, chiar pentru agenții beta2-selectivi, precum terbutalina și albuterolul, administrarea intravenoasă nu oferă avantaje față de administrarea inhalatorie. Salmeterolul, un compus din clasa albuterolului, cu durată lungă de acțiune (9-12 h), este disponibil în prezent în Statele Unite. Administrat la 12 ore este eficient pentru menținerea ameliorării simptomatologiei. Este de mare ajutor în special pentru cazurile de astm nocturn sau indus de efort. Medicamentul nu este recomandat pentru tratamentul episoadelor acute, din cauza debutului relativ lent al acțiunii (aproximativ în 30 min) și nici ca medicament de primă intenție pentru ameliorarea simptomelor. În plus, timpul său de înjumătățire lung implică faptul că administrarea de doze suplimentare poate determina efecte adverse prin riscul de acumulare a medicamentului.

METILXANTINELE Teofilina și diversele ei săruri sunt bronhodilatatoare de potență medie, care acționează printr-un mecanism nu foarte bine definit. S-a considerat până acum că acești agenți cresc concentrația de AMP_C prin inhibiția fosfodiesterazei; totuși, dovezile actuale nu susțin această ipoteză. Concentrația plasmatică terapeutică a teofilinei se consideră clasic a fi între 10 și 20 µg/ml. Unele surse recomandă totuși doze mai mici, între 5 și 15 µg/ml, pentru a evita toxicitatea. Doza necesară pentru atingerea acestui nivel variază mult de la individ la individ, datorită diferențelor individuale de metabolizare a drogului. Clearance-ul teofilinei și deci doza necesară scad substanțial la nou născuți, la bătrâni și la cei cu disfuncții hepatice acute sau cronice, decompensare cardiacă sau cord pulmonar. Clearance-ul este scăzut, de asemenea, în cursul bolilor febrile. Clearance-ul este crescut la copii. În plus, un număr de interacțiuni medicamentoase pot afecta metabolismul teofilinei. Clearance-ul scade odată cu utilizarea concomitentă de eritromicină și alte antibiotice din clasa macrolidelor, chinolone și troleandomicină, alopurinol, cimetidină și propranolol. Crește cu consumul de țigarete, marijuana, fenobarbital, fenitoină sau de alte droguri care pot induce enzimele microzomale hepatice.

Pentru terapia de întreținere sunt disponibili compușii teofilinici cu durată lungă de acțiune și care sunt de obicei administrați o dată sau de două ori pe zi. Doza se ajustează pe baza răspunsului clinic cu ajutorul măsurării nivelului seric al teofilinei. Administrarea în doză unică seara reduce simptomatologia nocturnă și menține pacientul asimptomatic în timpul zilei. Aminofilina și teofilina sunt disponibile pentru uzul intravenos. Recomandările pentru terapia intravenoasă la copiii între 9 și 16 ani și la adulții tineri fumători care nu primesc medicamente din clasa teofilinei sunt: o doză de încărcare de 6 mg/kg, urmată de perfuzie 1 mg/kg corp/h pentru următoarele 12 ore și apoi 0,8 mg/kg /h. La adulții nefumători, la pacienții mai în vârstă și la cei cu cord pulmonar, insuficiență cardiacă congestivă și afecțiuni hepatice, doza de încărcare rămâne aceeași, dar doza de întreținere este redusă la 0,1 până la 0,5 mg/kg/h. La pacienții care primesc deja teofilină, doza de încărcare este de obicei menținută sau, în situații extreme, este redusă la 0,5 mg/kg.

Cele mai frecvente efecte adverse ale teofilinei sunt iritabilitatea, greața, vărsăturile, anorexia și cefaleea. La niveluri plasmatice mai mari de 30 mg/ml există riscul convulsiilor și aritmiilor cardiace.

ANTICOLINERGICELE Medicamentele anticolinergice, cum este sulfatul de atropină, produc bronhodilatație la astmatici, dar folosirea lor este limitată de efectele adverse sistemice. Compușii cuaternari de amoniu neabsorbabili (metilnitratul de atropină și bromura de ipratropiu) s-a constatat că sunt atât eficienți, cât și lipsiți de efecte secundare. Aceștia pot fi eficienți în special la pacienții cu afecțiuni cardiace coexistente, la care folosirea metilxantinelor și a stimulantelor beta-adrenergice poate fi periculoasă. Există anumite dovezi că adăugarea anticolinergicelor poate mări bronhodilatația obținută cu simpaticomimetice, dar efectul nu este foarte pronunțat. Dezavantajele majore ale anticolinergicelor sunt acțiunea lentă (sunt necesare 60 până la 90 de minute până la atingerea bronhodilatației maxime) și potența relativ modestă.

GLUCOCORTICOIZII Glucocorticoizii nu sunt bronhodilatatori, iar rolul lor major în astm este de a reduce inflamația căilor aeriene. Steroizii orali sau sistemici sunt mai utili în suferințele acute, când obstrucția severă a căilor aeriene nu cedează sau se agravează în ciuda terapiei intensive cu bronhodilatatoare, și în cadrul afecțiunii cronice, atunci când sub schema terapeutică anterioară au loc frecvente recurențe ale simptomelor, de intensitate din ce în ce mai mare.

Doza corectă pentru situațiile acute este un subiect de controversă. Datele disponibile indică faptul că dozele foarte

mari nu aduc beneficii față de cele convenționale. În Statele Unite, doza uzuală de început este de 40-60 mg metilprednisolon intravenos la fiecare 6 h. Deoarece administrarea intravenoasă și orală produc aceleași efecte, metilprednisolonul poate fi înlocuit cu prednison, 60 mg la 6 h.

Impresiile clinice sugerează că dozele mai mici pot fi la fel de eficace, dar nu există încă date care să confirme acest lucru. În Marea Britanie și în alte țări, astmul acut, atât în ambulator, cât și în spital, este frecvent tratat cu doze de prednisolon cuprinse între 30 și 40 mg, administrate o dată pe zi. Trebuie subliniat că efectul steroizilor în astmul acut nu este imediat și că este posibil să nu apară timp de 6 ore sau mai mult de la administrarea inițială. În consecință, este obligatorie continuarea terapiei susținute bronhodilatatoare în acest interval de timp. Indiferent de regimul ales, este important de recunoscut faptul că reducerea rapidă a dozei de glucocorticoizi are frecvent ca rezultat obstrucția recurentă. Cele mai multe autorități recomandă reducerea dozei la jumătate la fiecare a treia până la a 5-a zi după un episod acut. În situațiile în care pare necesară continuarea terapiei cu steroizi, se instituie o schemă alternativă (administrare la 2 zile), pentru a minimaliza efectele secundare. Aceasta este importantă în special la copii, deoarece administrarea continuă de corticosteroizi întrerupe creșterea. Preparatele cu acțiune lungă, precum dexametazona, ar trebui să nu fie folosite în această situație, pentru că ele anulează scopul schemei de administrare alternativă, prin producerea supresiei îndelungate a axului hipofizo-adrenalian.

Câtiva steroizi inhalatori cu potență topică crescută sunt acum disponibili și permit foarte bine renunțarea la agenții orali. Ei sunt utili și pentru reducerea reactivității căilor aeriene sau ca o alternativă la glucocorticoizii orali, în situațiile în care simptomele astmatice se agravează. Unele norme recomandă introducerea steroizilor inhalatori la orice pacient a cărui boală nu este controlată de bronhodilatatoarele inhalatorii. Unii sunt de părere că dozele pot fi crescute de două sau mai multe ori decât cele recomandate convențional, în caz că simptomele nu sunt complet controlate. În timp ce administrarea inhalatorie scade nevoia de glucocorticoizi orali, aceasta prezintă riscul unor efecte adverse mai ample. Pe lângă candidoza orală și disfonie, absorbția sistemică crescută care acompaniază dozele mari de steroizi inhalatori s-a relatat că produce supresia glandelor suprarenale, formarea cataractei, încetinirea creșterii la copii, interferențe cu metabolismul osos și purpură. Multe din preparatele cu steroizi inhalatori disponibile în mod curent necesită 2 până la 4 săptămâni pentru a produce efectul benefic.

În consecință este recomandabil să se înceapă o cură de glucocorticoizi orali, simultan cu cei inhalatori, pentru a ușura rezoluția simptomelor. După ce medicamentele orale sunt întrerupte, progresele obținute pot fi menținute cu medicamentele inhalatorii.

AGENȚI STABILIZATORI AI MASTOCITELOR Cromolynul de sodiu și nedocromilul de sodiu nu influențează tonusul căilor aeriene. Efectul lor terapeutic major constă în inhibarea degranulării mastocitelor, împiedicând astfel eliberarea mediatorilor chimici ai anafilaxiei.

Cromolynul și nedocromilul, la fel ca steroizii inhalatori, îmbunătățesc funcția pulmonară, reduc simptomele și reactivitatea căilor aeriene distale la astmatici. Sunt foarte utili în special la pacienții atopici care au manifestări sezoniere sau suferă o stimulare de durată a căilor respiratorii. O probă terapeutică, constând în administrarea a două puff-uri de patru ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni, este frecvent necesară înainte ca efectele benefice ale medicamentului să apară. Spre deosebire de steroizi, nedocromilul și cromolynul, în administrare profilactică, blochează efectele acute obstructive secundare expunerii la antigen, chimicale industriale, efort sau aer rece. În cazul expunerii la antigen este abolită și reacția tardivă. Ca atare, un pacient care are o expunere intermitentă la un antigen oarecare sau la stimuli nonantigenici care îi provoacă crize de astm nu trebuie să ia în permanență această medicație, dar, în schimb, pot să obțină protecție prin administrarea medicamentului cu numai 15-20 de minute înainte de contactul cu agentul precipitant.

ALTE MEDICAMENTE S-a sugerat că pacienții corticodependenți pot beneficia de pe urma agenților imunosupresori, precum metotrexatul sau sărurile de aur. Efectele acestor agenți asupra dozelor de steroizi și asupra cursului bolii sunt minore, iar efectele adverse pot fi considerabile. În consecință, această formă de tratament poate fi considerată doar experimentală. Opiaceele, sedativele și tranchilizantele ar trebui evitate categoric la pacientul astmatic în criză, din cauza faptului că riscul de deprimare a ventilației alveolare este mare și s-au citat cazuri de stop respirator la interval scurt de la folosirea lor. În general, majoritatea pacienților sunt anxioși și înspăimântați, dar experiența a arătat că ei pot fi calmați la fel de bine de prezența și încurajarea medicului. Blocantele beta-adrenergice și agoniștii parasimpatici sunt contraindicați, deoarece pot produce o deteriorare marcată a funcției pulmonare.

Agenții expectoranți și mucolitici s-au bucurat de o mare atenție în trecut, dar nu au un aport semnificativ în tratamentul fazelor acute sau cronice ale acestei boli. Agenții mucolitici, precum acetilcisteina, pot să producă de fapt bronhospasm, când sunt administrați la astmatici susceptibili. Acest neajuns poate fi înlăturat prin administrarea lor sub formă de aerosoli, în soluție cu un agent beta-adrenergic. Folosirea fluidelor intravenoase în tratamentul crizei de astm a fost, de asemenea, recomandată. Există prea puține dovezi că această terapie adjuvantă grăbește vindecarea. Bronhodilatatoarele neconvenționale, cum ar fi sulfatul de magneziu intravenos folosit pentru tratamentul crizelor de astm, nu sunt încă autorizate pentru practica medicală, din cauza controverselor pe marginea eficienței lor.

INSTRUCȚIUNI SPECIALE Tratamentul pacienților astmatici care prezintă probleme speciale (afecțiuni cardiace sau sarcină) nu diferă mult de cel anterior menționat. Terapia inhalatorie cu agenți beta2-selectivi și antiinflamatorii este importantă. Dozele adrenergicelor utilizate trebuie să fie cele mai mici, care produc efectele dorite.

PLAN DE ACȚIUNE **Situații de urgență** Cel mai eficace tratament al episoadelor acute de astm este administrarea de $beta_2$ agoniști sub formă de aerosoli. Aceste medicamente produc încetarea crizei de 3-4 ori mai eficient decât aminofilina intravenoasă. În urgențe pot fi administrate la fiecare 20 de minute 3 doze cu un nebulizator. Ulterior, frecvența poate fi redusă la fiecare 2 ore, până când criza se remite. Se poate adăuga aminofilină după prima oră, în încercarea de a accelera atenuarea crizei. Studii recente realizate pe loturi mari de pacienți arată că $beta_2$ agoniștii rezolvă criza singuri la aproximativ două treimi din pacienți și că alte 5-10 procente beneficiază de pe urma administrării concomitente a metilxantinelor cu un simpatomimetic. Ceilalți pacienți au un răspuns acut slab la toate formele de tratament.

Episoadele acute de astm bronșic reprezintă una dintre cele mai comune urgențe respiratorii întâlnite în practica medicală și este important ca medicul să recunoască episoadele de obstrucție a căilor respiratorii care pot pune în pericol viața bolnavului și care dintre pacienți au nevoie de un anumit nivel de îngrijire. Aceste distincții se pot realiza ușor prin analiza parametrilor clinici aleși, coroborați cu valorile debitului respirator și a schimburilor gazoase. Prezența pulsului paradoxal, folosirea mușchilor accesori și hiperinflația marcată a toracelui semnifică obstrucția severă a căilor respiratorii, iar lipsa de ameliorarea a acestor semne într-un interval scurt, în urma

terapiei energice, obligă la monitorizarea pacientului, folosind măsurătorile gazelor sanguine și ale debitelor expiratorii de vârf (PEFR – peak expiratory flow rates) sau FEV_1.

În general, există o corelație directă între severitatea obstrucției cu care se prezintă pacientul și timpul necesar pentru remisiunea ei. Deci, indivizii mai sever afectați își revin, de regulă, într-un timp mai îndelungat. Dacă PEFR sau FEV_1 sunt mai mici sau egale cu 20% din valoarea prezisă la momentul internării și nu se dublează în prima oră de tratament (vezi mai sus), bolnavul pare să necesite tratament extensiv, inclusiv glucocorticoizi, până dispare obstrucția. Acest grup reprezintă aproximativ 20% din toți pacienții care vin în urgență. Ei necesită, în general, internare de cel puțin 24 h și tratament intensiv înainte de a deveni asimptomatici. La astfel de indivizi, dacă semnele clinice, respectiv pulsul paradoxal și utilizarea mușchilor respiratori accesori, se micșorează și/sau dacă PFER crește, nu mai este nevoie să se schimbe medicația sau dozele; pacientul trebuie numai să fie monitorizat. Dacă PFER scade cu mai mult de 20% din valoarea precedentă sau magnitudinea pulsului paradoxal crește, sunt necesare măsurători repetate ale gazelor arteriale, în paralel cu o reconsiderare a mijloacelor terapeutice utilizate. La pacientul cu hipocapnie, este permisă continuarea acelorași mijloace terapeutice încă un interval de timp. Pe de altă parte, când $Paco_2$ este normală sau are tendința să crească, pacientul trebuie monitorizat în terapie intensivă și tratamentul trebuie orientat în direcția ameliorării sau opririi evoluției spre insuficiența respiratorie.

Tratamentul de durată Scopul tratamentului cronic este să asigure un status stabil, asimptomatic, cu cea mai bună funcție pulmonară posibilă. Pentru realizarea acestor deziderate au fost propuși mai mulți algoritmi. Primul pas constă în educarea pacientului, în sensul transformării lui într-un partener în actul terapeutic. Severitatea bolii trebuie să fie evaluată și monitorizată cu măsurători obiective ale funcției pulmonare. Agenții care declanșează astmul trebuie îndepărtați sau controlați și ar trebui făcute planuri atât pentru tratamentul cronic, cât și pentru cel al exacerbărilor. Urmărirea constantă a tratamentului este mandatară. Cu privire la intervenția farmacologică, în general, cea mai simplă abordare merge și cel mai bine. Simptomele rare necesită folosirea numai a simpatomimeticelor inhalatorii la nevoie. Când boala se agravează, manifestându-se prin accese nocturne și simptome în timpul zilei, ar trebui adăugați steroizii inhalatori și/sau agenții stabilizatori ai membranei mastocitare. Dacă simptomele nu se atenuează, dozele de steroizi inhalatori pot fi mărite. Limita superioară nu a fost încă stabilită, dar efectele adverse ale excesului de glucocorticoizi încep să apară mai frecvent când doza depășește 2 mg/zi.

Simptomele persistente de astm pot fi tratate cu beta 2 agoniști inhalatori cu durată lungă de acțiune, teofilină retard și/sau parasimpatolitice.

La pacienții cu simptome remanente sau continue și funcție pulmonară instabilă, steroizii orali în doză unică zilnică trebuie adăugați la regimul terapeutic. Odată ce controlul bolii este obținut și menținut câteva săptămâni este necesară o reducere sistematică a medicației, începând cu medicamentul cel mai toxic, pentru a găsi dozele minime care să mențină o stare bună a pacientului. În tot acest timp, trebuie monitorizat PEFR și ajustarea dozelor ar trebui să se bazeze pe modificările obiective ale funcției pulmonare, ca și a simptomelor pacientului.

PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE CLINICĂ Mortalitatea în astm este mică. Estimările cele mai recente indică mai puțin de 5000 de decese pe an la o populație de 10 milioane de pacienți cu risc. Rata mortalității totuși are tendința să crească în zonele urbane cu o accesibilitate mică la îngrijirea medicală.

Informațiile legate de evoluția clinică a astmului sugerează un prognostic bun la 50 până la 80% din pacienți, în special la cei la care boala nu este foarte severă și la care a debutat în copilărie. Numărul copiilor care mai au astm la 7 sau 10 ani de la diagnosticul inițial variază între 26 și 78 de procente, cu o medie de 46%; totuși, proporția celor care continuă să aibă manifestări severe este mică (6 până la 19%).

Spre deosebire de alte afecțiuni ale căilor respiratorii, precum bronșita cronică, astmul nu progresează. Deși sunt raportate cazuri la care astmul dezvoltă modificări ireversibile ale funcției pulmonare, la acești indivizi se asociază alți factori de comorbiditate, precum fumatul, care pot fi responsabili de aceste modificări. Chiar și netratați, astmaticii nu evoluează de la o formă ușoară spre una mai severă în timp. Mai degrabă evoluția lor clinică este caracterizată de excerbări și remisiuni. Câteva studii sugerează că remisiunile spontane apar la aproximativ 20% din cei la care boala apare la vârsta adultă, iar în jur de 40% se pot aștepta la o ameliorare, cu scăderea frecvenței și severității crizelor, odată cu înaintarea în vârstă.

BIBLIOGRAFIE

American Thoracic Society: Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 147:1056, 1993
American Thoracic Society: Progress of the interface of inflammation and asthma. Am J Respir Crit Care Med 152:385, 1995
Burr ML: Epidemiology of asthma. Monogr Allergy 31:80, 1993
McFadden ER JR: Evolving concepts in the pathogenesis and management of asthma. Adv Intern Med 39:357, 1994
McFadden ER JR, Gilbert IA: Exercise-induced asthma. N Engl J Med 330:1362, 1994
McFadden ER JR, Hejal R: Asthma. Lancet 345:1215, 1995
McFadden ER JR et al: Protocol therapy for acute asthma: Therapeutic benefits and cost savings. Am J Med 99:651, 1995
Sheffer AL, Taggart VS: The National Asthma Education Program. Expert panel report guidelines for the diagnosis and management of asthma. Med Care 31:MS20, 1993
Skorodin MS: Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Current thinking, practices, and controversies. Arch Intern Med 153:814, 1993
Wardlaw AJ: The role of air pollution in asthma. Clin Exp Allergy 23:81, 1993

253

Gary W. Hunninghake, Hal B. Richerson

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIZARE ȘI PNEUMONII EOZINOFILICE

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIZARE

Pneumonita de hipersensibilizare (PH), sau alveolita alergică extrinsecă, este o inflamație imunologic indusă a parenchimului pulmonar, care afectează pereții alveolari și căile respiratorii terminale, secundară inhalării repetate de pulberi organice sau alți agenți de către o gazdă susceptibilă. Spre deosebire de multe alte afecțiuni pulmonare infiltrative, cauza acestei afecțiuni interstițiale și alveolare este cunoscută. Prevalența PH este necunoscută, dar variază cu expunerea la mediu și cu antigenul implicat. Prevalența „plămânului de fermier“ la muncitorii de la fermele de lapte din Wisconsin a fost raportată ca 420 la 100.000. Diagnosticul PH necesită o „constelație“ de criterii clinice, radiografice, fiziologice, patologice și imunologice, fiecare dintre ele fiind rar un element patognomonic atunci când este luat singur, iar tratamentul de elecție este înlăturarea, atunci când este posibil, agentului cauzal.

ETIOLOGIE Agenții implicați ca și cauze de PH sunt cei enumerați în tabelul 253-1. Multe cazuri de PH întâlnite la mai multe profesiuni presupun expunerea la agenți similari,

în mod particular actinomicetele termofile. Sursele cele mai frecvente de antigene responsabile de boală sunt fânul, furajele, grânele, în special cele mucegăite, penele păsărilor de casă, sistemele de încălzire, de aer condiționat, de umidifiere. Substanțele chimice, ca izocianații, pot, de asemenea, produce PH.

PATOGENEZĂ Descoperirea faptului că anticorpii precipitanți împotriva extractelor de fân „mucegăit“ au putut fi găsiți la majoritatea pacienților cu „plămân de fermier“ a dus la concluzia că PH este o reacție mediată de complexe imune. Testele mai aprofundate făcute asupra PH la oameni și animale au demonstrat existența unei hipersensibilități celulare. Cea mai precoce (acută) reacție este caracterizată de creșterea leucocitelor polimorfonucleare în alveole și în căile respiratorii mici. Această leziune precoce este urmată de un influx de celule mononucleare în plămân și de formarea de granuloame, care par să fie rezultatul unei reacții de hipersensibilitate întârziată (mediată de celulele T) produsă de inhalarea repetată a antigenului și de materiale adjuvante-active.

Lavajul bronhoalveolar (capitolul 251) la pacienții cu PH demonstrează o creștere marcată a limfocitelor T în lichidul de lavaj (ceea ce se mai întâlnește și la pacienții cu alte leziuni granulomatoase pulmonare). Pacienții cu expunere recentă sau continuă la antigen mai pot avea un număr crescut de leucocite polimorfonucleare în lichidul de lavaj. S-a găsit, de asemenea, un număr crescut de mastocite. La majoritatea pacienților examinați în timpul convalescenței fazelor acute, limfocitele T din lichidul de lavaj sunt predominant de tipul CD8+. La pacienții cu expunere foarte recentă la antigen, numărul celor de tip CD4+ poate crește în lichidul de lavaj. Constatări asemănătoare pot fi prezente la pacienții asimptomatici, expuși în mod similar la antigen. Aceste observații sugerează că în această boală celulele T imunoreglatorii și citokinele asociate au un rol activ în modularea formării granulomului.

ASPECT CLINIC *Tabloul clinic* este cel de pneumonită interstițială, deși variază de la pacient la pacient și depinde de frecvența și intensitatea expunerii la antigenul responsabil și, probabil, și de factori care țin de gazdă. Forma de prezentare poate fi acută, subacută sau cronică. În *forma acută*, simptomele precum tusea, febra, guturaiul și dispneea pot apărea între 6 și 8 ore după expunerea la antigen și de obicei dispar în câteva zile, dacă nu se repetă expunerea. *Forma subacută*, de obicei, apare insidios, după o perioadă de săptămâni în care predomină tusea și dispneea și poate progresa spre cianoză și dispnee severă, ce necesită spitalizarea. La anumiți pacienți poate persista o formă subacută de boală după episodul inițial, în special dacă expunerea la antigen continuă. La majoritatea pacienților cu forme acute sau subacute de PH, simptomele, semnele și celelalte manifestări ale PH dispar în decurs de zile, săptămâni sau luni, dacă agentul cauzal nu mai este inhalat. Transformarea spre o formă cronică de boală poate apărea la pacienții la care expunerea la antigen continuă, dar frecvența progresiunii este nesigură. *Forma cronică* se poate prezenta ca o boală interstițială treptat progresivă, care asociază tuse și dispnee de efort, fără manifestări acute sau subacute în trecut. Un astfel de debut lent apare frecvent după expunerea la doze mici de antigen.

DIAGNOSTIC După expunerea acută la antigen, apar frecvent neutrofilia și limfopenia. Eozinofilia nu este caracteristică. Toate formele bolii pot fi asociate cu creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, a proteinei C reactive, a factorului reumatoid și a imunoglobulinelor serice. Anticorpii antinucleari sunt prezenți destul de rar.

Examinarea pentru *precipitinele serice* împotriva antigenelor suspectate, ca cele enumerate în tabelul 253-1, este o parte importantă a demersului diagnostic și trebuie făcută la orice pacient cu boală interstițială pulmonară, mai ales dacă există istoric de expunere sugestivă în trecut. Odată puse în evidență, precipitinele indică o expunere la agentul cauzal, suficientă ca să genereze un răspuns imunologic. Diagnosticul PH nu se pune numai pe prezența precipitinelor, pentru că ele se întâlnesc în serul pacienților expuși la antigen, care nu manifestă alte semne de PH. Rezultatele fals negative pot apărea din cauza antigenelor de slabă calitate sau din cauza alegerii unui antigen inadecvat. Extracția antigenelor din mediul pacientului poate fi utilă uneori.

În PH nu apar modificări specifice sau deosebite pe *radiografia toracică*. Aceasta poate fi normală, chiar la pacienții simptomatici. Faze acute sau subacute se pot asocia cu infiltrate relativ prost delimitate, difuze sau în pete sau cu infiltrate nodulare discrete. În faza cronică, radiografia toracică arată de obicei un infiltrat reticulo-nodular difuz. Aspectul de fagure de miere poate apărea în final, pe măsură ce boala evoluează. Modificările prezente destul de rar în PH sunt revărsatele sau îngroșările pleurale și adenopatia hilară. Tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (HRCT) poate decela o întreagă gamă de modificări caracteristice, incluzând (1) afectarea pulmonară globală, cu creșterea densității pulmonare, (2) bombarea pereților bronhiilor medii, (3) opacifierea parcelară a spațiului aerian cu aspect reticular și nodular, proeminând în câmpurile pulmonare medii și (4) absența adenopatiei hilare. Nu s-au descris încă modificări TC patognomonice în PH.

Studiul funcției pulmonare în toate formele de PH denotă un aspect restrictiv, cu reducerea volumelor pulmonare, reducerea capacității de difuzie, scăderea complianței și cu hipoxemie indusă de efort. Se poate întâlni hipoxemia de repaus. Anomaliile funcționale se pot agrava treptat sau pot apărea brusc, după expunerea acută sau subacută la antigen.

Lavajul bronhoalveolar este folosit în anumite centre pentru completarea diagnosticului, iar modificările caracteristice ale lichidului de lavaj sunt descrise mai sus.

Biopsia pulmonară poate fi indicată la pacienții care nu întrunesc suficiente criterii pentru a susține diagnosticul. De obicei, biopsia de primă intenție este transbronșică. La anumiți pacienți, este necesară biopsia pe plămân deschis, care poate aduce mai mult material biopsic pentru studiul anatomopatologic decât biopsia transbronșică. Deși rezultatul histopatologic este specific, nu este totuși patognomonic pentru PH. Când biopsia se face în faza acută a bolii, aceasta este dominată de infiltratul interstițial alveolar compus din plasmocite, limfocite și uneori eozinofile și neutrofile, însoțind de obicei granuloamele. Fibroza interstițială poate fi prezentă, dar de cele mai multe ori este puțin importantă în fazele inițiale ale bolii. În aproape jumătate din cazuri, se întâlnesc grade variate de bronșiolită, în timp ce vasculita nu este o trăsătură a bolii. Triada bronșiolită mononucleară, infiltrat interstițial cu limfocite, plasmocite și granuloamele non-necrozante unice sau împrăștiate în parenchim, fără interesarea pereților vasculari, este sugestivă, dar nu specifică pentru PH.

Lipsa unor antigene standard, non-iritante și a unor protocoale face ca *testele cutanate* și *testele inhalatorii de provocare* să fie utile numai în scopuri de cercetare. În mod similar, *testele in vitro de hipersensibilizare (întârziată) de tip celular* nu s-a dovedit că se corelează cu clinica PH și nu își găsesc locul în algoritmul diagnostic de rutină.

În esență, diagnosticul, în majoritatea cazurilor, se pune pe (1) anamneza pozitivă, examenul fizic, testele pulmonare funcționale și radiografia toracică (2) expunerea la un antigen cunoscut și (3) identificarea unor anticorpi împotriva antigenului respectiv. În anumite circumstanțe, lavajul bronhoalveolar și/sau biopsia pulmonară pot fi necesare. Testele de provocare nu sunt indicate, fiind un subiect de cercetare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL PH cronică uneori poate fi greu de deosebit de o serie de alte afecțiuni pulmonare interstițiale, precum fibroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza, boala pulmonară interstițială asociată cu o boală vasculară

de colagen și bolile pulmonare induse medicamentos. Anamneza negativă pentru folosirea unui anumit medicament și lipsa afectării sistemice, de obicei, exclud prezența bolii pulmonare induse medicamentos sau a bolilor de colagen. Lavajul bronhoalveolar arată de obicei predominența neutrofilelor în fibroza pulmonară idiopatică și a limfocitelor T CD4+ în sarcoidoză. Diagnosticul sarcoidozei mai este susținut de interesarea ganglionilor limfatici hilari sau paratraheali sau de afectarea pluriviscerală. La anumiți pacienți, biopsia pulmonară ar putea fi necesară pentru diferențierea PH cronică de alte afecțiuni interstițiale.

Bolile pulmonare asociate cu PH acută sau subacută pot mima, din punct de vedere clinic, alte boli cu simptomatologie sistemică și care asociază infiltrate interstițiale recurente, incluzând aspergiloza bronhopulmonară alergică și alte pneumonii cu eozinofile. Pneumonia cu eozinofile se asociază de obicei cu astmul și este recunoscută prin eozinofilia periferică; nici una din aceste trăsături nu se întâlnește la PH. Aspergiloza alergică bronhopulmonară este cel mai comun exemplu de micoză bronhopulmonară alergică și este uneori confundată cu PH, din cauza prezenței anticorpilor precipitanți pentru *Aspegillus fumigatus*. Aceasta este o afecțiune mai degrabă obstructivă decât restrictivă și oricum se asociază cu astmul alergic (atopic).

Termenul de *sindromul toxic la pulberile organice* a fost întrebuințat pentru o situație mai frecventă decât PH, considerată în mod eronat ca fiind PH, de obicei apărând după expunerea masivă la pulberi organice, și se caracterizează prin febră tranzitorie și dureri musculare, cu sau fără simptome respiratorii. Precipitinele serice sunt absente, iar radiografia toracică este de obicei normală. Studiile au arătat că la baza sindromului toxic la pulberile organice nu stau fenomenele imunologice, ci ar fi mai degrabă implicată o endotoxină.

Expunerea masivă la mucegaiuri de furaje poate determina un sindrom denumit *micotoxicoza pulmonară* sau *plămânul atipic de fermier*, cu febră, frison și tuse, cu prezența infiltratelor pulmonare la câteva ore după expunere. Nu este necesară o expunere anterioară cu sensibilizarea organismului la *Aspergillus*, agentul cauzal suspectat, și oricum anticorpii împotriva extractelor de *Aspergillus* sunt absenți.

Rx TRATAMENT

Deoarece tratamentul eficient depinde foarte mult de evitarea antigenului, este esențială identificarea agentului cauzal și a sursei sale de proveniență. Aceasta se poate face de obicei dacă medicul realizează o anamneză profesională și de mediu foarte atentă sau dacă, atunci când este necesar, vizitează mediul la care este expus pacientul.

Cel mai simplu mod de a evita agentul incriminat este de a scoate pacientul din mediu sau sursa agentului din

Tabelul 253-1

Exemple de pneumonite de hipersensibilizare

Boala	Antigenul	Sursa de antigene
Bagasioza	Actinomicete termofile	Melasa (trestia de zahăr)
Plămânul crescătorului de păsări	Proteine de papagali pitici, papagali australieni, porumbei, pui, de curcani	Pene și dejecții ale diferitelor păsări
PH *Cephalosporium*	Rețea de canalizare contaminată	*Cephalosporium*
Plămânul spălătorului de brânză	*Penicillium casei*	Brânză mucegăită
Plămânul muncitorului din industria chimică	Izocianați	Spumă poliuretanică, lacuri, vopsele
Plămânul muncitorului din industria cafelei	Pulbere de cafea	Boabe de cafea
Plămânul gunoierului	*Aspergillus*	Gunoiul de grajd
Plămânul muncitorului din industria detergenților	Enzime de *Bacillus subtilis*	Detergent
PH familială	*Bacillus subtilis*	Rumeguș contaminat în pereții locuinței
Plămânul fermierului	Actinomicete termofile*	Fân mucegăit, cereale
Plămânul producătorului de făină de pește	Făină de pește	Făină de pește
Plămânul cojocarului	Blană animală	Pielea de animale
Plămânul lucrătorului la băi publice	Specii de *Cladosporium*	Mucegai pe tavan
Plamânul instalațiilor de aer condiționat (pneumonita de ventilatoare)	*Aureobasidium pullulans* sau alte microorganisme	Apa contaminată din instalațiile de răcire și de ventilație
PH din casele japoneze de vară	*Thricosporon cutaneum*	Praful de casă? Excrementele păsărilor
PH a laboranților	Urina șoarecelui mascul	Șoarecele de laborator
Lycoperdonosis	Sporii de *Lycoperdon*	Spori
Plămânul muncitorului din industria berii	*Aspergillus fumigatus* sau *A. clavatus*	Hamei
Boala cojii de arțar	*Cryptostroma corticale*	Scoarța de arțar
Plămânul morarului	*Sitophilus granarius* (gărgărița cerealelor)	Făină infestată
Plămânul lucrătorului din ciupercărie	Actinomicete termofile*, altele	Îngrășământul pentru ciuperci
PH Paulis	Reactivul Paulis	Reactivi de laborator
Plămânul aspiratorilor de pulbere de hipofiză	Proteine animale	Pulbere heterologă de hipofiză
Plămânul curățătorului de cartofi	Actinomicete termofile*, *Aspergillus*	Fân mucegăit amestecat cu cartofi
Plămânul de saună	Specii de *Aureobasidium*, altele	Apa din saună contaminată
PH la rumegușul de sequoia	Specii de *Aureobasidium*, *Graphium*	Rumeguș de sequoia
PH cu *Streptomyces albus*	*Streptomyces albus*	Fertilizoare contaminate
Suberoză	Mucegaiul stejarului de plută	Stejarul de plută
Plămânul apei de robinet	Necunoscut	Apa de robinet contaminată
Boala acoperișului de paie	*Sacchoromonospora viridis*	Frunze și ierburi uscate
Boala lucrătorului la tutun	Specii de *Aspergillus*	Mucegai de tutun
Boala fabricantului de vin	*Botrytis cinerea*	Mucegai de struguri
Boala decoratorului de mobilă de lemn	Specii de *Mucor* și de *Rhizopus*	Decorațiuni de lemn contaminate
Boala pădurarului	Specii de *Penicillium*	Stejari și arțari
Boala muncitorului forestier	Rumeguș; *Alternaria*	Rumeguș de stejar, cedru, mahon, pin și molid

* Speciile de actinomicete termofile includ *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *T. saccharrii*, *T. viridis* și *T. candidus*.

mediul pacientului. Această recomandare nu poate fi dată cu mare ușurință, deoarece poate schimba complet modul de viață al pacientului. În multe cazuri totuși, sursele de expunere (păsări, instalații de umidificare) pot fi ușor înlăturate. Dacă este cazul unor expuneri profesionale, măsurile inițiale încearcă înlăturarea antigenului cu implicații minime asupra modului de viață, ceea ce presupune evitarea zonelor cu expunere foarte intensă și purtarea unei măști de protecție. Această măsură nu este suficientă pentru agenții cu greutate moleculară mică, precum izocianații, care necesită filtre speciale. Măștile de polen, respiratoarele de pulbere personale, măștile (coifurile) de oxigen sunt mijloace din ce în ce mai folosite pentru filtrarea aerului inspirat. Dacă simptomele revin sau anomaliile fiziologice progresează în ciuda acestor măsuri, atunci se impun măsuri mai drastice pentru evitarea expunerii la antigen.

Compromisul în ceea ce privește factorul de mediu ține în primul rând de forma clinică acută, recurentă sau tranzitorie a PH și trebuie dublat de o urmărire atentă. De obicei, formele subacute sunt rezultatul expunerii masive, de durată. Formele cronice rezultă în urma expunerii recurente sau de mică intensitate de-a lungul unei perioade de luni sau ani, iar afectarea pulmonară poate fi parțial ireversibilă de la prezentare. Acești pacienți trebuie sfătuiți să evite complet orice contact cu agentul cauzal, deși urmărirea în timp a pacienților cu „plămân de fermier" sau „plămân de crescător de păsări" a arătat la unii dintre aceștia rezoluția bolii, în ciuda menținerii expunerii.

Pacienții cu forme *acute*, recurente de PH se recuperează de obicei fără ajutorul glucocorticoizilor. PH *subacută* se poate asocia cu simptome și cu alterări funcționale severe și poate continua câteva zile, în ciuda spitalizării. Stabilirea urgentă a diagnosticului și instituirea promptă a tratamentului glucocorticoid sunt indicate la această categorie de pacienți. Acest tratament poate grăbi ameliorarea simptomatologiei și la pacienții cu forme mai ușoare. Prednisonul, în doză de 1 mg/kg pe zi, sau echivalentele sale, se continuă pentru perioade de 7-14 zile și apoi se scad în următoarele 2 până la 6 săptămâni, cu o rată care depinde de starea clinică a pacientului.

Pacienții cu PH *cronică* se pot ameliora fără tratament, numai prin controlul expunerilor din mediul înconjurător. La mulți pacienți totuși, o cură de prednison poate fi utilă pentru a obține reversibilitatea maximă a bolii pulmonare. După cura inițială cu prednison (1 mg/kg, 2 până la 4 săptămâni), doza este scăzută până la cea mai mică cantitate ce menține o stare acceptabilă a pacientului. Mulți pacienți nu beneficiază și nu au nevoie de o terapie îndelungată, dacă expunerea la antigen încetează. Studiile disponibile nu raportează un efect al terapiei cu glucocorticoizi asupra prognosticului pe termen lung al „plămânului de fermier".

PNEUMONIILE EOZINOFILICE

Pneumoniile eozinofilice se compun din sindroame distincte, caracterizate pe de o parte de infiltrate pulmonare cu eozinofile și pe de altă parte de eozinofilie în sângele periferic. De la descrierea inițială, a lui Loeffler, a sindromului tranzitor benign cu infiltrate pulmonare migratorii și eozinofile în sângele periferic, de cauză necunoscută, acest grup de afecțiuni s-a lărgit, incluzând boli de etiologii atât cunoscute, cât și necunoscute (tabelul 253-2). Aceste boli pot fi considerate un exemplu de boli pulmonare prin hipersensibilizare, dar nu trebuie confundate cu pneumonitele de hipersensibilizare (alveolite alergice extrinseci), în care nu este prezentă eozinofilia.

Când o pneumonie cu eozinofilie se asociază cu astmul bronșic, este important să determinăm dacă pacientul are astm extrinsec (alergic, atipic) și dacă are teste cutanate pozitive la alergenele *Aspergillus* sau la alte antigene micotice. Dacă da, trebuie căutate și celelalte criterii pentru diagnosticul *aspergilozei alergice bronhopulmonare* (ABPA) (tabelul 253-3) sau alte exemple (mai rare) de micoză bronhopulmonară alergică, precum cele cauzate de anumite specii de *Penicillium, Candida, Curvularia* sau *Helmithosporium*. *A. fumigatus* este cauza cea mai frecventă a ABPA, dar mai sunt implicate și alte specii de *Aspergillus*. S-a dovedit că ABPA poate complica fibroza chistică. Radiografia toracică la ABPA poate dovedi infiltrate recurente, tranzitorii sau poate sugera prezența bronșiectaziilor proximale. TC de înaltă rezoluție este o tehnică neinvazivă sensibilă, pentru recunoașterea bronșiectaziilor proximale. Astmul bronșic din ABPA presupune o hipersensibilizare IgE mediată, în timp ce bronșiectaziile asociate bolii se pare că sunt rezultatul depunerii de complexe imune în căile respiratorii proximale. Tratamentul adecvat presupune, de obicei, folosirea timp îndelungat a glucocorticoizilor sistemici.

Eozinofilia tropicală este de obicei provocată de infecțiile cu filarii, totuși, pneumoniile eozinofile pot fi cauzate și de alți paraziți, precum *Ascaris*, speciile *Ancyclostoma*, speciile *Toxocara* și *Strongyloides strercoralis*. Eozinofilia tropicală dată de *Wuchereria bancrofti* sau *W. malayi* apare mai frecvent în Asia de Sud-Est, Africa și America de Sud și se tratează cu succes cu dietilcarbamazină.

Pneumoniile eozinofilice induse medicamentos sunt exemplificate de reacțiile acute la nitrofurantoin, care pot începe în 2 ore până la 10 zile de când se începe tratamentul cu nitrofurantoin, cu simptome de tipul tuse seacă, febră, frisoane și dispnee; pe lângă infiltrate pulmonare difuze sau localizate, mai pot apărea revărsate pleurale de însoțire. Printre celelalte medicamente asociate pneumoniilor eozinofilice se numără sulfonamidele, sărurile de aur, penicilinele, clorpropamida, tiazidele, antidepresivele triciclice, hidralazina, mefenezinul, mecamilamina, vaporii de nichel carbonil, sărurile de aur, izoniazida, acidul para-aminosalicilic și altele. Tratamentul constă în renunțarea la drogurile respective și la folosirea, atunci când este necesar, a glucocorticoizilor.

Sindromul eozinofilic mialgic, cauzat de suplimentul dietetic de L-triptofan, este uneori asociat cu infiltrate pulmonare.

Tabelul 253-2

Pneumonii eozinofilice

ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ
Micoze bronhopulmonare alergice
Infestări parazitare
Reacții medicamentoase
Sindromul eozinofilic-mialgic
IDIOPATICE
Sindromul Loeffler
Pneumonia eozinofilică cronică
Granulomatoza alergică Churg-Strauss
Sindromul hipereozinofilic
Pneumonia eozinofilică acută

Tabelul 253-3

Criterii de diagnostic în aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)

CRITERII DIAGNOSTICE MAJORE
Astmul bronșic
Infiltratele pulmonare
Eozinofilia periferică (>1000/µl)
Reacție cutanată imediată la *Aspergillus fumigatus*
Precipitine serice pentru *A. Fumigatus*
IgE crescut în ser
Bronșiectazii centrale
ALTE CARACTERISTICI DIAGNOSTICE
Dopuri de spută maronie în antecedente
Culturi pozitive pentru *A. fumigatus* din spută
Creșterea anticorpilor IgE (și IgG) specifici pentru *A. fumigatus*

Pneumoniile eozinofilice idiopatice constau dintr-un grup de boli de severitate diferită. *Sindromul Loeffler* este o pneumonie eozinofilică benignă, acută, caracterizată prin infiltrate pulmonare migratorii și manifestări clinice minime. La anumiți pacienți, aceste manifestări clinice se pot dovedi secundare paraziților sau medicamentelor. *Pneumonia eozinofilică acută* a fost descrisă recent, ca o boală acută febrilă idiopatică cu durată mai mică de 7 zile, cu hipoxemie severă, cu infiltrate pulmonare și fără antecedente de astm. *Pneumonia eozinofilică cronică* are manifestări clinice mai zgomotoase, incluzând febră, frisoane, transpirații nocturne, tuse, anorexie și pierdere ponderală, pe durate de la la câteva săptămâni, la câteva luni. Radiografia toracică arată infiltrate periferice, descrise ca un negativ fotografic al edemului pulmonar. Anumiți pacienți asociază astm bronșic de tip intrinsec sau nonalergic. La 48 de ore după inițierea terapiei cu glucocorticoizi, simptomatologia și imaginea radiologică cunosc o ameliorare semnificativă.

Angeita alergică și granulomatoasă Churg-Strauss reprezintă o vasculită multisistemică, care afectează frecvent pielea, rinichiul și sistemul nervos, în plus față de plămâni (capitolul 319). Boala poate apărea la orice vârstă și în special la persoanele cu antecedente astmatice. De obicei, astmul este progresiv până la apariția febrei și a eozinofiliei exagerate, moment în care simptomele astmatice se pot ameliora. Boala poate fi fulminantă, iar prognosticul sever, în lipsa unui tratament agresiv cu glucocorticoizi și, din când în când, imunosupresoare.

Sindromul hipereozinofilic se caracterizează prin prezența a mai mult de 1500 eozinofile /mm^3 de sânge periferic, timp de 6 luni sau mai mult, lipsa dovezilor de infecții parazitare, alergii sau alte cauze cunoscute de eozinofilie și semnele sau simptomele disfuncției multiple de organ. Caracteristicile importante sunt eozinofilia măduvei osoase și a sângelui periferic, cu infiltrarea țesuturilor de către eozinofilele relativ mature. Poate fi afectată inima, cu producerea unor anomalii de valvă tricuspidă, sau fibroza endomiocardică și cardiomiopatie restrictivă a ambilor ventriculi. Alte organe tipic afectate sunt plămânii, ficatul, splina, pielea și sistemul nervos. Tratamentul afecțiunii se face cu glucocorticoizi și/sau hidroxiuree, la care se adaugă tratamentul adecvat disfuncției cardiace, care de multe ori este responsabilă de o mare parte din morbiditatea și mortalitatea în acest sindrom.

BIBLIOGRAFIE

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIZARE

DENIS M: Proinflammatory cytokines in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 151:164, 1995

GURNEY JW et al: Agricultural disorders of the lung. Radiographics 11:625, 1991

KOKKARINEN JI et al: Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year followup study. Am Rev Respir Dis 147:793, 1993

MARX JJ et al: Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. Am J Int Med 18:263, 1990

RICHERSON HB: Hypersensitivity pneumonitis, in *Organic Dusts: Exposure, Effects, and Prevention,* R Rylander, RR Jacobs (eds). Boca Raton, FL, CRC Press, 1994, pp 139-160

RICHERSON HB et al: Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 84:839, 1989

ROSE C, KING TE: Controversies in hypersensitivity pneumonitis. Am Rev Respir Dis 145:1, 1992

SHARMA OP: Hypersensitivity pneumonitis. Dis-Mo 37:409, 1991

PNEUMONII EOZINOFILICE

BUCHEIT J et al: Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: A new syndrome? Am Rev Respir Dis 145:716, 1992

FISESELMANN JF, RICHERSON HB: Respiratory diseases, in *Basic and Clinical Immunology,* 8th ed, DP Stites, AI Terr, TG Parslow (eds). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, pp 528-540

HAYAKAWA H et al: A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. Chest 105:1462, 1994

MROUEH S, SPOCK A: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Chest 105:32, 1994

PATTERSON R, GREENBERGER PA, ROBERTS ML (eds): *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis.* Providence, RI, OceanSide Pub, 1995

ROSENOW EC III et al: Drug-induced pulmonary disease: An update. Chest 102:239, 1992

254

Frank E. Speizer

BOLI PULMONARE DETERMINATE DE FACTORI DE MEDIU

Acest capitol tratează căile de evaluare a afecțiunilor pulmonare de cauze posibil legate de mediu. Această evaluare este importantă, deoarece îndepărtarea pacientului dintr-un mediu agresiv este de cele mai multe ori singura modalitate care poate împiedica deteriorarea sănătății pacientului și determină îmbunătățirea stării acestuia. Mai mult, identificarea unei boli asociate unei influențe de mediu la un singur pacient poate conduce la strategia de profilaxie primară la alți indivizi expuși la condiții similare, care nu au dezvoltat încă boala.

Mărimea exactă a problemei nu este cunoscută, dar nu există dubii asupra faptului că un număr mare de oameni sunt expuși riscului de a dezvolta boli respiratorii severe ca rezultat al expunerii ocupaționale sau la factorii de mediu. De exemplu, estimările recente sugerează că aproximativ 2,3 milioane de muncitori în Statele Unite au fost expuși la cristale de siliciu sau pulberi de azbest în industriile miniere, cât și neminiere. Deși numai 5% din acești muncitori vor suferi de afecțiuni respiratorii ca urmare a expunerii, aceasta reprezintă mai mult de 100.000 de indivizi.

Deși este de așteptat ca industria să cheltuiască sume substanțiale în efortul de a-și proteja muncitorii, bolile pulmonare profesionale continuă să apară. Aceste boli sunt deseori atribuite unei expuneri în trecutul îndepărtat, când nu erau suficiente cunoștințele legate de riscul asumat și de mijloacele de protecție ale muncitorilor comparativ cu astăzi.

ANAMNEZĂ ȘI EXAMEN FIZIC Anamneza este de importanță deosebită în evaluarea oricărei expuneri profesionale sau de mediu, iar medicul trebuie să ceară pacientului să descrie detaliat o situație posibil mai periculoasă legată de mediul de viață.

Chestionarul legat de activitatea profesională trebuie să includă întrebările despre agenții contaminanți implicați, despre disponibilitatea și utilizarea echipamentelor respiratorii de protecție, despre mărimea locului de muncă și a ventilației, și dacă și alți colegi de muncă prezintă aceeași simptomatologie. Mai mult, pacientul trebuie întrebat despre posibilitatea existenței unei alte eventuale expuneri la agenți toxici în afara locului de muncă, ca de exemplu, hobby-urile sau activitățile domestice. Expunerile de scurtă durată la agenții potențial toxici care au survenit în trecut trebuie, de asemenea, luate în considerare (vezi capitolul 390).

Mulți oameni sunt conștienți de riscurile potențiale de la locul de muncă și multe state susțin importanța faptului ca angajații să fie informați în privința expunerii la anumite riscuri. Aceasta presupune existența unor materiale educative adecvate, echipament de protecție și instrucțiuni de folosire și informații despre mediul înconjurător. Afișele puse la locul de muncă pot preveni muncitorii asupra substanțelor periculoase. Îmbrăcămintea de protecție, vestiarul și dușul pot fi considerate părți integrante ale activității. Totuși, chiar la nivelul celor mai progresiste sectoare industriale, introducerea unor noi tehnologii legate în mod particular de folosirea unor compuși noi poate modifica semnificativ expunerea, și adesea doar muncitorul este cel care semnalează modificarea modului de expunere. O vizită la locul de muncă poate fi foarte instructivă pentru un medic care vede cu regularitate pacienți proveniți dintr-un anumit sector industrial. De asemenea, medicii pot solicita autorităților federale și/sau statale să realizeze inspecții la locul de muncă.

Examenul fizic al pacientului cu boli pulmonare legate de un anumit mediu ajută la determinarea stării aparatului

respirator al individului. Din nefericire, răspunsul pulmonului la numeroși agenți agresivi constă în apariția unui număr limitat de semne fizice nespecifice. Aceste elemente nu ne îndreaptă către agentul cauzal specific, fiind necesare alte informații pentru a ajunge la un diagnostic etiologic.

TESTELE FUNCȚIONALE PULMONARE ȘI RADIOGRAFIA TORACICĂ Multe pulberi minerale produc alterări caracteristice în mecanismul respirator și ale volumelor pulmonare, care indică în mod clar disfuncție restrictivă (capitolele 250 și 259). Expunerea la pulberi organice sau agenți chimici capabili să producă astm profesional determină un tipar obstructiv al disfuncției pulmonare, ce poate fi reversibil (capitolul 252). Măsurarea variațiilor VEMS înainte și după tura de muncă poate fi folosită la detectarea răspunsului acut inflamator sau bronhoconstrictor. O scădere bruscă a VEMS după schimbul de luni este caracteristică la muncitorii din industria bumbacului care au bisinoză.

Radiografia toracică este utilă în detectarea și monitorizarea răspunsului pulmonar la prafuri minerale. Clasificarea Internațională a Radiografiilor din Pneucomonioze elaborată de Organizația Internațională a Muncii (ILO) presupune clasificarea radiografiilor pulmonare după felul și mărimea opacităților observate și după gradul de interesare a parenchimului. În general, opacitățile pot fi rotunde sau neregulate, mici (<10 mm în diametru) sau mari. Ele pot fi puține – cu limite anatomice pulmonare normale, dar și cu limite anatomice parțial sau total estompate. Deși utile pentru screening-ul unui număr mare de muncitori, procedura nu are specificitate și poate supra- sau subestima impactul funcțional al pneumoconiozelor. În cazul pulberilor care determină opacități rotunde, regulate – ca în pneumoconioza minerilor din minele de cărbuni – gradul afectării radiologice poate fi mare, în timp ce funcția pulmonară poate fi doar minim alterată. Din contră, în cazul pulberilor care dau opacități regulate liniare, ca cele întâlnite în azbestoză, radiografia poate conduce la subestimarea severității bolii. Este posibilă asocierea unei anamneze pozitive, cu reducerea moderată a capacității vitale forțate (CVF), cu o capacitate de difuziune redusă în azbestoză și cu radiografie toracică relativ normală. Opacitățile liniare sau neregulate sunt pur și simplu mai greu de separat de semnele normale, până în stadiile târzii ale bolii. Când umbrele devin mari, situația capătă denumirea de *pneumoconioză complicată*, uneori denumită fibroză masivă progresivă (FMP). Pentru pacientul cu istoric de expunere, tomografia computerizată convențională și cea de înaltă rezoluție (HRCT) au crescut sensibilitatea identificării anomaliilor difuze pulmonare. Procedeul a demonstrat că asigură detectarea precoce a silicozei și azbestozei.

Alte modalități de diagnostic util în identificarea afecțiunilor pulmonare induse de mediu includ dozarea metalelor grele în urină (spre exemplu, arseniu la turnători, cadmiu la cei din fabricile de acumulatori); studii bacteriologice (tuberculoze la personalul sanitar, antraxul la cei care lucrează cu lână); studiile fungice (coccidioidomicoză la muncitorii fermelor din sud-vestul Statelor Unite, histoplasmoză la crescătorii de păsări sau porumbei); studiile serologice (psitacoză la vânzătorii din magazinele cu animale de casă, sau la posesorii de păsări bolnave, febra Q la tăbăcari sau măcelari). În cele din urmă, biopsia pulmonară poate fi necesară atât pentru un diagnostic morfologic al afecțiunii pulmonare, cât și în încercarea de a decela agentul etiologic incriminat.

CUANTIFICAREA EXPUNERII Măsurarea expunerii pacientului se poate face pe baza unor eșantioane reprezentative de mediu. Deoarece multe afecțiuni cronice iau naștere în urma expunerii îndelungate (de mai mulți ani), măsurătorile actuale trebuie completate cu anamneza prefesională, pentru a estima expunerea în perioada anterioară. Chiar în condițiile acute, când este posibilă monitorizarea expunerii, nu se poate știi cu precizie care este doza ce afectează de fapt plămânul. Majoritatea studiilor privind efectele poluanților atmosferici asupra sănătății (ce vor fi discutați ulterior în acest capitol) se bazează pe determinarea calității aerului atmosferic în punct fix și la o anumită distanță față de locul de rezidență al persoanelor incluse în studiu. Mai mult, majoritatea populației petrece mai puțin de 20% din timp în aer liber. De aceea, determinarea concentrației poluanților în exterior poate fi folosită numai într-un sens relativ și nu poate fi utilizată pentru estimarea dozei reale.

În situațiile în care s-a determinat expunerea individuală la agenți specifici, fie în condiții de muncă, fie pentru poluanți din mediul ambiental, transportul acestor agenți de-a lungul căilor respiratorii este un important factor care influențează doza. Gazele foarte solubile, precum dioxidul de sulf, se absorb în partea superioară a căilor respiratorii și probabil că determină un răspuns reflex la stimularea fibrelor nervoase senzitive din trahee sau din căile respiratorii mari. Dimpotrivă, dioxidul de azot, care este mai puțin solubil, poate ajunge în bronhiole și în alveole în cantități suficiente ca să pună în pericol viața persoanelor expuse, chiar o scurtă perioadă de timp, la gazele emanate de fânul mucegăit din silozuri (boala încărcător-descărcătorilor din silozuri).

Trebuie luate în considerare mărimea particulelor și compoziția chimică a agenților contaminanți. Particulele peste 10 sau 15 µm în diametru, din cauza vitezelor mici de deplasare în aer, nu trec mai departe de căile respiratorii superioare. Aceste particule, chiar ceva mai mari, se denumesc de obicei „pulberi migratoare“ și printre ele se numără polenul, diverse pulberi purtate de vânt, precum și pulberi rezultate în urma proceselor mecanice industriale. Acestea au un rol neînsemnat sau chiar nul în afecțiunile respiratorii cronice, cu excepția relației posibile cu cancerul (vezi mai jos).

Particulele mai mici de 10 µm iau naștere prin arderea combustibililor fosili sau în urma proceselor industriale la temperaturi înalte, care generează produși de condensare precum gazele, fumul sau vaporii. Aceste particule se grupează în două categorii pe baza caracteristicilor chimice. Particulele de aproximativ 2,5-10 µm (fracțiunea grosieră) conțin elemente ca siliciu, aluminiu și fier. De obicei, aceste particule se depun în partea superioară a arborelelui traheobronhic. Particulele mai mici de 2,5 µm (fracțiunea fină) conțin sulfați, nitrați și compuși organici. Depozitarea acestor particule se face cel mai frecvent în bronșiolele terminale și în alveole. Cele mai mici particule, sub 0,1 mm, rămân în coloana de aer și se depun în plămâni întâmplător, atunci când vin în contact cu pereții alveolari.

În afară de caracteristicile dimensionale și de solubilitate ale particulelor din mediul gazos, un rol important în determinarea tipului de boală întâlnit la indivizii expuși îl are compoziția chimică, proprietățile mecanice, imunogenitatea și/sau infectivitatea substanțelor inhalate.

EXPUNERILE PROFESIONALE ȘI BOALA PULMONARĂ

AZBESTOZA Cu excepția regiunilor cu o singură expunere industrială, precum minele de cărbuni sau carierele de granit, cele mai frecvente boli pulmonare cronice date de pulberile anorganice apar în asociere cu industria *fibrelor azbestoase*. *Azbestul* este un termen generic pentru mai multe minerale reticulare diferite, printre care crisolitul, amositul, antofilitul și crocidolitul. Pe lângă muncitorii implicați în mineritul, măcinatul și prelucrarea produselor din azbest, sunt expuși la azbest și muncitorii din construcții, precum cazangiii și instalatorii, datorită largii folosiri a azbestului în construcții, ca excelent izolator termic și electric. În plus, azbestul a fost folosit la fabricarea materialelor ignifuge și a echipamentelor

de protecție, ca umplutură la diferite materiale plastice, la podele sau platforme și la materialele supuse eroziunii mecanice, cum ar fi plăcuțele de frână sau discurile de ambreiaj.

Expunerea la azbest nu este limitată doar la persoanele care vin în contact direct cu acest material. S-au înregistrat cazuri de afecțiuni cauzate de azbest și ca urmare a unei expuneri moderate, așa cum este cazul vopsitorilor sau electricienilor care lucrează în același șantier cu muncitorul ce efectuează izolațiile, sau la soția casnică a muncitorului expus direct, care doar a scuturat și a curățat hainele soțului. Expunerea la nivelul comunității este probabil rezultatul folosirii materialelor cu conținut în azbest pe suprafețe mari ale construcțiilor, în scopul prevenirii deformărilor în caz de incendiu.

Azbestul a fost folosit pentru prima oară pe scară largă în anii 1940. Începând cu anul 1975, azbestul a fost înlocuit, în cea mai mare parte, cu fibre minerale sintetice, cum ar fi fibrele de sticlă sau vata de sticlă. Totuși, azbestul mai este în continuare folosit la fabricarea plăcuțelor de frână și este prezent, de asemenea, în instalațiile de apă și de încălzire în sute și mii de locuințe. În ciuda reglementărilor care obligă la o pregătire specială a fiecărui muncitor potențial expus la azbest, probabil că expunerea este continuă în rândul muncitorilor mai puțin experimentați de la demolări. Majoritatea efectelor expunerii la azbest se manifestă prin fibroză pulmonară și cancere ale tractului respirator și ale pleurei, mai rar ale peritoneului.

Azbestoza este o boală fibrozantă interstițială difuză a plămânului, care este legată direct de intensitatea și durata expunerii. Cu excepția antecedentelor de expunere la azbest (de obicei la locul de muncă), boala seamănă cu celelalte forme de fibroză interstițială difuză (capitolul 259). De obicei, până la apariția primelor manifestări clinice trec cel puțin 10 ani de expunere moderată sau severă.

Studiile fiziologice denotă o disfuncție ventilatorie restrictivă, cu o scădere a volumelor pulmonare. Debitele sunt frecvent reduse mai mult decât s-ar presupune pe baza reducerii volumelor. Un semn precoce de afectare severă este reducerea capacității de difuziune.

Fibroza pulmonară poate apărea după expunerea suficientă la oricare din fibrele azbestiforme. Leziunile fibrotice nu par să se coreleze nici cu forma, nici cu compoziția chimică ale oricăruia dintre materiale. În timpul fagocitozei fibrelor de azbest, se produce distrugerea membranei macrofagelor și, în consecință, eliberarea granulelor cu conținut enzimatic, care pot distruge parenchimul pulmonar. Manifestările clinice sunt corespunzătoare modificărilor fiziologice la orice pacient cu fibroză pulmonară (capitolul 259).

Diagnostic Radiografia toracică poate fi folosită la determinarea unei serii de manifestări consecutive expunerii la azbest, precum și la identificarea leziunilor specifice. Expunerea anterioară este evidențiată de placardele pleurale, caracterizate fie prin îngroșare, fie prin calcificări de-a lungul pleurei parietale, în mod particular în zona câmpurilor inferioare pulmonare, a diafragmului și a marginilor cordului. În lipsa altor manifestări, placardele pleurale nu indică decât expunerea, nu și afectarea pulmonară. În mod particular, la pacienții cu azbestoză pot apărea revărsate pleurale benigne, dar aceste revărsate nu sunt legate neapărat de boala manifestă. Lichidul este steril și poate apare bilateral, și sub forma unui exsudat sero-hemoragic. Revărsatul poate progresa lent sau se poate remite în mod spontan.

Diagnosticul radiografic al azbestozei depinde de prezența unor opacități liniare sau neregulate, care apar mai întâi în câmpurile pulmonare inferioare și care se extind către câmpurile mijlocii și apicale, pe măsură ce boala evoluează. Marginea cardiacă puțin vizibilă și aspectul de „sticlă mată“ în câmpurile pulmonare pot apare în unele cazuri. Pe măsură ce modificările din plămâni încep să conflueze, apare obliterarea unității acinare, cu instalarea în cele din urmă a aspectului de „fagure de miere“, ce apare radiografic ca infiltrate groase, cu spații aerice mici (7 până la 10 μm). În cazul în care modificările radiologice sunt mai puțin clare, HRCT poate distinge modificări ale liniilor curbe subpleurale de 5 până la 10 cm, care par a fi paralele cu suprafața pleurală; aceste modificări cresc valoarea predictivă pozitivă a investigației radiologice de la aproximativ 85% la aproape 100%.

În general, cazurile nou diagnosticate sunt consecința unor expuneri cu mulți ani în urmă și, în ciuda întreruperii contactului cu sursa, boala se datorează expunerii de început. Deoarece pacientul poate fi eligibil pentru a primi compensația într-un interval de timp de la momentul diagnosticării bolii induse de azbest, medicul care pune diagnosticul trebuie să informeze pacientul imediat. În anumite ocazii, medicul poate avea motive să suspicioneze continuarea expunerii prin natura profesiunii actuale a bolnavului. În asemenea cazuri, trebuie înștiințate autoritățile sanitare. Reglementările sanitare și măsurile de protecție în vigoare pot asigura o protecție eficientă dacă sunt respectate.

Expunerea accidentală, neocupațională la materiale conținând azbest (de exemplu, pereții școlilor sau ai altor clădiri) reprezintă un pericol mic, nesemnificativ pentru oamenii care lucrează sau trăiesc în astfel de clădiri. Din cauză că asocierea expunerii la azbest cu fumatul crește riscul apariției cancerului pulmonar (vezi mai jos) este extrem de important să sfătuim pacienții cu istoric de expunere la azbest să întrerupă fumatul. Nu există o terapie specifică la pacienții cu azbestoză. Măsurile de îngrijire sunt aceleași ca pentru orice pacient cu fibroză interstițială difuză de orice cauză.

Cancerul pulmonar (capitolul 90), atât cel cu celule scuamoase, cât și adenocarcinomul sunt formele care se asociază cel mai frecvent cu expunerea la azbest. Frecvența destul de mare a cancerelor la muncitorii care lucrează cu azbest apare după un interval de aproximativ 15-19 ani scurs între prima expunere și apariția bolii. Persoanele cu expunere mai intensă au un risc mai mare. Mai mult, se pare că există o relație de multiplicare care duce la un risc mult mai mare de cancer pulmonar la persoanele fumătoare cu expunere la azbest, decât riscul pentru fiecare factor în parte. Până acum, eforturile de a supune această categorie de pacienți cu risc ridicat unei supravegheri mai amănunțite, incluzând examinarea citologică din spută și radiografii toracice la 4-6 luni, nu au îmbunătățit nici detecția precoce a cancerelor, nici prelungirea supraviețuirii după stabilirea diagnosticului.

Mezotelioamele (capitolul 262), atât pleurale, cât și peritoneale, se pot asocia cu expunerea la azbest. Spre deosebire de cancerul pulmonar, aceste tumori nu par să se asocieze cu fumatul. Expunerile relativ scurte, de 1-2 ani sau mai puțin, petrecute în urmă cu 20-25 de ani, se asociază cu apariția mezotelioamelor (ceea ce subliniază importanța unei anamneze amănunțite). Riscul dezvoltării acestui tip de tumori atinge maximul la 30-35 de ani de la momentul primei expuneri. Deși aproximativ 50% din mezotelioame metastazează, tumora este de obicei invazivă local, iar decesul survine prin extensie locală. Majoritatea pacienților se prezintă cu revărsate pleurale, care pot masca tumora pleurală. Față de alte cazuri de revărsate pleurale, din cauza restricției datorate peretelui toracic, nu se va produce deplasarea mediastinului către partea opusă. Problema majoră de diagnostic este diferențierea de adenocarcinomul pulmonar cu extensie în periferie sau de adenocarcinomul metastatic pleural cu punct de plecare extratoracic. Deși biopsia poate fi diagnostică, de obicei este necesară o biopsie pe plămân deschis, care se poate chiar să nu ofere diagnosticul definitiv al originii tumorii.

Deoarece studiile epidemiologice au arătat că peste 80% din mezotelioame se pot asocia cu expunerea la azbest, mezoteliomul apărut la un muncitor care a avut în trecut o expunere la azbest poate fi un motiv de compensare materială.

SILICOZA În ciuda echipamentelor de protecție adecvate din punct de vedere tehnic, *dioxidul de siliciu liber (SiO_2)* sau cuarțul cristalin reprezintă încă un risc profesional. În Statele Unite, estimările arată că numărul muncitorilor potențial expuși se ridică la 1,2-3 milioane de persoane. Expunerea maximă se întâlnește în minerit, la carierele de piatră, în industria materialelor abrazive, la muncitorii din turnătorii, la cei care manipulează siliciu și la muncitorii din carierele de granit. În cele mai multe cazuri, fibroza pulmonară progresivă (silicoza) apare în strânsă legătură cu intensitatea expunerii, după mai mulți ani de expunere.

Muncitorii expuși la pulberi în locuri închise, din galeriile din stâncile cu conținut ridicat de cuarț (15-25%), precum și cei implicați în fabricarea materialelor abrazive, dezvoltă silicoză acută după numai 10 luni de expunere. Această boală poate fi fatală în mai puțin de 2 ani, în ciuda excluderii muncitorilor din mediul de expunere. Aspectul radiografic cu infiltrate miliare profuze sau condensări este caracteristic pentru silicoza acută.

În cazul expunerilor de durată, dar de mică intensitate, modificările radiografice, de tipul opacităților rotunde, mici, localizate în lobii superiori, cu retracții și adenopatii hilare, apar doar după 15-20 ani de expunere. Calcificarea ganglionilor hilari poate apărea la aproape 20% din cazuri și produce aspectul caracteristic de „coajă de ou“. Aceste modificări pot fi precedate de sau asociate cu un aspect reticular, cu opacități neregulate, care sunt prezente în mod uniform în câmpurile pulmonare superioare.

Fibroza nodulară poate fi progresivă, în absența unei expuneri prelungite, cu coalescență și formarea unor conglomerate, fără respectarea segmentării, de opacități neregulate, peste 10 mm în diametru. Aceste mase devin suficient de mari și cresc în dimensiuni, fiind caracteristice fibrozei masive progresive (FMP). Alterarea funcțională importantă, cu corespondentele ei obstructive și restrictive, se poate asocia acestei forme de silicoză. În stările mai avansate, poate apărea insuficiența ventilatorie. În cazurile mai puțin clare, TC poate fi de ajutor atât la identificarea nodulilor care sunt localizați de preferință în ariile posterioare ale lobilor superiori, cât și la individualizarea opacităților mai mari și mai coalescente, care se observă pe radiografia simplă. Pacienții cu silicoză au un risc mai mare de a face infecții cu *Mycobacterium tuberculosis* (silicotuberculoză) sau alte infecții cu micobacterii atipice. Deoarece frecvența cu care tuberculoza a fost găsită la autopsia pacienților cu FMP depășește cu mult frecvența diagnosticului premorbid, tratamentul pentru tuberculoză este indicat la orice pacient cu silicoză și test pozitiv la tuberculină.

Printre silicații mai puțin periculoși se numără caolinul, mica, gelul de siliciu, pulberile carbonice și de ciment. Dezvoltarea fibrozei la muncitorii expuși la acești agenți se presupune că este legată de conținutul de siliciu liber al acestor pulberi, sau, pentru substanțele care nu conțin siliciu liber, de cantitatea mare de alte pulberi la care sunt expuși muncitorii.

Alți silicați, precum *pulberile de talc*, se pot contamina cu azbest sau siliciu liber. Expunerea accidentală la o cantitate semnificativă de talc poate duce la un sindrom acut, cu tuse, cianoză și dispnee (talcoza acută). Fibroza severă, progresivă, cu modificări respiratorii, poate apărea în decurs de câțiva ani. Mult mai frecventă este fibroza și/sau cancerul pleural sau pulmonar ca urmare a expunerii muncitorilor din industria cauciucului, care folosesc talcul ca lubrifiant pentru anvelopele de cauciuc. Talcul singur nu poate produce fibroză; astfel, este dificil să se clarifice dacă efectele sunt date de contaminarea acestuia cu azbest sau cu siliciu liber.

PNEUMOCONIOZA MINERILOR DIN MINELE DE CĂRBUNI (PMC) *Praful de cărbune* se asociază cu PMC și are un impact social, economic și medical foarte mare în orice țară în care minele de cărbuni reprezintă o industrie dezvoltată. PMC diagnosticată radiografic apare la 12% din totalitatea muncitorilor și la 50% din minerii din minele de antracit, cu mai mult de 20 de ani de lucru în abataj. Prevalența bolii este mai mică la minerii din minele bituminoase. Cum cea mai mare parte a cărbunelui din vestul Statelor Unite este bituminoasă, PMC este mai puțin frecventă în această regiune.

Simptomatologia asociată cu PMC simplă în cea mai mare parte este similară și se adaugă efectelor fumatului în dezvoltarea bronșitelor cronice și a bolii pulmonare obstructive (capitolul 258). În stadiile inițiale ale PMC simple, anomaliile radiografice constau din opacități mici, neregulate (aspect reticular). După expuneri prelungite, apar opacitățile mici, rotunde, regulate, în diametru de la 1 până la 5 mm (aspect nodular). De regulă, calcificările nu apar, deși aproximativ 10% din minerii din minele de antracit au noduli calcificați.

PMC complicată se manifestă prin apariția pe radiografie a unor noduli care variază în dimensiuni de la 1 cm la mărimea unui întreg lob, de regulă în jumătatea superioară a plămânului. Această situație, considerată o formă de FMP, se însoțește de reducerea semnificativă a capacității de difuziune și se asociază cu mortalitate prematură. În contrast cu pacienții cu silicoză, numai un procent mic din minerii din subteran, cu PMC simplă (5 până la 15% în funcție de tipul de cărbune), dezvoltă FMP.

Mecanismul prin care apare FMP la PMC nu este elucidat în întregime. Au fost propuse mai multe ipoteze, printre care: (1) prezența unei cantități mari de siliciu liber în praful de cărbune, (2) incapacitatea mecanismului de clearance mucociliar de a îndepărta excesul de particule de praf, (3) o relație de interdependență între un mecanism imunologic intrinsec și prezența pulberilor și/sau a afectării pulmonare și (4) reacțiile atipice care apar la *Mycobacterium tuberculosis*. Așa cum s-a descris anterior, FMP la bolnavii cu silicoză apare la o expunere foarte intensă și de lungă durată la praful de siliciu. Expunerea intensă la particulele de cărbune fără siliciu apare la muncitorii din minele de cărbune negru, grafit sau mangal. Expunerea prelungită a acestor muncitori poate duce la acumularea suficientă de cărbune în plămâni pentru a produce FMP. Mecanismul pare să fie legat de o reducere a capacității de clearance mucociliar al căilor respiratorii.

Sindromul Caplan, care include artrita reumatoidă seropozitivă cu FMP caracteristică, recunoaște un mecanism imunopatologic. Sindromul a fost descris inițial la minerii din minele de cărbune, dar ulterior a fost pus în evidență și la pacienții cu alte pneumoconioze.

BERILIOZA Beriliul poate produce o pneumonită acută sau, mult mai frecvent, o pneumonită interstițială cronică. Pe lângă faptul că expunerea profesională la beriliu apare în cazul proceselor de obținere a aliajelor, în industria ceramică, în electronica de tehnologie înaltă și, până în 1950, la producerea lămpilor fluorescente, relația cu expunerea profesională poate fi ușor subestimată. Testele nespecifice ale funcțiilor pulmonare pot fi normale sau pot indica prezența afecțiunii restrictive. Boala devine manifestă după 2 până la 15 ani de expunere, în funcție și de intensitatea expunerii. La biopsia pulmonară deschisă, formarea granuloamelor, la fel ca și în sarcoidoză (capitolul 320), poate face diferențierea imposibilă între cele două afecțiuni, dacă nu sunt măsurate concentrațiile tisulare în beriliu.

Mai rar, alte metale grele, precum pulberile de aluminiu, crom, cobalt, dioxid de titan și wolfram pot produce o pneumonie interstițială.

ALTE PULBERI ANORGANICE Majoritatea celorlalte pulberi sunt considerate *pulberi supărătoare*, din cauza faptului că impactul lor major constă în reducerea acuității vizuale și în iritarea ochilor, urechilor și a cavității nazale, precum și a altor mucoase. Dacă aceste pulberi pătrund în căile respiratorii inferioare, nu afectează arhitectura bronșiolelor terminale sau a spațiilor acinare și nu distrug colagenul. În general, efectele clinice sunt reversibile. Testele funcției pulmonare de obicei sunt normale, în afara coexistenței altor

Tabelul 254-1

Exemple de pulberi profesionale asociate cu hipersecreția de mucus și/sau boli pulmonare obstructive, precum și cu alte boli respiratorii*

Agent (expunere)	Hipersecreție de mucus	Obstrucție	Alte afecțiuni†
PULBERI ANORGANICE			
Stibiu (baterii, materiale izolante, ceramică, sticlă, materiale plastice)	X		P
Arsenic (prelucrarea pesticidelor, pigmenți, sticlă, aliaje)	X		C
Bariu și compușii care conțin BaO, $BaSO_4$, $BaCO_3$ (catalizatori, placare electrolitică)	X		P
Cadmiu-pulbere (baterii, galvanizare, sudură, izolatori cu aluminiu)	X	X	P
Praf de ciment (construcții, industria cimentului)	X	X	
Crom și CrO_3, CrF_2 (inhibitori de coroziune, metalurgie, galvanizare)	X		C
Praf de cărbune (minerit)	X		P
Cocs (cocserii, furnale)	X	X	P, C
Grafit (turnătorii, lubrifianți, creioane, cerneluri, abrazivi)	X	X	P
Pilitură de fier (oțelării și turnătorii de metale neferoase, sudură)	X		P
Mică (izolatori, prelucrarea cauciucului, rafinarea petrolului)	X		P
Fosfor, clor, sulfuri (pesticide, insecticide, îngrășăminte chimice, materiale inflamabile)	X	X	
Praf de piatră (minerit, construcții de tunele, cariere de piatră)	X		P
Pentoxid de vanadiu (electrozi de sudură, aditiv la oțeluri, produși secundari la arderea petrolului)	X	X	
PULBERI ORGANICE (vezi capitolul 253)			
Pulbere de bumbac, plante textile (prelucrarea țesăturilor, deșeuri de la prelucrarea fibrelor	X	X	
Pulberi granulare (ferme a gricole,muncitori la elevatoare, transportatoare de piatră: baraje, șlepuri)	X	X	
Febra fânului (moldy hay) (ferme agricole, supraveghetori de diverse animale)	X		PH

* Tabelul exclude agenții asociați cu astm, ca boală primară (vezi capitolul 252).

† Alte afecțiuni includ pneumonita de hipersensibilizare (PH), pneumoconiozele (P) și cancerele (C).

NOTĂ: X arată că hipersecreția de mucus sau obstrucția sunt asociate cu expunerea.

boli. Atunci când sunt radioopace, colecțiile maculare ale acestor pulberi pot da naștere unor imagini radiologice atât de caracteristice încât permit stabilirea diagnosticului chiar etiologic al pneumoconiozei, la un pacient cunoscut ca fiind victima unei expuneri profesionale. Exemple pot fi numeroase: fierul și oxizii săi produși la procesele de sudură sau polizare (*sideroză*), oxidul de staniu, în metalurgie, stabilizatorii de vopsele în tipografie și manufactura porțelanului, a sticlei și a țesăturilor (*stanoză*), sulfatul de bariu folosit drept catalizator în secțiile organice, în electroliză și la procesele de forare (*baritoză*). Și *dioxidul de ceriu* și *sărurile de stibiu* (antimoniu) mai dau astfel de imagini radioopace.

Majoritatea pulberilor anorganice discutate până acum se asociază cu producerea fie a unor opacități, fie a unor modificări fibrotice interstițiale pulmonare. Alte pulberi (vezi tabelul 254-1), pe lângă cele arătate anterior, se asociază cu hipersecreția mucoasă cronică (bronșite cronice), cu sau fără reducerea debitelor respiratorii. Aceste situații pot fi cauzate de fumat și fiecare tentativă de a atribui vreuna din manifestările bolii expunerilor profesionale sau de mediu trebuie să țină seama și de consumul de țigarete. Majoritatea studiilor sugerează un efect complementar al expunerii și al fumatului. Acest tip de efect este similar cu cel al fumatului de țigarete, care sugerează că acele căi aeriene mici pot fi locul inițial în care apare răspunsul patologic în cazurile asociate cu dezvoltarea bolii pulmonare obstructive. Fumatul este de obicei agentul cel mai nociv, iar efectul pulberilor poate fi evaluat numai la nefumători.

PULBERI ORGANICE Câteva din bolile specifice date de pulberile organice sunt discutate în amănunt în capitolele despre astm (capitolul 252) și despre pneumonite de hipersensibilizare (capitolul 253). Multe din aceste afecțiuni își capătă denumirea după situația concretă în care se găsesc (plămânul fermierului, boala lucrătorilor cu malț sau boala ciupercarilor). Când se suspicionează aceste afecțiuni, trebuie identificate expunerile profesionale sau legate de mediu. Diagnosticul este susținut cel mai bine de legătura temporală dintre simptome și expunere. Se pot lua în discuție trei mari grupe profesionale, întrucât reprezintă cea mai mare proporție a populației afectate în urma expunerii la pulberi organice.

Pulberi de bumbac (bisinoza) Estimările asupra numărului de persoane expuse în Statele Unite variază, dar probabil că peste 800.000 de persoane sunt expuse profesional la pulberile de bumbac, in sau cânepă, în producția firelor de bumbac, a pânzei și în industria confecțiilor. Deși discuția este în principal despre bumbac, același sindrom, într-o măsură ceva mai mică, este menționat la expunerile la in, cânepă sau iută.

Expunerea se produce în cursul procesului de fabricație, dar este mai accentuată în acele faze ale ciclului de producție legate de tratamentul bumbacului înainte de răsucire, de exemplu: uscarea, amestecarea și tragerea în fire. Încercările recente de a controla nivelul prafului prin construirea unor hale cu acoperișul situat mai sus, intensificarea ventilației aerului din încăpere și procedurile de prelucrare umedă au dus la succese notabile. Totuși, echipamentul respirator de protecție este necesar în timpul anumitor operații din procesul de producție, pentru a împiedica expunerea muncitorilor la niveluri peste cele admise de standardele americane.

Bisinoza se caracterizează, din punct de vedere clinic, printr-o senzație de constricție toracică ocazională (în stadiile inițiale), apoi constantă (în stadiile avansate), care apare către sfârșitul primei zile lucrătoare a săptămânii („durerea toracică de luni“). În studiile epidemiologice, în funcție și de nivelul expunerii în filatură, până la 80% din angajați pot avea o scădere semnificativă a VEMS în timpul schimbului, în ziua de luni.

Inițial, simptomele nu se repetă în zilele următoare ale săptămînii. Totuși, la 10 până la 25% din muncitori, boala poate fi progresivă, senzația de constricție toracică reapărând sau persistând pe tot parcursul săptămânii. După mai mult de 10 ani de expunere, muncitorii cu simptome recurente pot avea un aspect obstructiv la probele ventilatorii pulmonare. Aceste grade avansate de invaliditate se întâlnesc la muncitorii supuși atât la niveluri ridicate de praf, cât și pe perioade mai îndelungate. Există un efect complementar al fumatului cu expunerea la bumbac. Gradele cele mai importante de invaliditate se întâlnesc atunci când se asociază acești doi factori.

Tratamentul în fazele inițiale ale bolii se adresează remiterii bronhospasmului, cu bronhodilatatoare; totuși, senzația de constricție toracică este cel puțin în parte legată de eliberarea de histamină, iar antihistaminicele s-a dovedit că împiedică scăderea VEMS în prima zi a săptămânii. În mod evident, reducerea expunerii este de primă importanță. Toți lucrătorii la care simptomele persistă trebuie mutați în zone cu expunere mai redusă. Urmărirea cu regularitate a funcției pulmonare la locul de muncă permite identificarea cu mai mare ușurință a persoanelor afectate. Indivizii cu funcție pulmonară alterată, cu istoric de alergii respiratorii și care au fost și sunt fumători sunt categoric grupa cea mai supusă la risc de a dezvolta bisinoza profesională.

Praful cerealier Deși numărul exact al muncitorilor supuși la acest risc în Statele Unite nu este cunoscut, cel puțin 500.000 de oameni lucrează la transportul cerealelor și peste 2 milioane de fermieri sunt potențial expuși. Manifestările bolii la muncitorii transportatori sau la cei din morile de făină și semințe seamănă foarte mult cu cele prezente la fumători (de exemplu: tuse persistentă, hipersecreție de mucus, wheezing și dispnee la efort, VEMS și raport VEMS/CVF reduse (capitolul 250).

Concentrația de praf la manipulatoarele de cereale variază mult, dar pare să fie peste 10.000 $\mu g/m^3$, aproape 1/3 din aceste particule fiind în domeniul respirabil, din punct de vedere al mărimii. Efectul expunerii se adaugă la cel al fumatului de țigarete, aproximativ 50% din muncitorii fumători fiind simptomatici. Printre cei nefumători, aproximativ un sfert au hipersecreție de mucus și sunt în număr de aproape 5 ori mai mare decât cel așteptat la nefumătorii neexpuși. Totuși, incidența obstrucției, obiectivată prin probele funcționale pulmonare, apare numai la muncitorii fumători. Nu este încă clar dacă acesta este efectul suprapunerii fumatului la muncitorii expuși sau dacă fumătorii sunt mai susceptibili la efectele expunerii.

Plămânul fermierului Această situație rezultă în urma expunerii la fân contaminat cu sporii de actinomicete termofile, care produc o pneumonită de hipersensibilizare (capitolul 253). Sunt câteva studii populaționale privind frecvența apariției acestei boli în Statele Unite. Totuși, rata apariției bolii în Marea Britanie variază între 10 și 50‰. Prevalența bolii variază în funcție de ploaie, care determină rata creșterii fungilor, și în funcție de practicile agricole legate de întorsul și depozitarea fânului.

Boala acută apare între 4 și 8 ore de la expunere și se manifestă prin febră, frison, răceală, tuse și dispnee, fără wheezing. Antecedentele privind expunerea sunt foarte importante pentru diferențierea simptomelor de cele similare care apar în gripă sau pneumonie. În forma cronică a bolii, repetarea atacurilor după fiecare expunere ajută la deosebirea acestui sindrom de alte cauze de fibroză nodulară (de exemplu, sarcoidoză).

Multe alte pulberi organice se asociază cu prezența pneumoniei de hipersensibilizare (capitolul 253). La acei pacienți care au pneumonită de hipersensibilizare, sursa agentului etiologic poate fi descoperită de cele mai multe ori în urma unei anamneze atente a diverselor preocupări, hobby-uri sau expuneri familiale.

EVALUAREA INVALIDITĂȚII Reducerea semnificativă a cantității de praf în minele de cărbuni se datorează reglementărilor legislative adoptate în Statele Unite în 1969, care admit ca nivel respirabil al pulberilor în subteran sub 2000 $\mu g/m^3$. Aceleași reglementări autorizează recompensarea materială a minerilor din minele de cărbuni (sau a urmașilor acestora) ca o invaliditate totală prin PMC. Criteriile de invaliditate pentru PMC rămân neclare și arbitrare. Marea dificultate rezultă din incapacitatea de a determina la un individ cu PMC simplă în ce proporție afectarea respiratorie este dată de praful de cărbune, sau de alte expuneri la substanțe din mediul înconjurător, respectiv de fumat. Pentru evaluarea mai exactă a invalidității sunt necesare opiniile nu numai ale medicilor, dar și ale experților în reabilitare pe categorii profesionale, a reprezentanților patronatului și ai sindicatelor.

Cel mai frecvent, pacientul se adresează medicului pentru astm, iar sarcina acestuia este de a decide dacă astmul este indus sau agravat de activitatea profesională a pacientului. Această diferențiere este importantă nu numai datorită compensațiilor de invaliditate, ci și pentru că prognosticul astmului indus profesional este mai defavorabil în cazul în care pacientul este expus agentului nociv un timp mai îndelungat. Evaluarea clinică a unui astfel de pacient necesită respectarea unui protocol standard, ce include nu numai mijloacele de evaluare anterior descrise, dar și recalificarea pacientului pentru o activitate care se desfășoarăîntr-un mediu sigur, sau sub o monitorizare atentă în timpul programului de lucru.

AGENȚII CHIMICI TOXICI Expunerea la agenții chimici care afectează plămânul se face prin intermediul gazelor și al vaporilor. Accidentul foarte frecvent se produce atunci când victima rămâne blocată într-un spațiu închis, unde agenții chimici s-au acumulat în doze toxice. Pe lîngă efectele toxice specifice ale agentului chimic, victima se va afla în anoxie importantă, ce are un rol major în aprecierea șansei de supraviețuire.

Tabelul 254-2 prezintă o listă de diverși agenți toxici care produc reacții pulmonare acute și care uneori pun viața în pericol. Toți acești agenți în concentrație suficientă s-a demonstrat, cel puțin pe studiile făcute la animale, că afectează căile respiratorii mici și distrug arhitectura alveolară, după expunere fie acută, fie cronică. Anumiți agenți de acest tip pot fi generați acut în mediu. De exemplu, la arderea unei cantități de plastic se eliberează câțiva compuși, inclusiv acid cianhidric și acid clorhidric. → ***Efectele și tratamentul afecțiunilor cauzate de aceste substanțe toxice sunt discutate în capitolul 391.***

Pompierii și victimele unui incendiu prezintă riscul *inhalării fumului*, o cauză importantă, prin frecvența sa, a insuficienței cardiorespiratorii acute. Inhalarea fumului omoară mai multe victime decât o face arsura propriu-zisă. Intoxicația cu monoxid de carbon, împreună cu hipoxemia rezultată, pot amenința viața (capitolul 391). Pompierii pot folosi în mod incorect „înnegrirea" produsă de fum pentru a indica gradul combustiei incomplete și deci nivelul monoxidului de carbon. Folosirea materialelor sintetice (plastic, poliuretan), care prin combustie pot elibera o mare cantitate de alți agenți toxici, trebuie luată în considerare la evaluarea victimelor inhalării de fum. Victimele expuse pot suferi un grad de inflamație a căilor respiratorii inferioare, similar cu cel observat în expunerile la alte gaze iritante, precum clorul. În cazurile severe, apare edem pulmonar.

Pompierii și victimele pot fi expuși la fum care conține și alte particule. Efectele semnificative care apar mai tardiv nu sunt asociate clar cu această expunere la diverse particule, cu excepția celor legate de producerea unor efecte iritante pe căile respiratorii superioare; totuși, a fost demonstrată creșterea reactivității căilor respiratorii la pompierii cu repetate inhalări de fum.

Câțiva agenți folosiți în producerea materialelor sintetice, precum masele plastice, poliuretanii și alți polimeri, au dus la sensibilizarea muncitorilor respectivi la doze extrem de mici de *izocianați*, *amine aromatice*, *aldehide*. Expunerea repetată la acești agenți provoacă la anumiți muncitori tuse cronică cu expectorație, astm sau episoade de subfebrilitate, precum și alterarea stării generale.

O cale neobișnuită de expunere apare în *febra vaporilor de polimer*. Polimerii, în particular fluorocarbonii, care nu produc reacții la temperaturi obișnuite, se pot transmite de pe mâinile unui muncitor pe țigările pe care acesta le fumează. Când țigara este aprinsă, polimerul se volatilizează și agentul inhalator generează un sindrom caracteristic, constând din febră, frisoane, alterarea stării generale și ocazional un ușor wheezing. Aceeași situație apare la muncitorii expuși la polimeri la temperaturi înalte, în afara fumatului. Sindromul este evident

controlat prin igienă la locul de muncă. Un sindrom similar, autolimitat, similar gripei – *febra vaporilor de metal* – rezultă în urma expunerii acute la vapori de zinc, cupru, magneziu și câteva metale volatile. Sindromul poate începe la mai multe ore după terminarea programului și reapare în 24 de ore, odată cu reînceperea expunerii. O anamneză ocupațională amănunțită face diagnosticul evident.

CARCINOGENEZA RESPIRATORIE PRODUSĂ DE FACTORI DE MEDIU Din punct de vedere istoric, clinicienii au recunoscut incidența mai mare a tumorilor maligne asociate cu anumite expuneri din mediu. Când aceste observații sunt legate de anumite situații profesionale, trebuie completate prin studii epidemiologice pe grupuri relativ mari de muncitori activi și pensionari. De obicei, concentrația și/sau natura exactă a substanțelor conținute în expunerile potențiale nu pot fi determinate. Mai rar, posibilitatea ca o substanță să aibă un rol etiologic în cancer este susținută de observația că în anumite situații o tumoră foarte rară este „epidemică" într-un anumit grup. Exemple de acest fel sunt cancerul pulmonar și de sinus nazal la muncitorii expuși la nichel, angiosarcoamele hepatice la muncitorii expuși la clorură de vinil și adenocarcinoamele nazale la muncitorii forestieri.

Numai în acele cazuri izolate în care s-au făcut studii pe animale se poate confirma că un agent suspect este într-adevăr carcinogen. De exemplu, bi(clorometil)eterul (BCME) s-a dovedit că produce tumori la animale și cancerul pulmonar cu celule în bob de ovăz la oameni. În acest caz particular, utilizarea BCME ca agent intermediar în producerea unui număr de compuși organici a fost recunoscută ca producând tumori la animale, relativ concomitent cu folosirea ei în industrie.

Pe lîngă expunerea la azbest, alte expuneri profesionale asociate carcinogenezei respiratorii dovedite sau numai presupuse au fost descrise la: acrilonitrit, compuși cu arsenic, beriliu, (numai în studiile pe animale), BCME, crom, hidrocarburi policiclice (prin cuptoarele de cocs), oxizi de fier, ulei cu izopropil (sinusurile nazale), iperită, variate minereuri ce conțin nichel, talc (posibila contaminare cu azbest în mine și prin măcinare), clorura de vinil, materiale pentru sudură, lemn (cancerele nazale) și uraniu. Frecvența mare a cancerului nazal în minele de uraniu ridică posibilitatea existenței unui număr mare de muncitori expuși la risc prin radiațiile la care sunt supuși. Aceasta se referă nu numai la muncitorii angajați în prelucrarea uraniului, ci și la cei ce lucrează în centralele nucleare și în tot arsenalul nuclear, chiar cei ce lucrează în mineritul subteran, unde pot fi emiși derivați de radon la sfărâmarea rocilor.

EXPUNERI LA FACTORI DE MEDIU

POLUAREA AERULUI În multe centre industrializate din lume s-au descris episoade dramatice și dezastruoase datorate

Tabelul 254-2

Tipuri de agenți toxici frecvenți care determină afectare pulmonară

Agenți	Expunere	Efectele acute secundare expunerii crescute sau accidentale	Efectele cronice secundare expunerii joase
Acizi fumigeni; H_2SO_4, HNO_3	Fabricarea îngrășămintelor, a compușilor organici clorurați, a vopselelor, a lacurilor, corodarea metalelor	Iritarea mucoaselor, urmată de pneumonite chimice 2-3 zile mai târziu	Bronșită și reducerea funcției pulmonare la copii cu expunere îndelungată la nivelurile crescute ale acestor substanțe; semnificație chimică necunoscută
Amoniac	Congelare, rafinarea petrolului, producerea de îngrășăminte, de explozivi, mase plastice și alte chimicale	Idem ca pentru acizi fumigeni	Bronșite cronice
Cianuri	Galvanizare, extragerea aurului sau a argintului, producerea de oglinzi, fumigeni, artă fotografică	Creșterea frecvenței respiratorii, urmată de stop respirator, acidoză lactică, edem pulmonar, deces	Fără date
Diazometan	Metilatori pentru compușii acizi; laboranți	Tuse violentă, dispnee, wheezing, edem pulmonar	Fără date
Formaldehidă	Prelucrarea rășinilor, pieilor, lacurilor, metalelor și lemnului; laboranți, îmbălsămători; emisie din expandarea poliuretanului	Idem ca pentru acizi fumigeni	Cancere la o specie de animale; fără date la oameni
Halogenuri (Cl, Br,F)	Albirea pastei de hârtie, industria textilă; producerea compușilor chimici; cauciuc sintetic, mase plastice, dezinfectant, focoase, benzină	Iritarea mucoaselor, edem pulmonar; reducerea posibilă a FVC 1-2 ani după expunere	Uscarea mucoaselor, epistaxis, fluoroză dentară și traheobronșită
Hidrogen sulfurat	Compus intermediar pentru multe procese industriale, producerea și păstrarea petrolului și a altor produse petroliere	Paralizie respiratorie similară cu cianurile	Bronșite cronice, pneumonite recurente; iritație conjunctivală
Izocianați (TDI, HDI, MDI)	Producerea poliuretanului expandat, mase plastice, adezivi, acoperiri de suprafață	Iriterea mucoaselor, dispnee, tuse, wheezing, edem pulmonar	Iritarea tractului respirator superior, tuse, astm, alveolită alergică
Dioxid de azot	Silozuri, corodarea metalelor, explozivi, focoase, sudură, produs intermediar la arderea combustibililor fosili	Tuse, dispnee, edem pulmonar, care pot apărea după 4-12 ore; rezultat posibil din expunerea acută: bronșiolită obliterantă în 2-6 săptămâni	Emfizem la animale, ?bronșite cronice
Ozon	Arc electric de la sudură, morărit, deodorante, emisii la aparatele de copiere, poluant în mediul fotochimic	Iritarea mucoaselor, hemoragii și edeme pulmonare, reducerea treptată a funcției pulmonare la copiii și adulții expuși	Iritația cronică oftalmică
Fosgen	Compuși organici, metalurgie, volatilizarea compușilor clorurați	Apariția întârziată a bronșiolitei și a edemului pulmonar	Bronșită cronică
Anhidrida ftalică	Fabricarea rezinelor esterice, poliesterice, a adezivilor termoactivați	Iritație nazală, tuse	Astm, bronșită cronică
Dioxid de sulf	Fabricarea acidului sulfuric, acoperirea galvanică a metalelor neferoase, agent frigorific, arderea combustibililor fosili, industria lemnului	Iritant al mucoaselor, epistaxis	?Bronșită cronică

poluării aerului. Fiecare din aceste episoade se asociază cu creșterea mortalității în rândul celor foarte în vârstă, al celor foarte tineri și al celor cu afecțiuni cronice cardiopulmonare. Cel mai dramatic eveniment a fost ceața de la Londra, din 1952, moment în care în decurs de două săptămâni s-au produs aproximativ 4000 de decese, după cinci zile de ceață densă și temperaturi scăzute. Și în Statele Unite au fost episoade similare, deși mai puțin dramatice, așa cum au fost cele de la Donora, Pennsylvania, în 1948, și în New York City, în anul 1960. În cursul acestor episoade, asociate de obicei cu temperaturi scăzute și stagnarea maselor de aer, pacienții cu afecțiuni cardiopulmonare preexistente au fost cel mai sever afectați.

Pe lângă creșterea semnificativă a mortalității în aceste perioade, foarte mulți oameni au avut nevoie de asistență medicală pentru acuze cardiorespiratorii. Studiile care au urmat nu au luat în considerare aceste dezastre episodice în etiologia bolilor respiratorii cronice la adulți. Pe de altă parte, multe din studiile epidemiologice care au înregistrat diferențe atât regionale, cât și internaționale în prevalența bolilor respiratorii cronice sugerează că expunerile de lungă durată în regiunile poluate, în prima parte până la mijlocul secolului al XX-lea, se asociază cu creșterea frecvenței bolilor respiratorii cronice.

În 1970, guvernul Statelor Unite a stabilit standardele de calitate ale aerului în privința unor poluanți creditați pentru producerea bolilor cardiorespiratorii. Standardele stabilite de către Agenția de Protecție a Mediului aveau ca scop protecția sănătății publice, cu o limită adecvată de siguranță pentru dioxid de sulf, particule <10 μm în dimensiune, dioxid de azot, ozon, plumb, monoxid de carbon. Aceste standarde sunt actualizate permanent printr-un proces de revizuire extensiv coordonat de Agenția de Protecție a Mediului.

Poluanții sunt generați de surse staționare (complexe de utilaje de mare putere și complexe industriale), ca și de surse mobile (automobile), și nici unul din poluanți nu este generat izolat. Astfel, cu excepția efectelor transformării monoxidului de carbon în carboxihemoglobină, este extrem de dificilă corelarea expunerii la un singur poluant cu efectele sale asupra sănătății. Mai mult, poluanții pot suferi modificări prin reacții chimice înainte de a fi emiși. De exemplu, agenții reducători, precum dioxidul de sulf și particulele provenite din coșurile instalațiilor, pot reacționa în aer, rezultând acid sulfuric și aerosoli, precursorii ploii acide, care pot fi transportați pe distanțe mari în atmosferă. Substanțele oxidante, precum oxidul de azot și oxidanții din reziduul emis de automobile, pot reacționa cu lumina soarelui, producând ozonul. Deși inițial problema nivelurilor de ozon și a aerosolilor acizi a apărut în partea sud-vestică a Statelor Unite, în ultimii ani fenomenul s-a înregistrat pe tot cuprinsul Statelor Unite în perioada de vară. Ambele efecte acute și cronice ale acestei expuneri sunt în curs de investigare.

Simptomele și bolile asociate cu poluarea aerului sunt similare situațiilor nononcogenice asociate frecvent cu fumatul. Mai mult, bolile respiratorii în perioada copilăriei au fost asociate cu expunerea cronică la niveluri mici de SO_2 și particule respirabile. Studii populaționale recente, care au comparat orașe ce au un nivel relativ mare de particule în atmosferă și comunități mai puțin poluate, sugerează că există un exces de morbiditate și mortalitate legată de boli cardiorespiratorii la oamenii ce locuiesc în comunitățile poluate. Aceste constatări au dus la nevoia unei publicități mai mari a nivelelor periculoase ale poluării. Oricine poate însă să sfătuiască persoanele cu afecțiuni cardiopulmonare severe să rămână la adăpost în perioadele în care poluarea depășește normele curente.

EXPUNEREA DE INTERIOR Din cauza preocupării tot mai mari asupra prețului energiei, eforturile de a avea un consum energetic mic au dus la scăderea frecvenței schimbărilor aerului din încăperi. Efectele acestor eforturi au condus la creșterea expunerii la o multitudine de agenți contaminanți considerанți neimportanți până acum.

Până nu demult, s-a dat o mică importanță efectelor *fumatului pasiv*. Mai multe studii au arătat că numărul particulelor respirabile din aerul încăperilor este direct proporțional cu numărul de fumători din acel mediu. Creșterile în importanță a afecțiunilor respiratorii și reducerea nivelurilor funcțiilor pulmonare, măsurate prin spirometrie simplă, au fost depistate la copiii părinților fumători. Deși a fost demonstrată pe baza a mai multe studii o mică creștere a riscului de cancer pulmonar, consecințele pe termen lung ale afecțiunilor respiratorii nononcogenice nu sunt cunoscute.

Radonul gazos se presupune a fi un factor de risc pentru cancerul pulmonar. Principalul izotop al radonului (Ra 222) rezultă din descompunerea uraniului 238, formându-se în etapa intermediară radiu 226. Cantitatea de radiu din materialele terestre determină cantitatea de radon ce va fi emisă. În spațiile deschise, concentrația de radon este neglijabilă. În spațiile închise, nivelurile concentrației depind de frecvența ventilării și de mărimea spațiului în care este emis gazul. Nivelurile asociate cu creșterea riscului de cancer pulmonar se regăsesc în aproape 10% din locuințele din Statele Unite. În prezența fumătorilor în locuințe, problema devine mai serioasă, deoarece mărimea particulei de radon permite să se atașeze particulelor din fumul de țigară inhalat. Din fericire, există tehnologii de apreciere și reducere ale riscului expunerii.

Alte expuneri de interior asociate cu risc crescut de atopie și astm includ cele referitoare la agenți biologici, precum antigenul gândacului de bucătărie, paraziții din praful din casă și fire din blana animalelor de casă. Alți agenți chimici de interior sunt reprezentați de formaldehidă, parfumuri și particule de latex. Recent s-a descris „sindromul de casă strâmtă", în care nu a putut fi implicat un agent anume; indivizii afectați suferă de acuze foarte variate, inclusiv respiratorii, iar simptomatologia se ameliorează doar prin evitarea expunerii în clădirea incriminată. Rămâne astfel de determinat gradul în care mirosul sau alți stimuli senzoriali sunt implicați în declanșarea unor asemenea răspunsuri fizice sau psihologice, cu potențial incapacitant; nu se cunosc consecințele pe termen lung ale unei astfel de expuneri.

POARTA DE INTRARE Plămânul este prima poartă de intrare în organism pentru un număr mare de agenți toxici, care pot afecta și alte sisteme. De exemplu, plămânul este o cale de intrare pentru benzen (măduvă osoasă), disulfit de carbon (aparatul cardiovascular și sistemul nervos), cadmiu (rinichi) și mercurul metalic (rinichi, sistemul nervos central). Astfel, în orice boală de origine obscură, e important să se considere posibilitatea inhalării agenților din mediu. Astfel de considerații pot oferi uneori cheia necesară pentru identificarea unei cauze externe specifice într-o boală altfel presupusă ca „idiopatică".

BIBLIOGRAFIE

BALAAN MR et al: Clinical aspects of coal workers' pneumoconiosis and silicosis. Occup Med 8:19, 1993

BECKLAKE MR et al: The relationship between acute and chronic airway responses to occupational exposures. Curr Pulmonol 9:25, 1988

BERRY G: Prediction of mesothelioma, lung cancer, and asbestosis in former Wittenoom asbestos workers. Br J Ind Med 48:793, 1991

CHAN-YEUNG M, MALO J-L: Occupational asthma. N Engl J Med 333: 107, 1995

COCHRANE AL, MOORE FA: A 20-year follow-up of men aged 55-64 including coal miners and foundry workers in Staveley. Br J Ind Med 37:226, 1980

Guidelines for the Use of International Labour Office Classification of Radiographs of Pneumoconiosis. Occupational Safety and Health Sciences 22 (Revised 1980). Geneva, ILO, 1980

LAPP NL, CASTRANOVA V: How silicosis and coal workers' pneumoconioses develop – a cellular assessment. Occup Med 8:35, 1993

LEONARD JF, TEMPLETON PA: Pulmonary imaging techniques in the diagnosis of occupational interstitial lung disease, in *Occupational*

Medicine: State of the Art Reviews, vol 7, no 2, WS Beckett, R Bascon (eds). Philadelphia, Hanley and Belfus, 1992, pp 241-260
MULLOY KB et al: Use of chest radiographs in epidemiological investigations of pneumoconioses. Br J Ind Med 50:273, 1993
PARKES WR: *Occupational Lung Disorders*, 2d ed. London, Butterworth, 1982
ROGGLI VL et al: Asbestos fiber type in malignant mesothelioma: An analytical scanning electron microscopic study of 94 cases. Am J Ind Med 23:605, 1993
SAMET JM, SPENGLER JD: *Indoor Air Pollution: A Health Perspective*, Baltimore, The Johns Hopkins University, 1991, chaps 2 and 15
SCHENKER MB: Regulatory and policy issues, in *Occupational and Environmental Respiratory Disease*, P HARBER et al: (eds). St Louis, Mosby Year Books, 1996, Chaps. 55-58
SHERSON D, LANDER F: Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. J Occup Med 32:110, 1990

255

Matthew E. Levison

PNEUMONIA ȘI INFECȚIILE PULMONARE NECROZANTE (ABCESUL PULMONAR)

Pneumonia este o infecție a parenchimului pulmonar. Diverse specii bacteriene, micoplasme, chlamidii, rickettsii, virusuri, fungi și paraziți pot determina pneumonia. Astfel, pneumonia nu este o boală singulară, ci un grup de infecții specifice, fiecare cu epidemiologie, patogenie, tablou clinic și evoluție clinică diferite. Identificarea microorganismului etiologic este de primă importanță, deoarece ea este cheia terapiei antimicrobiene adecvate. Totuși, din cauza gravității infecției, pacienții trebuie să înceapă de cele mai multe ori un tratament antimicrobian de urgență, de obicei înainte de confirmarea de laborator a agentului cauzal. Etiologia specifică microbiană rămâne incertă la aproape 1/3 din pacienți, mai precis, când nu se poate obține sputa pentru examen, hemoculturile sunt sterile și nu există lichid pleural. Confirmarea serologică presupune o perioadă de săptămâni, datorită formării tardive a anticorpilor specifici.

Alegerea inițială a terapiei antimicrobiene este de obicei empirică, bazată pe circumstanțele apariției infecției, pe tabloul clinic, pe existența modificărilor la radiografia toracică, frotiurile din spută sau din alte lichide organice infectate și pe cunoașterea tiparelor curente de sensibilitate la agenții microbieni. După ce a fost identificat agentul etiologic, se poate opta pentru alegerea terapiei antimicrobiene specifice.

MECANISME DE APĂRARE Plămânul este o structură complexă, compusă din agregarea unor unități formate prin ramificarea progresivă a căilor respiratorii. Aproximativ 80% din celulele care tapetează căile respiratorii centrale sunt ciliate, pseudostratificate, celule epiteliale cilindrice, iar procentul scade în căile respiratorii periferice. Fiecare celulă ciliată conține aproximativ 200 de cili care se mișcă în valuri, de circa 1000 de ori pe minut, cu o componentă rapidă anterogradă și una retrogradă, mai lentă. Mișcarea cililor este coordonată și între celulele vecine, așa încât fiecare undă se propagă către orofaringe. Cilii sunt acoperiți de o peliculă groasă de 5 până la 10 μm, compusă din două straturi. Stratul exterior sau gelul este vâscos și reține particulele. Cilii bat în stratul interior mai puțin vâscos. În timpul bătăii anterograde, vârful cililor atinge tangențial gelul vâscos și îl propulsează spre orofaringe. La revenire, cilii se mișcă numai în stratul inferior, de rezistență scăzută. Celulele ciliate se învecinează cu celulele secretoare de mucus în trahee și bronhii, dar nu în bronhiole.

Pereții alveolari, dintre sânge și aer, sunt formați din endoteliu capilar, care tapetează rețeaua de capilare anastomotice, membrana bazală capilară, țesutul interstițial, membrana bazală alveolară și epiteliul celulelor alveolare (care sunt fie pneumocite plate de tipul I, ce acoperă 95% din suprafața alveolară, fie pneumocite rotunde granulare de tip II – producătoare de surfactant), și fluid epitelial. Fluidul epitelial conține surfactant, fibronectină și imunoglobulină, care pot opsoniza, sau – în prezența complementului – lega microbii patogeni depozitați pe suprafața alveolară. Macrofagele alveolare, limfocitele, și puține leucocite polimorfonucleare se atașează slab de celulele epiteliale, sau se găsesc libere în lumen.

Tractul respirator inferior, la indivizii sănătoși, este steril în mod normal, în ciuda faptului că este adiacent unui număr enorm de microorganisme care staționează în orofaringe și a expunerii prin aerul inspirat la microorganismele din mediu. Sterilitatea tractului respirator inferior este rezultatul mecanismelor eficiente de filtrare și curățare (clearance).

Particulele infecțioase depozitate pe suprafața epiteliului scuamos din ariile distale nazale sunt în mod normal îndepărtate prin strănut, în timp ce particulele depozitate pe suprafețele ciliate, mai apropiate, sunt dirijate posterior de-a lungul epiteliului nozofaringian, de unde sunt înghițite sau expectorate. Închiderea reflexă a glotei și tusea protejează tractul respirator inferior. Acele particule depozitate pe suprafața traheobronșică sunt dirijate către orofaringe prin mișcarea cililor. Particulele infectate care depășesc mecanismele de apărare din căile respiratorii și sunt depozitate pe suprafața alveolară sunt îndepărtate de către celulele fagocitare și prin factori umorali. Macrofagele alveolare sunt fagocitele de primă importanța în tractul respirator inferior. Anumite microorganisme fagocitate sunt omorâte prin sistemul dependent de oxigen al fagocitelor, prin enzimele lizozomale și proteinele cationice. Alte microorganisme pot scăpa de acțiunea mecanismelor microbicide și pot persista în macrofage. De exemplu, *Mycobacterium tuberculosis* persistă în lizozomi, în timp ce *Legionella* staționează în incluziunile celulare care nu pot fuziona cu lizozomii. Elementele patogene intracelulare pot fi apoi transportate către suprafețele ciliate și apoi în orofaringe, ori prin limfă către ganglionii limfatici regionali. Macrofagele alveolare procesează și prezintă antigenele microbiene limfocitelor; în plus secretă citokine (de exemplu, factorul de necroză tumorală și interleukină 1), care modulează procesul imun în limfocitele B și T. Citokinele facilitează generarea răspunsului inflamator, activează macrofagele alveolare și antrenează noi fagocite și factori imunologici din plasmă. Exsudatul inflamator este responsabil pentru multe din semnele locale de condensare pulmonară, precum și de manifestările sistemice din cadrul pneumoniei, cum ar fi febră, frisoane, mialgii și indispoziție.

TRANSMITEREA Patogenii microbieni pot pătrunde în plămâni prin mai multe căi.

Aspirarea organismelor care colonizează orofaringele Cei mai mulți patogeni pulmonari își au originea în flora orofaringiană. Aspirarea acestor agenți patogeni este cel mai frecvent mecanism de producere a pneumoniei. Indivizii normali sunt purtători ocazionali, în diverse perioade ale anului, de agenți patogeni pulmonari, la nivelul nazofaringelui, cum ar fi *Streptoccocus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*. Sursele pentru patogenii pulmonari anaerobi precum *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, subspecii de *Actinomyces*, spirochete și streptococi anaerobi sunt reprezentate de fisurile gingivale și plăcile dentare, care conțin peste 10^{11} unități formatoare de colonii (UFC) de microorganisme pe gram. Frecvența colonizării mucoasei orofaringelui cu bacili aerobi gram-negativi, care nu este obișnuită la subiecții sănătoși (< 2%), crește în cursul spitalizării, odată cu înrăutățirea stării generale, în legătură cu afecțiuni subiacente, cu alcoolismul, diabetul și vârsta înaintată și poate fi consecința unei activități proteolitice salivare crescute, care

distruge fibronectina, o glicoproteină ce tapetează suprafața mucoasei. Fibronectina este receptorul pentru flora normală gram-pozitivă din orofaringe. Pierderea fibronectinei expune receptorii de pe suprafața celulelor epiteliale la bacilii aerobi gram-negativi. Sursa bacililor aerobi gram-negativi poate să fie atât stomacul pacientului, care poate fi colonizat cu aceste microorganisme, ca urmare a unui pH gastric crescut (prin atrofia gastrică sau ca urmare a utilizării unor blocante H-2 sau antiacide), cât și aparatura respiratorie sau mâinile contaminate ale infirmierelor, sau apa și alimentele contaminate. Sondele nazo-gastrice pot facilita transferul bacteriilor gastrice spre faringe.

Aproximativ 50% din adulții normali aspiră secrețiile orofaringiene în tractul respirator inferior pe timpul somnului. Aspirația apare mai frecvent și poate fi mai severă la pacienții cu starea de conștiență alterată (alcoolici, toxicomani, pacienți în perioadele post-critice, după accidente vasculare cerebrale, sincope sau sub anestezie generală), disfuncții neurologice ale orofarigelui sau tulburări de deglutiție sau impedimente mecanice (spre exemplu, tuburi nazogastrice sau endotraheale). Evoluția către pneumonie este foarte probabilă dacă materialul de aspirație este în cantitate crescută, sau conține floră microbiană virulentă sau corpi străini, precum fragmente alimentare sau țesut necrotic. Alterarea reflexului de tuse sau disfuncția mucociliară sau a macrofagelor alveolare crește riscul pneumoniei.

Inhalarea aerosolilor infecțioși Depunerea particulelor inhalate în interiorul tractului respirator este în primul rând determinată de mărimea lor. Particulele cu diametru mai mare de 10 µm se depun în principal în cavitățile nazale și în căile respiratorii superioare. Particulele mai mici de 3-5 µm în diametru, denumite și *nuclei în picătură*, care conțin unul sau poate două microorganisme, nu se depun ca efect al gravitației și rămân în suspensie în atmosferă pentru perioade mai lungi, dacă nu sunt îndepărtate prin ventilare sau prin filtrare în plămânii unui individ care respiră aerul contaminat. Acești aerosoli infectanți sunt destul de mici pentru a depăși mecanismele de apărare ale gazdei în tractul respirator superior și în căile respiratorii. Cele mai multe particule se depozitează în bronhiolele mici sau în alveole, dacă mărimea lor nu depășește 5 µm în diametru. O singură particulă inhalată, de dimensiune potrivită poate fi suficientă pentru a ajunge în alveole și a declanșa infecția. Tuberculoza, gripa, pneumonia cu *Legionella*, psitacoza, histoplasmoza și febra Q sunt exemple de pneumonii apărute, în mod tipic, în urma inhalării de aerosoli infecțioși.

Diseminarea hematogenă a infecției de la un focar extrapulmonar Diseminarea hematogenă spre plămân, de obicei cu *Staphylococcus aureus*, apare la pacienții (cum ar fi toxicomanii) cu endocardită bacteriană, dreaptă sau stângă, sau la pacienții cu infecții pe catetere intravenoase. Infecții cu *Fusobacterium* ale țesutului retrofaringian (sindromul Lemierre; de exemplu, abcesul retrofaringian sau tromboflebita venelor jugulare) pot, de asemenea, disemina în plămân.

Inoculare directă și diseminare contiguă Încă două căi pentru transmiterea bacteriilor în plămâni sunt inocularea directă, ca rezultat al intubației traheale sau al plăgilor înjunghiate ale toracelui, și extinderea infecției prin contiguitate de la un loc vecin.

PATOLOGIE Procesul pneumonic poate interesa la început interstițiul sau alveolele. Interesarea unui întreg lob se numește *pneumonie lobară*. Când procesul este restrâns la alveolele aflate în contiguitate cu bronhiile, se numește *bronhopneumonie*. Bronhopneumoniile confluente nu se pot distinge de pneumonia lobară. Atunci când țesutul pulmonar necrotic comunică cu și se elimină prin căile aeriene, apar cavitățile, rezultând fie pneumonie necrotizantă (multiple cavități mici, fiecare <2cm în diametru, în unul sau mai multe segmente sau lobi bronhopulmonari), fie abces pulmonar (una sau mai multe cavități >2cm în diametru). Clasificarea pneumoniilor se face în special în funcție de microorganismul cauzal și, mai rar, în funcție de aceste caracteristice anatomice, cum se proceda în trecut.

EPIDEMIOLOGIE Condițiile de viață ale pacientului, profesiunea, deplasările efectuate, contactul cu animale de casă, celelalte afecțiuni la contacții pacientului și recunoașterea de către medic a curbei epidemiilor din comunități asigură chei utile ale etiologiei microbiene a unui caz dat de pneumonie (vezi tabelul 255-1).

Frecvența relativă a diverșilor agenți patogeni variază cu condițiile în care este dobândită infecția; de exemplu, în comunitate, sanatoriu sau spital. La pacienții spitalizați pentru pneumonie dobândită în comunitate, cei mai frecvenți patogeni sunt *S. pneumoniae, H.influenzae, Chlamydia pneumoniae și Legionella pneumophila. M. pneumoniae*, care de obicei provoacă o formă ușoară, este destul de frecventă la pacienții nespitalizați, cu pneumonie dobândită din mediul social. Dimpotrivă, bacilii enterici gram-negativi și *Pseudomonas aeruginosa*, agenți mai puțin frecvenți ai pneumoniei datorate mediului social, se estimează a fi răspunzători pentru mai mult de 50%, iar *S. aureus* pentru peste 10% din pneumoniile dobândite în spital.

Frecvența relativă a agenților patogeni în pneumoniile din sanatorii se situează undeva între pneumoniile de spital și de comunitate, iar bacilii enterici gram-negativi și *P. aeruginosa* sunt mai frecvenți în rândul rezidenților sanatoriilor decât în rândul pacienților care fac pneumonii în așezări neinstituționalizate.

Alți factori sunt anotimpul și zona geografică de apartenență. Frecvența gripei, ca și cauză de pneumonie contactată în comunitate sau în mediu spitalicesc, crește în lunile de iarnă. Gripa provoacă o creștere a frecvenței pneumoniilor bacteriene secundare cu *S. pneumoniae*, *S. aureus* și *H. influenzae*. Într-o comunitate, apariția gripei are tendința de a fi explozivă, cu multe cazuri secundare de infecție, ca urmare a perioadei de incubație de câteva zile și a gradului înalt de transmitere. Pneumonia cu *Legionella* poate fi explozivă dacă un număr mare de oameni susceptibili sunt expuși la un aerosol infecțios; totuși, nu apar cazuri secundare, datorită nivelului redus de transmitere. Infecția cu *Mycoplasma* poate izbucni în special în comunități relativ închise, precum baze militare, colegii, locuințe, dar din cauza unei incubații lungi (de 2-3 săptămâni)

Tabelul 255-1

Agenți patogeni microbieni care produc pneumonie

Mediu social	Mediu spitalicesc	Infecție HIV asociată
Mycoplasma pneumoniae	Bacili enterici aerobi gram-negativi	*Pneumocystis carinii*
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*	*Mycobacterium tuberculosis*
Haemophilus influenzae	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus pneumoniae*
Chlamydia pneumoniae	Anaerobi orali	*Haemophilus influenzae*
Legionella pneumophila		
Anaerobi orali		
Moraxella catarrhalis		
Staphylococcus aureus		
Subspecii de *Nocardia*		
Virusuri*		
Fungi†		
Mycobacterium tuberculosis		
Chlamydia psittaci		

* Virusul gripal, citomegalovirusuri, virusul sincițial respirator, virusul rujeolic, virusul varicelo-zoosterian

† subspecii de *Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces*

și a unei transmisibilități relativ reduse, infecția cu *Mycoplasma* se transmite greu în comunitate, infectând un alt individ când precedentul se vindecă. În comunitățile în care infecția cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) este endemică, *Pneumocystis carinii* și *M. tuberculosis* joacă un rol mult mai important ca și cauze de pneumonie „comunitară". Histoplasmoza, blastomicoza și coccidioidomicoza au distribuții geografice specifice, iar *Chlamydia psittaci* produce boala la crescătorii de păsări.

VÂRSTA ȘI AFECȚIUNILE ASOCIATE Vârsta este un alt factor important al agentului infecțios în pneumonii – *Chlamydia trachomatis* și virusul respirator sincițial fiind mai frecvente la copiii sub 6 luni, *H. influenzae* la cei între 6 luni și 5 ani, *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* la adulții tineri, iar *H. influenzae*, *L. pneumophila* și *M. catarrhalis* la bătrânii cu boală cronică pulmonară.

Anaerobii orali, frecvent combinați cu flora bacteriană aerobă, precum streptococii viridans, sunt cauze de pneumonie dobândită în comunitate și de abcese pulmonare cu anaerobi la pacienți care sunt predispuși la aspirație. Persoanele norocoase, care au un număr mai mic de anaerobi orali, au șanse mai mici de a face pneumonii cu anaerobi. Când etiologia pneumoniei la pacienți neselecționați spitalizați cu pneumonie de comunitate a fost demonstrată prin metode care utilizează strict bacteriologia anaerobică și care evită contaminarea secrețiilor tractului respirator inferior cu floră orală, s-au găsit bacterii anaerobe în 20 până la 30% din cazuri. În pneumoniile de spital, anaerobii sunt patogeni cu sau fără copatogeni aerobi în aproape 1/3 din cazuri. Totuși, în cazul pneumoniilor de spital, copatogenii aerobi sunt de obicei microorganisme foarte virulente, așa cum sunt bacilii enterici gram-negativi, *P. aeruginosa* și *S. aureus*.

Boala de bază a pacientului poate fi caracterizată de defecte specifice imunologice și inflamatorii care predispun la pneumonii cu agenți patogeni specifici (vezi tabelul 255-2). De exemplu, pacienții care au o hipogamaglobulinemie severă (< 200mg/dl) au risc de infecții cu bacterii încapsulate, precum *S. pneumoniae* și *H. influenzae*. Pacienții infectați cu HIV pot avea o producție ineficientă de anticorpi, care predispune la infecția cu aceste bacterii încapsulate. Neutropenia severă (< 500 neutrofile/mm^3) crește riscul pentru infecția cu *P. aeruginosa*, *Enterobacteriacee*, *S. aureus* și, dacă neutropenia se menține în timp, *Aspergillus*. Pacienții infectați HIV, care au un număr de limfocite CD4+ mai mic de 500/mm^3, sunt expuși la risc pentru *M. tuberculosis*; cu un număr mai mic de 200 /mm^3, sunt expuși la risc pentru *P. carinii* și *Histoplasma capsulatum* și *Cryptococcus neoformans*; cu cantități sub 50/mm^3, la *Mycobacterium avium-intracellulare* și citomegalovirus. Terapia cu glucocorticoizi crește riscul pentru tuberculoză și nocardioză.

Tabelul 255-2

Agenți patogeni pulmonari asociați cu defecte specifice ale imunității gazdei

Defect	Agenți patogeni
Hipogammaglobulinemie severă	Bacterii încapsulate: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*
Neutropenie severă	*Pseudomonas aeruginosa*, enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus, Aspergillus*
Defecte ale imunității mediate celular	
Numărul de limfocite CD4	
<500/mm^3	*Mycobacterium tuberculosis*
<200/mm^3	*Pneumocystis carinii, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans*
<50/mm^3	*Mycobacterium avium-intracellulare, cytomegalovirus*
Terapia cu glucocorticoizi pe termen lung	*M. tuberculosis, Nocardia*

MANIFESTĂRI CLINICE **Pneumoniile dobândite în comunitate** În mod tradițional, acestea au fost considerate ca două sindroame diferite: tabloul tipic și atipic. Deși date recente sugerează că aceste două sindroame pot fi mai puțin distincte decât s-a crezut odată, caracteristicile clinice pot avea totuși o anumită valoare diagnostică.

Sindromul din pneumonia „tipică" se caracterizează prin apariția bruscă a febrei, însoțită de tuse productivă, cu spută purulentă și, în unele cazuri, cu durere toracică de tip pleural; semnele de condensare pulmonară (matitate, egofonie, raluri) pot fi găsite la examenul clinic în aria anomaliilor radiologice. Sindromul pneumonic tipic este de obicei cauzat de agentul patogen cel mai des întâlnit la „pneumonia comunitară", *S. pneumoniae,* dar poate fi cauzat și de ceilalți patogeni bacterieni, precum *H. influenzae* sau anaerobi și aerobi din flora orală.

Sindromul pneumonic „atipic" se caracterizează printr-un debut mai gradat, tuse seacă, predominanța simptomelor extrapulmonare (cefalee, mialgii, oboseală, dureri în gât, greață, vărsături și diaree) și anomalii pe radiografia toracică, în ciuda simptomatologiei pulmonare minime la examenul fizic. Pneumonia atipică este de regulă produsă de *M. pneumoniae*, dar mai poate fi dată și de *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, anaerobii orali și *P. carinii*, precum și de *S. pneumoniae* și de patogenii mai rar întâlniți, *C. psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, *Histoplasma capsulatum* și *Coccidioides immitis*. Pneumonia dată de *Mycoplasma* (vezi capitolul 180) se poate complica cu eritem multiform, anemie hemolitică, meningită buloasă, encefalită și mielită transversă. Pneumonia cu *Legionella* (vezi capitolul 153) se asociază frecvent cu deteriorarea statusului mental, anomalii renale și hepatice și hiponatremie marcată; în pneumonia cu *H. capsulatum* sau *C. immitis* apare frecvent eritem nodos. În pneumonia cu *C. pneumoniae* (vezi capitolul 181) durerile de gât, răgușeala și wheezing-ul sunt relativ frecvente. Sindromul pneumonic atipic la un pacient cu un istoric de preocupări care îl situează în grupa cu risc la infecția cu HIV sugerează infecția cu *Pneumocystis*. Acești pacienți pot avea infecții concurente cu alți patogeni oportuniști, precum tuberculoza pulmonară (și frecvent extrapulmonară) și infecția orală cu *Candida albicans* sau ulcere perineale extensive date de virusul herpes simplex.

Anumiți viruși produc de asemenea pneumonii care sunt de obicei caracterizate printr-un tablou atipic (de exemplu, frison, febră, tuse seacă, neproductivă și predominanța simptomelor extrapulmonare). Pneumonia primară virală poate fi dată de gripă, de obicei ca o epidemie comunitară în timpul iernii; de virusul sincițial respirator (la copii sau indivizi cu imunosupresie), de infecția cu virusurile rujeolei și varicelo-zoosterian (însoțite de rash caracteristic) și de infecția cu citomegalovirus (la pacienții imunocompromiși, cu infecție HIV sau datorită terapiei asociate transplantului de organe). Gripa, pojarul și varicela, în plus, pot să predispună la pneumonie bacteriană secundară, ca rezultat al distrugerii barierei mucociliare a căilor respiratorii. Infecțiile bacteriene secundare fie pot urma infecțiile virale fără întrerupere, fie pot fi separate de acestea prin câteva zile de ameliorare a simptomelor. Infecțiile bacteriene pot fi puse în evidență prin degradarea bruscă a stării clinice a pacientului, cu persistența sau recidiva frisoanelor, a febrei, a tusei productive cu spută purulentă, posibil însoțită de durere toracică de tip pleuritic.

Pacienții cu pneumonie cu *S. aureus* hematogenă pot avea numai febră și dispnee. La acești pacienți, răspunsul inflamator este inițial limitat la interstițiul pulmonar. Tusea, sputa și semnele de consolidare pulmonară apar numai când infecția se extinde la bronhii. Acești pacienți sunt de obicei în stare gravă, cu infecții intravasculare, pe lângă pneumonie și pot avea semne de endocardită (vezi capitolul 126).

Nocardioza (vezi capitolul 167) se complică frecvent cu leziuni metastatice ale pielii și ale sistemului nervos central. Semnele de condensare pulmonară, tusea și sputa pot fi absente la pacienții care nu pot susține un răspuns inflamator, precum cei cu agranulocitoză. Manifestările majore la acești pacienți se pot limita la febră, tahipnee, agitație și status mental alterat. Pacienții în vârstă sau cei în stare gravă pot să nu prezinte febră. De asemenea, tuberculoza produce manifestări atipice, care constau în febră, transpirații nocturne, tuse, dispnee și uneori durere toracică de tip pleuritic și spută cu striuri sanguinolente. De regulă, trec câteva săptămâni până când pacientul se prezintă la medic, datorită agravării treptate a acestor simptome, interval în care acesta pierde considerabil în greutate.

Pneumoniile nosocomiale Pacienții cu pneumonie nosocomială reprezintă adesea o provocare diagnostică. Diagnosticul diferențial al afecțiunii respiratorii acute la pacienții grav bolnavi, spitalizați, este variat și include entități noninfecțioase cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, sindromul de detresă respiratorie acută, afecțiuni pulmonare preexistente, atelectazie și leziuni produse de oxigen sau medicamente, care pot fi dificil de deosebit clinic sau radiologic de pneumonie. Criteriul uzual pentru pneumonia nosocomială, care include infiltrate pulmonare noi sau progresive, febră, secreții traheobronșice purulente și leucocitoză, adesea nu este confirmat la acești pacienți, care de obicei au o boală pulmonară preexistentă sau sunt purtători de tuburi endotraheale care irită mucoasa traheală și pot prezenta un exudat inflamator în secrețiile respiratorii sau au o multitudine de alte probleme care pot produce febră și leucocitoză. Pacienții cu pneumonie nosocomială, care complică o boală subiacentă asociată cu neutropenie semnificativă adeseori nu au secreții purulente ale tractului respirator sau infiltrate pulmonare, iar pacienții cu pneumonie nosocomială care complică uremia sau ciroza adeseori nu au febră. În plus, pacienții cu cel mai mare risc pentru pneumonie nosocomială au cea mai mare probabilitate de a fi abundent colonizați cu agenți potențial patogeni pulmonari în mucoasa orofaringiană sau traheobronșică; astfel, prezența acestor microorganisme în preparatele colorate gram sau în culturile din secrețiile tractului respirator nu confirmă în mod necesar diagnosticul de pneumonie.

Pneumonia de aspirație și abcesul pulmonar cu germeni anaerobi Deși anaerobii orali odată aspirați pot produce inițial un proces infiltrativ, în cele din urmă produc spută putridă, necroze tisulare și cavități pulmonare. Evoluția clinică a abceselor polimicrobiene cu anaerobi este lentă în aproape l/4 din cazuri și mimează o tuberculoză pulmonară, cu tuse, dispnee, frisoane, febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală, durere toracică cu caracter pleural și spută cu striuri de sânge de cel puțin câteva săptămâni. La alți pacienți, boala se poate prezenta mai acut. Pacienții cu abcese anaerobe sunt de obicei predispuși la aspirarea conținutului orofaringian și au periodontopatii. Dintre anaerobii orali, subspeciile de *Actinomyces* produc un proces cronic fibrotic necrozant, care distruge arhitectura tisulară și care poate interesa spațiul pleural, coastele, vertebrele și țesutul subcutanat, cu eventuală fistulizare a granulelor sulfurice (colonii macroscopice bacteriene) la piele (empyema necessitatis).

DIAGNOSTIC Radiografie Radiografiile pulmonare pot confirma prezența și localizarea infiltratelor pulmonare; evaluează extinderea infecției pulmonare, determină gradul interesării pleurale, al cavitației pulmonare sau al adenopatiei hilare și cuantifică răspunsul la terapia antimicrobiană. Totuși, radiografiile pulmonare pot fi normale la pacienții care nu pot dezvolta o reacție inflamatorie (de exemplu, la cei cu agranulocitoză) sau foarte precoce în procesul de constituire al infiltratului (de exemplu, pneumonia hematogenă cu *S. aureus*, pneumonia cu *Pneumocystis* asociată cu SIDA).

Localizarea anatomică a procesului inflamator, așa cum se prezintă pe radiografiile pulmonare, are uneori implicații diagnostice. Cei mai mulți patogeni pulmonari produc leziuni focale. Distribuția multicentrică sugerează o infecție hematogenă, caz în care trebuie căutată o infecție la distanță, precum endocardita sau tromboflebita. Pneumonia hematogenă care rezultă din embolia septică la pacienții cu tromboflebită sau endocardită a cordului drept sau în bacteriemiile la pacienții cu endocardita cordului stâng apare radiologic sub forma unor multiple arii infiltrative pulmonare, care ulterior vor cavita. Distribuția difuză sugerează *P. carinii*, citomegalovirus, rujeolă, virusul herpes zoster, ultimele două entități fiind diagnosticate prin rash-ul caracteristic, care întotdeauna însoțește pneumonia. Pleurezia și mărirea ganglionilor hilari nu sunt frecvent întâlnite la pneumonia cu *Pneumocystis* și cu virusul citomegalic; prezența lor sugerează altă etiologie. Leziunile difuze la pacienții imunocompromiși pot sugera legioneloză, tuberculoză, histoplasmoză sau infecții cu *Mycoplasma* sau cu Strongyloides.

Anaerobii orali, *S. aureus*, *S. pneumoniae* serotipul III, bacilii aerobi gram-negativi, *M. tuberculosis*, sau fungii și anumite situații particulare non-infecțioase pot produce necroza țesutului și cavități (tabelul 255-3). Dimpotrivă, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, virusurile și majoritatea celorlalte serotipuri de *S. pneumoniae* nu fac cavități aproape niciodată. Afecțiunile apicale, cu sau fără cavități, sugerează reactivarea tuberculozei. Abcesele anaerobe sunt localizate în segmentele pulmonare inferioare slab ventilate, insuficient drenate, și, ca o caracteristică, au niveluri hidroaerice, spre deosebire de cavitățile din lobii superiori date de *M. tuberculosis*, un aerob obligatoriu, bine ventilate, bine drenate. Niveluri hidroaerice mai pot apărea în cavitățile datorate altor cauze infecțioase de necroză pulmonară. *Mucor* și *Aspergillus* invadează vasele de sânge și dau arii triunghiulare de infarct pulmonar, cu baza către pleură; aceste infarcte pot ulterior cavita.

La pacienții cu evoluție fără complicații, nu trebuie repetată radiografia înaintea externării, deoarece rezoluția infiltratelor poate dura până la 6 săptămâni de la internare. Totuși, pacienții care nu au răspuns clinic, care au revărsat pleural la internare, care sunt suspectați de pneumonie postobstructivă sau care sunt infectați cu un anumit patogen (de exemplu, *S. aureus*, bacili gram-negativi aerobi sau anaerobi orali) necesită o supraveghere mult mai atentă. Uneori, tomografia computerizată (TC) poate fi foarte utilă în diferențierea diferitelor procese, de exemplu, revărsate pleurale vis-à-vis de condensări pulmonare subiacente; adenopatii hilare vis-à-vis de tumori pulmonare; sau abcese pulmonare vis-à-vis de empiem cu nivel hidroaeric.

Examenul sputei Examinare sputei rămâne cheia în evaluarea pacientului cu pneumonie acută bacteriană. Din nefericire, materialul expectorat este frecvent contaminat cu bacterii potențial patogene, care colonizează tractul respirator superior și, în anumite situații, pe cel inferior, fără a produce întotdeauna stări de boală. Această contaminare reduce specificitatea oricărei probe din căile respiratorii inferioare. Mai mult, s-a estimat că prin metodele obișnuite de laborator se poate determina agentul patogen în mai puțin de 50% din cazuri

Tabelul 255-3

Cauze de cavitație pulmonară

INFECȚIOASE
Bacterii: anaerobi orali (subspecii *Bacteroides*, fusobacterii, subspecii *Actinomyces*, coci anaerobi și *microaerofili*), bacili enterici aerobi gram-negativi, *Pseudomonas aeruginosa*, subspecii *Legionella*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* tip III, *Mycobacterium tuberculosis*, subspecii *Nocardia*
Fungi: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, subspecii *Blastomyces*
NONINFECȚIOASE
Neoplasme, granulomatoza Wegener, infarct, chisturi și bule infectate

din eșantioanele de spută ale bolnavilor cu pneumonii cu *S. pneumonia* însoțite de bacteriemie. Această pierdere a sensibilității se poate datora interpretării greșite a coloniilor alfa-hemolitice de *S. pneumoniae* ca streptococi alfa-hemolitici nepatogeni (floră normală) sau creșterii exagerate a organismelor intens colonizatoare, sau pierderii mai multor microorganisme mai sensibile din cauza transportului lent sau prelucrării inadecvate. Mai mult, câțiva agenți patogeni foarte frecvenți, precum anaerobii, *Mycoplasma, Chlamydia, Pneumocystis*, micobacterii, fungi și *Legionella* nu pot fi cultivați prin metodele de rutină.

Deoarece materialul expectorat este contaminat în mod obișnuit de anaerobi orali, diagnosticul infecției pulmonare cu anaerobi este frecvent eronat. Confirmarea necesită cultura de anaerobi din secrețiile pulmonare necontaminate cu secrețiile orofaringiene, care presupun tehnici speciale, precum aspirarea transtraheală, puncția pulmonară transtoracică și periajul cu ajutorul bronhoscopiei. Aceste procedee sunt invazive și de obicei evitate, cu excepția situațiilor în care pacientul nu răspunde la terapia empirică.

Frotiurile Gram din probele de spută studiate inițial la o mărire mică (obiectiv de 10x, ocular de 10x) pentru a determina gradul contaminării cu celule epiteliale scuamoase au o importanță majoră pentru diagnostic. La pacienții cu sindrom pneumonic tipic, care expectorează o spută purulentă, sensibilitatea și specificitatea frotiului Gram din spută, contaminat minimal cu secreții din tractul respirator superior (> 25 polimorfonucleare și < 10 celule epiteliale pe fiecare câmp al microscopului la o mărire mică) sunt 62% și respectiv 85% la identificarea unui agent patogen ca *S. pneumoniae*. În acest caz, frotiul Gram este mai sensibil și mai specific decât cultura din spută. Existența florei mixte pe frotiul Gram din sputa necontaminată sugerează o infecție anaerobă. Când se suspicionează o infecție cu micobacterii se practică o colorație pentru germeni acido-alcoolo rezistenți. Examinarea expectorației prin colorație Giemsa la pacienții cu SIDA a dat rezultate satisfăcătoare în diagnosticul pneumoniei cu *Pneumocystis*, când citirea a fost făcută de morfopatologi experimentați. Sensibilitatea examinării sputei a crescut prin folosirea anticorpilor monoclonali pentru *Pneumocystis* și a scăzut prin folosirea profilactică de pentamidină pe cale inhalatorie. Examinarea preparatelor umede de spută poate fi diagnostică pentru blastomicoză. Sputa poate fi examinată pentru *Legionella*, prin colorare directă cu anticorpi fluorescenți, dar această metodă are un procent mare de rezultate fals negative. Sputa mai poate fi însămânțată pe medii de cultură speciale pentru *Legionella*.

Sputa expectorată este de obicei obținută la pacienții cu o tuse puternică, dar poate fi insuficientă la cei cu sindroame atipice, la bătrâni și la cei cu status mental alterat. Dacă pacientul nu produce spută, dar este cooperant, secrețiile respiratorii pot fi induse prin nebulizare ultrasonică a unei soluții saline 3%. Încercarea de a obține secreții din tractul respirator inferior prin trecerea unui cateter nazal sau oral dă mai rar rezultate la un pacient agitat și este nerecomandată, de obicei cateterul cudându-se în orofaringe.

La anumiți pacienți care nu necesită spitalizare (vezi tabelul 255-4), nevoia de a stabili un diagnostic microbiologic exact nu are o importanță deosebită, iar tratamentul empiric se poate începe pornind numai de la considerente clinice și epidemiologice. Acesta poate fi și cazul pacienților spitalizați care au încă o stare bună și care nu pot expectora nici în urma manevrelor de provocare. Folosirea unei proceduri mai invazive pentru stabilirea unui diagnostic microbiologic presupune anumite riscuri, care trebuie cântărite în comparație cu eventualele beneficii. Totuși, decizia de a iniția un tratament empiric, fără evaluarea sputei provocate, trebuie luată cu prudență și completată cu câteva hemoculturi, la pacienții spitalizați. Abilitatea de a înțelege cauza unui răspuns ineficient la tratamentul antimicrobian empiric (vezi tabelul 255-5) poate fi compromisă de lipsa unei culturi inițiale din spută.

Tabelul 255-4

Criterii de spitalizare a pacienților cu pneumonie

1. Pacient vârstnic (> 65 ani)
2. Boli asociate semnificative, de exemplu: renale, cardiace, pulmonare, diabet zaharat, neoplasm, imunosupresie
3. Leucopenie (< 5000 globule albe/mm^3) neatribuibile unei afecțiuni cunoscute
4. Cauza probabilă a pneumoniei este *Staphylococcus aureus*, bacili gram-negativi sau anaerobi
5. Complicații supurative, de ex: empiem, artrită, meningită, endocardită
6. Imposibilitatea tratării ambulatorii
7. Incapacitatea administrării orale a tratamentului
8. Tahipnee (> 30 respirații/minut), tahicardie (>140/min); hipotensiune (< 90 mmHg sistolică); hipoxemie (P_{O_2} arterială < 60 mmHg); alterarea acută a statusului mental.

Proceduri invazive Sensibilitatea și specificitatea procedurilor invazive descrise mai jos pentru obținerea de material biopsic pulmonar depind de tipul leziunilor pulmonare, de gradul imunodeficienței pacientului și de expunerea prealabilă profilactică sau terapeutică la agenți antimicrobieni.

Aspirația transtraheală (ATT), metodă foarte populară cu mai multe decade în urmă, nu se mai folosește decât rar astăzi. Deși sensibilitatea procedurii este mare (aproape 90%), specificitatea este mică. Eșantionul obținut prin ATT cu ajutorul cateterului inserat prin cartilajul cricotiroidian și avansat către carină nu este contaminat de secrețiile tractului respirator superior, dar poate conține microorganisme care colonizează arborele traheobronșic și care nu sunt în mod necesar cauza pneumoniei. Această metodă este grevată de o morbiditate semnificativă și chiar de mortalitate; metoda este contraindicată la pacienții cu diateză hemoragică, se poate complica cu infecție la locul puncției și cu emfizem subcutanat și mediastinal sever la pacienții care tușesc viguros.

Puncția pulmonară transtoracică percutanată folosește un ac mic, care este împins în aria de condensare pulmonară sub ghidaj TC. Procedura necesită cooperarea pacientului, hemostază eficientă și capacitatea de a suporta hemoragia pulmonară sau pneumotoraxul, care pot apărea la o astfel de procedură. Pacienții ventilați mecanic nu pot suferi o astfel de puncție pulmonară, din cauza incidenței crescute a pneumotoraxului.

Bronhoscopia cu fibre optice Bronhoscopia cu fibre optice este sigură și relativ bine tolerată și a devenit procedura invazivă standard pentru obținerea secrețiilor din tractul respirator inferior, atunci când aceasta se impune la pacienții cu afecțiune severă, sau la imunocompromișii care asociază o pneumonie progresivă sau complexă. Metoda permite vizualizarea directă a căilor respiratorii inferioare. Probele obținute prin bronhoscopie trebuie colorate Gram, acid-alcool, cu anticorpi fluorescenți direcți pentru *Legionella* și Gomori (methenamină argint) și însămânțate pentru bacteriile aerobe și anaerobe de rutină, *Legionella*, micobacterii și fungi. Obținerea eșantionului se face cu ajutorul unei perii cu teacă dublă, protectoare, prin lavaj bronhoalveolar (LBA) sau prin biopsie transbronșică

Tabelul 255-5

Factori incriminați în răspunsul slab la terapia antimicrobiană empirică

Diagnostic microbiologic incorect
Agent antimicrobian neadecvat sau în doză greșită
Hipersensibilitatea la medicament sau alte efecte adverse, de exemplu: colita cu *Clostridium difficile*
Complicații infecțioase: empiem, diseminare metastatică, suprainfecție
Atelectazie, revărsate parapneumonice, flebită
Mecanisme deficitare de apărarea ale gazdei, de exemplu: obstrucție endobronșică, boli asociate care pun viața în pericol.

(BTB) în aria de condensare pulmonară. Eșantionul este de obicei contaminat cu floră orofaringiană; se fac culturi cantitative din 1 ml de mediu steril de cultură, în care se introduce peria, după îndepărtarea acesteia din cateterul interior, pentru a diferenția contaminarea (<1000 UFC/ml) de infecție (≥ 1000 UFC/ml). Rezultatele au arătat sensibilitate și specificitate înalte, îndeosebi la pacienții care nu au primit antibiotice înainte de însămânțarea pe mediul de cultură. LBA se face de obicei cu 150 până la 200 ml ser fiziologic steril, nebacteriostatic. Atunci când sunt utilizați pentru a facilita endoscopia, agenții anestezici locali cu activitate antibacteriană pot reduce sensibilitatea rezultatelor culturilor. Bacteriologia cantitativă cu LBA a furnizat rezultate similare cu cele prin periaj. Colorația Gram din centrifugatul de LBA este utilă ca un ghid imediat în selecția terapiei antimicrobiene ce trebuie administrată până la rezultatul culturilor.

Biopsia pulmonară deschisă este necesară mai ales la pacienții imunocompromiși, cu pneumonie progresivă, atunci când probele obținute bronhoscopic nu sunt relevante. Contraindicațiile metodei includ hipoxemia și diateza hemoragică, care atârnă în balanță atunci când medicul decide asupra oportunității intervenției. Rezultatele procedurii se consideră a fi diagnostice și datorită cantității mari de țesut obținut. Aportul diagnostic este maxim pentru leziunile focale, în timp ce evaluarea bronhoscopică este cea mai utilă la leziunile difuze.

Alte teste diagnostice În evaluarea inițială a unui pacient cu pneumonie, trebuie recoltate cel puțin două probe de sânge din două sedii de puncție diferite; dacă aspectul clinic sugerează empiem, se indică toracocenteză diagnostică. Cultura pozitivă din sânge sau lichidul pleural se consideră că pune diagnosticul etiologic al pneumoniei. Totuși, atât bacteriemia, cât și empiemul apar fiecare în mai puțin de 10-30% din pacienții cu pneumonie. Studiile serologice sunt utile uneori în determinarea etiologiei anumitor tipuri de pneumonie, deși diagnosticul serologic, datorită faptului că este adeseori întârziat de necesitatea de a demonstra o creștere de cel puțin 4 ori a titrului de anticorpi, este, de regulă, retrospectiv. Un singur titru de anticorpi tip IgM>1:16, un singur titru de anticorpi tip IgG>1:128 sau o creștere de 4 ori sau mai mult a titrului IgG obținut prin imunofluorescență indirectă sunt diagnostice pentru infecția cu *M. pneumoniae*. Un singur titru de anticorpi tip IgM ≥1:20, un singur titru de anticorpi tip IgG ≥1:128 sau o creștere de peste 4 ori sau mai mult a anticorpilor de tip IgG obținuți prin microimunofluorescență indirectă constituie criterii de diagnostic pentru infecția cu *C. pneumoniae*. Un singur titru de anticorpi pentru *Legionella* ≥1:256 sau o creștere de 4 ori până la un titru ≥1:128 sugerează o legioneloză acută. Există un singur test antigenic urinar de detectare a *L. pneumophila* serogrup 1 la pacienții cu pneumonie, acest test fiind înalt sensibil și specific; acest microorganism răspunde de aproximativ 70% din cazurile de infecție cu *L. pneumophila*.

DECIZIA DE SPITALIZARE Folosirea serviciilor spitalicești este costisitoare și uneori riscantă pentru pacient (de exemplu, riscul infecțiilor nosocomiale). Spitalizarea trebuie justificată de starea generală proastă a pacientului sau de sistemul social de îngrijire la domiciliu, dacă acesta este deficitar, de factorii nefavorabili de prognostic, de semnele vitale instabile, sau de necesitatea îngrijirii intensive sau a unor proceduri specializate de diagnostic. Criteriile de internare sunt redate în tabelul 255-4. Externarea din spital trebuie justificată de considerente similare.

Rx TRATAMENT

Pneumonia dobândită în comunitate: abordarea pacienților în ambulator. Cele mai multe pneumonii contactate în comunitate la adulții altfel sănătoși nu necesită internarea în spital. Deoarece adesea nu se poate face un diagnostic microbiologic în ambulator, terapia antimicrobiană orală este de cele mai multe ori empirică (vezi tabelul 255-6). În aceste situații, patogenul cel mai probabil este *Mycoplasma pneumoniae*, *S.* sau *C. pneumoniae*. La pacienții în vârstă, cu boală cronică respiratorie subiacentă, trebuie luate de asemenea în considerare *L. pneumophila, H. influenzae* sau *M. catarrhalis*. La pacienții cu risc de aspirație, pot fi implicați anaerobii orali. Nu există terapie orală care să aibă un spectru adecvat pentru toți acești patogeni (vezi tabelul 255-6). Indiferent de regimul care este ales, activitatea sa antimicrobiană trebuie să includă *S. pneumoniae*, cea mai frecventă cauză de pneumonie. Rezistența crescută printre pneumcoci la toți agenții antimicrobieni orali contraindică utilizarea oricăruia dintre acești agenți ca tratament de elecție.

Tulpinile de *S. pneumoniae* care au concentrația minimă inhibitorie (CMI) a penicilinei (determinată prin metoda diluțiilor succesive) de 0,1-1µg/ml sunt considerate a avea rezistență intermediară, în timp ce tulpinile care au CMI>1µg/ml sunt considerate a avea rezistență înaltă. Metoda curentă cea mai rapidă de screening a rezistenței la penicilină constă în utilizarea unui disc de oxacilină de 1µg pe o placă de difuzie. Rezistența la penicilină (adică CMI ≥0,1µg/ml) este indicată de o zonă de inhibare a creșterii ≤19mm. O nouă metodă, stripul E, care are aceeași acuratețe ca și măsurătoarea CMI prin tehnica diluțiilor succesive și care poate fi realizată la fel de rapid ca și testul cu discul de oxacilină, în viitor poate va înlocui testul la oxacilină.

Rezistența *S. pneumoniae* la penicilină variază mult cu sursa probei clinice testate (de exemplu, tulpinile izolate din urechea medie sunt cel mai adesea rezistente), vârsta pacientului (spre exemplu, rezistența este mai frecventă printre copii decât printre adulți), instituția (spre exemplu, rezistența este mai frecventă în spitale decât în comunități), statutul socio-economic al pacienților (frecvența rezistenței este

Tabelul 255-6

Terapia antimicrobiană orală empirică folosită în tratamentul ambulator al pacienților cu pneumonie comunitară

	Valoarea antimicrobiană*						
Patogen	Penicilină G	Amoxicilin/ Clavulanat	Cefuroxim	Trimetoprim-sulfametoxazol	Doxiciclină	Eritromicină	Ciprofloxacină
Streptococcus pneumoniae	+†	+†	+†	±	+	+†	±
H. influenzae	–	+	+	+	+	±‡	+
M. catarrhalis	–	+	+	+	+	+	+
Anaerobi	±	+	±	–	–	–	–
M. pneumoniae	–	–	–	–	+	+	+
C. pneumoniae	–	–	–	–	+	+	+
Legionella pneumophila	–	–	–	±	±	+	±

* + = eficient; – = ineficient; ± = uneori eficient.
† Între 10 și 20% din tulpini sunt rezistente la β-lactamine și macrolide în SUA.
‡ Macrolidele de generație nouă (azitromicina și claritomicina) sunt mult mai active pe *H. influenzae* decât eritromicina și sunt cel puțin egale sau mai active împotriva altor agenți respiratori.

mai mare în probele recoltate de la pacienții din suburbii și de la pacienții albi) și regiunea geografică în care s-a recoltat proba. În ceea ce privește interpretarea rezistenței antimicrobiene printre pneumococi în Statele Unite, aceasta trebuie făcută cu mare grijă, rezistența putând fi puternic afectată de diferența dintre aceste tipuri de probe. În cadrul programului național de urmărire a probelor clinice izolate din sedii normal sterile ale corpului, program care a fost condus de Centrul de Control și Prevenire a Bolilor (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) din octombrie 1991 până în septembrie 1992, 6,6% din 544 de probe de *S. pneumoniae* au fost rezistente la ≥0,1μg/ml de penicilină și 1,3% au fost rezistente la ≥2μg/ml. Totuși, în cadrul unui alt program național de urmărire a susceptibilității antimicrobiene a probelor izolate de la diferite niveluri ale tractului respirator între 1992 și 1993, 15% din 799 probe (cu un interval de 4-50% în diferite centre medicale) au evidențiat rezistență intermediară la penicilină și, în plus, 7% (cu variații între 0 și 33%) au fost înalt rezistente la penicilină.

Este de așteptat ca tulpinile rezistente la penicilină să aibă susceptibilitate redusă și la cefalosporinele orale, precum și la alți agenți antimicrobieni. În urmărirea realizată de CDC, 5,9% din probele izolate au fost rezistente la eritromicină (CMI ≥1μg/ml), dar în alte centre din Statele Unite rezistența la eritromicină a fost raportată la 10-20% din probele cu pneumococ. Tulpinile rezistente la eritromicină sunt, de asemenea, rezistente și la alte macrolide, cum ar fi claritromicina și azitromicina. Mai puțin de 5% din tulpini au fost rezistente la tetraciclină în cercetările efectuate de CDC. Rezistența la toate aceste antibiotice în mod curent este mult mai frecvent întâlnită în alte părți ale lumii decât în Statele Unite. Probabilitatea creșterii rezistenței și în Statele Unite în viitor necesită o supraveghere atentă. O astfel de creștere ar necesita modificări în recomandarea antibioticelor.

Nici trimetoprim-sulfametoxazolul, nici fluorochinolonele nu trebuie considerate opțiuni pentru terapia empirică. Primul medicament nu este activ împotriva a peste 10% din tulpinile de *S. pneumoniae*, iar cel din urmă are o acțiune la limită in vitro asupra pneumococilor. Penicilina, ampicilina sau amoxicilina (de exemplu, 500 mg la fiecare 8 ore timp de 7 până la 10 zile) rămân medicamentele de elecție pentru tratamentul în suspiciunea de pneumonia pneumococică în Statele Unite și sunt recomandate în tratamentul pentru acest tip de pneumonie „de comunitate“ cu un tablou tipic la pacienții adulți tineri din ambulator, fără o boală preexistentă. Doxiciclina (100 mg la fiecare 12 ore) și eritromicina (500 mg la fiecare 6 ore) sunt alternative de tratament.

La pacienții mai vârstnici sau la adulții în ambulator, cu afecțiuni respiratorii preexistente, cu tablou tipic de pneumonie dobândită în comunitate și la care apar frecvent patogeni producători de betalactamaze, precum *H. influenzae* sau *M. catarrhalis*, se pot folosi amoxicilina + clavulanat (un inhibitor al betalactamazei) sau doxiciclina. Eritromicina are o activitate slabă asupra *H. influenzae*. Doi noi compuși din aceeași familie cu eritromicina, azitromicina (500 mg în doză unică în prima zi și 250 mg o dată pe zi încă 4 zile) și claritromicina (500 mg de două ori pe zi, 7 până la 10 zile) au o potență cel puțin egală, dacă nu mai mare, împotriva multor patogeni ai tractului respirator inferior și o intoleranță gastrointestinală mult mai redusă. Deși mult mai scumpe decât eritromicina, aceste noi macrolide ar putea înlocui vechile medicamente în terapia ambulatorie a pacienților cu pneumonie „de comunitate“, dacă rezistența pneumococilor la macrolide nu va deveni o problemă foarte răspândită.

Doxiciclina și eritromicina sunt active împotriva *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* și pot fi folosite la adulții mai tineri, cu un „tablou atipic“, la care se suspectează o pneumonie ușoară datorată acestor agenți patogeni. Ciprofloxacina este de asemenea activă împotriva acestor agenți patogeni, dar nu este activă în mod adecvat împotriva pneumococului pentru a justifica utilizarea empirică în această situație. Deși eritromicina este drogul de elecție pentru legioneloze, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazolul și ciprofloxacina sunt agenți alternativi care au fost folosiți cu succes(conform rapoartelor neoficiale). Durata tratamentului în infecțiile cu *Mycoplasma* și *Legionella* este de 2 până la 3 săptămâni,

Tabelul 255-8

Dozarea agenților antimicrobieni la pacienții internați cu pneumonie*

Medicament	Doză
Ampicilină/sulbactam	3g, iv la fiecare 6 ore
Aztreonam	2 g iv la fiecare 8 ore
Cefazolin	1-2 g iv la fiecare 8 ore
Cefotaximă, ceftizoximă	1-2 g la fiecare 8-12 ore
Ceftazidim	2 g iv la fiecare 8 ore
Ceftriaxon	1-2 g iv la fiecare 12-24 ore
Cefuroxim	750 mg iv la fiecare 8 ore
Ciprofloxacin	400 mg iv sau 750 mg p.o.la fiecare 12 ore
Clindamicină	600-900 mg iv la fiecare 8 ore
Eritromicină	0,5-1,0 g iv la fiecare 6 ore
Gentamicină (sau tobramicină)	5 mg/kg corp în trei doze egale iv la fiecare 8 ore
Imipenem	500 mg iv la fiecare 6 ore
Nafcilină	2 g iv la 4 ore
Metronidazol	500 mg iv sau p.o. la 6 ore
Penicilină G	1-3 milioane UI iv la fiecare 4-6 ore
Ticarcilină/clavulanat	3,1 g iv la fiecare 4 ore
Vancomicină	1 g iv la fiecare 12 ore

* Doza trebuie modificată la pacienții cu insuficiență renală. Durata tratamentului pentru fiecare patogen este indicată în textul acestui capitol și în capitolele referitoare la agenții infecțioși respectivi.

Tabelul 255-7

Terapia antimicrobiană empirică pentru pacienții spitalizați cu pneumonie dobândită în comunitate

	Valoarea antimicrobiană*						
Patogen	Penicilină G	Cefalosporine de prima generație	Cefalosporine de a III–a generație	Metronidazol	Trimeto-prim-sulfa-metoxazol	Eritromicină	Ampi-cilină sulbactam
Streptococcus pneumoniae	+†	+†	+	–	±	+†	+‡
Staphylococcus aureus	–	+	+	–	+	–	+
Haemophilus influenzae	–	–	+	–	+	±	+
Moraxella catarrhalis	–	+	+	–	+	+	+
Coci anaerobi gram-pozitivi	+	+	+	+	–	–	+
Bacili anaerobi gram-negativi	–	–	–	+	–	–	+
Chlamydia pneumoniae	–	–	–	–	–	+	–
Legionella pneumophila	–	–	–	–	±	+	–

* + = eficace; – = ineficace; ± = eficace uneori
‡ 10 până la 20% din tulpini au fost raportate recent ca fiind rezistente la β-lactamine și macrolide în anumite zone ale Statelor Unite.
† Ampicilina-sulbactam acoperă eficient *S. pneumoniae* rezistent la penicilină

durata cea mai mare fiind recomandată frecvent pentru prevenirea recăderilor. Durata optimă pentru tratamentul infecției cu *C. pneumoniae* este necunoscută, dar probabil este tot de 2-3 săptămâni.

Pneumonia cu anaerobi se poate trata cu clindamicină (300 mg la fiecare 6 ore sau 450 mg la fiecare 8 ore, 7 până la 10 zile), amoxicilină (500 mg la fiecare 8 ore) în combinație cu metronidazol (500 mg la fiecare 6 ore) sau amoxicilin/acid clavulanic (500 mg la fiecare 8 ore sau 875 mg la 12 ore). Metronidazolul are o acțiune neadecvată asupra cocilor microaerofili gram-pozitivi și trebuie suplimentat cu un agent betalactamic, care compensează acest deficit în acoperirea spectrului.

Pneumonia de comunitate: abordarea pacientului spitalizat Pacienții cu pneumonie „de comunitate“și cu o stare suficient de severă pentru a fi spitalizați (vezi tabelul 255-4) trebuie să fie evaluați prompt din punct de vedere microbiologic, prin frotiuri Gram din spută, și prin cunoașterea sensibilității antimicrobiene specifice a patogenilor din aria geografică respectivă, pentru conducerea terapiei empirice (vezi tabelele 255-7 și 255-8). De obicei, se impune la pacientul internat tratamentul antimicrobian parenteral. Lipsa expectorației, formele „atipice“, infiltratele radiologice difuze, o evoluție rapid nefavorabilă sau care nu răspunde la terapia inițială empirică sunt câteva din motivele pentru folosirea mijloacelor invazive de decelare a agentului patogen, în special la pacienții imunocompromiși. Deși tratamentul antibacterian cu spectru larg trebuie început în timpul evaluării complete a pacienților în stare gravă, cu boală rapid progresivă, aceste regimuri empirice nu pot acoperi întreaga gamă de patogeni posibili fără a produce o toxicitate și o cheltuială care nu sunt necesare. Într-adevăr, la pacienții imunocompromiși, inclusiv cei cu neutropenie sau infecție HIV, numărul cauzelor de origine microbiană sau noninfecțioasă a bolilor pulmonare este mare și în continuă creștere. Deoarece lipsa tratamentului specific se poate dovedi rapid fatală la acești pacienți, diagnosticul trebuie căutat prin mijloace agresive, așa încât tratamentul optim să înceapă prompt.

Penicilina sau ampicilina rămân drogurile de elecție pentru infecția datorată pneumococilor susceptibili la penicilină. Studiile sugerează că dozele mari de penicilină G, administrate intravenos (de exemplu, 10 până la 20 milioane unități pe zi), ampicilină (2g la 6 ore), ceftriaxonă (1 sau 2 g la 24 ore) sau cefotaxim (1 sau 2 g la 6 ore) reprezintă probabil tratamentul potrivit în pneumonia dată de tulpini cu rezistență intermediară la penicilină (CMI, 0,1-1μg/ml). Eficacitatea dozelor mari de penicilină în pneumonia cu tulpini înalt rezistente de pneumococi este necunoscută, dar CMI pentru cefotaxim și ceftriaxonă pentru aceste tuplini sunt, de regulă, mai joase decât cele pentru penicilină sau ampicilină sau mai multe alte antibiotice β-lactamice. Ceftriaxona sau cefotaximul pot fi eficiente atunci când CMI a penicilinei este ≥1μ/ml, iar cele ale ceftriaxonei și cefotaximului sunt ≤2μg/ml. Totuși, în unele arii geografice, au devenit o problemă tulpinile rezistente la cefalosporine. Deoarece toate tulpinile penicilin-rezistente sunt sensibile la vancomicină, terapia inițială trebuie să cuprindă acest antibiotic (1g intravenos la 12 ore) la pacienții cu pneumonie pneumococică ce trăiesc în regiunile în care rezistența la penicilină sau cefalosporine este înaltă și care au o stare generală alterată sau asociază alte boli semnificative.

Cînd colorația Gram din spută nu este interpretabilă sau nu este la îndemână și dacă se pot exclude *Legionella* sau *Chlamydia* ca agenți patogeni (când trebuie adăugată eritromicina), regimul empiric adecvat cuprinde în general o cefalosporină din generația a doua sau a treia plus metronidazol sau ampicilină plus sulbactam. Odată cu îmbunătățirea rapidă a stării clinice generale, terapia intravenoasă se poate schimba cu tratament oral, până la completarea curei de 7-10 zile, atunci când agenții antimicrobieni sunt rapid absorbiți după administrarea orală pentru a atinge concentrația tisulară peste CMI. Prezența *S. aureus*, a bacililor aerobi gram-negativi sau complicațiile supurative necesită prelungirea curei terapeutice. *Legionella* trebuie tratată cu 1g eritromicină i.v. la fiecare 6 ore timp de 3 săptămâni, pentru prevenirea recăderilor; la pacienții cu *Legionella* aflați în stare critică trebuie adăugată rifampicină. Abcesele pulmonare anaerobe trebuie tratate în conformitatea cu regimurile sugerate pentru pneumonia de aspirație, până în momentul când radiografia toracică (făcută la interval de 2 săptămâni) este normală sau arată numai o mică cicatrice, care nu se mai modifică. Tratamentul se prelungește la 6 săptămâni sau mai mult pentru prevenirea recăderilor, deși probabil că la cei mai mulți pacienți este suficientă o cură mai scurtă. Rareori este necesară chirurgia pentru îndepărtarea abceselor pulmonare; indicația chirurgicală include hemoptizia masivă și neoplasmul. Măsurile de susținere includ oxigenoterapie, lichide intravenoase, drenajul secreției, bronhoscopia cu fibre optice și asistarea ventilatorie, dacă este cazul. Drenajul bronhoscopic al abceselor pulmonare mari cu conținut lichidian necesită multă atenție, din cauza riscului potențial de contaminare masivă cu puroi sau conținut lichid din abces a căilor respiratorii.

Pacienții cu factori de risc pentru infecție cu HIV și cei cu sindrom de pneumonie atipică trebuie evaluați pentru o posibilă infecție cu *Pneumocystis*, din cauza frecvenței acestor infecții ca marker diagnostic al infecțiilor HIV și a severității lor potențiale. Tuberculoza și celelalte cauze de pneumonii atipice trebuie excluse la acești pacienți pe parcursul evaluării. Tratamentul empiric poate consta fie din trimetoprim-sulfametoxazol (15 până la 20 mg/kg de trimetoprim în fiecare zi, în patru prize iv. sau p.o.) sau pentamidină (3 până la 4 mg/kg zilnic, iv.), tratament continuat pentru 3 săptămâni, în cazurile confirmate de infecție cu *Pneumocystis*. Deși anumite date sugerează că trimetoprim-sulfametoxazolul este mult mai eficient decât pentamidina, sunt necesare

Tabelul 255-9

Terapia antimicrobiană empirică în „pneumoniile nosocomiale“, bazată pe colorația Gram a sputei

Etiologie	Regim
Probabil *Staphylococcus aureus*	Nafcilină sau vancomicină*
Probabil bacili gram-negativi enterici sau *Pseudomonas aeruginosa*	1. Ceftazidim ± aminoglicozid 2. Ticarcilină/clavulanat ± aminoglicozid 3. Aztreonam ± aminoglicozid 4. Imipenem† ± aminoglicozid 5. Fluorochinolonă† ± aminoglicozid sau beta-lactam
Floră mixtă	1. Ceftazidim + clindamicină (sau metronidazol) ± aminoglicozid‡ 2. Ticarcilină/clavulanat sau piperacilină/tazobactam ± aminoglicozid‡ 3. Aztreonam + clindamicină (sau metronidazol§) ± aminoglicozid‡ 4. Imipenem† ± aminoglicozid‡ 5. Fluorochinolonă† + clindamicină (sau metronidazol‡ §) ± aminoglicozid sau beta-lactam

* Se folosește vancomicină dacă se știe că în instituție există *S. aureus* rezistent la meticilină; în caz contrar, se folosește un beta-lactam antistafilococic, ca nafcilin sau cefazolin.

† Se folosește când producătorii de beta-lactamază codați cromozomial sunt endemici în instituție.

‡ Se adaugă vancomicină dacă *S. aureus* rezistent la meticilină este prezent în instituție.

§ Metronidazolul trebuie asociat cu vancomicină sau alt antimicrobian care acoperă cocii gram-pozitivi microaerofili și anaerobi.

studii mai aprofundate, care să compare direct cei doi agenți terapeutici. Frecvența și severitatea efectelor adverse ale ambelor medicamente sunt creditate în majoritatea cazurilor ca fiind asemănătoare. Adăugarea de glucocorticoizi (prednison 40 mg de două ori pe zi, urmat de o doză descrescândă) la debutul pneumoniei cu *Pneumocystis* la pacienții cu presiune arterială P_{O_2} < de 70 mmHg scade necesitatea de ventilație mecanică și îmbunătățește starea generală și supraviețuirea. Profilaxia pentru pneumonia recurentă cu *Pneumocystis* trebuie începută la sârșitul terapiei.

Pneumonia nosocomială Pneumonia contactată în instituții precum casele de sănătate sau spitale este frecvent dată de bacilii enterici gram-negativi, *P. aeruginosa*, sau *S. aureus*, cu sau fără anaerobi orali. Din nou, terapia antimicrobiană trebuie condusă în funcție de frotiurile Gram din spută (vezi tabelele 255-8 și 255-9), de cunoașterea prevalenței patogenilor nosocomiali și a sensibilității lor in vitro în instituția implicată. Măsurile speciale de diagnostic sunt necesare în anumite circumstanțe, îndeosebi la pacienții imunocompromiși, așa cum s-a subliniat mai sus.

S. aureus dobândit în anumite instituții este frecvent rezistent la meticilină. Astfel de tulpini sunt rezistente la toate antibioticele betalactamice și pot fi rezistente la clindamicină, eritromicină și la fluorochinolone. Probabil, numai vancomicina poate fi activă împotriva acestor microorganisme și trebuie adăugată schemei empirice de tratament atunci când organismele rezistente la meticilină pot fi cauza pneumoniei.

Atunci când rezistența multiplă la antibiotice este o problemă, pneumonia dată de bacilii gram-negativi la pacientul instituționalizat poate fi tratată inițial cu un agent betalactamic activ pe *P. aeruginosa* (ceftazidim, piperacilină/tazobactam, ticarcilină/clavulanat, aztreonam sau imipenem) sau prin administrare parenterală de fluorochinolone (ciprofloxacină sau ofloxacină). Ticarcilină/clavulanat și piperacilină/tazobactam sunt preferate față de penicilinele active pe *P. aeruginosa*, precum ticarcilină sau piperacilină singure, care nu sunt suficient de active pe *Klebsiella pneumoniae*, un patogen destul de frecvent. Totuși, dacă se are în vedere utilizarea de piperacilină/tazobactam pentru suspiciunea de infecție cu *P.aeruginosa*, sunt necesare doze mai mari (3,375g la fiecare 4 ore) decât cele recomandate în prospect; o doză mai mică va conține mai puțină pipercilină decât este necesară pentru a fi eficace împotriva acestui microorganism. Ampicilină/sulbactam, o altă combinație de antibiotic betalactamic-inhibitor de betalactamază cu administrare parenterală, nu are acțiune pe mulți agenți nosocomiali, precum *P. aeruginosa*, subspecii de *Enterobacter* și *Serratia* și de aceea este inadecvată în tratamentul empiric al pneumoniei nosocomiale.

La pacienții cu stare generală sever alterată, în special la cei infectați cu *P. aeruginosa*, este prudent să se utilizeze combinația β-lactam/aminoglicozide pentru sinergie bactericidă. Asocierea unui beta-lactamic cu un aminoglicozid mai este folosită și pentru lărgirea spectrului acțiunii antibacteriene, dată fiind posibilitatea infecției cu patogeni rezistenți, tratarea infecțiilor polimicrobiene și pentru împiedicarea formării unor tulpini rezistente. Combinarea beta-lactamilor și a aminoglicozidelor cu o fluorochinolonă nu pare să aducă o creștere a activității bactericide, deja rapidă în cazul fluorochinolonei singure; totuși, combinațiile pot lărgi spectrul și probabil împiedică dezvoltarea rezistenței. Fluorochinolonele în asociere fie cu un betalactamic, fie cu un aminoglicozid pot fi folosite în instituțiile unde este de așteptat ca infecția cu un agent nosocomial să fie rezistentă la fluorochinolonă, așa cum este, de exemplu, *Acinetobacter calcoaceticus* sau cu microorganisme care capătă frecvent rezistență în timpul tratamentului, precum *P. aeruginosa*.

Pneumonia datorată unei posibile coinfecții cu bacili gram-negativi aerobi și anaerobi, așa cum se observă în flora polimicrobiană de pe frotiul Gram din spută, se poate trata de obicei cu una din schemele următoare: (1) ceftazidim plus metronidazol sau clindamicină, (2) aztreonam sau o fluorochinolonă plus clindamicină și (3) imipenem sau ticarcilină/clavulanat. Schemele care conțin un agent beta-lactamic trebuie de asemenea să includă un aminoglicozid (vezi tabelul 255-9).

Producerea indusă de către anumiți bacili aerobi, gram-negativi (incluzând *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa* și *Citrobacter freundii, A. calcoaceticus*) de beta-lactamaze codate cromozomial are implicații importante în terapia pneumoniei nosocomiale în instituțiile în care aceste microorganisme sunt prezente. Rezistența antibiotică la acești patogeni a fost atribuită la două mecanisme înrudite: producția indusă de beta-lactamaze codate cromozomial și selecția unor mutanți care au pierdut o genă ce controlează expresia producerii de betalactamaze. Gena de control represează producerea de beta-lactamaze în absența unui agent beta-lactamic și permite sinteza de beta-lactamaze în prezența unui agent beta-lactamic. Acest grup de organisme are o rată de mutageneză relativ ridicată pentru pierderea acestei gene de control, iar pierderea genei conduce la producerea continuă de cantități mari de betalactamaze (depresie stabilă). Mutanții represați sunt rezistenți la cefalosporinele de generația a treia, aztreonam și peniciline cu spectru larg. Aceste beta-lactamaze induse, codate cromozomial, nu sunt inhibate de acidul clavulanic sau de sulbactam.

Selecționarea antibioticului β-lactamic în funcție de mutanții represați într-o populație bacteriană densă în țesutul pulmonar infectat, la inițierea terapiei antibiotice, contribuie aparent la apariția rezistenței pe durata tratamentului, care este o problemă în special la pacienții sever compromiși, la care mecanismele de apărare nu sunt capabile să controleze creșterea unor mutanți rezistenți. Singurul agent β-lactamic care are acțiune împotriva mutanților represați este imipenemul. Ciprofloxacina și aminoglicozidele pot avea o acțiune împotriva acestor mutanți. Trimetoprim-sulfametoxazolul rămâne activ împotriva acestor bacili gram-negativi, cu excepția *P. aeruginosa* care este rezistent. Anumiți clinicieni au ridicat problema eficacității aminoglicozidelor ca monoterapie a pneumoniei cu bacili gram-negativi. Eficacitatea clinică slabă a fost atribuită nivelului scăzut de aminoglicozide în secrețiile bronșice și pierderii activității antimicrobiene datorate secrețiilor purulente relativ acide, condițiilor anaerobe din plămânul infectat și, în cazul *P. aeruginosa*, prezenței cationilor bivalenți de calciu și magneziu. Nefrotoxicitatea și ototoxicitatea aminoglicozidelor au condus adesea la subdozarea acestor agenți. Aceste probleme sunt date și de farmacocinetica imprevizibilă, care necesită măsurarea nivelului seric de aminoglicozide. La pacienții sever imunocompromiși, la care este posibilă asocierea mai multor agenți nosocomiali cu rezistență multiplă la antibiotice, agenții terapeutici empirici care pot fi folosiți sunt fluorochinolonele și imipenemul, cu excepția situației de rezistentă la aceste antibiotice în instituția respectivă. Sunt absolut obligatorii cunoașterea la zi a sensibilității microbiene a pacienților cu infecții nosocomiale dintr-o anumită instituție și utilizarea măsurilor profilactice.

Amantadina (200 mg/zi la majoritatea adulților și 100 mg/zi la persoanele peste 65 de ani) este eficientă pentru prevenirea apariției infecției cu gripa A la pacienții neimunizați în timpul unei epidemii de gripă A și în terapia precoce (pentru 5 până la 7 zile) a infecției cu gripa A. Ribavirin-ul este eficient pentru infecția cu virus sincițial respirator. Acyclovir-ul intravenos (5-10 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 7 până la 14 zile) este indicat pentru pneumonie variceloasă. Deși tratamentul pneumoniei cu citomegalovirus a dat rezultate nesatisfăcătoare, imunoglobulinele administrate intravenos, în combinație cu ganciclovir, pot fi eficiente în unele cazuri.

PROFILAXIE Prevenirea pneumoniei presupune fie scăderea șansei de a veni în contact cu patogenul, fie întărirea răspunsului gazdei la venirea în contact cu acesta. Prima metodă poate include spălarea mâinilor și utilizarea de mănuși de către persoanele care îngrijesc pacienți infectați cu agenți patogeni care se transmit prin contact (spre exemplu, bacili gram-negativi aerobi), folosirea unor măști de protecție a feței de către persoanele care manipulează pacienții deja infectați, folosirea unor camere de presiune negativă pentru izolarea pacienților cu pneumonie care se poate răspândi via aerosoli (de exemplu, *M. tuberculosis*); instituirea promptă a chimioterapiei eficiente pentru bolnavii contagioși sau corectarea condițiilor care facilitează aspirația. Cea de-a doua metodă include chimioprofilaxia sau imunizarea pacienților la risc. Chimioprofilaxia poate fi aplicată pacienților care au venit în contact sau care pot veni în contact cu agentul patogen, înainte ca aceștia să devină simptomatici (amantadină în timpul epidemiei de gripă A, isoniazidă pentru tuberculoză, trimetoprim-sulfametoxazol pentru pneumocistoze) sau la pacienții care au o probabilitate mai mare de recurență după vindecarea unui episod simptomatic (spre exemplu, trimetoprim-sulfametoxazol la pacienții infectați cu HIV). Aciditatea gastrică este un factor important care împiedică colonizarea tractului gastrointestinal cu patogeni de tipul bacililor nosocomiali gram-negativi. Pentru împiedicarea ulcerației de stres este preferabil sucralfatul, care menține aciditatea gastrică, față de agenții blocanți H_2. Vaccinurile (vezi Cap. 122, 141 și 152) sunt disponibile pentru imunizarea împotriva următorilor patogeni pulmonari: *S. pneumoniae, H. influenzae* tip B, virușii gripali A și B și virusul rujeolei. Vaccinurile gripei și pneumococic sunt recomandate pentru cei peste 65 de ani și la persoanele de orice vârstă care au riscul complicațiilor post-gripale sau pneumococice din cauza unei afecțiuni preexistente. Vaccinul pneumococic, antihaemophilus și vaccinul antigripal se recomandă la pacienții infectați HIV, care încă sunt capabili să dezvolte un răspuns în urma vaccinării. Vaccinul pneumococic cu 23 valențe disponibil acum acoperă 88% din serotipurile ce pot cauza o afecțiune sistemică, precum și 8% din subtipurile înrudite. Prevalența în creștere a rezistenței multiantibiotice a pneumococilor conferă o tot mai mare importanță imunizării indivizilor cu risc crescut. Serul imun poate fi folosit în terapia de substituție la pacienții cu hipogamaglobulinemie congenitală sau dobândită. Profilaxia pneumoniei nosocomiale presupune metode de control ale infecției bine puse la punct, folosirea judicioasă a antibioticelor cu spectru larg și menținerea acidității gastrice a pacienților.

BIBLIOGRAFIE

Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. Clin Infect Dis 15:77, 1992

Barry AL et al: In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. medical centers in 1992 and 1993. Antimicrob Agents Chemother 38:2419, 1994

Breiman RF et al: Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 271:1831, 1994

Craven DE et al: Nosocomial pneumonia in the 1990s: Update of epidemiology and risk factors. Semin Respir Infect 5:157, 1990

Fairchok MP et al: Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: Risk factors and correlation with clinical isolates. Clin Infect Dis 22:966, 1996

Fang GD et al: New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. Medicine 69:307, 1990

Fine MJ: Pneumonia in the elderly: The hospital admission and discharge decisions. Semin Respir Infect 65:303, 1990

Hahn DL et al: Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. JAMA 266:225, 1991

Hoffman J et al: The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Engl J Med 333:481, 1995

Jacobs MR: Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 15:119, 1992

Levison ME, Bush L: Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects. Infect Dis Clin North Am 3:415, 1989

Levison ME, Bush L et al: Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med 98:466, 1983

Lorber B, Swenson RM: Bacteriology of aspiration pneumonia, a prospective study of community and hospital acquired cases. Ann Intern Med 81:329, 1974

Pallares R et al: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 333:474, 1995

Ries K et al: Transtracheal aspiration in pulmonary infection. Arch Intern Med 133:453, 1974

Riley RL: Airborne infection. Am J Med 57:466, 1974

Sanders CC, Sanders WE JR: Clinical significance of inducible beta-lactamase in gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol 6:435, 1987

Shelhamer JH et al: NIH Conference: Respiratory disease in the immunosuppressed patient. Ann Intern Med 117:415, 1992

Steinhoff D et al: *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 22:958, 1996

Thornsberry C et al: Increased penicillin resistance in recent U.S. isolates of *Streptococcus pneumoniae*, in *Abstracts of the General Meeting of the American Society for Microbiology*. ASM, Washington, DC, 1992, abstract C-268

Verghese A, Berk SL: Bacterial pneumonia in the elderly. Medicine 62:271, 1982

Woodhead MA et al: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1:671, 1987

256

Steven E. Weinberger

BRONȘIECTAZIA

DEFINIȚIE Bronșiectazia este o dilatare anormală și permanentă a bronhiilor. Ea poate fi focală, interesând căile respiratorii care duc la o regiune limitată din parenchimul pulmonar, sau difuză, atunci când interesează căile respiratorii într-o distribuție mai mare. Deși această definiție se bazează pe modificări patologice ale bronhiilor, diagnosticul este adeseori sugerat de consecințele clinice ale infecției cronice sau recurente în căile respiratorii dilatate și de secrețiile asociate care se acumulează în aceste căi respiratorii.

PATOLOGIE Dilatarea bronșică din bronșiectazii se asociază cu modificări distructive și inflamatorii în pereții căilor respiratorii de dimensiuni medii, frecvent la nivelul bronhiilor segmentare sau subsegmentare. Componentele structurale normale ale peretelui, inclusiv cartilajul, mușchiul și țesutul elastic, sunt distruse și pot fi înlocuite de țesut fibros. Căile respiratorii dilatate conțin frecvent depozite de material vâscos, purulent, în timp ce mai multe căi respiratorii situate la periferie sunt frecvent astupate de secreții sau sunt obliterate și înlocuite cu țesut fibros. Caracteristici microscopice suplimentare includ inflamația și fibroza bronhiilor și peribronhiilor, ulcerația peretelui bronșic, metaplazia scuamoasă și hiperplazia glandelor mucoase. Parenchimul deservit de căile respiratorii afectate nu este normal, prezentând în diferite proporții combinații de fibroză, emfizem, bronhopneumonie și atelectazie. Ca rezultat al inflamației, vascularizația peretelui bronșic este mărită și asociată cu lărgirea arterelor bronșice și deschiderea unor anastomoze între circulația arterială bronșică și cea pulmonară.

Trei tipuri diferite de bronșiectazii au fost descrise de Reid în 1950. În *bronșiectaziile cilindrice*, bronhiile apar ca niște tubi uniform dilatați, care se termină brusc în punctul în care căile respiratorii mai mici sunt astupate cu secreții. În cazul *bronșiectaziilor varicoase*, bronhiile afectate au un aspect neregulat sau „perlat“, semănând cu venele varicoase. În cazul *bronșiectaziilor saculare* (*chistice*), bronhiile au un aspect umflat, de balon, la periferie, terminându-se în funduri de sac, fără prezența structurilor bronșice distal de saci.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Bronșiectazia este o consecință a inflamației și distrugerii componentelor structurale peretelui bronșic. Infecția este cauza obișnuită a inflamației; microorganismele precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Haemophilus influenzae* produc pigmenți, proteaze și alte toxine care lezează epiteliul bronșic și reduc clearance-ul mucociliar. Răspunsul inflamator al gazdei induce lezarea epiteliului, în mare măsură ca rezultat al mediatorilor eliberați din neutrofile. Pe măsură ce protecția împotriva infecției este compromisă, căile respiratorii dilatate devin mai susceptibile la colonizarea și dezvoltarea bacteriilor. Astfel, se poate intra într-un cerc vicios, în care inflamația produce degradarea căilor respiratorii, clearance-ul insuficient al microorganismelor și infecție suplimentară, care apoi închide cercul prin stimularea unui nou răspuns inflamator.

Cauze infecțioase O mare varietate de agenți infecțioși pot produce bronșiectazie. În trecut, bronșiectazia copilului era o complicație frecventă după rujeolă sau infecția cu pertussis; acestea sunt cauze rare astăzi, ca rezultat al imunizării eficiente. În prezent, principalele virusuri care stau la originea bronșiectaziei sunt adenovirusurile și virusul gripal, atunci când interesează tractul respirator inferior. Deși nu atât de frecvente ca în era preantibiotică, infecțiile bacteriene virulente, în special cu agenți potențial necrozanți, precum *Staphyloccocus aureus*, *Klebsiella* și anaerobi, rămân cauze importante ale bronșiectaziilor, în lipsa tratamentului antibiotic al unei pneumonii sau atunci când acesta este întârziat semnificativ. Au fost semnalate bronșiectazii la pacienți având infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), probabil datorate cel puțin parțial infecției bacteriene recurente. Tuberculoza poate produce bronșiectazii printr-un efect necrozant asupra parenchimului pulmonar și căilor respiratorii și, în mod indirect, ca o consecință a obstrucției căilor respiratorii prin bronhostenoză sau a compresiei extrinseci datorată ganglionilor limfatici. Micobacteriile netuberculoase se asociază frecvent cu bronșiectazii, de obicei ca o consecință a unor infecții secundare sau a colonizării cu alte organisme și doar ocazional ca primi agenți patogeni. Infecțiile micoplasmice și fungice necrotizante sunt cauze rare de bronșiectazii.

Alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei este implicată frecvent în predispoziția la infecții recurente. Cauza majoră a alterării locale a mecanismelor de apărare este obstrucția endobronșică. Bacteriile și secrețiile nu pot fi îndepărtate adecvat din calea respiratorie obstruată, ceea ce duce la dezvoltarea unui proces infecțios recurent sau cronic. Deși cancerul pulmonar primitiv este cauza cea mai obișnuită de obstrucție endobronșică, el este o cauză mai puțin frecventă de bronșiectazie, deoarece fie zona respectivă este îndepărtată chirurgical, fie boala progresează înainte ca bronșiectazia să devină o problemă importantă. Neoplasmele endobronșice cu evoluție lentă, precum tumorile carcinoide, se asociază mai frecvent cu bronșiectazii. Aspirarea corpilor străini este o altă cauză importantă de obstrucție endobronșică, mai ales la copii. Obstrucția de căi respiratorii mai poate fi consecința bronhostenozei, datorită unor secreții vâscoase sau compresiei extrinseci de către ganglionii limfatici măriți.

Alterarea generală a mecanismelor de apărare pulmonară apare odată cu deficiențele imunoglobulinice, cu alterarea primară a funcțiilor ciliare, sau în fibroza chistică. Infecțiile și bronșiectaziile sunt, deci, frecvent mai difuze. Pacienții cu panhipogamaglobulinemie, cea mai bine descrisă dintre afecțiunile imunoglobulinice care se asociază cu infecții recurente și bronșiectazii, au de asemenea în antecedente infecții, frecvent cutanate și de sinusuri. Deficitul selectiv de IgA se poate asocia cu bronșiectazia și, în mod frecvent, cu deficitul coexistent al subclaselor de IgG (în special IgG2 și IgG4).

Bolile în care afecțiunea primară este disfuncția ciliară fac parte din grupul denumit *diskinezie ciliară primară*. În această categorie sunt înglobate numeroase defecte, inclusiv anomaliile structurale ale brațelor de dineină, cililor vibratori și microtubulilor. Cilii devin diskinetici, acțiunea lor coordonată, propulsivă este diminuată și clearance-ul bacterian este redus. Dintre efectele clinice se remarcă infecțiile recurente ale tractului respirator superior și inferior, precum sinuzite, otite medii și bronșiectazii. Deoarece motilitatea normală a spermei depinde și ea de funcția ciliară adecvată, în general, bărbații afectați sunt sterili (vezi de asemenea capitolul 336). Aproximativ jumătate din pacienții cu diskinezie ciliară primară intră în subgrupul *sindromului Kartagener,* în care situs inversus însoțește bronșiectaziile și sinuzitele. S-a presupus că motilitatea ciliară este necesară pentru rotația adecvată a viscerelor în timpul embriogenezei, astfel încât rotația viscerelor este întâmplătoare când funcția normală ciliară este pierdută.

În fibroza chistică (vezi capitolul 257), secrețiile aderente din bronșii se asociază cu diminuarea clearance-ului bacterian, ceea ce are ca rezultat colonizarea și infecțiile recurente cu o varietate de microorganisme, în particular tulpini mucoide de *P. aeruginosa*, dar și *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae, Escherichia coli* și *P. cepacia*.

Cauze neinfecțioase Unele cazuri de bronșiectazii apar după expunerea la o substanță toxică care declanșează un răspuns inflamator puternic. Dintre exemple se pot enumera inhalarea unui gaz toxic, cum ar fi amoniacul, sau aspirarea conținutului de acid gastric, deși în ultimul caz situația se complică frecvent și datorită aspirării de bacterii. Un răspuns imun al căilor respiratorii poate, de asemenea, declanșa inflamația, modificări distructive și dilatație bronșică. Acest mecanism este probabil responsabil, cel puțin parțial, de bronșiectaziile prezente în aspergiloza bronho-pulmonară alergică (ABPA), care este datorată unui răspuns imun la bronhoorganismele de tipul *Aspergillus* ce au colonizat căile respiratorii (vezi capitolul 253). Bronșiectazia însoțitoare a ABPA interesează frecvent căile respiratorii proximale și se asociază cu un mucus vâscos. Bronșiectaziile apar destul de rar în colitele ulcerative, în artrita reumatoidă și sindromul Sjögren, dar nu se cunoaște dacă răspunsul imun declanșează inflamația la nivelul căilor respiratorii la acești pacienți.

În deficitul de α_1-*antitripsină*, complicația respiratorie frecventă este dezvoltarea precoce de emfizem panacinar, la indivizii afectați apărând ocazional bronșiectazii. În *sindromul unghiilor galbene,* care apare ca o consecință a unor limfatice hipoplastice, triada formată din limfedem, revărsat pleural și culoarea galbenă a unghiilor este acompaniată de bronșiectazii la aproximativ 40% din pacienți.

MANIFESTĂRI CLINICE În mod tipic, pacienții acuză o tuse persistentă sau recurentă, cu expectorație purulentă. Hemoptizia apare între 50 și 70% din cazuri și poate fi provocată de sângerarea din mucoasa friabilă, inflamată, a căilor respiratorii. Mai important, chiar hemoptizia masivă este frecvent consecința sângerării din arterele bronșice hipertrofiate.

Când bronșiectaziile apar după un episod infecțios specific, pacienții pot descrie o pneumonie severă, urmată de tuse cronică și expectorație. În schimb, pacienții fără un eveniment acut semnificativ descriu adesea instalarea insidioasă a simptomelor. În anumite cazuri, pacienții sunt fie asimptomatici, fie au o tuse neproductivă, frecvent asociată cu o bronșiectazie „uscată“ situată în lobul superior. Dispneea sau wheezing-ul reflectă în general fie bronșiectazii diseminate, fie o boală pulmonară cronică obstructivă de bază. În perioadele de exacerbare ale infecției, cantitatea de spută crește, aspectul acesteia devenind mai purulent și cu un conținut mai mare de sânge, iar pacienții pot deveni febrili. Astfel de episoade se pot datora numai exacerbării infecției căilor respiratorii, dar asocierea de infiltrate parenchimatoase reflectă uneori o pneumonie de însoțire.

Examenul clinic al toracelui în zonele corespunzătoare unei bronșiectazii este destul de inconstant. Poate fi auzită orice combinație de cracmente, ronchus-uri sau wheezing, toate acestea reflectând prezența afectării căilor respiratorii, care conțin secreții

importante. La fel ca și în celelalte tipuri de infecții cronice intratoracice, poate apărea hipocratismul digital. Pacienții cu boală severă, difuză, în mod particular cei cu hipoxemie cronică, pot asocia cord pulmonar și insuficiență cardiacă dreaptă.

Amiloidoza poate rezulta în urma infecției cronice și a inflamației, dar acum e rar întâlnită.

ELEMENTE RADIOLOGICE ȘI DE LABORATOR

Deși radiografia toracică este importantă în evaluarea posibilelor bronșiectazii, imaginea în sine nu are de obicei elemente specifice. Într-o situație extremă, radiografia poate fi normală în formele ușoare ale bolii. Pe de altă parte, pacienții cu bronșiectazii saculare pot avea spații chistice proeminente, cu sau fără niveluri hidroaerice, corespunzătoare căilor respiratorii dilatate. Acestea se pot uneori deosebi cu greutate de spațiile aerice largi date de emfizemul bulos sau de regiunile cu aspect de „fagure de miere" la pacienții cu boală pulmonară interstițială severă. Alte caracteristici sunt reprezentate de dilatarea căilor respiratorii, cu îngroșarea pereților, care rezultă din inflamația peribronșică. Din cauza ventilării scăzute și a atelectaziei parenchimului pulmonar asociat, aceste căi respiratorii dilatate apar deseori dispuse împreună, în paralel. În incidență longitudinală, căile respiratorii apar ca „șinele de tramvai", iar în incidență transversală produc imagini „inelare". Deoarece căile respiratorii dilatate pot fi pline cu secreții, lumenul poate apărea mai degrabă dens, decât radiotransparent, producând o structură opacă tubulară sau ramificată.

Bronhografia, care presupune umplerea căilor respiratorii cu o substanță de contrast lipidică, iodurată, radioopacă, introdusă pe cateter sau pe bronhoscop, oferă o imagine excelentă a căilor respiratorii bronșiectazice. Totuși, această tehnică a fost înlocuită acum de tomografia computerizată (TC), care oferă și ea o imagine excelentă a căilor respiratorii dilatate, văzute pe secțiuni transversale (figura 256-1). Odată cu apariția TC de înaltă rezoluție, în care secțiunile au o grosime de la 1-1,5 mm, sensibilitatea detectării bronșiectaziilor a crescut considerabil.

Examinarea sputei arată adeseori abundența neutrofilelor și colonizarea sau infecția cu o varietate de organisme posibile. Pe lângă patogenii bacterieni întâlniți obișnuit, precum *Streptococcus pneumoniae* și *H. influenzae,* alte organisme apar frecvent. *P. aeruginosa* este în special întâlnit și poate fi sugestiv pentru prezența bronșiectaziilor nesuspectate anterior. Și alte

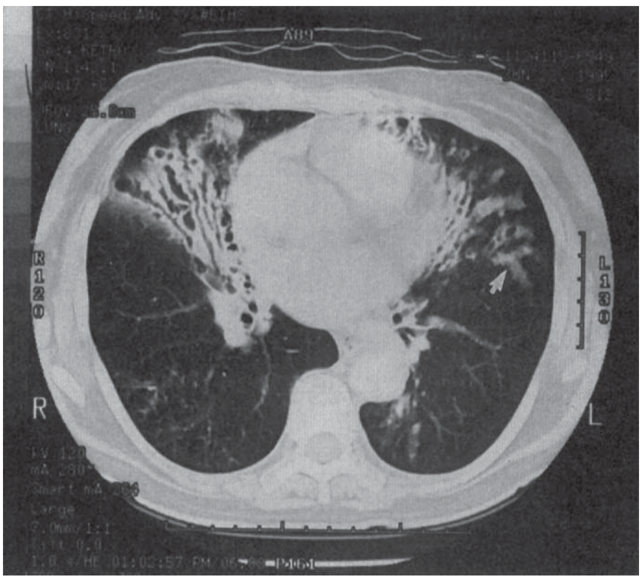


FIGURA 256-1 Secțiune TC toracală demonstrând bronșiectazii extensive, cel mai bine vizualizate în lobul mijlociu drept și lingulă. Căile respiratorii sunt dilatate, aglomerate și înconjurate de parenchim pulmonar slab ventilat. Săgeata indică o opacitate care reprezintă un dop de mucus într-o cale respiratorie dilatată și care se ramifică.

organisme, precum *Staphylococcus aureus*, anaerobi, micobacterii netuberculoase (atipice) pot fi prezente. Colorarea adecvată și cultivarea sputei pe mediu de cultură sunt frecvent un ghid pentru terapia antibiotică.

Pentru diagnosticarea cauzei bronșiectaziei este necesară evaluarea suplimentară. Bronhoscopia cu fibre optice poate descoperi locul obstrucției endobronșice în bronșiectaziile focale. În alte cazuri, interesarea lobilor superiori sugerează fie tuberculoză, fie ABPA. Când afectarea este diseminată, recurența infecțiilor respiratorii poate fi explicată prin dozarea nivelurilor clorului în lichidul de transpirație, ca în fibroza chistică, prin analizarea funcțională sau structurală a cililor nazali sau bronșici, sau a spermei, pentru diskinezia ciliară primară și prin analiza cantitativă a imunoglobulinelor. La indivizii astmatici, cu bronșiectazii proximale sau alte date de istoric ce sugerează ABPA, investigațiile care ajută la precizarea diagnosticului sunt testele cutanate, serologia și culturile din spută pentru *Aspergillus*.

Testele funcționale pulmonare pot arăta obstrucția căilor respiratorii, ca o consecință a bronșiectaziilor difuze sau a bolii pulmonare cronice obstructive asociate. Hiperreactivitatea bronșică, de exemplu, la provocarea cu methacolină, și o oarecare reversibilitate a obstrucției fluxului aerian cu bronhodilatatori inhalați apar relativ des, din motive mai puțin elucidate. Celelalte date de laborator sunt frecvent relativ nespecifice. De exemplu, pacienții pot dezvolta o anemie cronică normocitară, normocromă, ca rezultat al infecțiilor cronice intratoracice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul are patru scopuri majore: (1) eliminarea cauzei, atunci când aceasta este identificată, (2) creșterea clearance-ului secrețiilor traheobronșice, (3) controlul infecției, în mod special în timpul exacerbărilor acute și (4) eliminarea obstrucției căilor respiratorii. Tratamentul adecvat trebuie instituit când se descoperă o cauză tratabilă, de exemplu, tratamentul hipogamaglobulinemiei prin suplimentare cu imunoglobuline, tuberculozei cu tuberculostatice și al ABPA cu glucocorticoizi.

Secrețiile sunt de obicei vâscoase și în cantitate mare și contribuie la apariția simptomelor. Terapia fizică cu ajutorul vibrațiilor aplicate pe torace, percuția și drenajul postural ajută, de regulă, pacienții cu secreții abundente. Agenții mucolitici, care fluidifică secrețiile și asigură un clearance mai bun, sunt un subiect de controversă. S-a arătat îmbunătățirea funcției pulmonare în fibroza chistică, folosind DN-ază recombinată în aerosoli, care scade vâscozitatea sputei, prin scindarea AND eliberat din neutrofile, dar nu s-au obținut beneficii similare în bronșiectazii de alte etiologii.

Infecțiile bacteriene cronice sau recurente sunt responsabile de o mare parte din morbiditatea pacienților cu bronșiectazii. Antibioticele au un rol important, dar care anume antibiotice trebuie folosite, în ce frecvență și pentru cât timp nu s-a stabilit cu certitudine. La pacienții cu exacerbări rare, caracterizate de creșterea cantității de spută purulentă, antibioticele sunt necesare de obicei numai în timpul episoadelor acute. Deși alegerea unui antibiotic se face în funcție de colorația Gram și cultura sputei, schema empirică de acoperire (de exemplu cu ampicilină, amoxicilină, trimetoprim-sulfametoxazol sau cefaclor) este dată de la început. Când este prezent *P. aeruginosa,* sunt de ales terapia orală cu chinolonă sau terapia parenterală cu un aminoglicozid sau o cefalosporină de generația a treia. La pacienții care prezintă în mod cronic spută purulentă, în ciuda curelor scurte de antibiotice, au fost folosite cure mai lungi, de exemplu, cu amoxicilină pe cale orală sau aminoglicozizi administrați prin inhalare sau cure intermitente, dar regulate, cu un singur antibiotic, sau alternativ, cu mai multe antibiotice.

Bronhodilatatoarele utilizate pentru ameliorarea obstrucției și facilitarea clearance-ului secrețiilor aduc un beneficiu aparte la pacienții cu hiperreactivitatea căilor respiratorii

și obstrucția reversibilă a acestora. Deși în trecut tratamentul chirurgical era folosit frecvent, apariția și utilizarea unor antibiotice mai eficiente și terapia de întreținere au înlocuit în mare parte chirurgia. Totuși, când bronșiectazia este localizată și morbiditatea este însemnată, în ciuda măsurilor medicale adecvate, trebuie avută în vedere rezecția chirurgicală a regiunii respective a plămânului.

Există măsuri suplimentare de tratament, care se adresează complicațiilor. Când hemoptizia masivă, deseori cu punct de plecare în circulația bronșică hipertrofiată, nu poate fi stăpânită prin tratament conservator, adică repaus și antibiotice, opțiunile terapeutice sunt fie rezecția chirurgicală, fie embolizarea arterelor bronșice respective (Capitolul 33). Deși rezecția este soluția de succes când boala este localizată, atunci când boala este diseminată se preferă embolizarea. La pacienții la care boala este extensivă, hipoxemia cronică și cordul pulmonar sunt o indicație de oxigenoterapie pe termen îndelungat. La pacienții selectați ca invalizi, în ciuda terapiei maximale, se va lua în considerare transplantul pulmonar, ca opțiune terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

Barker AF: Bronchiectasis. Semin Thorac Cardiovasc Surg 7:112, 1995
Cole PJ: Inflammation: A two-edged sword – the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis 69(Suppl 147):6, 1986
Greenstone M et al: Primary ciliary dyskinesia: Cytological and clinical features. Q J Med 67:405, 1988
Holmes AH et al: Bronchiectasis in HIV disease. Q J Med 85:875, 1992
Kang EY et al: Bronchiectasis: Comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology 195:649, 1995
Mcguinness G et al: Bronchiectasis: CT evaluation. Am J Roentgenol 160:253, 1993
Shadick NA et al: Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. Medicine 73:161, 1994
Trucksis M, Swartz MN: Bronchiectasis: A current view. Curr Clin Top Infect Dis 11:170, 1991

257

Richard C. Boucher

FIBROZA CHISTICĂ

Fibroza chistică (FC) este o boală monogenetică, ce se prezintă sub forma unei afecțiuni multisistemice. Primele semne și simptome apar, tipic, în copilărie, dar în jur de 4% din pacienți sunt diagnosticați la vârsta adultă. Datorită progreselor terapeutice, peste 34% din pacienți ajung la vârsta adultă și peste 10% depășesc vârsta de 30 de ani. Durata medie a vieții pentru pacienții cu FC de ambele sexe este similară, ~ 28 ani. Așadar, FC nu mai este o afecțiune pur pediatrică, interniștii trebuind să învețe să o recunoască și să îi trateze complicațiile. Acestă boală se caracterizează prin infecție cronică a căilor respiratorii, care în cele din urmă duce la bronșiectazii și bronșiolectazii, insuficiența pancreasului exocrin, disfuncția glandelor sudoripare și disfuncții în sfera urogenitală.

PATOGENEZĂ **Baze genetice** FC este o boală autozomal recesivă, apărută ca urmare a mutațiilor unei gene dispuse pe cromozomul 7. Prevalența FC variază în funcție de originea etnică a unei populații. FC apare la aproximativ 1 din 3000 de nou-născuți vii la populația caucaziană din America de Nord și nordul Europei, la 1 din 17000 nou-născuți vii americani de origine africană și la 1 din 90000 de nou-născuți vii la populația asiatică din Hawaii. Cea mai frecventă mutație pe gena FC este deleția a trei perechi de baze, care duce la absența fenilalaninei din poziția 508 (ΔF_{508}) de pe lanțul proteinei cunoscute ca reglatorul transmembranar al fibrozei chistice (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, CFTR). Numărul mare (>400) din celelalte mutații identificate ale genei FC face inoperantă metoda de diagnostic cu tehnologia ADN pentru identificarea pe larg a heterozigoților din populație; în plus, detectarea heterozigoților nu se poate face prin determinări fiziologice simple.

Proteina CFTR Este constituită dintr-un singur lanț polipeptidic ce conține 1480 de aminoacizi, care par să funcționeze atât ca un canal de Cl^- controlat de AMPc, cât și, după cum indică și numele, ca un reglator al altor canale ionice. Forma integrală a proteinei CFTR se găsește în membrana celulelor epiteliale normale (figura 257-1). Studiile biochimice indică faptul că mutația ΔF_{508} duce la procesarea inadecvată și la degradarea intracelulară a proteinei CFTR. Astfel, absența proteinei CFTR din sediile celulare poate participa la fiziopatologia FC. Totuși, alte mutații în gena FC produc proteine CFTR care sunt procesate în întregime, dar nu sunt funcționale sau sunt parțial funcționale în sediile celulare adecvate.

Disfuncția epitelială Epiteliul afectat în cadrul FC are mai multe funcții în stare nativă; de exemplu, absorbția unui volum (epiteliul căilor respiratorii și cel intestinal), absorbția sării, dar nu și a volumelor (ductele sudoripare), sau secretarea unui volum (pancreas). Dată find această gamă largă de funcții, nu este surprinzător faptul că FC produce efecte diferite asupra transportului apei și electroliților. Totuși, conceptul unificator este că în toate țesuturile afectate se exprimă un transport anormal al ionilor.

FIZIOPATOLOGIE SPECIFICĂ DE ORGAN **Plămânul** Elementul patognomonic pentru diagnosticul fibrozei chistice este creșterea diferenței de potențial (DP) electric transepitelial în epiteliul căilor respiratorii. DP transepitelială reflectă schimbări atât în viteza transportului activ de ioni, cât și în rezistența la deplasarea ionilor pe suprafața epiteliului. Epiteliul căilor respiratorii în FC prezintă atât viteze crescute de transport (Na^+), cât și permeabilitate ionică scăzută (Cl^-)

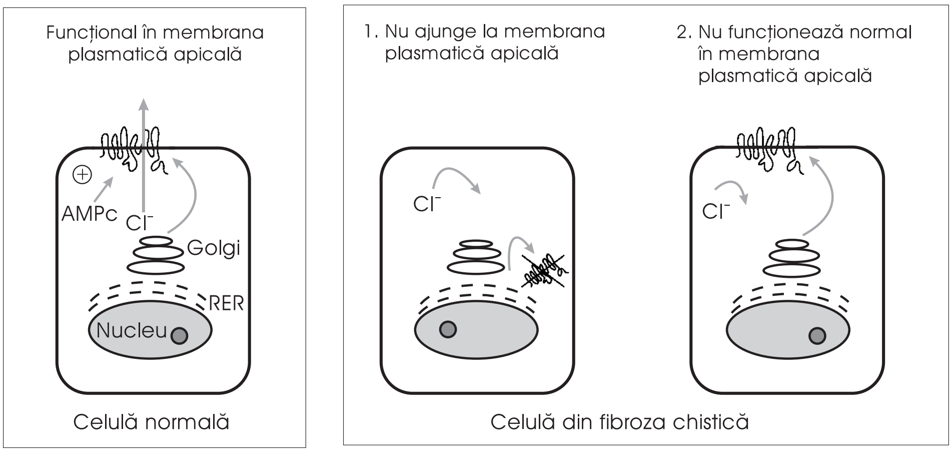


FIGURA 257-1 Metabolismul celular al proteinei CFTR. Într-o celulă epitelială normală (*stânga*), CFTR este sintetizată în reticulul endoplasmic rugos (RER), glicozilată în aparatul Golgi și funcționează ca un canal de Cl^- și reglator al altor canale ionice atunci când este situat în membrana celulară. În *dreapta* sunt prezentate două posibile consecințe ale mutațiilor genei FC. (1) Dacă mutația distruge alcătuirea spațială a proteinei, de exemplu ΔF_{508}, CFTR este degradată intracelular și deci nu ajunge la nivelul membranei celulare. (2) În alte mutații, proteina anormală este transportată în membrana celulară, unde nu își poate îndeplini funcția.

(figura 257-2). Defectul în transportul de ioni de clor pare să reflecte, cel puțin în parte, absența kinazei AMP_c dependente și a transportului de Cl^- reglat de proteinkinaza C, acest transport fiind mediat de funcțiile de canal de Cl^- ale CFTR. O observație importantă arată că în epiteliul căilor respiratorii mai există un canal Cl^- alternativ (Cl^-a). Acest canal Cl^-a este diferit de CFTR și este controlat de nivelul Ca^{2+} intracelular sau de nucleotidele trifosforice extracelulare (de exemplu, uridin-adenin-trifosfatul UTP) și, probabil, chiar și de către CFTR. Acest canal se poate substitui CFTR în privința transportului net de Cl^- și poate fi o potențială țintă terapeutică.

Absorbția crescută de Na^+ este caracteristică epiteliului căilor respiratorii din FC. Anomaliile transportului de Na^+ în FC nu sunt o caracteristică generală a fenotipului epitelial din FC și par să fie limitate la epiteliul care are ca funcție absorbția de volum. Studii recente au demonstrat că transportul crescut de Na^+ reflectă absența funcției reglatoare inhibitoare, tonice asupra activității canalului de Na^+, ca parte a funcției sale generale de a acționa ca un comutator care coordonează balanța dintre absorbția de Na^+ și secreția de Cl^-.

Ipoteza centrală a fiziopatologiei căilor respiratorii în FC este că vitezele anormale de transport pentru Na^+ și Cl^- produc secreții care sunt deshidratate și mai greu de mobilizat. Predispoziția unică a căilor respiratorii din FC la infecția cronică cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa* naște ipoteza că și alte anomalii ale compoziției ionice ale fluidului de pe suprafața căilor respiratorii contribuie la scăderea mecanismelor de apărare ale plămânului.

Tractul gastrointestinal Efectele gastrointestinale ale FC sunt multiple. În pancreasul exocrin, se pare că lipsa canalului CFTR pentru Cl^- în membrana apicală a epiteliului ductal pancreatic afectează funcția unui schimbător de Cl^-/HCO_3^- al membranei apicale, cu diminuarea secreției nete de HCO_3^- și Na^+ (printr-un proces pasiv) în duct. Eșecul în secretarea bicarbonatului și apei duce la retenția enzimelor în pancreas și, în ultimă instanță, la distrugerea acestuia. În FC, epiteliul intestinal, din cauza lipsei secreției de Cl^- și apă, nu are capacitatea de a „spăla“ mucusul secretat și celelalte macromolecule din criptele mucoasei. Diminuarea secreției de fluid mediată de CFTR poate fi exacerbată de absorbția excesivă de lichid, reflectând anomaliile absorbției de Na^+, a cărui reglare este mediată de CFTR (prin canalele de Na^+ și posibil și prin alți transportori, spre exemplu, schimbătorii de Na^+–H^+). Ambele disfuncții duc la „uscarea“ conținutului intestinal și la obstrucția atât a intestinului subțire, cât și a celui gros. În sistemul hepato-biliar, secreția hepatică deficitară de săruri (Cl^-) și apă produce retenția secrețiilor biliare și ciroză biliară focală, precum și proliferarea ductelor biliare la aproximativ 25 până la 30% din pacienții cu fibroză chistică. Incapacitatea epiteliului vezicii biliare, la pacienții cu FC, de a secreta săruri și apă poate duce la colecistite cronice și colelitiază.

Glandele sudoripare Pacienții cu FC secretă cantități aproape normale de sudoare în acinul glandelor sudoripare, dar nu pot reabsorbi NaCl din secreție la nivelul canalelor glandelor sudoripare. Defectul funcției ductale constă în incapacitatea de a absorbi Cl^- prin epiteliul ductal.

DIAGNOSTIC Din cauza numărului mare de mutații prezente în FC, analiza ADN nu se folosește pentru diagnosticul primar. Diagnosticul FC se bazează pe o combinație de criterii clinice și pe analiza Cl^- din sudoare. Valorile concentrației Na^+ și Cl^- în sudoare variază cu vârsta, dar la adulți concentrația de Cl^- peste 70 mEq/l deosebește pacienții cu FC de cei cu alte afecțiuni pulmonare. Între 1 și 2% din pacienții cu sindromul clinic de FC au valori normale ale Cl^- în sudoare. La majoritatea acestor pacienți, DP transepitelială nazală are valori care pun diagnosticul pozitiv de FC, iar acinii sudoripari nu secretă ca răspuns la injectarea agoniștilor beta adrenergici. O mutație singulară a genei CFTR, 3849 + 10 kb C→T, se asociază la aproximativ 50% din pacienții cu FC și cloruri normale în transpirație.

Este foarte posibil ca analiza ADN să capete un rol din ce în ce mai important la pacienții cu FC. Nu s-au stabilit cu exactitate relația genotip-fenotip în vederea aprecierii prognosticului. S-a stabilit o relație între starea de homozigot ΔF_{508} sau alte mutații și insuficiența pancreatică, dar nu și o relație cu valoare predictivă pentru asocierea stării de homozigot cu afectare pulmonară.

MANIFESTĂRI CLINICE Majoritatea pacienților cu FC au din copilărie semne și simptome ale bolii. Aproape 15% din pacienți prezintă în primele 24 de ore de viață obstrucție gastrointestinală, denumită ileus meconial. Alte forme frecvente de manifestare în primul sau în primii doi ani de viață includ apariția simptomelor tractului respirator, mai ales tusea persistentă și/sau infiltratele pulmonare recurente și lipsa de dezvoltare. Totuși, o proporție semnificativă (~4%) de pacienți sunt diagnosticați după vârsta de 18 ani.

Tractul respirator Afectarea tractului respirator superior este aproape universală la pacienții cu FC. Sinuzitele cronice sunt frecvente în copilărie și duc la obstrucție nazală și rinoree.

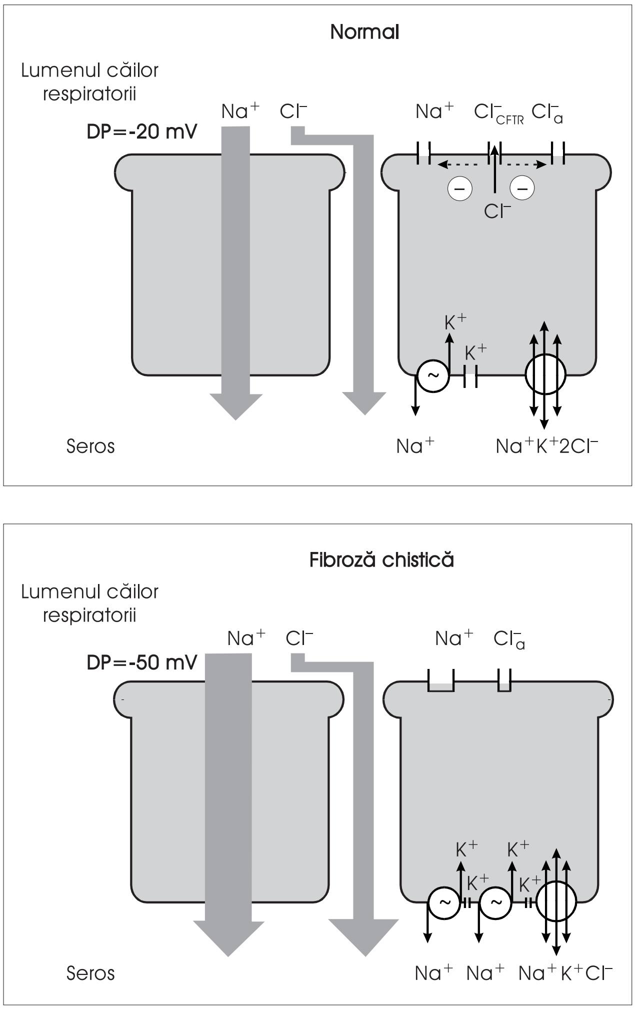


FIGURA 257-2 Comparația proprietăților de transport în epiteliul normal respirator (*stânga*) sau în FC (*dreapta*). Vectorii descriu sensul și amplitudinea transportului de Na^+ și de Cl^-. Pattern-ul normal bazal pentru transportul Na^+ este reprezentat de absorbția Na^+ din lumen, printr-un canal sensibil la acțiunea amiloridului. Acest proces este accelerat în FC. Capacitatea de a iniția secreția de Cl^- mediată prin AMPc este diminuată în epiteliul respirator din FC, din cauza absenței/disfuncției canalului Cl^- CFTR. Absorbția accelerată de Na^+ în FC reflectă absența efectelor inhibitorii ale CFTR asupra canalelor de Na^+. Cl^-a, canal alternativ de Cl^-, DP, diferența de potențial; CFTR, cystic fibrosis transmembrane regulator – reglatorul transmembranar legat de fibroza chistică.

Existența polipilor nazali apare până în 25% din cazuri și de obicei necesită intervenție chirurgicală.

În ceea ce privește tractul respirator inferior, primul simptom este tusea. Cu timpul, tusea devine permanentă și produce spută vâscoasă, purulentă, de multe ori verzuie. Inevitabil, perioadele de stabilitate clinică sunt întrerupte de „exacerbări", definite prin agravarea tusei, pierdere ponderală, creșterea cantității de spută expectorată și diminuarea funcției pulmonare. Aceste exacerbări necesită terapie agresivă, incluzând drenaj postural frecvent și antibiotice oral și adesea antibiotice intravenos, scopul fiind recuperarea funcției pulmonare afectate. După mai mulți ani de evoluție, exacerbările devin tot mai frecvente și recuperarea funcției pulmonare se face incomplet, ducând la insuficiență respiratorie.

Pacienții cu FC prezintă o microbiologie caracteristică a sputei. *Haemophilus influenzae* și *S. aureus* sunt primele microorganisme ce se identifică în eșantioanele din secrețiile pulmonare ale pacienților nou diagnosticați cu FC. Apoi, *P. aeruginosa* crește frecvent în culturile din secrețiile tractului respirator inferior la pacienții cu FC. După expunerea repetată la antibiotice, *P. aeruginosa*, adesea în formă mucoidă, este, de obicei, microorganismul găsit predominant în spută și poate fi prezent ca tulpini diferite, cu sensibilități antibiotice diferite. *Burkholderia* (fostul *Pseudomonas*) *cepacia* a fost găsit în sputa FC și este patogen. Răspândirea de la pacient la pacient a acestor microorganisme indică necesitatea controlului infecției în cadrul spitalului. Dintre celelalte microorganisme găsite în sputa din FC se numără *Xanthomonas zylosoxida* și *P. gladioli* și, ocazional, forme mucoide ale bacteriilor gram negative *Klebsiella, Proteus* și *Escherichia coli*. Până la 50% din pacienții cu FC au în spută *Aspergillus fumigatus*, iar până la 10% din acești pacienți manifestă sindromul de aspergiloză alergică bronhopulmonară. *Mycobacterium tuberculosis* este rară în FC. Totuși, 10 până la 20% din adulții cu FC au sputa cu culturi pozitive pentru micobacteriile netuberculoase, iar la anumiți pacienți aceste microorganisme sunt asociate bolii.

Primele modificări ale funcției pulmonare observate la copiii cu FC, anume creșterea raportului volum rezidual/capacitate pulmonară totală, sugerează faptul că primele afectate sunt căile respiratorii mici. Pe măsură ce boala progresează, apar modificări atât reversibile, cât și ireversibile ale capacității vitale – CV– și ale volumului expirator maxim pe secundă – VEMS. Componenta reversibilă reflectă acumularea intraluminală a secrețiilor și/sau reactivitatea căilor respiratorii, care apare în 40 până la 60% din pacienții cu FC. Componenta ireversibilă reflectă distrucția cronică a peretelui căilor respiratorii și bronșiolită.

Cea mai precoce modificare radiologică este hiperinflația, care reflectă obstrucția căilor respiratorii mici. Mai târziu, apar semnele colmatării intraluminale de mucus, tapetarea bronhiilor și, în final, apar semnele bronșiectaziilor, spre exemplu, umbre inelare. Din motive încă necunoscute, modificările cele mai severe și mai timpurii apar în lobul superior drept. Nici TC, nici RMN nu se fac de rutină la pacienții cu FC.

FC pulmonară se asociază cu multe complicații intermitente. Pneumotoraxul este frecvent (>10% din pacienți). Apariția unor mici cantități de sânge în spută este frecventă la pacienții cu FC cu afectare pulmonară avansată și pare asociată cu infecția pulmonară. Hemoptizia masivă pune în pericol viața și poate fi localizată endoscopic cu destulă dificultate. În stadiile avansate ale bolii, hipocratismul digital este evident la toți pacienții cu FC. Ca fenomene tardive, domină insuficiența respiratorie și cordul pulmonar.

Tractul gastrointestinal Sindromul ileusului meconial la copii se manifestă prin distensie abdominală, lipsa tranzitului pentru materii fecale și vărsături. Radiografia abdominală oferă diagnosticul prin mici niveluri hidroaerice, aspect granular ce reprezintă meconiul și prin colonul de dimensiuni mici. La copiii și adulții tineri apare sindromul denumit *echivalent de ileus meconial* sau ocluzia intestinală distală. Sindromul se manifestă prin dureri în cadranul abdominal inferior drept, inapetență, greață, vărsături și de obicei se palpează o formațiune tumorală. Acest sindrom se poate confunda cu apendicita, care apare frecvent la pacienții cu FC. Manifestările caracteristice intestinale se complică cu insuficiență pancreatică la mai mult de 90% din pacienții cu FC. Insuficiența eliberării de enzime pancreatice produce aspectul tipic de malabsorbție pentru proteine și lipide, cu scaune frecvente, voluminoase, cu miros putrid. Apar semnele și simptomele malabsorbției vitaminelor liposolubile, printre care vitaminele E și K. Deoarece celulele pancreatice beta sunt în mod tipic cruțate, apariția hiperglicemiei și a necesarului de insulină sunt manifestări tardive ale FC și apar la aproximativ 5% dintre pacienți.

Aparatul genitourinar Debutul tardiv al pubertății este frecvent la pacienții cu FC de ambele sexe. Pattern-ul de întârziere a maturizării este foarte probabil secundar efectelor bolii pulmonare cronice și nutriției inadecvate asupra funcției endocrine reproductive. Peste 95% din pacienții de sex masculin cu FC sunt azoospermici, ca rezultat al obliterării canalelor deferente, care probabil reflectă secreția deficitară de lichid. 20% din femeile cu FC sunt infertile, din cauza efectelor bolii pulmonare cronice asupra ciclului menstrual și a mucusului cervical mai vâscos, care blochează mișcarea spermatozoizilor. Peste 90% din sarcinile duse la termen produc feți viabili, iar femeile cu FC, în general, își pot alăpta copiii.

Rx TRATAMENT

Obiectivele majore ale tratamentului FC sunt ameliorarea clearance-ului secrețiilor și controlul infecțiilor pulmonare, asigurarea unei nutriții adecvate și prevenirea ocluziei intestinale. În ultimă instanță, terapia genică poate fi tratamentul de elecție.

Boala pulmonară În prezent, tehnicile de „curățare" a secrețiilor pulmonare sunt o combinație de exerciții de respirație și tapotament toracic. Trebuie subliniat că folosirea regulată a acestor manevre este eficientă în conservarea funcției pulmonare. Peste 95% din pacienții cu FC mor în urma complicațiilor infecțiilor pulmonare. Antibioticele sunt principalii agenți pentru tratamentul infecțiilor pulmonare, iar alegerea lor trebuie făcută în funcție de culturile din spută. Administrarea precoce de antibiotice este utilă, iar curele de durată reprezintă regula tratamentului. Din cauza creșterii clearance-ului total al antibioticelor și al volumului de distribuție la pacienții cu FC, dozele necesare sunt mai mari la pacienții cu FC decât la cei fără FC, cu infecții pulmonare similare.

Tusea și creșterea producției de spută se tratează cu antibiotice pe cale orală. Agenții orali tipici pentru tratamentul antistafilococic includ o penicilină semisintetică sau o cefalosporină. Ciprofloxacina administrată oral reduce populația de *Pseudomonas* și controlează simptomele. Utilitatea ei clinică poate fi limitată de apariția rapidă de microorganisme rezistente, de aceea, curele vor fi intermitente (2-3 săptămâni) și nu cronice. Exacerbările mai severe sau exacerbările asociate cu bacterii rezistente la antibiotice orale necesită tratament intravenos. Tradițional, tratamentul antibiotic intravenos trebuie condus în spital, dar se acceptă și administrarea acestuia în ambulator. De obicei, pentru prevenirea apariției rezistenței la *P. aeruginosa* se folosesc două medicamente, dintre care unul este un aminoglicozid. Dozarea medicamentului trebuie monitorizată, așa încât vârful concentrației de gentamicina sau tobramicină să fie în jur de 10 μg/ml și să varieze cu mai puțin de 2 μg/ml. De obicei, se folosește o cefalosporină (de exemplu, ceftazidim) și/sau un derivat de penicilină, ca al doilea antibiotic. Pentru *Staphylococcus* și/sau *H. influenzae*, în funcție de rezultatul

culturilor, se pot adăuga antibioticele necesare. Aerosolizarea antibioticelor poate avea un rol important în tratarea infecției pulmonare în FC. Astfel, dozele mari de aminoglicozide (600 mg tobramicin de 2 ori pe zi) pe calea aerosolilor sunt eficiente pentru exacerbările prelungite. Administrarea prin aerosoli mai permite adăugarea și a altor droguri, de exemplu, colistin, în cazul când acesta nu este eficient în administrare intravenoasă.

Câțiva agenți farmacologici au fost testați în scopul creșterii clearance-ului mucusului. *N*-acetilcisteina, care solubilizează glicoproteinele din mucus, nu s-a dovedit că are efecte clinice semnificative asupra clearance-ului mucusului sau/și asupra funcției pulmonare. Totuși, ADN-aza umană recombinată care degradează ADN-ul concentrat în sputa din FC pare a fi eficientă în scăderea vâscozității sputei și în creșterea fluxului aerian în administrarea pe termen scurt. Tratamentul îndelungat (6 luni) cu ADN-ază mărește, de asemenea, intervalul dintre exacerbările pulmonare, deși se remarcă efecte adverse ușoare. Majoritatea pacienților primește un tratament de probă cu ADN-ază, dar numai o minoritate pare să prezinte beneficii persistente obiective. Drogurile experimentale testate cu scopul de a reface echilibrul conținutului de sare și apă al secrețiilor sunt în studiu. Asocierea unui blocant al unui canal de sodiu (amiloride), pentru a reduce absorbția excesivă de Na^+, cu UTP, pentru a iniția secreția de Cl^- prin transportul nemediat de CFTR, deși experimentală, pare sinergică și promițătoare.

Agoniștii β adrenergici inhalatori pot fi utili pentru controlul bronhoconstricției. Ei determină o creștere de scurtă durată a debitului prin căile respiratorii, dar nu a putut fi demonstrat un efect de lungă durată. Anticolinergicele pe cale inhalatorie oferă o alternativă. Steroizii orali nu sunt agenți de primă linie pentru controlarea bronhoconstricției și nu se folosesc în ameliorarea componentei non-reversibile a funcției pulmonare. Steroizii pot fi utili la tratamentul aspergilozei alergice bronhopulmonare.

Leziunile cronice ale pereților căilor aeriene reflectă într-o anumită măsură acțiunea distructivă a enzimelor inflamatorii generate, în parte, de celulele inflamatorii. Până în prezent, nu au fost puse la punct tratamente specifice cu antiproteaze. Totuși, un subgrup de adolescenți cu FC pare să beneficieze de tratamentul pe termen lung cu doze înalte de antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen).

Mai multe complicații pulmonare necesită o intervenție rapidă. Astfel, atelectazia se tratează cel mai bine prin fizioterapie și antibioterapie. Pneumotoraxul care interesează 10% sau mai puțin din plămân poate fi urmărit fără altă intervenție; folosirea drenurilor toracice pentru expandarea plămânilor colabați necesită perioade lungi de timp, iar folosirea agenților sclerozanți trebuie făcută cu precauție, din cauza limitărilor posibile în efectuarea transplantului pulmonar ulterior. Hemoptizia în cantitate mică nu necesită o atitudine terapeutică specifică, alta decât tratamentul infecției pulmonare și evaluarea coagulării și a statusului vitaminei K. Când apare hemoptizia masivă, este salutară embolizarea arterei bronșice. Cele mai nefaste complicații ale FC sunt insuficiența respiratorie și cordul pulmonar. Tratamentul convențional cel mai eficient în această situație este tratamentul medical viguros al afecțiunii pulmonare și administrarea de O_2. În fazele finale, singurul tratament eficient este transplantul pulmonar. Supraviețuirea la doi ani după transplant depășește 60% dintre pacienți, iar moartea survine la pacienții transplantați în principal ca urmare a respingerii grefei, ce are ca rezultat bronșiolita obliterantă. Plămânul transplantat nu capătă fenotipul FC.

Boala gastrointestinală Menținerea unei nutriții adecvate este hotărâtoare pentru sănătatea pacientului cu FC. Majoritatea (>90%) beneficiază de aportul exogen de enzime pancreatice. Capsulele conțin în general între 4.000 și 24.000 unități de lipază. Doza de enzime (în mod tipic nu mai mare de 2000 unități/kg la o masă) ar trebui ajustată pe baza câștigului ponderal, a simptomatologiei abdominale și a caracterului scaunului. De regulă, este necesar și aportul vitaminelor liposolubile, mai ales E și K. De obicei, hiperglicemia devine manifestă la adult; în acest caz, se aplică principiile de tratament comune cu celelalte situații de hiperglicemie noncetozică.

Pentru tratamentul obstrucției acute date de echivalentul ileusului meconial, se folosesc megalodiatrizoatul sau alte substanțe de contrast hipertone administrate în ileonul terminal. Pentru controlul simptomelor, se folosesc ajustarea enzimelor pancreatice și suplimentarea soluțiilor saline ce conțin agenți activi osmotic (propilenglicol). Persistența simptomelor poate recomanda efectuarea de investigații pentru detectarea unei eventuale afecțiuni maligne gastrointestinale, care au o incidență crescută la pacienții cu FC. Complicațiile hepatice și biliare se tratează ca la pacienții fără FC. Afectarea terminală a ficatului se poate trata prin transplant, cu o rată de supraviețuire la 2 ani de peste 50%.

Factorii psihosociali FC are o implicație majoră asupra pacienților. Asigurările de sănătate, opțiunile privind profesiunea, planificarea familială și speranța de viață devin probleme majore la un astfel de pacient, deci asistența psihosocială are o importanță hotărâtoare.

BIBLIOGRAFIE

Aitken ML, Fiel SB: Cystic fibrosis. Dis Mon 39:1, 1993
Cheng SH et al: Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. Cell 63:827, 1990
FitzSimmons SC: *CFF Patient Registry. 1994 Annual Report*. Bethesda, MD, Cystic Fibrosis Foundation, 1995
Fuchs HJ et al: Effect of aerosolized recombinant DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmoenzyme Study Group. N Engl J Med 331:637, 1994
Harris A, Argent BE: The cystic fibrosis gene and its product CFTR. Semin Cell Biol 4:37, 1993
Highsmith WE et al: A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. N Engl J Med 331:974, 1994
Konstan MW et al: Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 332:848, 1995
O'Loughlin EV et al: Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. Am J Physiol 260:G758, 1991
Ramsey BW et al: Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 328:1740, 1993
Sferra TJ, Collins FS: The molecular biology of cystic fibrosis. Annu Rev Med 44:133, 1995
Stutts MJ et al: CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. Science 269:847, 1995

258

Roland H. Ingram Jr., Eric G. Honig

BRONȘITA CRONICĂ, EMFIZEMUL ȘI OBSTRUCȚIA CĂILOR RESPIRATORII

Bronșita cronică și emfizemul sunt două procese distincte prezente cel mai frecvent împreună la pacienții cu obstrucție cronică de căi respiratorii. Diagnosticul bronșitei cronice se face prin anamneză, obstrucția cronică a căilor respiratorii fiind evidentă clinic, iar emfizemul, în cele mai multe cazuri, putând fi diagnosticat cu precizie prin CT de înaltă rezoluție și prin examinarea histologică a secțiunilor printr-un plămân întreg fixat la sfârșitul inspirului. Deși relațiile dintre caracteristicile clinice, alterările funcționale și modificările morfologice au fost studiate ani la rând, nu au putut fi stabilite criterii clinice uniforme și sigure.

DEFINIȚII *Bronșita cronică* reprezintă o afecțiune asociată cu secreția exagerată de mucus la nivel traheobronșic, suficientă pentru a produce tuse cu expectorație cel puțin 3 luni pe an, mai mult de 2 ani consecutiv. *Bronșita cronică simplă* descrie starea caracterizată de producerea unei spute mucoase. *Bronșita cronică mucopurulentă* este caracterizată printr-o spută purulentă persistentă sau recurentă în absența unui proces supurativ localizat, precum bronșectazia. Deoarece se poate asocia sau nu cu un grad de obstrucție, evaluat prin intermediul capacității vitale forțate, se distinge o nouă subclasă, *bronșita cronică obstructivă*. Mai există un subset de pacienți care au bronșită cronică și obstrucție, care asociază dispnee intensă și wheezing la inhalarea unor agenți iritanți sau în timpul infecțiilor respiratorii acute. Acești pacienți sunt etichetați ca având *astm infecțios cronic* sau *bronșită cronică astmatiformă*. Deoarece reversibilitatea obstrucției căilor aeriene odată cu tratamentul bronhodilatator și ameliorarea inflamației este considerabilă, dar nu completă, și deoarece apare hiperreactivitatea căilor respiratorii la stimuli nespecifici, se poate crea confuzia între acest grup de pacienți și cei cu astm, care pot asocia obstrucție cronică a căilor respiratorii (capitolul 252). Diferențierea se face pe baza anamnezei și a stării clinice. Pacientul cu bronșită cronică obstructivă are antecedente îndelungate de tuse cu expectorație, cu apariția mai târzie a wheezing-ului, în timp ce pacientul astmatic, cu obstrucție cronică, are un trecut îndelungat cu wheezing, cu debutul recent al tusei cu expectorație.

Emfizemul se definește ca distensia permanentă, anormală a spațiilor aeriene distal de bronșiolele terminale, cu distrugerea septurilor alveolare. *Boala pulmonară cronică obstructivă* se definește ca starea în care există obstrucție cronică dată de bronșită cronică sau/și de emfizem (vezi mai jos). Deși gradul obstrucției poate fi mai redus când pacientul nu are o infecție respiratorie și poate fi ameliorat parțial de medicamente bronhodilatatoare, există totdeauna o obstrucție severă la pacienții cu această afecțiune.

PATOLOGIE Bronșita cronică se asociază cu hipertrofia glandelor producătoare de mucus ce se găsesc în submucoasa căilor respiratorii mari, cartilaginoase. Cuantificarea acestei modificări de ordin anatomic, denumită indice Reid, se bazează pe raportul dintre grosimea glandelor submucoase și cea a peretelui bronșic. La persoanele fără antecedente de bronșită cronică, raportul mediu este $0{,}44 \pm 0{,}09$, în timp ce la persoanele care au asemenea antecedente, raportul mediu este $0{,}52 \pm 0{,}08$. Deși un indice scăzut se poate asocia rar cu simptomatologia și un indice crescut se asociază în mod constant cu simptomatologia în cursul vieții, totuși gradul de suprapunere este ridicat. De aceea, multe persoane pot avea modificări morfologice în căile respiratorii mari, fără să fi avut bronșită cronică.

În plămânii pacienților cu boală pulmonară cronică obstructivă, studiați post-mortem, s-a constatat că sediul principal al obstrucției este în căile respiratorii mici. Astfel, în căile respiratorii mici apar hiperplazia celulelor mucipare, celule inflamatorii în mucoasă și submucoasă, edemul, fibroza peribronșică, dopurile intraluminale de mucus și hipertrofia musculaturi netede.

Epiteliul alveolar este atât ținta, cât și sediul inițierii inflamației în bronșita cronică. Inflamația din bronșită diferă de inflamația predominant eozinofilică din astm, din cauza neutrofilelor și localizării peribronșiolare ale modificărilor fibrotice. Inflamația bronșitică este rezultatul acțiunii interleukinei 8 și a varietății altor citokine chemotactice și proinflamatorii și a factorilor stimulatori ai coloniilor eliberați de celulele epiteliului din căile aeriene ca răspuns la acțiunea stimulilor toxici, infecțioși sau inflamatori. Epiteliul lezat poate elibera, de asemenea, mici cantități de substanțe reglatoare, ca enzima de conversie a angiotensinei sau endopeptidaza neutră. Ca și în astm, intensitatea acestor reacții inflamatorii se corelează cu reactivitatea bronșică. Producția de spută este stimulată de exocitoza crescută din celulele secretorii, de mediatorii lipidici și produșii celulelor inflamatorii, în special macrofagele care secretă mucus. Expresia genei mucinei este stimulată de factorul α de necroză tisulară și hiperplazia celulelor secretorii este stimulată de enzimele neutrofilelor, elastaze și catepsina G.

Emfizemul se clasifică în funcție de tipul de interesare a unităților pulmonare la nivelul cărora are loc schimbul gazos (acinii), distal de bronhiile terminale. În cazul *emfizemului centroacinar*, distensia și distrucția sunt în principal limitate la bronhiolele respiratorii, cu interesarea mai redusă a periferiei acinului. Din cauza rezervei funcționale mari a plămânului, trebuie să fie afectate multe unități pentru apariția unei disfuncții evidente. Regiunile centrale distruse ale acinului au un raport mărit ventilație/perfuzie, din cauza lipsei capilarelor, în timp ce ventilația continuă. Aceasta conduce la un deficit al perfuziei față de ventilație, în timp ce porțiunile periferice ale acinului conțin alveole mici, „înghesuite“, cu capilare intacte, perfuzate și au un raport mic ventilație/perfuzie. Aceasta duce la apariția unei ventilații reduse față de fluxul sanguin, care determină o diferență mare a presiunii Po_2 între alveole și arteriole ($PA_{O_2} - Pa_{O_2}$), (capitolul 250). Odată cu înaintarea în vârstă, spațiile aeriene se largesc și ductele alveolare cresc în diametru. Aceste modificări sunt foarte frecvente la persoanele peste 50 de ani și pot fi greșit interpretate ca emfizem.

Emfizemul panacinar interesează atât zonele centrale, cât și pe cele periferice ale acinului, care determină, dacă procesul este extins, reducerea suprafeței de schimb gazos alveolo-capilar și pierderea proprietăților elastice ale plămânului. Când emfizemul este sever, diferențierea între cele două tipuri, care de obicei coexistă în cadrul aceluiași plămân, poate fi mai dificilă.

CONTRIBUȚII LA PATOGENEZĂ

FUMATUL Fumatul țigaretelor se află cel mai frecvent în corelație cu bronșita cronică pe timpul vieții și cu extinderea emfizemului apreciat post mortem. Studiile experimentale au arătat că fumatul îndelungat alterează mișcarea cililor, inhibă funcția macrofagelor alveolare și conduce la hipertrofia și hiperplazia glandelor secretoare de mucus; expunerea masivă a câinilor poate produce modificări de tip emfizematos. Probabil că fumul de țigară inhibă antiproteazele și determină leucocitele polimorfonucleare să elibereze în mod acut enzime proteolitice. Inhalarea fumului de țigară poate produce o creștere acută a rezistenței căilor respiratorii prin contracția musculaturii netede, mediată vagal, probabil prin stimularea receptorilor din submucoasă. Reactivitatea crescută a căilor respiratorii se asociază cu o evoluție mai rapidă la cei cu obstrucție cronică a căilor respiratorii.

S-a arătat că obstrucția căilor respiratorii mici este cea mai precoce modificare structurală care poate fi demonstrată la fumătorii tineri și că obstrucția poate dispărea definitiv odată cu abandonarea fumatului. Deși renunțarea la fumat nu asigură reversibilitatea completă a obstrucției severe, apare totuși o încetinire semnificativă în alterarea funcției pulmonare la toți fumătorii care renunță la fumat. De fapt, nu este niciodată prea târziu pentru a opri fumatul. Expunerea pasivă la fumul de țigară se corelează cu simptome respiratorii ca tusea, wheezing-ul și producția de spută. Nu numai fumatul se numără printre factorii principali care provoacă obstrucția cronică a căilor respiratorii; acesta se adaugă la ceilalți factori care vor fi discutați în cele ce urmează.

POLUAREA AERULUI Ratele de incidență și mortalitate datorate bronșitei cronice și emfizemului pot fi mai mari în zonele urbane, puternic industrializate. Exacerbarea bronșitei este în mod clar legată de perioadele de intensă poluare cu dioxid de sulf (SO_2) și cu diverse alte particule. În timp ce dioxidul de azot (NO_2) produce obstrucția căilor respiratorii

mici (bronșiolita) la animalele de experiență expuse la concentrații mari, nu există date care să sugereze implicarea NO_2, chiar și la niveluri de poluare ridicate, în patogeneza sau în agravarea obstrucției căilor respiratorii la om (capitolul 254).

PROFESIUNEA Bronșita cronică are o prevalență mai mare la muncitorii expuși prin natura profesiunii la pulberi organice sau anorganice sau la gaze toxice. Studiile epidemiologice au arătat accelerarea alterării funcției pulmonare la mulți dintre acești muncitori – de exemplu, la muncitorii din fabricile de mase plastice expuși la diizocianatul de toluen și la cei din fabricile de bumbac (capitolul 254), expunerea lor profesională contribuind la viitoarea lor invaliditate.

INFECȚIA Morbiditatea, mortalitatea și frecvența episoadelor respiratorii acute sunt mai mari la pacienții cu bronșită cronică. S-au făcut nenumărate încercări de a stabili o relație între aceste îmbolnăviri frecvente și infecția cu virusuri, micoplasme și bacterii. Totuși, numai rinovirusul apare mai frecvent în timpul exacerbărilor, cu alte cuvinte, bacteriile patogene, micoplasmele și virusurile, altele decât rinovirusurile, se întâlnesc cu aceeași frecvență în timpul și între exacerbări. Studiile epidemiologice sugerează totuși că episoadele respiratorii acute sunt un factor major asociat și cu etiologia și cu avansarea obstrucției cronice a căilor respiratorii. Fumătorii pot dezvolta sau își pot agrava temporar obstrucția în căile respiratorii în asociere chiar cu infecții virale ușoare ale tractului respirator. Există de asemenea dovezi că pneumonia virală severă la vârste mici poate duce la obstrucție cronică, în special la nivelul căilor respiratorii mici.

FACTORI FAMILIALI ȘI GENETICI Agregarea familială a bronșitei cronice a fost bine demonstrată. Copiii părinților fumători trec prin episoade respiratorii mai severe și mai frecvente și au o prevalență mai mare a simptomelor respiratorii cronice. Mai mult, nefumătorii care stau în compania fumătorilor (fumători pasivi) au un nivel sanguin de monoxid de carbon crescut, ceea ce demonstrează că prezintă o expunere semnificativă la fumul de țigară. O altă formă de poluare aeriană în interiorul încăperilor, mult cercetată, se referă la folosirea gazelor naturale pentru gătit. Totuși, rolul acestui mod de poluare rămâne subiect de controversă. Astfel, o parte din agregarea familială se corelează cu poluarea aerului din încăpere. Totuși, studiile efectuate pe gemeni homozigoți au sugerat existența unei predispoziții genetice în dezvoltarea bronșitei cronice, independent de obiceiurile personale sau familiale legate de fumat sau de poluarea existentă în interiorul încăperilor. Modalitatea exactă de transmitere genetică, dacă ea există, este necunoscută.

Deficitul de $\alpha_1$antitripsină Inhibitorul proteazei α_1 antitripsină (α_1AT) este un reactant de fază acută, iar nivelul lui seric crește în mod firesc în cadrul diverselor reacții inflamatorii și după administrarea de estrogen. Nivelul seric de α_1AT este fie scăzut, fie absent la anumiți pacienți cu debut precoce al emfizemului. Prin tehnicile cu gel acid de amidon și imunoelectroforeză a fost posibilă identificarea genetică a tipurilor de inhibitori de protează. Majoritatea membrilor dintr-o populație normală au două gene M, denumite ca AT tip MM, și un nivel seric de α_1AT peste 2,5 g/l. Multe gene contribuie la modificarea nivelurilor serice de α_1 antitripsină, dar cel mai frecvent sunt asociate cu emfizemul genele Z și S. Indivizii homozigoți ZZ sau SS au frecvent niveluri serice apropiate de zero, dar niciodată mai mari de 0,5 g/l, și dezvoltă un emfizem panacinar sever în decadele a treia - a patra de viață. Procesul panacinar predomină la bazele plămânilor. Dispneea progresivă, cu tuse minimă, caracterizează tabloul clinic, deși la fumători, bronșita cronică este pe primul plan. Date fiind posibilitatea sintezei chimice sau biologice în cantități semnificative a inhibitorului de α_1 protează și efectul dovedit în administrarea intravenoasă pentru reechilibrarea balanței protează-antiprotează în lichidul de lavaj din plămânul indivizilor ZZ, s-a sugerat că terapia de substituție cu α_1AT poate fi valoroasă în împiedicarea apariției emfizemului la acești pacienți. Deoarece terapia de substituție a fost folosită înaintea evaluării eficacității ei, un studiu randomizat prospectiv nu a fost posibil. Într-un registru național, un studiu al evoluției naturale este în curs, din care se vor putea evalua efectele tratamentului, dacă grupele de pacienți tratați și netratați sunt selectate pentru a fi comparabile de la început.

Heterozigoții MZ și MS au niveluri intermediare serice de α_1AT (de exemplu, între 0,5 și 2,5 g/l); deci, expresia genetică este aceea a alelei codominante autosomale. Un subiect de controversă este dacă starea de heterozigot se asociază cu alterarea funcției pulmonare. Subiectul este foarte important, deoarece statusul de heterozigot este foarte frecvent, incidența variind între 5 și 14% din populația generală.

Modul exact în care deficiența de antitripsină produce emfizem este neclar. Pe lângă inhibarea tripsinei, α_1AT este un inhibitor eficient al elastazei și al mai multor enzime proteolitice. Există dovada experimentală că integritatea structurală a elastinei din structura plămânilor depinde de această antienzimă, care protejează plămânul de proteazele eliberate din leucocite. Este tentantă speculația că reacțiile inflamatorii recurente legate de infecții și poluanți joacă un anumit rol în patogeneză, prin atragerea leucocitelor ale căror proteaze nu mai sunt inhibate și sunt libere să lizeze integritatea țesutului pulmonar.

Rolul enzimelor proteolitice în inducerea emfizemului nu este limitat la pacienții cu deficiențe de α_1AT. Se acumulează tot mai multe dovezi că enzimele proteolitice derivate din leucocitele neutrofile și din macrofagele alveolare pot produce emfizem chiar și la persoanele cu nivel normal al antiproteazelor circulante. Este posibil ca enzimele proteolitice să depășească la nivel local capacitatea inhibitorie a antiproteazelor, ca anumite proteaze să nu fie susceptibile la acțiunea antiproteazelor disponibile sau ca anumite enzime proteolitice să fie inaccesibile pentru antiproteaze. În cele din urmă, utilitatea clinică a inhibitorilor de proteaze produși exogen va depinde cu siguranță de interacțiunea protează-antiprotează în producerea emfizemului. Reducerea elastazei endogene eliberate din leucocite la nivelul plămânului a fost obținută cu colchicină (0,6 mg/zi oral) în cadrul unui studiu randomizat placebo-controlat la ex-fumătorii cu obstrucție cronică a căilor respiratorii. Fumătorii activi nu prezintă această reducere. Evaluarea eficacității clinice a acestei modalități necostisitoare și netoxice de tratament la exfumători va necesita confirmarea printr-un studiu prospectiv.

FIZIOPATOLOGIE Deși atât emfizemul, cât și bronșita cronică pot exista fără obstrucție, totuși, atunci când un pacient devine dispneic ca rezultat al acestor procese, obstrucția poate fi identificată în majoritatea cazurilor. Deși, de cele mai multe ori bronșita cronică și emfizemul se combină, totuși, unul din cele două procese domină asupra celuilalt și, în măsura în care există un grad de inflamație a căilor respiratorii, cu bronhospasm și secreții, există posibilitatea unui tratament și speranța obținerii unei ameliorări. Atât bronșita cronică, cât și emfizemul duc la îngustarea căilor respiratorii. Pe lângă procesul primar al bronșitei cronice, pierderea reculului elastic al plămânului în emfizem contribuie la micșorarea calibrului căilor respiratorii prin pierderea tracțiunii radiale asupra acestora. Îngustarea căilor respiratorii se asociază de obicei atât cu creșterea rezistenței lor, cât și cu diminuarea debitelor maxime ale fluxului respirator.

Există situații în care rezistența normală sau ușor crescută a căilor respiratorii se însoțește de debite maximale ale fluxului respirator reduse. O explicație posibilă este, în aceste circumstanțe, creșterea capacității de colabare dinamică a căilor respiratorii intratoracice în timpul unei expirații forțate. Astfel, forța reculului elastic al plămânului trebuie considerată într-un alt mod. Pe lângă menținerea căilor respiratorii deschise în timpul respirației normale, proprietățile de recul elastic ale plămânului sunt un determinant major al debitelor expiratorii

maximale. Forţa reculului static al plămânului este diferenţa dintre presiunea alveolară şi intrapleurală. În timpul expirului forţat, când presiunile alveolare şi intrapleurale sunt mari, există multe regiuni la nivelul căilor respiratorii în care presiunea bronşică egalizează presiunea intrapleurală. Fluxul nu creşte odată cu creşterea presiunii pleurale după ce aceste puncte se stabilizează, deci presiunea dinamică între alveole şi aceste puncte este, de asemenea, dată de forţa reculului elastic al plămânului (figura 258-1). Deci, debitele maximale respiratorii sunt rezultatul unei corelaţii complexe şi dinamice între calibrul căilor respiratorii, reculul elastic al plămânilor şi capacitatea de colabare a căilor respiratorii. Ca o consecinţă directă a alterării relaţiei dintre presiune-debit, travaliul respirator este crescut în bronşită şi în emfizem. Deoarece travaliul pentru învingerea rezistenţelor este dependent de debit, apare o creştere disproporţionată a efortului respirator la creşterea ventilaţiei.

Subdiviziunile volumului pulmonar descrise în capitolul 250 sunt alterate în grade diferite atât în bronşite, cât şi în emfizem. Volumul rezidual (VR) şi capacitatea funcţională reziduală (CRF) sunt de obicei peste normal. Deoarece CRF este volumul la care reculul spre interior al plămânului este contrabalansat de reculul spre în afară al peretelui toracic, pierderea reculului elastic pulmonar va duce la creşterea CRF. Mai mult, prelungirea expirului în asociaţie cu obstrucţia vor duce la o creştere dinamică a CRF, dacă inspiraţia începe înainte ca sistemul respirator să atingă punctul de echilibru static. Sunt frecvente creşterile capacităţii pulmonare totale (CPT). Cauza exactă este însă necunoscută, dar creşterea CPT

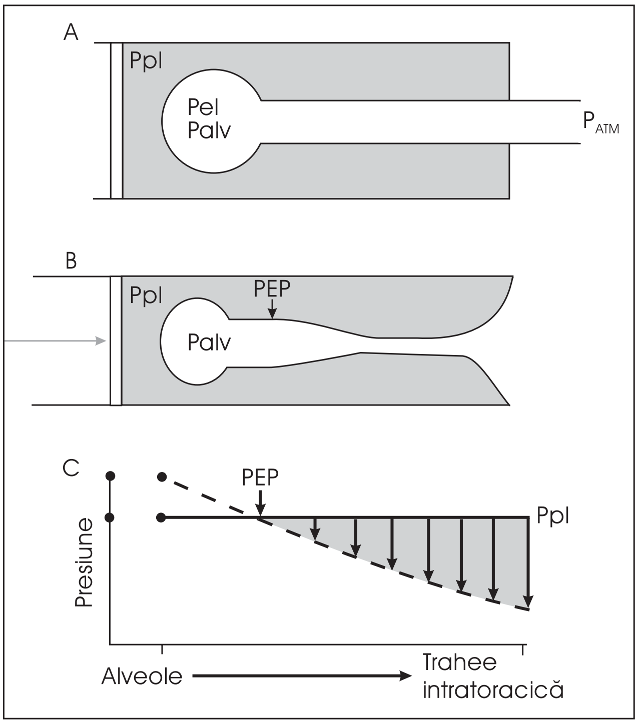


FIGURA 258-1 *A.* Diagramă schematică a plămânului şi a căilor respiratorii intratoracice fără flux aerian. Presiunea alveolară (Palv) este mai mare decât presiunea pleurală (Ppl) cu o valoare egală cu presiunea reculului elastic al plămânului (Pel) – adică Palv este suma algebrică Ppl + Pel. În absenţa fluxului aerian, Palv = P atmosferică şi, pentru toate căile respiratorii, presiunea exterioară este mai mică decât presiunea interioară, datorită Pel. *B.* Aceeaşi schemă a plămânului, dar în timpul unui expir forţat, când presiunea pleurală devine pozitivă (*săgeată*). Palv este încă mai mare decât Ppl cu o cantitate egală cu Pel. Totuşi, există o scădere de presiune de-a lungul căilor respiratorii şi, la un anumit punct, Ppl egalizează presiunea locală bronşică (aşa numitul punct de egalizare a presiunilor (PEP). Proximal de acest punct, Ppl depăşeşte presiunea bronşică locală şi deci poate comprima căile respiratorii. *C.* Presiunea în căile respiratorii de la nivelul alveolelor şi până la nivelul traheei intratoracice este reprezentată cu linie întreruptă (---) şi Ppl cu linie continuă (—). De aceea, presiunea dintre alveole şi PEP este egală cu Pel, iar scăderea Pel (de exemplu, pierderea reculului elastic) determină o scădere a presiunii dinamice şi, în consecinţă, debite respiratorii mai mici.

apare des în asociere cu scăderea reculului elastic al plămânului. Deşi capacitatea vitală este adesea redusă, obstrucţia semnificativă a căilor respiratorii poate fi prezentă chiar la o capacitate vitală normală sau aproape normală.

Timpii expiratori sunt prelungiţi în toate bolile obstructive pulmonare, din cauza rezistenţei crescute a căilor aeriene, complianţei pulmonare crescute (emfizem) sau a combinării acestora. Când timpii sunt destul de prelungiţi, durata expirului poate fi insuficientă, chiar la frecvenţe respiratorii normale, şi plămânii pot deveni incapabili la volumul lor mecanic de echilibru, CRF. Creşterea progresivă a volumului plămânilor mută aerul respirat pe porţiunea mai înaltă, mai puţin complianţă a curbei presiune-volum a sistemului respirator şi creşte travaliul respirator. Forţa crescută a reculului elastic, asociată cu un volum tele-expirator crescut, este denumită presiune tele-expiratorie intrisencă pozitivă (PEEP) sau auto-PEEP ($PEEP_i$) şi reprezintă greutatea unui prag în plus ce trebuie depăşit pentru a iniţia următorul inspir. PEEPi este o trăsătură comună la pacienţii cu obstrucţie cronică a căilor aeriene şi contribuie la travaliul respirator şi la dispnee. Hiperinflaţia contribuie în plus la disconfortul asociat cu obstrucţia cronică aeriană prin aplatizarea diafragmului şi afectarea sa mecanică datorită relaţiei lungime-tensiune, unghiului de inserţie a diafragmei pe ultimele coaste şi legii Laplace. Distribuţia defectuoasă a aerului inspirat şi a debitului sanguin există întotdeauna într-o anumită măsură. Când neconcordanţa este severă, alterarea schimburilor de gaze se reflectă în modificările gazelor sanguine arteriale. Există zone din plămâni cu scăderea perfuziei, faţă de ventilaţie, care accentuează reducerea raportului ventilaţiei, care este Vd/Vt, capitolul 250. În condiţiile unei producţii normale de repaus a CO_2, ventilaţia efectivă alveolară, aşa cum se reflectă prin P_{CO2} arterial, poate fi excesivă, normală sau insuficientă, în funcţie de relaţia dintre volumul total într-un minut şi reducerea raportului ventilaţiei. Contribuţia netă a regiunilor în care perfuzia depăşeşte ventilaţia se poate decela fie prin estimare, fie prin măsurarea diferenţei de O_2 alveolo-arterială (PA_{O_2} – Pa_{O_2}, capitolul 250). În bronşita cronică şi în emfizem, există, în diverse grade, ventilaţie şi perfuzie ineficiente.

Manifestările clinice depind în mare măsură de răspunsul ventilator al plămânului la funcţia alterată. Anumiţi pacienţi, cu preţul unui efort extrem de respiraţie şi al dispneei cronice, pot menţine un volum doar uşor crescut, care conferă un nivel normal sau scăzut al Pco_2 arterial, în ciuda Vd/Vt crescut şi P_{O_2} arterial relativ crescută şi în ciuda diferenţei mari PA_{O_2} – Pa_{O_2}. Alţi pacienţi, care depun un efort respirator de mai mică amplitudine şi au dispnee mai redusă, menţin un volum normal sau numai uşor crescut, cu preţul unei P_{CO_2} arteriale mărite şi a P_{O_2} arteriale mult scăzute.

Factorii de care depind diferenţele de răspuns de la un pacient la altul au fost studiaţi şi analizaţi ani la rând. Dovezile de până acum arată că acei pacienţi care menţin o P_{CO_2} arterială normală sau scăzută sunt cei la care amplitudinea ventilaţiei este crescută faţă de valorile gazelor sanguine, iar cei care menţin cronic P_{CO_2} arterială crescută şi P_{O_2} scăzută au o amplitudine ventilatorie redusă în relaţie cu valorile mult modificate ale gazelor lor sanguine. Nu este însă sigur dacă diferenţele individuale se datorează variaţiei sensibilităţilor chemoreceptorilor centrali sau periferici sau medierii prin alte căi aferente. Probabil că o importanţă imediată mai mare o are faptul că pacienţii la care predomină emfizemul au un răspuns normal sau chiar exagerat atât la hipercapnie, cât şi la efort, în timp ce pacienţii cu predominanţe bronşitice au un răspuns mai puţin bun la amândouă, în ciuda gradului similar de obstrucţie decelat la spirometrie.

Disfuncţiile circulaţiei pulmonare sunt legate nu numai de distribuţia regională a debitului sanguin, dar şi de relaţia anormală presiune-debit. Există adesea hipertensiune pulmonară,

de la ușoară până la severă, de repaus, care crește disproporționat de mult față de creșterea debitului cardiac în timpul efortului. Reducerea suprafeței totale de secțiune a patului vascular pulmonar poate fi atribuită modificărilor anatomice și constricției musculaturii netede vasculare în arterele și arteriolele pulmonare, precum și distrucției septurilor alveolare, cu pierderea capilarelor. Numai în situații rare, pierderea capilarelor poate duce singură la hipertensiune pulmonară severă, cu cord pulmonar, și numai ca fenomen terminal (capitolul 238). De mai mare importanță este constricția vaselor pulmonare ca răspuns la hipoxia alveolară. Constricția este reversibilă la creșterea P_{O2} alveolară consecutiv terapiei. Există un sinergism între hipoxie și acidoză, care capătă importanță în timpul episoadelor de insuficiență respiratorie acută sau cronică. Hipoxia cronică duce nu numai la vasoconstricție pulmonară, dar și la eritrocitoză secundară. Ulterior, deși nedemonstrată ca fiind un factor semnificativ care contribuie la hipertensiune pulmonară, ar putea aduce totuși o suprasarcină reologică nefavorabilă. Așa cum s-a discutat în capitolul 238, supraîncărcarea cronică a ventriculului drept conduce la hipertrofie și, în asociere cu alterarea gazelor sanguine, în final la insuficiență.

CORELAȚII CLINICO-FUNCȚIONALE Dispneea și alterarea capacității de muncă sunt caracteristice numai în obstrucția severă sau moderat-severă a căilor respiratorii. Există o variație considerabilă în rândul pacienților, iar cei la care predomină emfizemul prezintă dispnee și reducerea mai accentuată a capacității fizice, cu un grad mai mic de obstrucție decât la cei la care predomină bronșita cronică. Majoritatea pacienților asociază ambele disfuncții, prezintă dispnee de efort când VEMS scade sub 50% din valoarea prezisă, sau dispnee de repaus, când VEMS scade la 25% din valoarea prezisă. În afara dispneei de repaus, apare și retenția de CO_2 și cord pulmonar atunci când VEMS scade sub 25% din cel prezis. Totuși, pacienții cu predominanța bronșitei au de obicei retenție de dioxid de carbon și cord pulmonar, cu VEMS peste 25% din normal, în contrast cu pacienții cu predominanța emfizemului, la care VEMS scade mult sub acest nivel, înaintea apariției retenției de CO_2 și a cordului pulmonar. În cursul unei infecții respiratorii, alterarea minoră a gradului obstrucției poate determina o alterare pronunțată a schimburilor gazoase și a simptomatologiei. Astfel, succesele mici terapeutice sunt de importanță mare.

În general, cu cât obstrucția este mai severă, cu atât prognosticul este mai prost. In ciuda relației generale, 20 până la 30% din pacienții cu obstrucție severă și retenție de CO_2 vor supraviețui peste 5 ani.

SINDROAME CLINICE

Tabloul clinic poate varia ca severitate de la bronșita cronică simplă, fără grade de disfuncție, până la starea sever alterată, cu insuficiență respiratorie cronică. Din punct de vedere practic, se consideră că fiecare simptom sau fiecare anomalie decelabilă poate ascunde dezvoltarea unei afecțiuni severe, invalidante; deci, întreruperea fumatului și evitarea factorilor iritanți și a toxinelor din mediu sunt necesare. Totuși, recomandarea de a modifica stilul de viață este rareori luată în considerație, iar cei mai mulți medici sunt puși în situația de a trata pacienți cu obstrucție cronică avansată a căilor respiratorii. Astfel, intenția este de a descrie cele două extreme ale bolii pulmonare cronice obstructive, cu observația că toți pacienții au anumite caracteristici din fiecare. Trăsăturile principale ale fiecărui tip sunt redate în tabelul 258-1.

Predominanța emfizemului Acești pacienți au de obicei un istoric îndelungat de dispnee de efort, cu tuse redusă, cu o expectorație minimă mucoasă. Exacerbările mucopurulente cu ocazia infecțiilor nu apar frecvent. Tipul constituțional este astenic, cu pierdere ponderală evidentă, rezultând din energia cheltuită în exces din aportul caloric. Pacientul este „slăbit“, cu folosirea evidentă a mușchiilor respiratori accesori pentru ridicarea sternului pe o direcție anterosuperioară, la fiecare inspirație. Pacientul este suferind, folosește mușchii accesori, care îi servesc să își ridice sternul în direcție anterosuperioară cu fiecare inspirație. Pacientul este tahipneic, cu un expir relativ prelungit, cu buzele protuzionate, sau cu un expir ce începe cu un murmur. În poziție șezândă, acești pacienți au tendința să se aplece spre înainte, întinzându-și membrele superioare pentru a se sprijini. Venele gâtului pot fi destinse în timpul expirației și colabează brusc în inspirație. Spațiile intercostale inferioare se micșorează la fiecare inspirație, iar la palparea peretelui toracic lateral, în zona inferioară, se percepe mișcarea spre înăuntru. La percuție există hipersonoritate, iar la auscultație, murmurul vezicular este diminuat, cu prezența de raluri fine, de tonalitate înaltă către sfârșitul expirului. Șocul apexian, dacă este perceptibil, se observă numai în regiunea xifoidiană sau subxifoidiană, iar matitatea cardiacă este absentă sau mult redusă. La palpare, frecvent se percepe impusul ventriculului drept înainte și în jos în regiunea subxifoidiană, iar galopul presistolic accentuat în timpul inspirului este frecvent auzit.

Po_2 arterială este de obicei în jur de 70 mmHg, iar Pco_2 scăzută spre normală. Din cauza creșterii susținute a debitului ventilator și a menținerii unei Po_2 arteriale suficiente pentru o saturare a hemoglobinei, acești pacienți poartă numele de „pink puffers“. Efortul ventilator crescut asigură probabil o oxigenare în limite normale, fără hipercapnie, totuși acest travaliu crescut, cu mărirea concomitentă a ventilației, contribuie cu siguranță la severitatea dispneei.

CPT și VR sunt invariabil mărite, capacitatea vitală este scăzută, dar debitele expiratorii maximale sunt diminuate. Proprietățile reculului elastic ale plămânului sunt afectate sever și, în relație directă cu această afectare, capacitatea plămânului de a transfera CO este scăzută.

Tabelul 258-1

Boală pulmonară cronică obstructivă. Caracteristicile celor două tipuri

	Predominanță emfizem	Predominanță bronșită
Vârsta la diagnostic (ani)	60 ±	50 ±
Dispnee	Severă	Ușoară
Tuse	După debutul dispneei	Înainte de debutul dispneei
Spută	Redusă, mucoidă	Abundentă, purulentă
Episoade de insuficiență respiratorie	De obicei în stadiul terminal	Repetate
Infecții bronșice	Mai puțin frecvente	Mai frecvente
Radiografie toracică	Hiperinflație, bule, cord mic	Accentuarea aspectului bronhovascular la baze, cord mărit
Pa_{CO2} cronic, mmHg	35-40	50-60
Pa_{O2} cronic, mmHg	65-75	45-60
Hematocrit %	35-45	50-55
Hipertensiune pulmonară:		
Repaus	Fără → ușoară	Moderată către severă
Efort	Moderată	Agravată
Cord pulmonar	Rar, exceptând faza terminală	Comun
Recul elastic	Scădere severă	Normal
Rezistență	Normală spre creștere ușoară	Mare
Capacitate de difuziune	Scăzută	Normal spre scădere ușoară

La examinarea radiologică, diafragmele sunt coborâte și aplatizate, desenul bronhoalveolar nu se extinde în periferia plămânului, iar silueta cardiacă este alungită și îngustată. Aceste trăsături, în asociere cu hipertransparența retrosternală pe radiografiile de profil, sunt interpretate ca hiperinflație, care se corelează bine cu creșterea CPT și pierderea reculului elastic. Atenuarea periferică a desenului bronhovascular și creșterea transparenței retrosternale se corelează cel mai bine cu evidențierea post mortem a emfizemului sever și extensiv, predominant de tip panacinar. Tomografia computerizată (TC) s-a dovedit că localizează și cuantifică emfizemul. Totuși, de cele mai multe ori, determinarea localizării unor asemenea regiuni are o valoare practică limitată, iar determinările cantitative date de proprietățile elastice și de transferul monoxidului de carbon sunt la fel de bune. Ca atare, TC nu se practică de rutină în acest scop.

Pacientul la care predomină emfizemul este mai puțin susceptibil de a face recurențe mucopurulente decât pacientul cu predominanța bronșitei, dar episoadele infecțioase duc frecvent la insuficiență respiratorie severă și moarte. Cu alte cuvinte, insuficiența cardiacă dreaptă și insuficiența respiratorie hipercapnică sunt de obicei evenimentele terminale la acei pacienți cu predominanța emfizemului. În absența acestor recurențe, evoluția clinică este caracterizată prin dispnee severă și progresivă, pentru care mijloacele terapeutice sunt limitate. Rolul medicului este să caute și să trateze orice factor posibil reversibil și să ajute pacientul pentru evitarea agenților poluanți și infecțiilor.

Predominanța bronșică Pacientul cu predominanță bronșitei este de obicei un fumător înveterat și are un trecut cu tuse cronică și spută de mai mulți ani. Inițial, tusea este prezentă numai în lunile de iarnă, iar pacientul solicită îngrijire medicală, dacă o face, numai în timpul episoadelor celor mai severe de recurență mucopurulentă. Cu timpul, tusea devine permanentă, prezentă tot anul, iar recăderile mucopurulente cresc în frecvență, durată și severitate. După apariția dispneei de efort, pacientul caută de obicei ajutorul medicului și va fi găsit cu un grad sever de obstrucție. Uneori, acest pacient solicită îngrijiri medicale numai după apariția edemelor periferice secundare insuficienței cardiace drepte. Mai rar, primul contact medical se face de către membrii de familie, care aduc medicului un pacient intens cianotic, edematos, stuporos, cu insuficiență respiratorie acută.

Pacientul cu predominanța bronșitei este de obicei supraponderal și cianotic. În repaus, are de obicei o stare generală bună, cu frecvență respiratorie normală sau ușor crescută și aparent nu folosește mușchii accesori la respirație. Percuția toracelui arată o hipersonoritate, iar la auscultație se pot auzi cu ușurință raluri umede și wheezing, care își schimbă localizarea și intensitatea după o tuse puternică și productivă. Poate exista un contur proeminent de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului, care indică hipertrofia ventriculului drept. În prezența insuficienței ventriculare drepte, apare un galop diastolic și, ocazional, un suflu holosistolic; ambele se accentuează cu inspirația. Ultima situație indică regurgitarea tricuspidiană funcțională, care se însoțește la rândul ei cu turgescența venelor jugulare, cu unde *v* ample și unde *y* brusc descendente. Odată cu insuficiența de ventricul drept, cianoza se accentuează și edemele periferice cresc. Degetele hipocratice nu sunt obișnuite.

Cu sau fără insuficiență ventriculară dreaptă, debitul ventilator este doar puțin crescut, din cauza diminuării globale a ventilației, care modulează gradul de dispnee. Totuși, imposibilitatea de a crește debitul ventilator în situația dată de reducerea marcată a ventilației și debitului sanguin, duce la alterarea severă a gazelor arteriale, cu valori ale P_{CO_2} cronic crescute între 40 și 50 mmHg. P_{O_2} scăzută produce desaturarea hemoglobinei, contribuind la stimularea eritropoiezei și la dezvoltarea vasoconstricției pulmonare hipoxice. Desaturarea și eritrocitoza se combină pentru producerea cianozei, iar vasoconstricția pulmonară hipoxică accentuează insuficiența cardiacă dreaptă. Din cauza prezenței cianozei și a edemelor secundare insuficienței cardiace, acești pacienți au căpătat denumirea de „blue bloaters". S-a afirmat, pe baza anumitor date, că la blue bloaters are loc un fenomen fiziopatologic care constă în repetarea unor episoade nocturne de creștere a desaturării în oxigen, în asociere cu episoade de apnee în somn sau perioade de accentuare a hipoventilației. Aceste fenomene ventilatorii care au loc în timpul somnului cresc severitatea hipertensiunii pulmonare și a eritrocitozei secundare.

CPT este de obicei normală și există o creștere moderată a VR. Capacitatea vitală este moderat diminuată, iar debitele maximale respiratorii sunt invariabil mici. Proprietățile elastice ale plămânului sunt normale sau numai puțin afectate, iar capacitatea acestuia de a transfera monoxidul de carbon este fie normală, fie ușor scăzută.

Nu există trăsături radiologice definitorii pentru bronșita cronică. Cele două aspecte mai frecvent întâlnite sunt îngroșarea pereților bronhiilor, manifestată prin umbre tubulare sau „în șină de tren" și accentuarea generalizată a desenului bronhovascular. În prezența hipertensiunii pulmonare cronice, segmentele trunchiului arterei pulmonare se lărgesc și silueta cardiacă se poate mări, datorită dilatării cavităților atriale și ventriculare drepte.

În ciuda tratamentului bine stabilit (vezi mai jos), pacientul cu predominanța bronșitei poate avea multe episoade de insuficiență respiratorie, din care revenirea se face cu tratamentul adecvat (vezi în continuare). Capacitatea acestor pacienți de a se recupera din aceste episoade este în contrast cu evoluția frecvent fatală a acestor episoade la pacienții cu predominanța emfizemului. În ultimă instanță, postmortem, plămânii pot avea modificări bronșitice severe la nivelul atât al căilor respiratorii mari, cât și al căilor mici și numai într-o măsură mai mică modificări emfizematoase, în special de tip centroacinar.

Cele două sindroame descrise anterior, predominanța emfizemului și predominanța bronșitei, sunt considerate cei doi poli ai unui larg spectru de caracteristici clinice. Cei mai mulți pacienți vor avea anumite caracteristici de la fiecare sindrom. Recunoașterea și înțelegerea bazelor fiziopatologice ajută la stabilirea unui plan de tratament pentru fiecare pacient.

TRATAMENT

Tratamentul corect al pacientului trebuie să țină cont de cunoașterea, cât se poate de exactă, a gradului obstrucției, severității invalidității și de reversibilitatea relativă a bolii pacientului. În funcție de gradul obstrucției căilor respiratorii, există șansa ca tratamentul să fie eficient. Deoarece emfizemul este un proces ireversibil, prevenirea progresiunii lui și evitarea agresiunilor acute constituie principalul mod de abordare. Anamneza, examenul fizic și radiografiile toracice trebuie completate cu testele funcționale pulmonare, care se efectuează într-o perioadă simptomatică, stabilă. În mod ideal, ar trebui investigate spirometria completă, volumele pulmonare, pletismografia, transferul monoxidului de carbon, gazele din sângele arterial și proprietățile elastice ale plămânului. Spirometria și volumele pulmonare ar trebui reevaluate după administrarea de bronhodilatatoare, în scopul evaluării gradului de reversibilitate a obstrucției acute a căilor respiratorii. Absența obținerii unui răspuns la un singur drog bronhodilatator, la un moment dat, nu exclude posibilitatea unui efect pozitiv în urma administrării prelungite a unuia sau mai multor agenți. În situația în care gradul dispneei la efort pare să fie disproporționat de mare față de gradul obstrucției, măsurarea gazelor sanguine, a debitului ventilator, a producției de CO_2 și a consumului de O_2 pe durata efortului

sunt utile pentru a stabili dacă alterarea funcției pulmonare este suficientă pentru a explica severitatea simptomelor. După evaluarea inițială, medicul își face o impresie asupra importanței instruirii pacientului, asupra măsurilor preventive și de recuperare terapeutice directe legate de boală.

Fumatul și factorii de mediu Oprirea fumatului este singurul mod sigur de a opri evoluția sindroamelor obstructive cronice ale căilor respiratorii și, deși această modificare în stilul de viață este cea mai eficientă în fazele inițiale ale bolii, poate încetini alterarea funcției pulmonare chiar și atunci când aceasta este sever compromisă.

Medicul trebuie întotdeauna să întrebe pacientul despre fumat, să-l sfătuiască să oprească fumatul, să-l ajute să stabilească o dată pentru aceasta și să-l urmărească îndeaproape pentru a-i susține eforturile. Oprirea fumatului determină reducerea susținută a ratei de declin a VEMS, care este mai accentuată și mai persistentă decât cea obținută numai cu terapie bronhodilatatoare. S-a demonstrat că terapia de înlocuire cu nicotină este un mod de a ajuta pacienții să oprească fumatul, producând creșteri medii ale ratei abstinenței de 10-15% față de programele de educație și comportament fără medicație. Rezultatele sunt mai bune cu plasturi de nicotină decât cu guma de mestecat și sunt foarte bune la pacienții cu dependență mare de nicotină. Totuși, rata de abstinență la oprirea fumatului la 6-12 luni se menține între 20-25% în cele mai multe rapoarte. Cele mai bune rezultate în oprirea fumatului s-au obținut cu pacienți foarte motivați, în clinici specializate.

În situațiile în care expunerile profesionale sau legate de mediu sunt creditate a avea un rol important, schimbarea meseriei sau mutarea locuinței sunt de preferat. Oportunitatea unui astfel de sfat trebuie cântărită cu atenție, deoarece impactul asupra pacientului și familiei sale poate fi important. O măsură simplă legată de mediu constă în eliminarea spray-urilor, precum deodorantele, fixativele de păr și insecticidele din interiorul locuinței. Fixativele de păr s-au dovedit că produc efecte asupra căilor respiratorii chiar și la indivizii normali. Alte măsuri profilactice includ vaccinarea anuală împotriva tulpinilor celor mai frecvente sau în curs de apariție ale virusurilor gripale. Pacientul trebuie să primească vaccinul polizaharidic pneumococic o singură dată în viață, datorită eficacității îndelungate a răspunsului imun. Totuși, în situația când s-a folosit vaccinul cu 14 tipuri de antigene capsulare, se recomandă revaccinarea cu vaccinul actual, 23-valent.

Infecțiile respiratorii Infecțiile nu pot fi total evitate, iar pacientul trebuie să fie conștient că orice creștere a caracterului purulent, a vâscozității sau volumului secrețiilor semnalează debutul unei infecții care trebuie tratată prompt. Cele mai frecvente bacterii patogene sunt *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae și Moraxella catarrhalis.* După cum s-a spus mai sus, rolul bacteriilor este discutabil, atâta timp cât prezența lor este pusă în evidență și în perioadele de relativă acalmie clinică. Totuși, se administrează timp de 7-10 zile un antibiotic cu acțiune împotriva organismelor secretante de beta-lactamaza. Mai practic este însă ca pacientul să aibă la domiciliu o rezervă de antibiotice pentru 7-10 zile, din care să înceapă tratamentul odată cu debutul simptomelor. În Marea Britanie se administrează în mod obișnuit tratament antibiotic continuu în timpul lunilor de iarnă, pentru împiedicarea apariției recăderilor mucopurulente. Deși există dovada că virusurile stau de obicei la originea recurențelor mucopurulente, studiile clinice au arătat că schemele antibiotice standard scad durata și severitatea episoadelor infecțioase, fără legătură cu pozitivarea culturilor bacteriene. Cele mai mari beneficii se obțin la pacienții cu mai mult de patru exacerbări purulente pe an. Examinarea microscopică și culturile din spută se indică în caz de frison, febră sau durere toracică sau când aspectul purulent al sputei nu se modifică la administrarea antibioticelor uzuale.

Exercițiile fizice și nutriția Programul de exerciții fizice, deși nu ameliorează sensibil funcția pulmonară, duce totuși la o creștere a toleranței la efort și la o stare generală mai bună. Ameliorarea este de obicei specifică tipului de exercițiu și ca atare medicii recomandă de preferință plimbările, față de folosirea unor aparate speciale, precum bicicletele staționare. Exercițiile care antrenează membrele superioare sunt prost tolerate; mușchii necesari mișcărilor respiratorii sunt implicați și pentru realizarea exercițiilor, și de aceea sunt solicitați de două ori mai mult. În prezența malnutriției (greutatea corporală mai mică de 85% din valoarea ideală), suplimentarea orală a dietei poate crește forța musculară, diminua oboseala și dispneea. Anamneza atentă asupra dietei și eliminarea altor cauze de greutate corporală scăzută și de pierdere ponderală trebuie să preceadă începerea suplimentării nutriției. Ca și în cazul programului de exerciții, nu apare o modificare directă și măsurabilă a funcției pulmonare în urma tratării malnutriției, dar apare o ameliorare subiectivă a stării generale și creșterea obiectivă a forței și a capacității de efort.

Medicamentele bronhodilatatoare Acestea sunt de mare folos la ameliorarea simptomelor, în special la pacienții la care efectul este prompt. Aceste droguri se împart în trei categorii: metilxantine, simpatomimetice cu importante proprietăți $beta_2$ adrenergic stimulante și anticolinergice. Sarea etilen diaminică a teofilinei (aminofilina), cea mai folosită metilxantină, se poate administra oral sau parenteral; pe lângă bronhodilatație, medicamentul stimulează respirația și are proprietăți cardiotonice și diuretice și poate crește contractilitatea diafragmului, în special în condiții de hipoxie sau oboseală musculară. Deși este un bronhodilatator ralativ slab, iar beneficiile mecanice nu sunt demonstrate pe deplin, se observă totuși o creștere a capacității de efort și o îmbunătățire a stării generale în urma administrării sale. Preparatele orale de teofilină au viteze diferite de eliberare și absorbție intestinală. Există o extremă variabilitate a vitezelor de absorbție, degradare și secreție de la un pacient la altul. La pacienții la care, în urma dozelor standard, apar fie fenomene de toxicitate, fie lipsa de răspuns, se măsoară concentrația în sânge a teofilinei. Măsurătorile făcute în momentul de maximă absorbție și chiar înaintea dozei următoare permit ajustarea dozei. Trebuie menținut un nivel sanguin între 10 și 15mg/l. Efectele secundare, precum insomnia și nervozitatea, apar destul de frecvent când nivelurile sunt în limitele terapeutice. Greața, vărsăturile, tahiaritmiile și convulsiile apar numai la niveluri sanguine de peste 20 mg/l. Administrarea parenterală de teofilină este rar indicată în sindroamele cronice obstructive, cu excepția episoadelor de insuficiență respiratorie, când administrarea nu se poate face oral.

Drogurile selective β_2 stimulante, precum albuterolul, terbutalina și metaproterenolul, pot fi administrate atât oral, cât și prin aerosoli, cu mai puține efecte cardiace adverse decât apar la izoproterenol. β_2 agoniștii administrați oral sau parenteral sunt eficienți, dar pot fi însoțiți de tremor și de efecte adverse cardiovasculare mai importante decât în administrare inhalatorie. Acestă ultimă variantă poate fi folosită mai convenabil cu ajutorul inhalatoarelor cu dozator, în două până la patru puffuri de patru-șase ori pe zi. Vasele colectoare sau spacer-ele pot îmbunătăți siguranța folosirii acestor agenți. Agenții anticolinergici, precum atropina, au fost evitați în trecut, din cauza tendinței de a usca secrețiile; totuși, bromura de ipratropium, un anticolinergic în inhalatoarele cu dozator, este un bronhodilatator eficient la pacienții cu bronșită cronică. Este considerat de mulți a fi un bronhodilatator de elecție la acești pacienți.

Corticosteroizii Folosirea glucocorticoizilor pe cale sistemică este bazată pe argumente științifice relativ puține,

rezultate din studii clinice. Deoarece acești agenți au efecte secundare legate de durata și de doza administrată, care pot fi de la neînsemnate la foarte grave, beneficiul, de cele mai multe ori subiectiv, trebuie susținut cu criterii clare, obiective. Este clar pentru medici, în general, că unii pacienți răspund bine, chiar foarte bine în urma acestei terapii, atât din punct de vedere subiectiv, cât și obiectiv. Problema reală este de a alege pacienții care beneficiază cel mai bine de acest tratament. Eozinofilia sputei, mai mult decât eozinofilia sanguină, poate în anumite situații să delimiteze acest subgrup. Totuși, atitudinea cea mai corectă constă în 1) folosirea acestor agenți numai după utilizarea fără succes a metodelor bronhodilatoare și de drenaj pulmonar; 2) începerea terapiei cu prednison – 30 mg o dată pe zi; 3) obiectivarea modificărilor prin spirometrie și evaluarea schimburilor gazoase, cu oprirea acestor agenți în lipsa ameliorării obiective; 4) descreșterea dozei până la doza minimă care menține o funcție pulmonară satisfăcătoare. Deși un beneficiu obiectiv a fost demonstrat la pacienții cu hiperreactivitate bronșică, rolul, oricare ar fi el, al glucocorticoizilor inhalatori la acești pacienți nu a fost stabilit în sindroamele cu obstrucție cronică, spre deosebire de pacienții astmatici.

Hipoxia și eritrocitoza Când hipoxia arterială este persistentă și severă (Pa_{O_2} de 55-60 mmHg), în asociere cu semne de cord pulmonar (vezi capitolul 238), eritrocitoză și semne de insuficiență cardiacă dreaptă, se indică oxigenoterapia de durată. Dacă Pa_{O_2} este constant mai mică de 55 mmHg, cu sau fără cord pulmonar, se suplimentează, de asemenea, aportul de oxigen. Datele disponibile indică faptul că suplimentarea oxigenului crește atât toleranța la efort, cât și funcțiile neuropsihice și ameliorează hipertensiunea pulmonară și fenomenele de insuficiență cardiacă dreaptă. La pacienții cu hipoxemie severă, necesitatea internării este mai mică și supraviețuirea este prelungită, datorită creșterii folosirii de oxigen. Deși oxigenoterapia pe termen lung s-a dovedit a crește performanță cerebrală, calitatea vieții și rezistența la efort, o prelungire a supraviețuirii nu a fost dovedită la pacienții cu hipoxemie mai puțin severă și fără cord pulmonar.

Deoarece la cei mai mulți pacienți cu obstrucție cronică a căilor respiratorii, în special la cei cu manifestări predominant bronșitice, se poate dovedi că valorile Pa_{O2} scad în timpul somnului, mai ales în faza de mișcări rapide ale globilor oculari, s-a sugerat oxigenoterapia și pe durata nopții. Date fiind motivul clar și rezultatele bune ale administrării nocturne de oxigen, s-au efectuat studii clinice pentru a pune în balanță administrarea nocturnă, respectiv continuă, de O_2 la pacienții cu hipoxie severă, studii care au arătat o mortalitate mai scăzută la cei care au primit O_2 în administrare continuă. Pacienții din ambele grupuri au prezentat beneficii neuropsihice și hemodinamice. Astfel, administrarea nocturnă de O_2 este mai bună decât nimic, dar oxigenoterapia continuă este mai bună decât oxigenoterapia nocturnă la acești pacienți sever afectați. Pacienții care nu necesită oxigenoterapie continuă pot avea nevoie de o suplimentare în cursul călătoriilor cu avionul.

Chiar și în condițiile moderne de presurizare, la altitudini de 2500 m, Pa_{O_2} poate scădea cu 25 mmHg față de cea înregistrată la nivelul mării. Deci, suplimentarea aportului de oxigen în timpul zborurilor prelungite este necesară la pacienții cu Pa_{O_2} în jur de 70 mmHg la nivelul mării.

Eritrocitoza secundară cu hematocrit peste 50% este înțeleasă cel mai simplu ca un mecanism care permite creșterea eliberării de oxigen în compensare pentru P_{O_2} arterială scăzută cronic; deci, ameliorarea oxigenării prin îmbunătățirea funcției pulmonare sau prin administrare de O_2 este modul cel mai fiziologic de a reduce eritrocitoza. Deoarece eritrocitoza duce la creșterea vâscozității sanguine, s-a admis că hipertensiunea pulmonară vasculară este agravată de prezența eritrocitozei. Deși nici un studiu nu a demonstrat în mod obiectiv ameliorarea hemodinamică a funcției pulmonare sau a schimburilor gazoase în condiții de repaus după flebotomie, în timpul exercițiului fizic, funcțiile ventilatorie și cardiovasculară se îmbunătățesc. Anumiți pacienți care acuză dureri de cap și o senzație de „tensiune intracraniană – cap-greu“, beneficiază subiectiv în urma flebotomiei periodice, când hematocritul depășește 55%. În sprijinul acestor ameliorări a stării generale se adaugă și observația că după flebotomie fluxul sanguin cerebral anterior scăzut crește, revenind la normal.

Alte măsuri *Drenajul bronhopulmonar* trebuie menținut la pacienții cu hipersecreție. Dacă tusea este ineficientă sau dacă accesele de tuse sunt obositoare, drenajul postural este o metodă adițională bună. Deși lichefierea secrețiilor prin administrarea orală de agenți expectoranți sau de agenți mucolitici via aerosoli este o idee atractivă, nu s-a putut dovedi prin studii bine concepute că ar fi mai eficiente decît menținerea hidratării organismului.

Aparatele de presiune intermitentă pozitivă pentru respirație au fost inițial concepute pentru uzul la domiciliu și motivele includ diminuarea travaliului respirator, drenajul bronhopulmonar și eliberarea eficientă de droguri bronhodilatatoare. Primul dintre motive s-a dovedit de fapt a nu avea o bază reală, iar scopul celorlalte două poate fi atins la fel de bine prin drenaj postural și folosirea unor generatoare de aerosoli mult mai simple. De fapt, inhalatoarele dozate, când sunt corect folosite, sunt la fel de eficiente ca orice sistem nebulizator. De aceea, folosirea aparatelor cu presiune intermitent pozitivă pentru respirat și a generatoarelor de aerosoli cu compresie la domiciliu nu se justifică.

În ciuda aplicării tuturor măsurilor amintite, anumiți pacienți rămân cu un grad avansat de invaliditate. Pentru acești pacienți, *transplantul pulmonar* poate reprezenta o refacere a stării funcționale anterioare (capitolul 267). Criteriile pentru transplantarea acestor pacienți s-au diversificat în diversele centre unde se practică această procedură. Directorii medicali ai programelor de transplant trebuie consultați dacă într-o anumită situație este posibil transplantul.

Bulectomia chirurgicală poate determina ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu bule emfizematoase mari, care sunt mărite de forța refractară exercitată de parenchinul normal. Beneficiul se vede doar la pacienții care au oprit fumatul, dar efectele pe termen lung nu au fost clar stabilite. Toracoscopia cu bulectomie prin laser a fost recent descrisă. Un profil favorabil risc:beneficiu al acestui procedeu rămâne să fie stabilit. Reducerea chirurgicală a volumului pulmonar a fost reintrodusă recent, în scopul creșterii elasticității prin disecția mai multor regiuni ale plămânului hiperdestins la pacienții cu emfizem difuz, neomogen. Procedura este experimentală și ar trebui aplicată numai în limitele unui trial clinic bine definit.

Există două atitudini terapeutice înaintea transplantului pulmonar propriu-zis, propuse în mod repetat de mai mulți cercetători și care sunt încă subiect de controversă. Nu se poate nega că anumite argumente există; natura îndoielnică a intervențiilor și absența trialurilor controlate exclud larga lor acceptare. Acestea sunt: (1) rezecția bilaterală a corpului carotidian și (2) folosirea periodică a ventilației cu presiune negativă. Motivul inițial al rezecției bilaterale a corpului carotidian constă în eliminarea dispneei, prin scăderea adaptabilității ventilației la hipoxemie și hipercapnie, care aduce un plus de risc. Mai multe studii au demonstrat o creștere a mecanicii pulmonare și a toleranței la efort după această intervenție. Folosirea ventilației cu presiune negativă pentru perioade de până la 8h/zi, 2 zile consecutiv, s-a dovedit că ameliorează schimburile gazoase, forța musculară și adaptabilitatea ventilației pe o perioadă de mai multe zile. Ventilația cu presiune negativă este mai eficientă la pacienții cu

hipercapnie și când sunt luate măsuri pentru a dovedi că suportul mecanic ajută la relaxarea reală a mușchilor respiratori. Pacienții care nu își pot sincroniza fluxul în căile aeriene superioare cu ventilația cu presiune negativă prezintă apnee obstructivă în somn, ca o complicație a acestei forme de tratament.

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ LA PACIENȚII CU BRONȘITĂ, EMFIZEM ȘI OBSTRUCȚIE DE CĂI AERIENE

DIAGNOSTIC Deși poate fi presupus pe baze exclusiv clinice, diagnosticul exact de insuficiență respiratorie acută în obstrucția cronică a căilor respiratorii se face prin măsurarea gazelor din sângele arterial (Pa_{O_2} și Pa_{CO_2}) și a pH-ului, care trebuie interpretate în funcție de starea cronică a pacientului. Deoarece cei mai mulți pacienți au valori cronic scăzute ale Pa_{O_2} și crescute ale Pa_{CO_2}, diagnosticul se face prin cuantificarea variației acestor parametri față de starea obișnuită a pacientului respectiv. În ceea ce privește oxigenarea, scăderea acută a Pa_{O_2} de la 70 mmHg la 60 mmHg este un indicator al insuficienței respiratorii acute, la fel ca în scăderea acută de la o valoare cronică de 50mmHg la 40mmHg. Deci, scăderea Pa_{O_2} cu cel puțin 10-15 mmHg indică insuficiența acută respiratorie.

Deoarece compensarea renală a hipercapniei cronice duce la ajustarea valorilor pH-ului până la limitele normale, creșterea acută a Pa_{CO_2} se poate exprima prin valoarea pH-ului, dacă nu există concomitent acidoză metabolică. Ca o măsură practică, orice grad de hipercapnie care asociază un pH mai mic de 7,30 se consideră insuficiență respiratorie acută.

FACTORI PRECIPITANȚI Creșterea volumului, vâscozității și/sau a purulenței secrețiilor, probabil datorită infecției arborelui traheobronșic, precede de cele mai multe ori insuficiența respiratorie acută în bolile obstructive pulmonare cronice. Creșterea obstrucției căilor respiratorii, cu inflamarea acestora, însoțită de secreții, pe fondul unei respirații insuficiente, duce la creșterea gradului de hipoxie și la retenția de CO_2. Agitația, insomnia și agravarea dispneei către insuficiența respiratorie sunt uneori tratate din greșeală cu sedative sau narcotice, care la rândul lor pot grăbi insuficiența respiratorie francă. De fapt, drogurile cu acțiune deprimantă care reduc eficiența respiratorie trebuie evitate la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă severă. Episoadele de poluare intensă a atmosferei pot conduce la insuficiență respiratorie, iar medicii care au în îngrijire pacienți cu bronșită severă și emfizem trebuie să fie avizați de apariția unor astfel de situații.

Pneumonia, tromboembolismul, insuficiența ventriculară stângă și pneumotoraxul pot uneori precipita insuficiența respiratorie acută și sunt greu de descoperit, dacă nu sunt în mod special investigate. La toți pacienții cu insuficiență respiratorie, minimul de investigații cuprinde radiografia toracică, electrocardiograma și examinarea sputei, pe lângă măsurătorile gazelor sanguine.

Rx TRATAMENT

Tratamentul insuficienței respiratorii acute constă din două procese simultane: (1) menținerea unor niveluri acceptabile ale ventilației și oxigenării și (2) tratamentul infecției, aspirarea secrețiilor și înlăturarea factorului obstructiv.

Tratamentul hipoxiei Acești pacienți au nevoie de O_2 când sunt sever hipoxici, iar când teama de depresie respiratorie, dată de înlăturarea stimulului hipoxic, este reală, trebuie totuși folosit O_2, în cea mai mică concentrație posibilă, pentru menținerea Pa_{O_2} la 45-50 mmHg, în timp ce Pa_{CO_2}, pH-ul și starea clinică sunt monitorizate îndeaproape. Se recomandă ca la început creșterea de Fl_{O_2} să fie mică, de 0,24, lucru ce se poate obține cu ajutorul unei sonde nazale cu 1-2 l O_2/min, sau mai precis cu masca Venturi 0,24. Aceste măști, bazate pe principiul lui Bernoulli, asigură o concentrație fixă de O_2, indiferent de debitul acestuia, antrenând aerul direct proporțional cu debitul de oxigen. Există măști cu debit înalt (O_2 + aer din mediul înconjurător), fiecare construită special pentru un anume Fl_{O_2} (0,24; 0,28; 0,35; 0,40). Chiar și creșterile nesemnificative ale Pa_{O_2}, când încep de la valori foarte scăzute, duc la creșterea conținutului de O_2 al sângelui din cauza formei curbei de saturație oxigen-hemoglobină peste acest domeniu (capitolul 106).

Odată cu creșterea oxigenării la anumiți pacienți crește și Pa_{CO_2}. Explicația standard este că această creștere se datorează înlăturării stimulului hipoxic al ventilației, care conduce mai departe la hipoventilație. În timp ce acesta este cel mai important mecanism, date recente sugerează că în cursul oxigenoterapiei se modifică relația ventilație-perfuzie (capitolul 250). Acest fenomen are loc din cauza dispariției vasoconstricției arteriale pulmonare hipoxice în zonele inițial cele mai slab ventilate, fenomen care duce la scăderea perfuziei în zonele inițial mai puțin hipoxice și care are au o ventilație mai bună. Rezultatul este o creștere a ventilației ineficiente (Vd/Vt, capitolul 250), care va duce la o ventilație alveolară puțin eficientă. În oricare din situații, Fl_{O_2} trebuie crescut cât mai puțin posibil, până la atingerea Pa_{O_2} la o valoare în jur de 50 mmHg. Este de așteptat creșterea Pa_{CO_2}, care nu reprezintă un pericol dacă pacientul este treaz. Majoritatea pacienților pot fi tratați în acest mod conservativ cu rezultate excelente. Totuși, ocazional, creșterile mari ale Pa_{CO_2} care pot apărea pot duce la stupor și comă. Acest fenomen se explică prin vasodilatația cerebrală indusă de CO_2, cu creșterea presiunii intracraniene, cu dezvoltarea edemului papilar, combinat cu efectele hipercapniei și hipoxiei asupra funcției cerebrale. Pacienții cei mai expuși la riscul de retenție a CO_2 indusă de O_2 sunt cei cu Pa_{O_2} sub 50mmHg și concentrație de H^+ peste 55nM (pH~7,26). Trebuie subliniat totuși că în cazul apariției stuporului și a comei, întreruperea administrării de O_2 este cel mai nepotrivit mod de acțiune. Odată cu instalarea narcozei datorate CO_2, respirațiile sunt suficient de deprimate din cauza acestuia, deci pacientul nu va mai răspunde la alterarea rapidă a hipoxiei și pot apărea aritmiile fatale, convulsiile și chiar moartea.

INTUBAȚIA ENDOTRAHEALĂ ȘI VENTILAȚIA MECANICĂ Acestea devin necesare la pacienții care nu răspund la tratamentul conservator și care au hipercapnie, cu obnubilare evidentă. Înainte de a trece la ventilația mecanică, dorințele și speranțele pacientului trebuie cercetate pe cât permit împrejurările. Când există o nesiguranță, se efectuează totuși intubația. Ventilația poate fi întreruptă dacă mai târziu se dovedește a fi inutilă sau contrară dorințelor pacientului.

Ventilația neinvazivă poate fi încercată ca o alternativă la intubația endotraheală. În absența anxietății, a cooperării proaste, a disfagiei, hipoxemiei severe, instabilității hemodinamice sau a unei suferințe abdominale acute, majoritatea pacienților cu obstrucție cronică a căilor respiratorii și insuficiență respiratorie acută pot fi tratați cu succes prin presiune continuă pozitivă sau ventilație, cu controlul volumului aplicat prin mască de O_2.

La orice pacient intubat, ventilatorul trebuie reglat să producă o concentrație a gazelor sanguine pentru susținerea vieții, pentru a evita hiperinflația și barotrauma. Volumul curent și ratele respiratorii trebuie menținute la valori cât mai mici și un grad moderat de hipercapnie poate fi tolerat. Odată cu instituirea ventilației mecanice, volumul curent și frecvența trebuie alese pentru a asigura o scădere treptată a $Paco_2$, numai până la nivelul obișnuit (ridicat) cronic al pacientului și nu până la valorile normale sau chiar sub acestea. Deoarece acești pacienți au mecanisme compensatorii renale pentru hipercapnia lor cronică, valorile $Paco_2$, apropiate sau mai

mici decât cele normale duc la o alcaloză semnificativă, care poate duce la tahiaritmii severe și convulsii generalizate.

Controlul infecțiilor, al bronhoconstricției și al secrețiilor Așa după cum s-a spus anterior, menținerea oxigenării și a ventilației duce la câștigarea de timp pentru a începe îndepărtarea secrețiilor, bronhodilatația și instituirea tratamentului antiinfecțios. Îndepărtarea secrețiilor se face forțând pacientul să tușească sau cu ajutorul sondelor de aspirație avansate de-a lungul traheei, care pe lângă aspirarea secrețiilor stimulează și tusea, care aduce o nouă cantitate de secreții la nivelul vârfului sondei. Avantajul, dacă este vreunul, al folosirii agenților mucolitici în această situație trebuie demonstrat. Totuși, agenții bronhodilatatori beta$_2$ - adrenergici s-a dovedit că pot crește viteza de transport a particulelor pe suprafața mucociliară; și astfel, pe lângă bronhodilatație, acești agenți cresc clearance-ul secrețiilor din căile respiratorii. Drenajul postural și percuția toracelui sunt alte metode adiționale folosite când secrețiile sunt voluminoase, în scopul creșterii clearance-ului traheobronșic, volumului sputei peste cel produs prin tuse și pentru reducerea bronhoconstricției.

Bronhodilatarea cu agoniștii β_2-adrenergici și/sau cu anticolinergice pe cale inhalatorie a căpătat un rol însemnat în tratamentul insuficienței respiratorii acute din obstrucția cronică a căilor respiratorii. Utilitatea adăugării teofilinei pe cale orală sau intravenoasă este controversată, dar în asociere cu bronhodilatatorii teofilina poate crește clerance-ul bronhopulmonar și poate ajuta la inducerea diurezei și la echilibrarea hemodinamică în caz de cord pulmonar cu insuficiență cardiacă. În afara unei pneumonii certe, folosirea antibioticelor este mai controversată la instalarea insuficienței respiratorii acute decât în recurențele infecțioase, dar fără insuficiențe acute. Totuși, trebuie adăugate antibioticele cu spectru larg atunci când germenii nu sunt cunoscuți sau izolați, sau eritromicina, dacă se suspicionează *Legionella* sau micoplasmele.

Tratamentul complicațiilor Complicațiile apărute în cursul tratamentului insuficienței respiratorii acute sunt aritmiile cardiace (cel mai frecvent tahicardiile supraventriculare multifocale), insuficiența de ventricul stâng, embolia pulmonară, hemoragia gastrointestinală prin ulcer de stres. *Aritmiile cardiace* date de scăderea rapidă a oxigenării sau de creșterea pH-ului prin hiperventilație pot fi evitate. Totuși, odată cu administrarea mai multor medicamente cu proprietăți cardiotonice se pune întrebarea dacă aritmiile nu cumva sunt corelate cu acestea. Menținerea nivelului teofilinei sanguine între 10 și 15mg/l și folosirea β agoniștilor selectivi, precum terbulatina sau albuterolul inhalator, pot minimaliza aceste efecte.

Insuficiența de ventricul stâng, de obicei atribuită aterosclerozei coronariene, cu infarct miocardic, hipertensiunii arteriale sistemice sau valvulopatiei aortice, este mai greu de apreciat în prezența cordului pulmonar. Din fericire, îmbunătățirea funcției pulmonare și oxigenarea produc cel mai frecvent regresia hipertensiunii pulmonare și a insuficienței ventriculului drept (capitolul 238) și induc brusc diureza. Dacă semnele de insuficiență congestivă persistă sau se agravează după oxigenoterapie, continuarea tratamentului are în vedere insuficiența ventriculară stângă; evaluarea acestor pacienți se face prin ecocardiografie sau radioventriculografie, deoarece elementele obișnuite clinice și radiografice sunt obscure la acești pacienți. Numai în prezența unui schimb gazos adecvat și numai dacă există dovada fermă sau suspiciunea clinică puternică de insuficiență de ventricul stâng, se poate folosi digitala. Agenții diuretici trebuie de asemenea păstrați pentru insuficiența de ventricul stâng. Aceștia produc invariabil alcaloză metabolică hipokalemică, hipocloremică, care duce la deprimarea travaliului ventilator și la trecerea către asistare mecanică a ventilației.

Embolia pulmonară se presupune a fi frecventă în situația insuficienței respiratorii acute și este foarte greu de detectat, iar semnele de cord pulmonar variază în raport cu gradul disfuncției pulmonare. Deși studiile ventilației - perfuziei cu probabilitate mică și intermediară sunt frecvente și nu sunt utile diagnosticului, studiile cu probabilitate mare sunt incerte în cazurile cu obstrucție cronică a fluxului aerian. În această situație, poate fi de ajutor evaluarea neinvazivă a membrelor inferioare. Profilaxia cu doze mici de heparină trebuie folosită pentru a preveni embolia pulmonară.

Hemoragia gastrointestinală la pacienții cu obstrucție cronică a căilor aeriene și insuficiență respiratorie acută poate fi, în mod particular, severă. Considerarea acestei complicații crește capacitatea de a o detecta și de a o trata repede. Antiacidele, agenții protectori, precum sucralfatul și/sau blocanții H_2, au fost folosiți pentru scăderea frecvenței acestei complicații.

Întreruperea ventilației mecanice La pacienții care au necesitat suport ventilator, procesul îndepărtării suportului mecanic este empiric. Oprirea ventilației mecanice nu se încearcă până când pacientul nu este conștient, iar schimburile gazoase și travaliul respirator nu se îmbunătățesc. Date precum raportul dintre frecvența respiratorie și volumul curent mai mic de 105, presiunea maximală inspiratorie orală mai mare de 20 cm H_2O, capacitatea vitală mai mare de 10 ml/kg corp și volumul curent spontan mai mare de 5 ml/kg corp sunt mulțumitoare. Totuși, acești indici au o acuratețe de numai 70-80% și mulți pacienți pot fi separați de ventilator, chiar cu parametrii inferiori celor descriși anterior.

Imposibilitatea de a menține schimbul gazos după îndepărtarea suportului ventilator mecanic se poate explica adeseori. În primul rând se situează administrarea continuă sau persistența drogurilor sedative sau tranchilizantelor prescrise anterior pentru agitație. Acestea trebuie întrerupte, așteptându-se un interval necesar metabolizării lor. În al doilea rând, există posibilitatea ca sonda endotraheală să fie mică și să imprime o rezistență suplimentară. În acest caz, trebuie înlocuită cu o sondă mai mare. În al treilea rând se află agravarea obstrucției căilor respiratorii și creșterea cantității de secreții; continuarea administrării bronhodilatatoarelor și aspirarea căilor respiratorii elimină acest efect. În al patrulea rând este alcaloza metabolică, cu sau fără terapie diuretică, care se tratează cu clorură de potasiu. În al cincilea rând este menținerea pe durata asistării ventilatorii a unor Pa_{O_2} și Pa_{CO_2} prea mari, respectiv prea scăzute. Aceasta poate fi evitată prin folosirea FI_{O_2} suficient pentru a menține Pa_{O_2} în jurul valorii de 60 mmHg și prin folosirea unei ventilații asistate cu volume curente suficient de mici pentru a păstra Pa_{CO_2} la nivelul propus (și anume acela care asigură un pH normal sau ușor scăzut), înainte de întreruperea ventilației mecanice. În al șaselea rând sunt nutriția deficitară, hipokalemia, hipofosfatemia sau afecțiunile neuromusculare care împiedică bolnavul de a face o respirație eficientă sau care duc la oboseala mușchilor respiratorii. Nutriția este desigur o problemă de durată, care trebuie anticipată, în timp ce hipokalemia se tratează simultan cu alcaloza metabolică. Hipofosfatemia este îndepărtată prin administrare parenterală de fosfați sau prin administrare enterală de lapte smântânit. Fatigabilitatea musculară, în special a diafragmei, captează din ce în ce mai mult atenția. Din punct de vedere practic, mișcarea paradoxală (spre interior) a abdomenului superior în timpul inspirației este un element clinic cheie. Datele experimentale sugerează că nivelurile terapeutice de aminofilină sau beta$_2$ agoniști, precum fenoterolul, remit semnele de fatigabilitate, dar rolul stimulentelor respiratorii continuă să fie subiect de dezbatere, iar datele sunt neconcludente. La pacienții cu alterare importantă a funcției ventilatorii și care recuperează, stimulentele pot fi administrate cu prudență. Când există alcaloză metabolică severă, se încearcă acetazolamida, ca stimulent pe durata înlocuirii saline (NaCl). Medroxyprogesteronul, un stimulent

central sau almitrina, un stimulator al chemoreceptorilor periferici, par să fie lipsite de efecte secundare și în anumite circumstanțe chiar eficiente. Hipotiroidismul este o afecțiune metabolică cu consecințe neuromusculare și este greu de diagnosticat în această situație clinică. Deci, orice proces îndelungat (trenant) de desprindere de pe ventilator trebuie să ducă la evaluarea funcției tiroidiene.

PROGNOSTIC

Ca regulă generală, datele culese pe populații largi arată o scădere lentă, dar continuă, a funcției ventilatorii la pacienții cu obstrucție cronică a căilor respiratorii. Deși lentă, alterarea funcției ventilatorii în timp depășește procesul normal legat numai de vârstă. În general, probabilitatea apariției episoadelor de insuficiență respiratorie crește când VEMS scade sub 25% din valoarea normală prezisă. Deși mortalitatea intraspitalicească în ultimii 20 ani este în jur de 10% pentru un singur episod și supraviețuirea la 5 ani după episodul inițial de insuficiența respiratorie este de 15 până la 20%, sindromul clinic este deosebit de important pentru determinarea prognosticului atât pe termen lung, cât și pe termen scurt. Presiunea arterială pulmonară este un determinant important al prognosticului la pacienții cu obstrucție cronică de căi respiratorii. Așa cum s-a spus mai sus, pacienții cu predominanța emfizemului au un prognostic mai prost după debutul insuficienței respiratorii decât cei cu predominanța bronșitei. În fiecare dintre cele două cazuri, oxigenoterapia de durată la cei cu hipoxemie severă duce la prelungirea vieții și la creșterea calității acesteia.

VARIANTE DE EMFIZEM ȘI BOALĂ OBSTRUCTIVĂ DE CĂI RESPIRATORII

Pe lângă formele centroacinară și panacinară, descrise mai sus, au mai fost descrise și alte modele structurale, mai puțin importante din punct de vedere funcțional. De obicei, există o supradistensie și o distrucție a septurilor alveolare în regiunile pulmonare care înconjoară țesutul cicatriceal (emfizemul cicatriceal sau paracicatriceal) sau de-a lungul marginilor unui acin (emfizemul paraseptal). Ultima dintre cele două forme, când apare la nivelul suprafeței pleurei viscerale, poate predispune la episoade de pneumotorax spontan (capitolul 262). Copiii fac rareori pneumotorax „cu supapă“ într-o bronhie lobară, care duce la distensie rapidă, amenințătoare de viață (emfizemul congenital lobar).

Emfizemul unilateral poate fi un element descoperit întâmplător la examenul radiologic (sindroamele Macleod sau Swyer-James). Deoarece în această situație căile respiratorii sunt normale ca număr și structură, dar alveolele sunt reduse ca număr, această formă de emfizem unilateral a fost atribuită bolilor apărute până la vârsta de 8 ani, când alveolele sunt normal crescute numeric. În aceste situații, supradistensia și distrucțiile septului alveolar nu sunt prezente, deci nu este valabilă definiția emfizemului. Mai frecvent, artera pulmonară de partea afectată este hipoplazică. Deși de obicei este un element găsit accidental, plămânul afectat poate fi supus unor infecții repetate, deci excizia chirurgicală poate fi indicată.

EMFIZEMUL BULOS Spațiile aeriene confluente, cu diametrul mai mare de 1 cm, rar sunt congenitale, dar cele mai multe se asociază cu emfizemul generalizat sau cu procese fibroase progresive. Creșterea gradată a diametrului acestor spații aeriene (sau bule) rezultă din tracțiunea exercitată de zone cu proprietăți elastice mai bune, acestea pierzând din volum pe măsură ce bulele de emfizem cresc. În gradele avansate de invaliditate, bulele ating dimensiuni mari și atunci când fie examinarea aerului din lobul respectiv, fie evaluarea ventilației și perfuziei arată o funcție pulmonară restantă satisfăcătoare în regiunile fără bule, excizia chirurgicală a bulei poate duce la o îmbunătățire funcțională. De obicei, beneficiul este tranzitor, din cauza apariției și extinderii unei alte bule de emfizem după momentul operator.

SINDROAME OBSTRUCTIVE DIFUZE DIVERSE *Bronșiolita obliterantă* reprezintă obstrucția extinsă de origine inflamatorie și fibrotică a căilor respiratorii mici. S-a crezut inițial că acest sindrom se limitează la acele persoane care au suferit infecții virale severe în copilărie, în special cu virusul paragripal. Totuși, mai recent, acest sindrom a mai fost descris la adulții cu artrită reumatoidă. Răspunsul la tratamentul bronhodilatator este slab, așa cum rezultă din studiile histopatologice, iar insuficiența respiratorie fatală apare de obicei în interval de doi ani. Au existat rapoarte care sugerează o relație între terapia cu penicilamină și apariția bronșiolitei obliterante la pacienții cu artrită reumatoidă; totuși, este clar că acest sindrom poate apărea la pacienții care nu au primit vreodată penicilamină.

Un sindrom cu histopatologie similară a fost descris la transplantații medular cu transplant autolog. Deși cel mai frecvent pneumonita interstițială și fibroza sunt sechelare, s-a dovedit că anumiți pacienți dezvoltă un tablou de bronșiolită obliterantă. Se pare că apariția acestui proces se înregistrează cel mai frecvent în situația sindromului cronic grefă-contra-gazdă; totuși, este clar că obstrucția difuză a căilor respiratorii a apărut fără legătură cu acest sindrom la primitorii de transplant medular.

Fibroza chistică a adulților cu obstrucție cronică a căilor respiratorii este luată în discuție în altă parte (capitolul 257).

BIBLIOGRAFIE

ANTHONISEN NR et al: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1. The Lung Health Study. JAMA 272:1497, 1994

COOPER JD et al: Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 109:106, 1995

FERGUSON GT, CHERNIACK RM: Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 328:1017, 1993

JANSEN HM et al: Predisposing conditions to bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 151:2073, 1995

LEUENBERGER P et al: Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). Am J Respir Crit Care Med 150:1222, 1994

NINANE V et al: Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 148:1037, 1993

OSWALD-MAMMOSSER M et al: Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest 107:1193, 1995

RIES AL: Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 122:823, 1995

SHELHAMER JH et al: Airway inflammation. Ann Intern Med 123:288, 1995

ST JOHN RC et al: Chronic obstructive pulmonary disease: Less common causes. An algorithm for the primary care physician. J Gen Intern Med 8:564, 1993

VAZ FRAGOSO CA, MILLER MA: Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 147:S40, 1993

259

Herbert Y. Reynolds

BOLI PULMONARE INTERSTIȚIALE

Bolile interstițiale pulmonare (BPI) reprezintă un grup de afecțiuni în care sunt interesați pereții alveolari (septurile), țesutul perialveolar și structurile de susținere învecinate. BPI nu sunt maligne și nu sunt cauzate de agenți infecțioși cunoscuți. Deși boala poate avea și un debut acut, acesta este de obicei insidios, iar boala este de regulă cronică în evoluție. Leziunea

inițială este la nivelul suprafeței epiteliale, determinând un proces inflamator în spațiile aeriene și la nivelul pereților alveolari, ceea ce duce la o alveolită acută intraluminală și murală. Dacă boala este cronică și trenantă, procesul inflamator se extinde către regiunile adiacente ale interstițiului și vascularizației și produce în cele din urmă fibroză interstițială. Țesutul cicatriceal și alterarea arhitecturii țesutului pulmonar duc la înrăutățirea semnificativă a schimburilor gazoase și a funcției ventilatorii. Procesul inflamator mai poate interesa căile respiratorii și bronșiolita obliterantă asociată cu un proces pneumonic în curs de constituire este o manifestare a BPI.

Această categorie diversă de afecțiuni are multe caracteristici comune, incluzând similitudinile în ceea ce privește simptomatologia, aspectul comparabil al radiografiilor toracice, alterările severe ale funcției pulmonare și aspectul histologic tipic. Patologia pulmonară prezintă câteva trăsături generale, constând în asocierea de infiltrate inflamatorii alveolare și arii de fibroză/cicatriceale cu leziuni chistice, în fagure de miere, evidente în stadiile avansate, adesea numite *pneumonie interstițială comună*. Recent, reacțiile difuze, temporar uniforme, care apar o singură dată, au răsturnat clasificările obișnuite și sunt considerate ca pneumonie/fibroză interstițială nespecifică. Totuși, BPI au fost dificil de clasificat, deoarece aproximativ 150 de afecțiuni cunoscute asociază interesarea interstițiului pulmonar, fie în cadrul unei afectări primare, fie ca parte importantă într-un proces multiorganic, ca bolile vasculare de colagen. Radiografia toracică este mai puțin de ajutor pentru clasificare, deoarece poate avea același aspect în multe dintre afecțiunile pulmonare interstițiale, la fel ca și în alte boli pulmonare distincte de acestea; totuși, tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție (HRCT) a crescut acuratețea diagnosticului. Un mod util de a încerca realizarea unei clasificări constă în separarea BPI în două grupuri: cu cauză cunoscută și fără cauză cunoscută; fiecare dintre aceste grupuri poate fi împărțit în subgrupuri, în funcție de prezența sau absența histologică a granuloamelor în zonele interstițiale sau vasculare (tabelul 259-1). Pentru fiecare BPI poate să existe o fază acută, dar faza cronică există cu siguranță.

Printre BPI de cauză cunoscută, grupul cel mai mare cuprinde expunerile profesionale și la inhalații din mediul înconjurător; acestea includ bolile date de inhalarea pulberilor anorganice (Cap. 254), a celor organice și a diverselor gaze toxice nocive (capitolul 253). Și numărul BPI de cauză necunoscută este însă mare. Cele majore din această categorie sunt fibroza pulmonară idiopatică (idiophatic pulmonary fibrosis, FPI), sarcoidoza și BPI asociate cu bolile vasculare de colagen. BPI secundare expunerii la pulberi anorganice sunt de obicei diagnosticate în urma anamnezei profesionale.

Pentru celelalte (vezi tabelul 259-1) BPI difuze, diagnosticul se pune totuși cu dificultate, de obicei după interpretarea fragmentului de biopsie pe plămân deschis; cele mai multe boli din acest grup sunt rare. HRCT crește acuratețea diagnosticului, pe măsură ce corelația histologic-imagistică va evolua.

Deși agentul sau agenții declanșatori, sau circumstanțele de apariție ale diverselor tipuri de BPI pot fi variate, mulți chiar necunoscuți, răspunsul imunopatogenic al țesutului pulmonar este limitat, deci mecanismul leziunii inițiale, dezvoltarea alveolitei și încercările de reparație, care uneori duc la fibroză, nu variază foarte mult. Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este considerată prototipul BPI, deoarece este întâlnită relativ frecvent, iar cele mai multe din cercetările recente ale mecanismului inflamației și fibrozei pulmonare s-au concentrat asupra acestei boli.

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ (FPI)

Mulți pacienți cu tuse neproductivă, dispnee progresivă, cu radiografie toraco-pulmonară care prezintă opacități reticulare sau reticulo-nodulare în câmpurile pulmonare inferioare și teste funcționale respiratorii cu un pattern restrictiv (capitolul 250) vor fi diagnosticați cu FPI după completarea setului de investigații. Această situație mai este denumită *alveolită fibrozantă criptogenică*. Deși termenii *idiopatic* și *criptogenic* se referă la un agent etiologic care nu este cunoscut, acesta nu este un diagnostic aproximativ și nici de excludere, ci o entitate clinică bine definită.

IMUNOPATOGENEZĂ Mai multe componente din structura alveolară sunt afectate în FPI, inclusiv pereții alveolari tapetați cu celule epiteliale scuamoase de tip I și pneumocite de tip II și structura interstițială de rezistență, compusă din celule mezenchimale (în special fibroblaști, miofibroblaști, celule monocite – macrofage și limfocite), colagen și proteoglicani adezivi de diverse tipuri. Endoteliul capilar poate fi și el interesat. Boala nu se extinde la nivelul căilor respiratorii superioare, dar poate apărea bronșiolita bronșiolelor respiratorii, iar întotdeauna unitățile alveolare sunt interesate.

În mod normal, între alveole sau de-a lungul acestora există mai multe tipuri de celule imune, inclusiv macrofagele alveolare, macrofagele dendritice, limfocitele și celulele inflamatorii, precum leucocitele polimorfonucleare (PMN) și eozinofilele. Conținutul celular al lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA) normal are aproximativ 80% macrofage alveolare, 10% limfocite (din care 70% limfocite T), până la 5% limfocite B sau plasmocite, 1 până la 3% polimorfonucleare și 1% eozinofile.

Tabelul 259-1

Categoriile majore de boli inflamatorii pulmonare alveolare și interstițiale (BPI)

Cauze cunoscute	Cauze necunoscute
REACȚIA PULMONARĂ: ALVEOLITĂ, INFLAMAȚIE INTERSTIȚIALĂ ȘI FIBROZĂ	
Azbestoză	Fibroză pulmonară idiopatică
Fum, gaze	Boli vasculare de colagen
Medicamente (antibiotice) și agenți chimioterapeutici	Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică, scleroză sistemică, sindrom Sjögren, polimiozită-dermatomiozită
Radiații	Sindroame hemoragice pulmonare
Pneumonie de aspirație	Sindrom Goodpasture, hemosideroză pulmonară idiopatică
Sechele ale sindromului de detresă respiratorie a adultului	Proteinoză alveolară pulmonară
	Boli infiltrative limfocitare (pneumonita interstițială limfocitară asociată bolilor vasculare de colagen)
	Pneumoniile eozinofilice
	Limfangioleiomiomatoza
	Amiloidoză
	Boli ereditare
	Scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, sindromul Hermansky-Pudlak
	Boli gastrointestinale sau hepatice (boala Crohn, ciroza biliară primitivă, hepatita activă cronică, colita ulceroasă)
	Reacția de respingere grefă-contra-gazdă (transplantul medular)
REACȚIA PULMONARĂ: LA FEL CA MAI SUS, DAR CU GRANULOM	
Pneumonita de hipersensibilizare (pulberi organice)	Sarcoidoză
Pulberi anorganice: beriliu, siliciu	Granulomatoză cu celule Langerhans (granulomul eozinofilic)
	Vasculite granulomatoase
	Granulomatoza Wegener, granulomatoza alergică Churg-Strauss, granulomatoza limfomatoidă
	Granulomatoza bronhocentrică

În populația limfocitară, raportul CD 4 T helper față de CD 8 T supresor/citotoxic este în jur de 1,5.

În formele cele mai precoce, reversibile ale leziunilor alveolare apare „spărtura" celulelor alveolare de tip I și a celulelor endoteliale ale capilarelor adiacente, ceea ce duce la apariția edemului alveolar și interstițial și la formarea membranelor hialine intraalveolare. În faza cronică, permeabilitatea crescută alveolo-capilară și descuamarea celulelor intraalveolare (alveolită), inflamația peretelui și fibroza interstițială apar pe specimenele biopsice. Histologic, reacția poate fi distribuită disparat și se pot găsi variate stadii de evoluție. Prezența și severitatea bolii este neuniformă ca distribuție; modificări inflamatorii și fibrotice neuniforme pot fi găsite în plămânul afectat. Fibroza apare după organizarea unui exsudat inflamator în interiorul spațiilor aeriene, în care fibroblastele proliferează sub stratul epitelial și cresc producția de fibronectină și colagen. Cicatrizarea poate crea spații chistice.

Sunt descrise în figura 259-1 mecanismele imunopatogenice care interconectează țesutul intraalveolar (luminal) și pereții alveolari (septurile) cu spațiul interstițial și ariile vasculare capilare. Deși agentul sau stimulul declanșator este necunoscut, este foarte probabil ca un antigen să inițieze un răspuns mediat prin imunoglobuline. Aceasta se reflectă prin creșterea proporției subclaselor de IgG, și anume IgG1 și IgG3, creșterea numărului de celule producătoare de IgG și, probabil, și prin formarea de complexe imune. Continuă astfel speculațiile asupra etiologiei posibil virale în multe cazuri de FPI.

Procesul se reflectă, de asemenea, în compoziția celulelor și enzimelor din lichidul LBA și în componentele celulare prezente în țesutul de biopsie pulmonară. Markerul prezenței alveolitei este creșterea numărului de macrofage, de fapt fagocite activate capabile să producă multe citokine care afectează și alte celule pulmonare. Aceste citokine sau mediatori, produse de macrofage, pot acționa în două direcții. În primul rând, prin producția de chemokine, și anume leucotrienele B4, interleukina 8 (IL) și factorul de necroză tumorală α, celulele inflamatorii precum PMN și eozinofilele sunt atrase în alveole. Macrofagele pulmonare din FPI exprimă cantități crescute de ARNm pentru IL-8, care se corelează în mare cu procentul de PMN din lichidul de lavaj bronhoalveolar. În FPI apare frecvent un procent crescut de PMN (20% sau peste) și eozinofile (2 până la 4%) în celularitatea lichidului LBA; proteina cationică eozinofilică este crescută în LBA. De obicei, limfocitele nu sunt crescute decât dacă FPI apare în contextul unei boli vasculare de colagen. Enzimele precum colagenazele, sau radicalii oxidanți ai celulelor inflamatorii și histamina pot cauza o leziune locală sau pot altera permeabilitatea celulelor de tip I. În schimb, glutationul antioxidant este scăzut în lichidul LBA, ceea ce afectează în continuare neutralizarea antioxidanților.

În al doilea rând, macrofagele sunt capabile să secrete substanțe care stimulează celulele mezenchimale. Fibroblaștii, pentru a se replica în interstițiu și în pereții alveolari, trebuie să intre în faza G1 a ciclului celular, pentru a prolifera.

Mai mulți produși ai macrofagelor alveolare pot participa la aceste faze. Factorul B de creștere derivat din plachete (PDGF-B) este un factor chemotactic pentru celulele mezenchimale și un stimulator al trecerii fibroblastelor din faza de repaus în faza G1. Deși PDGF-B nu este produs de monocitele și macrofagele normale, macrofagele alveolare de la pacienții cu FPI produc acest factor în exces. Aceasta se corelează cu *c-sis*, o protooncogenă care codifică lanțul β al PDGF-B, și care este crescut în macrofagele din FPI. Interferonul γ intervine în mecanismul de activare al acestei gene. Acest mediator acționează ca un chemotactic și un factor de creștere pentru fibroblaști. În fazele tardive ale ciclului de replicare a fibroblaștilor, factorii de creștere insulin-like derivați din macrofagele alveolare, IGF-1 și IGFBP-3, pot accelera proliferarea. Factorul de creștere și transformare β, insulina și alte substanțe celulare sau metabolice sunt necesare în acest proces de reglare a creșterii. Peptidele colagenice pot fi eliberate local și peptidele procolagenului tip N-terminale au fost identificate în LBA. Proteina A din surfactant este redusă. Celulele musculare pot de asemenea să prolifereze. Dată fiind activitatea continuă a macrofagelor, fibroza devine din ce în ce mai întinsă și poate interesa și vasele. Obliterarea structurilor alveolare funcționale apare în urma formării țesutului cicatriceal, iar chisturile apar prin retracția căilor respiratorii terminale tributare unității alveolare.

TABLOU CLINIC **Istoric** În medie, pacienții au în jur de 55 de ani, deși limitele se întind din copilărie până la vârste înaintate. Au fost raportate câteva cazuri de agregare familială și este posibilă incriminarea unui factor genetic. Primele manifestări clinice de FPI sunt dispneea, intoleranța la efort și o tuse seacă, fără o cauză aparentă. Este esențială anamneza profesională amănunțită. De exemplu, expunerea ocazională la azbest cu mulți ani în urmă poate fi elementul cheie al etiologiei. Cauzele de boală pulmonară de hipersensi-

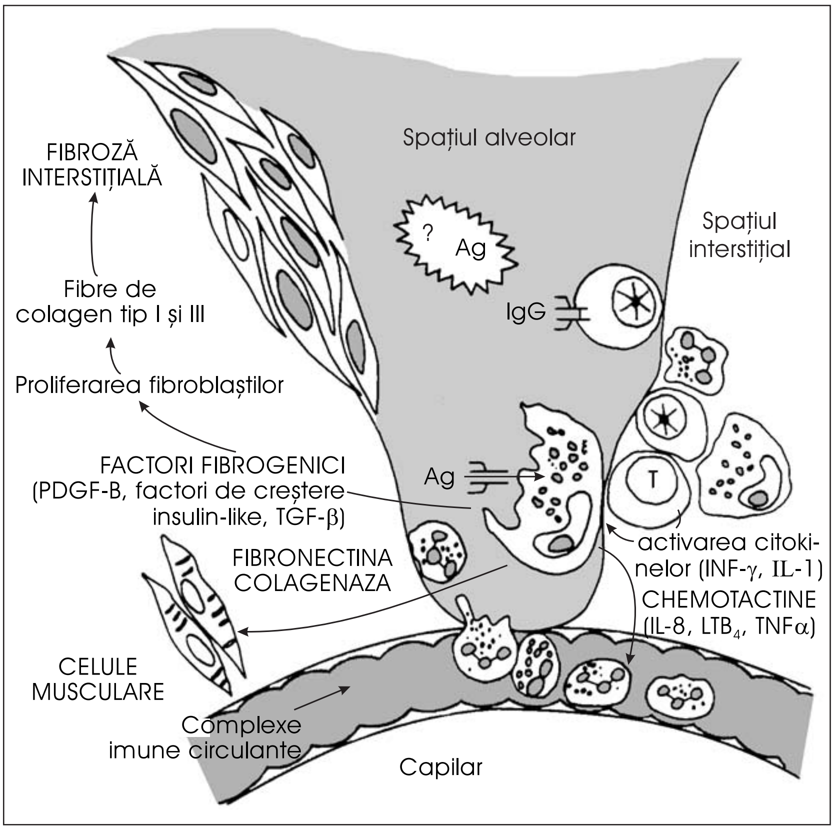


FIGURA 259-1 Mecanismele imunologice de la nivelul spațiului alveolar, al pereților alveolari și din interstițiu care duc la inflamație și eventual fibroză. Elementul central este macrofagul alveolar activat posibil de către un complex imun și de un antigen (Ag) încă neidentificat. Prin mediatori precum *chemokine*, macrofagele atrag PMN și alte celule din circulație către spațiul alveolar sau inițiază fibrogeneza prin alți mediatori care stimulează proliferarea fibroblaștilor și a celulelor musculare. Ca urmare poate apare fibroza interstițială. **Prescurtări**: IL-8 (Interleukina 8), LTB4 (leucotrienă B4), TNF (factor de necroză tumorală), INF-γ (interferon γ), IL-1 (interleukina 1), TGF (factorul de creștere și transformare), PDGF-B , factorul de creștere derivat din plachete). (*După Reynolds, HY: Chest 89:139, 1986.*)

bilizare pot fi omise. În astfel de situații, anumiți indivizi pot solicita compensații legate de grupa de muncă.

Aproximativ o treime din pacienți pot realiza apariția de dispnee survenită în urma unei viroze respiratorii. De obicei, se scurg luni sau chiar ani între momentul apariției dispneei la efort și începutul progresiunii acesteia până în faza de dispnee de repaus.

Dispneea și tusea frecventă se acompaniază adesea de alte simptome constituționale precum oboseala, anorexia, pierderea ponderală și artralgii.

Examen fizic Inițial, examenul fizic poate să nu fie revelator, iar auscultația toracelui poate fi normală. Pe măsură ce boala avansează, apar ralurile uscate crepitante și crepitante groase de inspir, la bazele plămânilor. Pot apărea în repaus tahipneea, cianoza și hipocratismul digital la membrele superioare și inferioare, de obicei fără osteoartropatie hipertrofică. În stadiile tardive apare cordul pulmonar (capitolul 238), cu elemente de hipertensiune pulmonară, precum un zgomot 2 pulmonar accentuat eventual și, în final, insuficiență cardiacă dreaptă. Fracția de ejecție a ventriculului drept, determinată prin ventriculografie cu radioizotopi, este de obicei redusă față de performanța ventricului stâng.

TESTE DE DIAGNOSTIC ȘI LABORATOR **Studii imagistice** Radiografia toracică, de obicei, are un pattern reticulo-nodular sau reticular difuz, care predomină în câmpurile pulmonare inferioare. Există mai multe pattern-uri radiologice și ale CT de înaltă rezoluție, care se corelează în linii mari cu severitatea și durata bolii. În stadiile incipiente, alveolita acută se exprimă printr-un aspect de „geam mat" în câmpurile pulmonare inferioare. Ulterior, predomină opacitățile curbilinii, care pot conflua în infiltrate nodulare. În stadiile finale apar opacități liniare în toate câmpurile pulmonare, plămânii apar contractați și devin evidente opacitățile rotund-inelare date de modificările chistice și bronșiectatice ce dau aspectul de „fagure de miere" sau de „șvaițer" plămânului. Caracteristicile evidențiate de CT de înaltă rezoluție pot ajuta de asemenea la monitorizarea activității bolii. Cu totul întâmplător (aproape 14%) apar forme de FPI documentate pe baza examenului biopsic, în ciuda intoleranței semnificative la efort, a probelor ventilatorii pulmonare modificate (inclusiv cu reducerea capacității de difuziune) și a ralurilor crepitante, la pacienții cu radiografii toracice normale. Totuși, pacienții cu FPI dovedită la biopsie pot să nu aibă nici o modificare la CT de înaltă rezoluție (găsită la 3 din 25 pacienți, sau 12% într-un studiu).

Examene de laborator Viteza de sedimentare a eritrocitelor este de obicei crescută, titrul de complexe imune circulante și nivelul de imunoglobuline serice pot fi crescute și pot fi prezente crioglobulinele. Testele serologice de screening pentru bolile vasculare de colagen sunt necesare pentru excluderea acestora. Deși la aproximativ 10% din pacienții cu FPI se decelează factorul seric reumatoid, anticorpii antinucleari, nivelurile scăzute de complement și alți parametri specifici bolilor autoimune, titrurile acestora sunt în general mici.

Probe funcționale respiratorii La pacienții în stadii mai avansate de boală, se înregistrează reducerea capacității pulmonare totale, a capacității vitale și a volumului rezidual (capitolul 250). De obicei, obstrucția căilor respiratorii este minimă, iar raportul VEMS/CVF este normal sau crescut. Poate apare un pattern funcțional respirator restrictiv, care reflectă starea de complianță scăzută, rigiditatea plămânului din FPI cu consecințele acesteia, fibroza. În condiții de repaus, există hipoxemie arterială, dar presiunea parțială a dioxidului de carbon este normală sau scăzută. pH-ul sanguin este normal. Gradientul de oxigen alveolo-arterial crește în timpul efortului, iar toleranța la efort este redusă. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon este de obicei redusă cu 30 până la 50%. Variațiile acestor parametrii sunt utile în monitorizarea evoluției bolii și în evaluarea eficacității tratamentului. Totuși, fumatul, chiar și în antecedentele pacienților cu FPI, poate falsifica rezultatul testelor funcționale pulmonare, în ceea ce privește gradul restrictiv și/sau obstructiv, când sunt prezente și emfizemul și fibroza interstițială. Aceasta obligă la o atenție sporită la evaluarea funcției pulmonare la această categorie de pacienți.

Bronhoscopia Investigația directă a căilor respiratorii cu ajutorul bronhoscopului cu fibre optice este o etapă de evaluare și se prevalează patru până la șase biopsii transbronșice pentru obținerea eșantionului de țesut necesar pentru diagnostic. Acest procedeu furnizează o cantitate suficientă de țesut pentru un diagnostic anatomopatologic la aproximativ o pătrime din cazurile de FPI. În câteva dintre afecțiunile difuze interstițiale, granulomatoase, precum sarcoidoza (capitolul 320), biopsia transbronșică asigură un diagnostic morfopatologic în aproximativ 80% din cazuri. Bronhoscopia permite efectuarea lavajului bronhoalveolar, care aduce informații utile despre celulele și proteinele prezente în căile respiratorii, care se corelează cu modificările histologice din țesutul interstițial și alveolar. Analiza lichidului și a celulelor din LBA poate arăta modificări în FPI.

Biopsia pulmonară Importanța unui eșantion adecvat de țesut pulmonar pentru efectuarea unui diagnostic histologic complet, a unor culturi microbiologice, a studiilor de imunofluorescență și de microscopie electronică, precum și a analizei substanțelor anorganice nu trebuie supraestimată. Așadar, dacă o biopsie transbronșică nu furnizează o cantitate suficientă de țesut pentru un diagnostic de finețe, se recurge la biopsia dirijată toracoscopic sau pe plămân deschis. Este prudent a avea un diagnostic histologic înainte de a iniția tratamentul imunodepresiv, care prezintă complicațiile sale.

DIAGNOSTICAREA ȘI STADIALIZAREA BOLII Importanța realizării unei anamneze amănunțite asupra ocupației și factorilor de mediu nu trebuie supraestimată. De asemenea, interpretarea unor radiografii toracice anterioare poate fi utilă. Dacă boala pulmonară este secundară unei boli sistemice, unei medicații nou introduse sau concomitentă cu un proces neurologic care ar duce la aspirație și infecție, este important de știut pentru diagnosticul diferențial al bolilor interstițiale pulmonare. După efectuarea examenului clinic, radiografiei toracice (sau o tomografie toracică de înaltă rezoluție – HRCT), probelor funcționale respiratorii – volumele pulmonare VEMS/CVF și capacitatea de difuziune (Cap. 250) – precum și a determinărilor gazometrice din sângele arterial, cu măsurarea desaturării în condiții de efort, se poate estima gradul de invaliditate datorat bolii pulmonare. Totuși, analiza histologică a țesutului pulmonar trebuie făcută înaintea unui diagnostic definitiv. Bronhoscopia cu fibre optice este de regulă prima investigație majoră și este importantă pentru eliminarea probabilității infecției, malignității sau altor boli specifice. Deși biopsia transbronșică aduce un volum mai mic de informații în FPI decât în sarcoidoză sau în alte boli granulomatoase, este totuși o metodă cu risc relativ scăzut și cu o rată de succes de 20-30%, în ceea ce privește obținerea unui eșantion tisular corespunzător pentru un diagnostic anatomopatologic de acuratețe. LBA pentru analiza proteinelor și a celularității poate fi util la caracterizarea fenomenului inflamator alveolar și a activității imunologice. Totuși, valoarea folosirii periodice a LBA pentru monitorizarea activității bolii sau a răspunsului la terapie nu este încă stabilită. Utilizarea scintigramei pulmonare cu Ga 67 nu aduce un plus de exactitate a diagnosticului sau pentru monitorizarea activității bolii.

Dacă diagnosticul este încă incert după efectuarea bronhoscopiei și a procedurilor înrudite, se va lua în considerare biopsia pe cale toracoscopică pe plămân deschis. Medicul curant și specialistul în chirurgie toracică cooperează pentru alegerea celei mai reprezentative zone pentru biopsie și pentru prelevarea materialului pentru culturi pe medii de cultură și studii imunologice.

℞ TRATAMENT

De obicei, pacienții cu FPI, chiar și cei din stadiile avansate, primesc un tratament. Se poate administra oral prednison în doză de 1 mg/kg zilnic, care se poate continua 8 săptămâni. Dacă apar ameliorări obiective ale bolii pulmonare, doza trebuie scăzută progresiv, până la doza de întreținere de 0,25mg/kg, pentru încă aproximativ 6 luni. Dacă boala nu răspunde la tratament sau chiar progresează, se poate adăuga tratamentul imunosupresiv cu ciclofosfamidă. Ciclofosfamida se administrează în doze de 1,0 mg/kilocorp zilnic (50 până la 75 mg) în asociere cu o doză de întreținere de prednison administrat oral (de 0,25 mg/kilocorp). Dozele de ciclofosfamidă pot fi crescute, dacă este necesar, cu câte 50 mg, la interval de 7 până la 10 zile. Obiectivul este de a reduce leucocitele până la aproximativ jumătate din valoarea normală. Totuși, trebuie menținut un minim de 1000 leucocite polimorfonucleare pe mm^3, cu reducerea evidentă a numărului de limfocite din sânge.

Folosirea dozelor mari de glucocorticoizi în administrare periodică nu are avantaje deosebite față de doza zilnică. În locul ciclofosfamidei a fost folosită azatioprina. Alți agenți, precum penicilamina și ciclosporina, nu au fost încă evaluați amănunțit. Totuși, terapia orală cu colchicină, care inhibă producerea de factori de creștere ai fibroblaștilor de către macrofage, în doză de 0,6mg/kg/zi, îmbunătățește sau asigură o condiție stabilă la unii pacienți; mai multe teste cu această terapie sunt indicate. Pulsterapia intravenoasă cu ciclofosfamidă administrată de două ori pe săptămână, alternativ, a fost utilizată cu succes; inițial, se administrează 500 mg și doza se poate crește cu 100-200 mg, până la o doză totală de 1-1,8 g și se continuă un interval de 12-18 luni.

O serie de alte măsuri pot ajuta la conservarea funcției respiratorii. Este obligatoriu ca pacienții să întrerupă fumatul. Din cauza scăderii bruște a Pa_{O2} la efort, oxigenoterapia de substituție poate fi utilă, uneori chiar pe cateter transtraheal, ceea ce reduce cererea de oxigen și ajută la administrarea unui debit corespunzător. Pe măsură ce patul vascular pulmonar este distrus de fibroza progresivă, apar hipertensiune pulmonară și cordul pulmonar; insuficiența cardiacă dreaptă congestivă poate fi greu de controlat. Se indică folosirea judicioasă a diureticelor. Probabil că cel mai bun tratament pentru insuficiența cardiacă dreaptă este oxigenoterapia (Cap. 238). Anumiți pacienți care pot dezvolta obstrucție, wheezing și tuse răspund la bronhodilatatoare. Episoadele de tuse severă pot necesita medicație antitusivă ce conține narcotice. Sub tratament imunosupresiv poate apărea infecția, care trebuie sancționată prompt și agresiv. Se indică folosirea profilactică a vaccinului pneumococic și gripal. Când boala este refractară și limitată la nivelul toracelui, se indică transplantul pulmonar. Succesele înregistrate până acum în urma transplantului unui singur plămân pentru afecțiunile interstițiale difuze face din acesta o alternativă de tratament viabilă la o anumită categorie de bolnavi. Criteriile de selecție, contraindicațiile și disponibilitatea de organe trebuie discutate îndeaproape cu bolnavii, pentru a nu crea speranțe nerealiste.

FORME PARTICULARE DE BPI

BPI ASOCIATE CU BOLI VASCULARE DE COLAGEN În cazul acestor boli pot fi afectate mai multe structuri pulmonare, în special pleura, așa încât BPI este doar una dintre manifestările intratoracice și de obicei o mică parte a unui proces multiorganic. Același lucru este valabil pentru fibroză.

Lupusul eritematos sistemic (LES) (vezi Cap. 312) Aproape jumătate din pacienții cu LES dezvoltă în cele din urmă o boală pulmonară manifestă. Pleurita, revărsatele pleurale și pneumonita acută, prin capilarită pulmonară ce determină hemoragie alveolară, sunt cele mai frecvente forme de interesare pulmonară, în timp ce BPI cronică progresivă este mai puțin frecventă. Este importantă excluderea infecției pulmonare. Deși interesarea pleuropulmonară poate fi fără răsunet clinic, testarea funcțiilor pulmonare, în mod special a capacității de difuziune pentru monoxidul de carbon, relevă date patologice la mulți pacienți. Poate apare o alveolită limfocitară, dar care indică, de obicei, un răspuns bun la terapia imunosupresivă.

Artrita reumatoidă (vezi Cap. 313) Pot apărea numeroase manifestări pulmonare, precum cele pleurale (revărsate pleurale sau noduli subpleurali), infiltrate parenchimatoase nodulare, asociate cu pneumoconioze la mineri (sindromul Caplan) sau fibroză interstițială difuză. BPI poate apărea înaintea debutului bolii articulare, mai ales la bărbați, și se însoțește de niveluri ridicate ale factorului reumatoid. S-au raportat cazuri de bronșiolită obliterantă, cu pneumonie constituită. Pacienții cu artrită reumatoidă care primesc metotrexat sau săruri de aur pot dezvolta BPI ca expresie a unor fenomene de hipersensibilitate, care trebuie deosebită de BPI existentă deja sau care începe să se dezvolte în cadrul bolii. Tratamentul cu penicilamină la pacienții cu artrită reumatoidă a fost incriminat ca și cauză de bronșiolită obliterantă.

Spondilita anchilozantă (vezi Cap. 314) Fibroza bilaterală a lobilor superiori, care se poate complica cu boala fibrochistică, poate apărea în stadiul tardiv al bolii.

Scleroza sistemică (vezi Cap. 317) Elementele radiologice de interesare pulmonară apar la majoritatea pacienților, dar severitatea și evoluția sunt diferite. Deoarece la majoritatea pacienților este prezentă disfuncția mecanică a esofagului distal, apare frecvent refluxul gastroesofagian, cu regurgitații și aspirarea cronică. Celulele mastocitare și mediatorii lor din LBA pot fi importante în dezvoltarea alveolitei. Mai mult, sclerodermia localizată cutanat poate interesa peretele toracic anterior și abdomenul, ducând la o disfuncție ventilatorie restrictivă.

Sindromul Sjögren (vezi Cap. 316) Uscăciunea generalizată și lipsa secrețiilor căilor respiratorii stau la originea răgușelii, a tusei și a bronșitei. Prezența BPI la acești pacienți semnifică un infiltrat limfocitar în țesutul pulmonar, care se comportă ca un limfom cu malignitate joasă. După cum căile respiratorii mici, terminale pot fi afectate de o bronșiolită obliterantă, hiperinflația pulmonară cu afectarea testelor funcționale pulmonare poate prezenta un raport crescut între volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală.

Polimiozita și dermatomiozita (vezi Cap. 315) Deși BPI se raportează la numai 5 până la 10% din acești pacienți, este mult mai frecventă la subgrupul de pacienți cu anticorpi Jo-1 sintetizați împotriva histidil ARNt-sintetazei. Destul de frecvent apare pareza musculaturii respiratorii, contribuind la pneumonita de aspirație.

SINDROAMELE BPI CU HEMORAGIE PULMONARĂ Hemoptizia recurentă, dispneea și hipoxemia, alături de un pattern radiologic cu opacități alveolare difuze, ridică suspiciunea unei hemoragii alveolare. Asocierea cu vasculitele care interesează rinichiul (sindromul plămân-rinichi) sau alte organe și sisteme trebuie investigate. Hemoragia alveolară apare destul de rar în bolile vasculare de colagen, dar este mai frecventă în cadrul lupusului eritematos sistemic. Poate apărea în vasculitele sistemice necrotizante și este descrisă ca primă manifestare în granulomatoza Wegener; în boala Behçet, în care apare ca o manifestare a vasculitei necrotizante ca urmare a formării și ruperii anevrismelor arterelor musculare de calibru mic; în granulomatoza alergică Churg-Strauss; în purpura Henoch-Schönlein și în crioimunoglobulinemia esențială (mixtă). Testele serologice pentru anticorpi antinucleari, anticorpi antimembrană bazală glomerulară și complementul pentru vasculite sau afecțiuni imunologice sunt de primă intenție, dar pentru diagnosticul definitiv ar putea fi necesare biopsia renală și posibil cea pulmonară. Câteva sindroame specifice din această grupă vor fi analizate ulterior.

Sindromul Goodpasture (vezi capitolul 275) În acest sindrom, în care cei mai mulți pacienți au anticorpi împotriva membranei bazale renale glomerulare și alveolare, sunt caracteristice hemoragia pulmonară și glomerulonefrita.

Hemosideroza pulmonară idiopatică Hemoragia difuză alveolară poate apărea și în lipsa interesării altor organe sau a vreunei cauze imunologice și de aceea este un diagnostic de excludere, după considerarea mai multor cauze de hemoragie alveolară din bolile de colagen sau din vasculite. Biopsia pulmonară este deseori necesară pentru excluderea procesului inflamator din țesutul pulmonar sau a altor afecțiuni. De obicei, copiii și adulții tineri sunt cei afectați. Evoluția clinică poate fi variabilă, de la recurentă și fulminantă, cu apariția fibrozei interstițiale progresive, până la o formă minimă, care se poate vindeca fără sechele. Tratamentul cu glucocorticoizi este necesar pentru controlul acut al hemoragiei, dar nu se indică pe termen lung, ca tratament profilactic al recurențelor.

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) poate intra în categoria BPI, datorită simptomatologiei clinice și a aspectului radiologic pulmonar asemănător, cu opacitățile difuze de tip alveolar și/ sau nodulare dispuse radial dinspre regiunile hilare. Din punct de vedere histologic, alveolele sunt pline cu material granular care se colorează cu PAS (periodic acid Schiff), dar au un aspect inflamator și septuri cu structură relativ normală. La drept vorbind, PAP este un proces intraalveolar care seamănă cu, dar care nu este BPI. Deoarece manifestările proteiniforme pot apărea în urma inhalării diverselor pulberi (siliciu sau aluminiu), în diverse afecțiuni maligne și în infecțiile cronice, devenite în aceste situații PAP *secundare*, aceste entități trebuie diferențiate prin biopsie pulmonară de PAP primare. Conținutul intraalveolar este o combinație între surfactantul fosfolipidic produs de pneumocitele de tip II, lactat dehidrogenaza și alte tipuri de proteine sau imunoglobuline din lichidul de pe suprafața alveolelor. Macrofagele prezintă fagolizozomi giganți, care au o capacitate mică de fagocitoză in vitro, dar infecțiile pulmonare sunt relativ rare cu agenți neobișnuiți. Lavajul pulmonar produce la mulți pacienți dispariția dispneei și a deteriorării progresive a oxigenării arteriale, asigurând un beneficiu pe termen lung.

BOLILE INFILTRATIVE CU LIMFOCITE Acesta este un grup de afecțiuni care evoluează cu apariția unor infiltrate celulare cu limfocite și plasmocite în parenchimul pulmonar și care se comportă fie benign, fie ca limfoame, cu malignitate joasă. În spectrul pneumoniilor interstițiale, s-a descris un subset în care histologia pulmonară descrie infiltrate interstițiale difuze, cu limfocite și plasmocite. La câțiva dintre acești pacienți, se asociază o boală autoimună sau disproteinemie. Totuși, pneumonia limfocitară interstițială probabil că nu este o entitate distinctă; aparține grupului FPI și poate fi asociată sindromului Sjögren. PLI a fost diagnosticată la pacienții, în special copii, cu SIDA.

Între aceste boli se mai numără și limfadenopatia imunoblastică, denumită și *limfadenopatia angioimunoblastică*, care este un fel de limfom cu evoluție de obicei fulminantă, care în anumite cazuri se poate asocia cu BPI. Ar mai putea fi inclusă *granulomatoza limfomatoidă*, dar răspunsul granulomatos o aduce mai curând în categoria BPI granulomatoase (vezi tabelul 259-1).

PNEUMONIILE EOZINOFILICE (vezi capitolul 253) Aceste pneumonii acoperă un spectru de afecțiuni în care un rol important îl joacă hipersensibilitatea la nivel pulmonar și în care cauza specifică poate sau nu să fie identificată. De exemplu, în astmul extrinsec, expunerea la antigenii fungici poate dezvolta micoza bronhopulmonară alergică; filariozele și alte infecții parazitare pot cauza eozinofilia pulmonară tropicală; multe medicamente de uz obișnuit pot induce pneumonia eozinofilică. Pneumonia eozinofilică cronică are câteva caracteristici care o fac dificil de separat de FPI sau de alte forme de BPI progresivă. Boala afectează în special femeile mai în vârstă și are câteva particularități radiologice care ajută diagnosticarea: (1) un pattern de distribuție periferică a unor infiltrate dense fără respectarea limitelor anatomice lobare, dar cu respectarea zonelor hilare; (2) regresia, dar reapariția infiltratelor în același teritoriu; (3) sensibilitatea extremă a infiltratelor (și a simptomatologiei) la doze orale modeste de glucocorticoizi. Diagnosticul se face prin biopsie pulmonară, care arată un proces inflamator eozinofilic. Multe alte boli pulmonare prezintă eozinofilie și eozinofile în țesutul pulmonar sau în secreții, de exemplu, astmul, FPI (după cum am menționat) și forme de vasculită granulomatoasă.

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA Celulele musculare netede imature pot prolifera în țesutul pulmonar, în jurul și în structurile bronșice, vasculare sau limfatice, producând obstrucție locală sau creând leziuni constrictive, din care se dezvoltă chisturi. Vasele limfatice și ganglionii limfatici din celelalte organe sunt de obicei afectate. Deoarece această boală apare predominant la femei la vârsta fertilității, este posibilă asocierea dintre această boală și estrogeni. Simptomele pulmonare constau din dispnee, tuse, hemoptizie; un tablou mai dramatic cuprinde pneumotoraxul spontan, care poate fi recurent, sau chilotoraxul. În plus, radiografia toracică arată opacități reticulonodulare și zone mici chistice sau cu aspect de „fagure de miere” diseminate în toate câmpurile pulmonare. Spre deosebire de majoritatea formelor de BPI, volumele pulmonare sunt normale sau crescute, ca și în cazul granulomatozei cu celule Langerhans (vezi mai jos). Tratamentul adecvat al afecțiunii pulmonare rapid progresive nu este foarte eficient. Pneumotoraxul și revărsatele pleurale necesită pleurodeză medicală sau chirurgicală. Tratamentul hormonal, constând în ovarectomie sau tamoxifen, nu este eficient, dar injecțiile cu medroxiprogesteron acetat (400-800mg/ lună, intramuscular, pentru 1 an) au redus dispneea la unii pacienți și trebuie luat în considerație. La anumiți pacienți se ia în considerare varianta transplantului pulmonar.

AMILOIDOZA (vezi capitolul 309) Ca parte a amiloidozei sistemice primare sau a discraziei plasmocitelor, BPI poate rezulta prin depunerea de amiloid în septurile alveolare și în vasele sanguine asociate, ducând la dispnee, aspect radiologic reticulonodular difuz și disfuncție pulmonară restrictivă.

AFECȚIUNI EREDITARE ASOCIATE CU BPI Infiltratele pulmonare și simptomele respiratorii tipice pentru BPI ușoară apar la membrii de familie înrudiți și în anumite boli ereditare. Printre acestea se numără facomatoza (capitolul 346), scleroza tuberoasă și neurofibromatoza și bolile de depozitare a enzimelor lizozomale (capitolul 346), precum boala Niemann-Pick sau boala Gaucher. *Sindromul Hermansky-Pudlak* este o afecțiune autozomal recesivă în care se asociază colita granulomatoasă și BPI. Se caracterizează prin albinism oculocutanat, diateză hemoragică, prin disfuncție plachetară, și acumularea de cromolipide și lipofuscină în celulele sistemului reticulo-endotelial. Fibroza pulmonară este similară cu cea din FPI, dar macrofagele alveolare pot conține incluziuni citoplasmatice ceroid-like.

BOLI HEPATICE ȘI GASTROINTESTINALE Mai rar, bolile inflamatorii intestinale și hepatitele cronice se pot asocia cu o formă ușoară de BPI. Boala Crohn, care seamănă din mai multe puncte de vedere cu sarcoidoza, se poate însoți de o alveolită limfocitară asimptomatică. La unii pacienți cu ciroză sau boală hepatică terminală, pot apărea manifestări sugestive pentru BPI, precum dispnee, hipoxemie, hipocratism digital și afectare interstițială bazală pe radiografia toracică, care pot fi de fapt dilatații vasculare pulmonare. Dispneea apare adesea în poziție ridicată (platipnee).

BOALA GREFĂ-CONTRA-GAZDĂ (vezi capitolul 116) Un anumit grad de boală grefă contra gazdă manifestată prin disfuncție obstructivă progresivă variabilă și bronșiolită obliterantă ce afectează bronșiolele terminale apare la pacienții cu transplant

de măduvă osoasă și la 20-50% din primitorii de inimă-plămâni sau plămâni. Sindromul se manifestă ca o rejecție acută, deși debutul poate fi mai insidios, gradat, cu tuse seacă, mucozități, dispnee și obstrucție la nivelul căilor respiratorii mici, așa după cum arată probele funcționale respiratorii. Radiografiile toracice prezintă infiltrate peribronhiolare, iar biopsia pulmonară evidențiază infiltrate interstițiale localizate mixte, cu limfocite și PMN. Leziunile sunt ca în bronșiolită; nu sunt elemente de vasculită. Tratamentul presupune creșterea dozei drogurilor imunosupresive, precum și a bronhodilatatoarelor și a antibioticelor. Infecțiile, în special de etiologie virală, cum ar fi citomegalovirusul, sunt o complicație frecventă.

BPI CU REACȚIE GRANULOMATOASĂ ÎN ȚESUTUL PULMONAR SAU STRUCTURILE VASCULARE Inhalarea pulberilor organice, care provoacă pneumonite de hipersensibilizare, sau a particulelor anorganice, precum siliciul, care provoacă alveolite și inflamații granulomatoase ce duc la BPI, se soldează cu apariția unor boli cu etiologie cunoscută (vezi tabelul 259-1), discutate în capitolele 253 și 254. Sarcoidoza (capitolul 320) face parte din afecțiunile granulomatoase de *cauză necunoscută*, în care BPI este o manifestare frecventă.

Granulomatoza Langerhans (granulomul eozinofilic sau histiocitoza X) (vezi capitolul 61) Această entitate apare din ce în ce mai frecvent și contribuie cu 1 până la 5% la BPI de etiologie neprecizată. Până acum, proliferarea macrofagelor tisulare (histiocitele) s-a crezut că este caracteristica acestei boli, care afectează plămânii, vasele și viscerele. Acum se cunoaște că celula precursoare este *celula dendritică*, care are importante funcții de celulă imunostimulatoare și de celulă imună accesorie și care se găsește în septurile alveolare interstițiale și în LBA și este diferită de un macrofag tisular. Celula dendritică poate evolua către o celulă Langerhans, caracterizată printr-un antigen de suprafață specific, CD1, care reacționează cu un anticorp monoclonal, OK T6. Aceste celule au o capacitate redusă de autofluorescență și exprimă L25, OK1a, RFD_1 și antigene majore de histocompatibilitate din clasa II. Organite intracitoplasmatice sunt vizibile la microscopul electronic, denumite corpii X sau granulele Birbeck. În granulomatoza Langerhans pulmonară, din totalitatea celulelor lichidului LBA cel puțin 3% sunt celule de acest tip, procent care depășește pe cel din celelalte afecțiuni. Totuși, celulele Langerhans nu sunt patognomonice pentru această boală.

Forma pulmonară a acestei afecțiuni apare la tineri și la adulții de vârstă medie, de cele mai multe ori de sex masculin, precum și la marii fumători; poate rămâne focală sau poate interesa una sau mai multe structuri osoase (oasele lungi, coloana vertebrală, craniul sau mandibula). Uneori, afectarea multifocală poate interesa partea posterioară a glandei pituitare, ducând la diabet insipid, situație care a primit denumirea de *boala Hand-Schüller-Christian*. La copii apare o formă viscerală cu evoluție fulminantă a acestei afecțiuni, care mimează limfomul malign, denumită *boala Letterer-Siwe*. La adulți, simptomatologia și semnele nu sunt specifice acestei boli față de alte BPI, decât dacă există leziuni osoase. Radiografiile toracice prezintă opacități difuze micronodulare și chisturi, ceea ce îndepărtează unghiurile costofrenice și conservă volumele pulmonare, ca în limfangioleiomiomatoză. Testele funcționale pulmonare pot arăta o combinație de restricție și obstrucție. Pe măsură ce boala avansează, se dezvoltă o obstrucție din ce în ce mai importantă a căilor respiratorii și tabloul radiologic se apropie de cel al unei boli pulmonare cronice obstructive aflată într-un stadiu avansat.

℞ TRATAMENT

Tratamentul presupune întreruperea obligatorie a fumatului, care poate duce la stabilizarea sau chiar regresia bolii pulmonare. De obicei, glucocorticoizii nu sunt de ajutor. În încercarea de a stăvili fibroza, a fost folosită penicilamina, dar cu rezultate parțiale. Leziunile localizate de la nivelul oaselor pot necesita iradiere. La pacienții cu simptomatologie zgomotoasă legată de sindromul de obstrucție a căilor respiratorii poate fi încercată terapia de întreținere și bronhodilatatoare, deși rata de succes este mică. Transplantul pulmonar poate fi încercat la unii pacienți.

Vasculitele granulomatoase (vezi capitolul 319) Anumite forme de vasculite, acompaniate de un răspuns granulomatos, pot interesa tractul respirator, ca parte dintr-un proces multisistemic, multiorganic, sau pot fi ocazional limitate la tractul respirator, așa cum se întâmplă în forma predominant pulmonară a granulomatozei Wegener, în care gromerulonefrita nu este importantă. Este foarte importantă diferențierea acestor situații de granulomatoza limfocitară. Angeita alergică și granulomatoza Churg-Strauss sunt forme de vasculită granulomatoasă care afectează multe organe, dar în special plămânii; la acești bolnavi sunt prezente trecutul astmatic și eozinofilia.

Granulomatoza limfomatoidă (vezi capitolele 61 și 319) Interesează în principal plămânii și mai puțin frecvent pielea, sistemul nervos central și periferic sau rinichii, prin infiltrația cu celule limfocitoide, plasma-like (plasmocitoide) și cu macrofage, care creează o reacție inflamatorie granulomatoasă necrotică, în special în interiorul sau în vecinătatea vaselor de sânge. Boala poate avansa ca o boală limfoproliferativă și evolua către un limfom malign la aproape 50% din pacienți. Tratamentul granulomatozei limfoide cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă poate induce o remisiune, iar dacă aceasta apare, ulterior sunt mai puțin probabile recăderile sau dezvoltarea limfomului.

GRANULOMATOZA BRONHOCENTRICĂ În contrast cu reacția granulomatoasă necrotizantă din vasele pulmonare, de exemplu, vasculita angiocentrică, în această situație apare distrucția granulomatoasă a bronșiolelor. De obicei, se asociază inflamația parenchimului, care duce la BPI. În prezența astmului și a hipersensibilității la antigenele fungice, apare și eozinofilia. În celelalte cazuri, fără manifestările de mai sus, se presupune existența hipersensibilității la alți agenți microbieni. Granulomatoza bronhocentrică trebuie diferențiată de pneumonita de hipersensibilizare secundară inhalării de pulberi organice (vezi capitolele 253 și 254).

BIBLIOGRAFIE

Baughman RP, Lower EE: Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 102:1090, 1992
Epler GR et al: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. N Engl J Med 312:152, 1985
Fujimoto K et al: Eosinophil activation in patients with pulmonary fibrosis. Chest 108:48, 1995
Hanson D et al: Changes in pulmonary function test results after one year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 108:305, 1995
Hunninghake GW, Kalica AR: Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 151:915, 1995
Orens JB et al: The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy¾a prospective study. Chest 108:109, 1995
Peters SG et al: Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. Chest 103:101, 1993
Raghu G: Interstitial lung disease: A diagnostic approach (are CT scan and lung biopsy indicated in every patient?) Am J Respir Crit Care Med 151:909, 1995
Reynolds HY: Bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 135:250, 1987
Allen JN, Davis WB: Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 150:1423, 1994
Helmers R et al: Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. Chest 100:235, 1991
Hoffman RM, Rogers RM: Serum and lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. Am Rev Respir Dis 143:42, 1991
Kitaichi M et al: Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 151:527, 1995

Lahdensuo A, Korpela M: Pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. Chest 108:316, 1995
Schwarz MI et al: Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage–a primary manifestation of polymyositis. Am J Respir Crit Care Med 151:2037, 1995
Soler P et al: Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. Annu Rev Med 43:105, 1992
Troshinsky MB et al: Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. Ann Intern Med 121:6, 1994

260

Stuart Rich

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PRIMITIVĂ

Hipertensiunea pulmonară primitivă este o boală mai puțin întâlnită, care se caracterizează prin creșterea presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare, fără o cauză evidentă. Incidența a fost estimată la aproximativ 2 cazuri la 1 milion. Există o afectare preponderentă la femei (raport femei/bărbați: 1,7/1), în special în decada a treia și a patra de viață, boala putând apărea de la vârsta copilăriei până la 60 de ani. Deoarece simptomul predominant al hipertensiunii pulmonare primitive rămâne dispneea, care poate avea și un debut insidios la o persoană aparent sănătoasă, boala este de obicei diagnosticată târziu în evoluție. La momentul diagnosticului sunt de obicei prezente semnele clinice și paraclinice de hipertensiune pulmonară severă.

PATOLOGIE Aspectul histopatologic al hipertensiunii pulmonare primitive nu este patognomonic bolii, putând apărea și în celelalte hipertensiuni pulmonare de diverse alte cauze. Cele mai frecvente aspecte găsite sunt de arteriopatie plexogenică – manifestată prin hipertrofia mediei, fibroza laminar-concentrică a intimei și leziunile plexiforme – și de arteriopatie trombotică – manifestată prin fibroza excentrică a intimei, hipertrofia mediei, depuneri fibroelastice intimale în pereții arterelor și prezența trombilor vechi, recanalizați, cu aspect de rețele fibroase. La majoritatea pacienților se regăsesc elemente aparținând ambelor tipuri de modificări vasculare.

Elementul patogenetic comun pare să fie afectarea endoteliului vascular pulmonar, care duce la (1) scăderea capacității de a menține un tonus scăzut vasomotor, (2) hipertrofia marcată a mediei și proliferarea intimă intensă, care compromit lumenul vascular și (3) inducerea unei stări procoagulante la nivelul patului arteriolar pulmonar, care predispune la tromboze in situ. Tipurile modificărilor vasculare sunt cel mai probabil determinate de natura agresiunii asupra endoteliului vascular pulmonar și/sau durata acesteia, de sexul pacientului și de predispoziția genetică. Asocierea hipertensiunii pulmonare primitive cu ciroză și hipertensiune portală, deși semnificativă statistic, nu poate fi explicată.

Boala venoocluzivă pulmonară este o entitate patologică rară și distinctă, prezentă la mai puțin de 10% din pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă. Din punct de vedere histologic, se manifestă prin proliferarea intimală extensivă și fibroza venelor și venulelor pulmonare, care uneori se extinde și la patul arteriolar. Obstrucția venoasă explică creșterea presiunii capilare pulmonare observată la pacienți în stadiile avansate. Acești pacienți pot dezvolta ortopnee, care mimează insuficiența ventriculară stângă.

Hemangiomatoza capilară pulmonară este o formă rară de hipertensiune pulmonară primitivă. Histologic, apar numeroase vase sanguine, cu pereți fini, răspândite în întreg interstițiul pulmonar și în pereții arterelor și venelor pulmonare. La acești pacienți, tabloul clinic este dominat de hemoptizie.

ETIOLOGIE Etiologia hipertensiunii pulmonare primitive rămâne necunoscută, deși studii efectuate pe animale și pe

oameni sugerează o anomalie a celulei endoteliale a patului arterial pulmonar. La mulți indivizi pare să existe un factor de risc sau „trigger“, care ar influența funcția celulei endoteliale pulmonare, având ca rezultat un control ineficient al tonusului vasomotor – ducând la vasoconstricție – , activare plachetară și tromboză. Studiile sugerează că există o eliberare de factori de creștere și citokine, care acționează local la nivelul patului arteriolar pulmonar, inducând remodelare vasculară. Factorii de risc care au fost asociați cu apariția hipertensiunii pulmonare inexplicabile sunt: hipertensiunea arterială esențială, virusul imunodeficienței umane, hipertensiunea portală, substanțele anorexigene, bolile colagen-vasculare și șunturile congenitale care determină un debit pulmonar crescut.

Este probabil să existe și un substrat genetic pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare primitive. Agregarea familială a hipertensiunii pulmonare primitive apare la aproximativ 7% din cazuri, cu transmitere autozomal dominantă, cu penetranță incompletă și anticipare genetică. Această ultimă trăsătură – ce face ca boala să se manifeste la generațiile ulterioare de la vârste mai mici sau cu o severitate mai mare – a fost remarcată în alte boli genetice asociate cu o anomalie a secvenței de expansiune a trinucleotidelor. Baza genetică a hipertensiunii pulmonare primitive poate implica mai multe locusuri genetice, astfel apariția sporadică a bolii s-ar face la pacienți cu predispoziție genetică, ca urmare a expunerii la un trigger extern sau la un factor de risc.

FIZIOPATOLOGIE Modificarea hemodinamică cea mai importantă în hipertensiunea pulmonară primitivă este creșterea rezistenței la debitul sanguin pulmonar.

În stadiul precoce al acestei boli există o creștere marcată a presiunii în artera pulmonară, însă funcția cardiacă este relativ normală. De-a lungul timpului, debitul cardiac se reduce progresiv, presiunea în artera pulmonară fiind în continuă creștere. Inițial, arterele pulmonare pot reacționa la vasodilatatoare, dar pe măsură ce afecțiunea progresează, rezistența vasculară pulmonară mărită devine fixă. Presiunea capilară pulmonară rămâne normală până în stadiile finale, când există tendința să crească ca răspuns la umplerea diastolică deficitară a ventriculului stâng, cauzată de alterarea configurației septului interventricular. Astfel, în evoluția spre insuficiența ventriculului drept, presiunile în atriul și ventriculul drept la sfârșitul diastolelor cresc, în încercarea de a compensa depresia miocardului dezvoltată ca răspuns la supraîncărcarea severă cronică de presiune a ventriculului drept.

Funcțiile pulmonare sunt de obicei normale în hipertensiunea pulmonară primitivă, dar uneori poate apărea o ușoară disfuncție restrictivă (vezi capitolul 250). Hipoxemia care apare frecvent se datorează probabil neconcordanței ventilație-perfuzie, agravată de un debit cardiac scăzut. Unii pacienți cu comunicare interatrială prin foramen ovale permeabil pot dezvolta șunt dreapta-stânga, care poate aduce o contribuție suplimentară la desaturarea în oxigen a sângelui arterial.

DIAGNOSTIC Vom analiza în continuare toate posibilitățile care pot conduce la un diagnostic pozitiv (figura 260-1, tabelul 260-1). Anamneza relevă de obicei debutul adesea insidios al dispneei de efort, cu agravare progresivă până în stadiul în care pacientul este dispneic la eforturi minime. Durata medie scursă de la apariția simptomatologiei și până la momentul diagnostic este de cca 2,5 ani. Celelalte simptome frecvente sunt oboseala, angina pectorală, reflectă probabil ischemia ventriculului drept, sincopa, stările presincopale și edemele periferice.

Examenul fizic este caracteristic. Sunt tipice o presiune venoasă centrală mărită, pulsul carotidian redus și lift parasternal drept, semn de hipertrofie ventriculară dreaptă. Majoritatea pacienților au un zgomot II întărit în focarul pulmonar și zgomote trei și patru întărite pe marginea dreaptă a cordului. Regurgitarea

tricuspidiană și pulmonară, cianoza și edemele periferice fac parte din tabloul clinic. Nu apare de regulă hipocratism digital.

Radiografia toracică arată de obicei artere pulmonare lărgite, cu câmpuri pulmonare transparente. Electrocardiograma prezintă de obicei o deviere axială dreaptă și hipertrofie ventriculară dreaptă. Ecocardiograma arată mărirea ventriculului drept, reducerea cavității ventriculare stângi și o poziție anormală a septului interventricular, datorită supraîncărcării de presiune a ventriculului drept. Studiile Doppler au arătat că sistola atrială este o componentă importantă a umplerii ventriculare. Hipoxemia, hipocapnia și alterarea capacității de difuzie a monoxidului de carbon apar aproape întotdeauna.

Există un grad moderat de disfuncție ventilatorie restrictivă la pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă, iar prezența obstrucției căilor respiratorii sugerează o etiologie de tip secundar pentru hipertensiunea pulmonară. Scintigrama pulmonară de perfuzie poate fi normală sau anormală, cu multiple defecte de perfuzie, difuze și disparate, fără o sistematizare segmentară și sugestivă pentru embolie pulmonară. Dacă scintigrama pulmonară relevă o perfuzie cu defecte de natură segmentară sau subsegmentară, se impune o angiografie pulmonară. Hipertensiunea pulmonară severă la un pacient cu o scintigramă pulmonară concludentă sugerează un proces cronic, și nu un tromboembolism pulmonar acut, deoarece ventriculul drept nu este capabil să genereze în mod acut presiuni sistolice mari în contextul tromboembolismului pulmonar. Obstrucția tromboembolică cronică a arterelor mari pulmonare (capitolul 261) poate mima hipertensiunea pulmonară primitivă, dar poate fi tratată chirurgical prin tromboendarterectomie.

La pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă există un risc pentru efectuarea angiografiei pulmonare, recomandându-se injecții selective sau subselective cu cantități mai mici de substanță de contrast, de preferință substanțe non-ionice, cu o osmolaritate mai mică. Pentru reducerea riscurilor legate de procedură este menționat pretratamentul cu 1 mg atropină, pentru a preveni bradicardia mediată vagal.

Cateterismul cardiac este metoda care pune practic diagnosticul și exclude existența unui șunt intracardiac drept cauză posibilă a hipertensiunii pulmonare. Folosirea cateterelor de tip „balloon-flotation“, în special a celor cu ghid detașabil, facilitează cateterismul inimii drepte, care poate fi dificil din punct de vedere tehnic. Șuntul dreapta-stânga se poate atribui unui foramen ovale permeabil, dar orice șunt stânga-dreapta implică prezența unui defect congenital. Deși poate fi dificil de obținut, presiunea capilară pulmonară este normală. Când înregistrarea presiunilor din capilarul pulmonar arată valori crescute, este necesar și cateterismul cordului stâng, pentru excluderea stenozei mitrale sau presiunii crescute diastolice în ventricul, ca și cauze posibile de hipertensiune pulmonară. Deși evaluarea diagnostică a acestor pacienți poate fi periculoasă, experiența unui studiu național multicentric nu a prezentat mortalitate și nici morbiditate semnificativă la cei peste 300 de pacienți la care s-a practicat angiografia pulmonară și cateterismul cardiac. Nu este necesară, în mod obișnuit, biopsia pe plămân deschis pentru un diagnostic de acuratețe.

Uneori, pacientul poate avea valori foarte crescute ale presiunii în artera pulmonară și o afecțiune cauzatoare de hipertensiune pulmonară într-o formă nu foarte avansată. Este o greșeală includerea acestor pacienți în categoria celor cu hipertensiune pulmonară primitivă pe criteriul discrepanței dintre valorile mai mari ale presiunii în artera pulmonară și stadiul afecțiunii cauzale. Deoarece patul vascular pulmonar are o reactivitate vasculară variabilă, în aceste cazuri se reflectă probabil un răspuns vasoconstrictor exagerat în circulația pulmonară, ca răspuns la afecțiunea cauzală. Astfel, hipertensiunea pulmonară severă poate apărea în BPOC incipientă, în caz de șunturi mici intracardiace, în stenoza mitrală largă și chiar în boala cardiacă ischemică. Diagnosticul diferențial este important, deoarece tratamentul hipertensiunii pulmonare se adresează factorului cauzal.

ISTORIC NATURAL Istoria naturală a hipertensiunii pulmonare este necunoscută, deoarece în stadiile inițiale boala este asimptomatică. Mai multe studii au arătat o supraviețuire de 2 până la 3 ani din momentul diagnosticării. Puțini pacienți supraviețuiesc mai mult de 10 ani. Clasa funcțională este un predictor bun al supraviețuirii, deoarece pacienții din clasa funcțională II sau III au o durată medie de supraviețuire de 3,5 ani, în comparație cu cei din clasa IV la care supraviețuirea medie nu depășește 6 luni. Decesul are loc de obicei prin insuficiență ventriculară dreaptă sau moarte subită; moartea subită apare de regulă la pacienții aflați în stadiu avansat al bolii. Creșterea presiunii în atriul drept la peste 15 mmHg și reducerea indexului cardiac sub 2 (l/min)/m^2 sunt factorii hemodinamici predictivi pentru o evoluție nefavorabilă.

Rx TRATAMENT

Deoarece la efort rezistența vasculară pulmonară crește dramatic, pacienții trebuie scutiți de activitate, care presupune un efort fizic. Folosirea digoxinului rămâne controversată, deoarece nu există studii care să demonstreze efectul favorabil sau nefavorabil al acestuia. Tratamentul cu diuretice poate ameliora dispneea și edemele periferice și poate reduce suprasarcina de volum a ventriculului drept în prezența regurgitației tricuspidiene.

Se recomandă ca toți pacienții cu diagnostic confirmat de hipertensiune arterială primitivă să fie supuși unui tratament de probă cu vasodilatatoare pulmonară, cu durată scurtă de acțiune, pentru a determina rezerva vasodilatatorie pulmonară sau reactivitatea patului arterial pulmonar (vezi figura 260-2). Atât adenozina și prostaciclina (administrate intravenos),

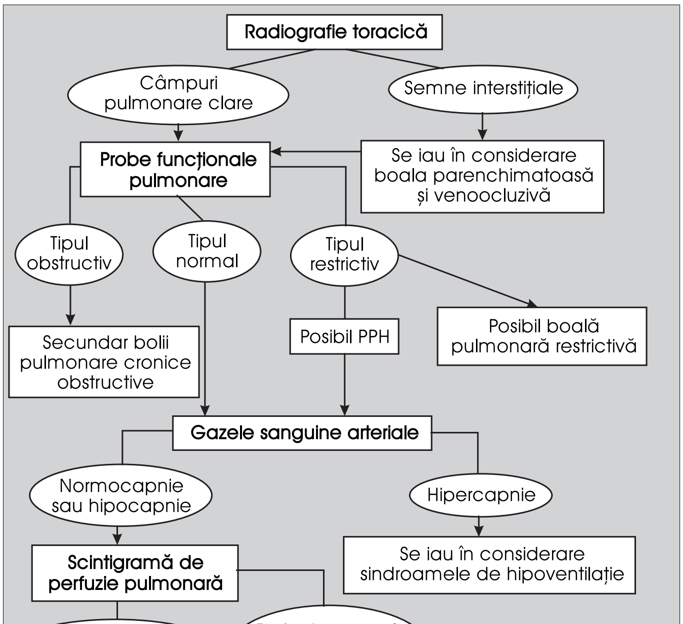


FIGURA 260-1 Algoritmul pentru investigarea pacientului cu hipertensiune pulmonară inexplicabilă (Adaptare cu permisiune după S. Rich)

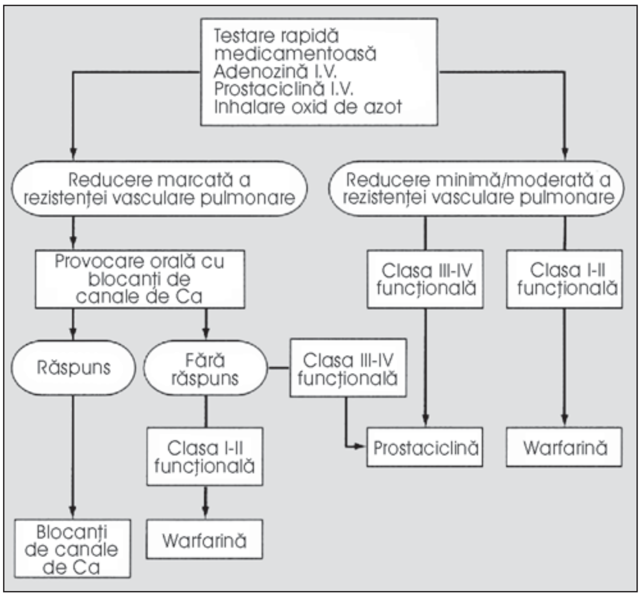


FIGURA 260-2 Un algoritm pentru evaluarea și tratamentul medicamentos al pacientului cu hipertensiune pulmonară primitivă

cât și oxidul nitric (administrat inhalator) par să aibă un efect similar în ceea ce privește reducerea rezistenței vasculare pulmonare pe termen scurt – cu un efect scăzut asupra patului arterial sistemic. Adenozina se administrează în perfuzie continuă cu o rată de 50 (μg/kg)/min, cu creșterea progresivă a dozei la fiecare 2 min., până la apariția efectelor adverse. În mod similar, prostaciclina se administrează în doze de 2 (ng/kg)/min, crescându-se la fiecare 30 min., până la apariția efectelor adverse. Efectul fiziologic maxim al terapiei se cuantifică la doza cea mai mare tolerată de pacient. Oxidul nitric este în general administrat prin inhalare (5-10 părți la 1 milion), doza crescându-se la fiecare câteva minute, până când – crescând doza – nu se mai obține o eficacitate suplimentară.

Pacienții care beneficiază – prin scăderea marcată a rezistenței vasculare pulmonare – de pe urma tratamentului vasodilatator pot fi candidați la tratamentul cu blocante de calciu p.o. Aceste medicamente trebuie administrate în contextul unei supravegheri hemodinamice directe, pentru a determina siguranța și eficacitatea folosirii lor. De obicei, pacienții necesită doze mari (de exemplu, nifedipină 120 până la 240 mg/zi sau diltiazem 540 până la 900 mg/zi*). Pacienții la care se produce reducerea semnificativă a presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare ar trebui să evolueze favorabil, cu ameliorarea simptomatologiei, regresia hipertrofiei ventriculare drepte și creșterea perioadei de supraviețuire. Totuși, mai puțin de jumătate din pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară primitivă care răspund la vasodilatatoare cu durată scurtă de acțiune răspund la acest regim. Nu se cunoaște dacă răspunsul la blocantele de calciu depinde de subtipul histologic, dar tratamentul pare mai eficace la pacienții diagnosticați în fazele timpurii ale bolii.

Prostaciclina a fost aprobată de curând în tratamentul hipertensiunii pulmonare primitive la pacienți aflați în clasa funcțională III și IV și care nu răspund la terapia convențională. Studiile clinice au arătat că pacienții tratați cu prostaciclină au o ameliorare simptomatică, cu creșterea toleranței la efort și reducerea mortalității. Medicamentul poate fi administrat doar intravenos și necesită montarea unui cateter venos central permanent și o titrare permanentă a dozei, pentru că la toți pacienții și într-un timp relativ scurt apare toleranță. Efectele adverse ale prostaciclinei, incluzând congestia feței, durerile mandibulare și diareea, sunt în general tolerate de majoritatea pacienților. Problema majoră a acestei terapii o constituie infecția cateterului venos, necesitând o monitorizare atentă și supraveghere conștiincioasă a pacientului. Datorită complexității problemelor legate de tratamentul cu prostaciclină, este recomandabil ca pacienții să fie dirijați spre centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii pulmonare primitive, pentru inițierea terapiei.

Drogurile din toate celelalte clase de vasodilatatoare cercetate, inclusiv agoniștii beta adrenergici, blocanții α adrenergici, vasodilatatoarele mușchilor netezi, nitrații și inhibitorii de enzime de conversie, nu au efecte pozitive similare antagoniștilor canalelor de calciu.

Administrarea vasodilatatoarelor poate avea efecte adverse serioase, acute sau cronice. Răspunsul cel mai frecvent este reducerea rezistenței vasculare pulmonare, manifestată prin creșterea debitului cardiac, fără reducerea presiunii medii din artera pulmonară. Aceasta conduce la creșterea travaliului ventriculului drept, care poate duce la alterarea progresivă a funcției ventriculare și la apariția insuficienței ventriculare drepte. În paralel, menținerea tensiunii arteriale sistemice este de o importanță crucială, deoarece fluxul în artera coronară dreaptă este deja compromis prin diminuarea gradientului normal de perfuzie miocardică, între aortă și ventriculul drept. Vasodilatatoarele pot provoca ischemie acută a ventriculului drept și s-au semnalat și decese în astfel de situații. Din aceste motive, evaluarea farmacologică a pacienților cu hipertensiune pulmonară primitivă trebuie făcută cu monitorizarea atentă a presiunilor arterială sistemică și pulmonară, precum și a debitului cardiac.

Tratamentul anticoagulant a fost recomandat pe baza evidenței că tromboza in situ este o eventualitatea destul de frecventă. Un studiu retrospectiv și unul prospectiv au arătat că warfarina crește supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară primitivă și, astfel, anticoagulantele orale sunt recomandate la toți pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă. Doza de warfarină este de obicei măsurată pentru realizarea unei creșteri a INR de 1,5-2,5 ori față de martor. Anticoagulantele nu pot duce la regresiunea bolii, dar produc o ameliorare a simptomelor.

Datorită efectelor spectaculoase pe care prostaciclina le-a avut în stabilizarea evoluției la pacienți cu boală severă, transplantul cord-pulmon sau transplantul pulmonar rămân mijloace terapeutice de rezervă la pacienții cărora administrându-li-se prostaciclină, continuă să prezinte insuficiență ventriculară dreaptă. Transplantul ambilor plămâni (capitolul 267) este operația preferabilă, chiar atunci când există un grad de disfuncție sau insuficiență ventriculară dreaptă, pentru că are un timp de așteptare mai scurt decât pentru transplantul cord-pulmon, iar tehnica de execuție este mai rapidă. Operația este recomandabilă pacienților în stadiile avansate ale bolii, la care se poate presupune că supraviețuirea este sub un an. Recurența bolii nu apare la nici un pacient cu hipertensiune pulmonară primitivă în urma transplantului (unui singur plămân sau cord-pulmon).

* Aceste medicamente nu au fost aprobate pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare primitive de către IDA.

BIBLIOGRAFIE

BARST RJ et al: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 334:296, 1996

D'ALONZO GE et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective study. Ann Intern Med 115:343, 1991

DAVIS RD, PASQUE MK: Pulmonary transplantation. Ann Surg 221:14, 1995

PIETRA GG et al: Histopathology of primary pulmonary hypertension: A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung and Blood Institute Primary Pulmonary Hypertension Registry. Circulation 80:1198, 1989

RICH S: Primary pulmonary hypertension, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997 pp 780-806
RICH S et al: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 327:76, 1992
RICH S et al: Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Intern Med 108:425, 1988
RUBIN LJ et al: ACCP Consensus Statement. Primary pulmonary hypertension. Chest 104:236, 1993
RUBIN LJ: Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 336:111, 1997

261

Samuel Z. Goldhaber

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

FIZIOPATOLOGIE

Rudolf Virchow a descris în urmă cu peste un secol o triadă de factori predispozanți pentru tromboza venoasă: (1) traumatismul local al peretelui vaselor, (2) hipercoagulabilitatea și (3) staza. În prezent, credem că mulți pacienți care suferă un tromboembolism pulmonar (TEP) au o predispoziție subiacentă moștenită, care rămâne clinic silențioasă, până când apare un factor de stress dobândit, ca: intervențiile chirurgicale, obezitatea sau sarcina (tabelul 261-1).

FACTORUL V LEIDEN Cea mai frecventă predispoziție ereditară la hipercoagulabilitate este rezistența la proteina endogenă anticoagulantă, proteina C activată. Fenotipul rezistenței la proteina C activată este asociat cu o singură mutație punctiformă, denumită *factorul V Leiden*, din gena factorului V. Această mutație – substituția unui singur nucleotid, adenina cu guanina 1691 – determină substituția unui aminoacid, glutamina cu arginină, în poziția 506.

Frecvența alelică a acestei mutații este de aproximativ 3% la medicii americani de sex masculin sănătoși, participanți la Studiul Sănătății Medicilor. Totuși, prevalența mutației factorului V a fost de trei ori mai mare la medicii care au dezvoltat ulterior tromboză venoasă. În continuare, după ce anticoagularea (pentru minim 3 luni) a fost completă și întreruptă, participanții cu factor V Leiden au avut o rată mult mai mare de recurență a trombozei venoase decât cei fără acest factor. Factorul V Leiden este mai frecvent decât toate celelalte stări de hipercoagulabilitate ereditare (identificate) combinate, incluzând deficiența proteinei C, proteinei S, antitrombinei III și alte tulburări ale plasminogenului (capitolul 118).

EMBOLIZAREA Când trombii venoși sunt dislocați de la locul lor de formare, ei embolizează în circulația arterială pulmonară sau, paradoxal, în circulația arterială, printr-un foramen oval existent. Aproximativ jumătate din pacienții cu tromboză venoasă pelviană sau tromboză venoasă proximală profundă a membrelor inferioare (TVP) au TEP, care este, de obicei, asimptomatic. Tromboza venoasă izolată a gambei sau a extremităților superioare au, de asemenea, un risc (totuși, mai scăzut) la TEP. Mărimea mică a trombilor venoși izolați ai gambei nu le conferă obligatoriu un caracter benign. Ei pot emboliza printr-un foramen ovale evident și reprezintă cea mai comună sursă de embolii paradoxale.

Tabelul 261-1

Factorii ce pot precipita tromboembolismul pulmonar
Intervenții chirurgicale, traumatisme
Obezitatea
Contraceptive orale, sarcina, perioada postpartum
Cancer (unori ocult) sau chimioterapia în cancer
Imobilizarea (pacienți cu accidente vasculare sau în terapie intensivă)
Cateter venos central permanent

FIZIOLOGIE Embolia pulmonară poate avea următoarele efecte:

1. *Rezistența vasculară pulmonară crescută*, datorată obstrucției vasculare sau agenților neuroumorali, inclusiv serotonina.
2. *Alterarea schimbului de gaze*, datorită spațiului mort alveolar crescut prin obstrucții vasculare și hipoxemiei datorate hipoventilației alveolare în plămânul fără obstrucție, șuntului dreapta-stânga și afectării transferului monoxidului de carbon, prin reducerea suprafeței de schimb gazos.
3. *Hiperventilația alveolară*, datorată stimulării reflexe a receptorilor iritați.
4. *Rezistența crescută a căilor aeriene*, prin bronhoconstricție.
5. *Complianță pulmonară scăzută*, datorită edemului pulmonar, hemoragiei pulmonare și pierderii surfactantului.

Disfuncția ventriculară dreaptă Insuficiența cardiacă dreaptă progresivă este cauza imediată, obișnuită de deces în TEP. Cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare, tensiunea parietală în ventriculul drept crește și determină mai departe dilatație și disfuncție ventriculară dreaptă. Consecutiv, septul interventricular bombează și comprimă un ventricul stâng intrinsec normal. Tensiunea parietală crescută a ventriculului drept comprimă, de asemenea, artera coronară dreaptă și poate precipita ischemia miocardică și infarctul de ventricul drept. Umplerea scăzută a ventriculului stâng poate duce la o scădere a debitului ventriculului stâng și a presiunii arteriale sistemice, producând astfel ischemie miocardiacă, prin compromiterea perfuziei arteriale coronariene. Eventual, pot surveni colapsul circulator și decesul.

DIAGNOSTIC

Tabloul clinic poate fi foarte util în sugerarea diagnosticului de TEP (tabelul 261-1).

SINDROAME CLINICE Pacienții cu TEP *masiv* prezintă hipotensiune arterială sistemică și, de obicei, au tromboembolism întins anatomic. Terapia primară cu tromboliză sau embolectomie oferă cele mai mari șanse de supraviețuire. Cei cu TEP *moderat spre întins* au hipokinezie ventriculară dreaptă la ecocardiografie, dar presiune arterială sistemică normală. Există tot mai multe dovezi că acești pacienți pot beneficia de terapia primară pentru prevenirea emboliei recurente. Pacienții cu TEP *mic spre moderat* au atât funcția cordului drept normală, cât și presiunea arterială sistemică normală. Ei au un prognostic bun, fie cu anticoagulare adecvată, fie cu un filtru în vena cavă inferioară. Prezența *infarctului pulmonar* indică de obicei un TEP mic, dar extrem de dureros, pentru că este localizat în apropierea inervației nervilor pleurali.

Embolia pulmonară netrombotică poate fi ușor trecută cu vederea. Etiologiile posibile includ embolia grasă după traumatisme cu obiecte neascuțite și fracturi de oase lungi, embolia tumorală sau embolia gazoasă. Narcomanii care folosesc droguri intravenoase și le injectează singuri împreună cu alte substanțe, ca părul, talcul și bumbacul. *Embolia cu lichid amniotic* are loc când membranele fetale se desprind sau se rup la marginea placentei. Edemul pulmonar din acest sindrom este datorat, probabil, rupturii capilarelor alveolare.

RELAȚIA TEP-TVP Când se ia în considerare un TEP, medicul trebuie întotdeauna să întrebe despre TEP sau TVP anterioare și despre istoricul familial al tromboembolismului venos. Prezența unei TVP confirmate este de obicei sugestivă pentru TEP. De aceea, semnele și simptomele TVP (capitolul 248) trebuie căutate întotdeauna când investigăm posibilitatea unui TEP.

SIMPTOME ȘI SEMNE Dispneea este cel mai frecvent simptom al TEP, iar tahicardia este cel mai frecvent semn. În timp ce dispneea, sincopa, hipotensiunea sau cianoza indică un TEP masiv, durerea pleurală, tusea sau hemoptizia sugerează

adesea un embolism mic, localizat distal, lângă pleură. La *examenul* fizic, indivizii tineri și anterior sănătoși pot fi doar anxioși, dar altfel par să aibă o stare surprinzător de bună, chiar într-un TEP întins anatomic. Ei nu au neapărat semne „clasice", ca tahicardie, subfebrilitate, jugulare turgescente sau componenta pulmonară a zgomotului doi accentuată. Uneori apare bradicardia paradoxală.

La pacienții mai în vârstă, care se plâng de vag disconfort toracic, diagnosticul de TEP poate să nu fie evident până nu se instalează semnele de insuficiență cardiacă dreaptă. Din păcate, deoarece sindroamele de ischemie coronariană acută sunt atât de comune, se poate trece peste posibilitatea unui TEP amenințător de viață, iar acești pacienți pot fi externați în mod greșit din spital, după excluderea unui infarct miocardic, după măsurători de enzime cardiace și electrocardiograme repetate.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticul diferențial al TEP este vast (tabelul 261-2). Deși TEP este cunoscut ca „marele simulator", foarte adesea alte boli simulează TEP. De exemplu, când se suspicionează diagnosticul de TEP printr-o combinație de dispnee, durere toracică și radiografie pulmonară anormală, diagnosticul corect de pneumonie poate deveni sigur după 12 h, când se observă un infiltrat la radiografia toracică, sputa purulentă începe să fie produsă și febra înaltă și frisoanele se instalează.

Unii pacienți au TEP și o boală concomitentă, cum ar fi pneumonia sau insuficiența cardiacă. În aceste situații, nu se produce ameliorarea clinică, în ciuda tratamentului medical standard al bolii concomitente. Această situație poate fi o cheie clinică pentru posibila coexistență a TEP.

MODALITĂȚI DE DIAGNOSTIC NEIMAGISTICE Acestea sunt în general mai sigure, mai ieftine, dar și mai puțin specifice decât modalitățile de diagnostic imagistice.

Teste de sânge Nivelul D-dimerului plasmatic măsurat prin tehnici cantitative ELISA este crescut (>500 ng/ml) la peste 90% din pacienții cu TEP, reflectând scăderea plasmatică a fibrinei și indicând tromboliza endogenă (deși clinic ineficientă). O reacție calitativă de aglutinare a D-dimerului cu latex, care este mult mai practică și mai puțin costisitoare decât ELISA, poate fi obținută inițial; dacă este crescută, ELISA va fi și ea crescută. Totuși, dacă aglutinarea cu latex este normală, ar trebui efectuată o dozare a D-dimerului prin ELISA, pentru că ELISA este mult mai sensibilă decât metoda de aglutinare cu latex a D-dimerului, care nu poate fi folosită pentru excluderea TEP. Reacția D-dimer ELISA are o înaltă valoare predictivă negativă și poate fi folosită pentru a ajuta la excluderea TEP. Totuși, nici o determinare a D-dimerului nu este specifică. Nivelurile cresc la pacienții cu infarct miocardic, septicemie sau cu aproape orice boală sistemică.

Datele furnizate de studiul de Investigare prospectivă a diagnosticului emboliei pulmonare (PIOPED) indică că, contrar datelor clasice, *gazele sangvine arteriale* nu sunt utile pentru diagnosticul TEP. La pacienții suspecți de TEP, nici măsurarea P_{O_2} arterial, nici calcularea gradientului oxigenului alveolar-arterial nu poate diferenția sau tria cu certitudine pacienții care au TEP la angiografie.

Electrocardiograma Anomaliile clasice includ tahicardia sinusală; fibrilație sau flutter atrial recent instalat; și o undă S în derivația I, o undă Q în derivația V_3 și o undă T negativă în derivația V_3 (capitolul 228). Adesea, axul QRS este la peste 90°. Inversarea undei T în derivațiile V_6-V_4 reflectă suprasolicitarea ventriculului drept.

Tabelul 261-2

Diagnosticul diferențial al tromboembolismului pulmonar

Infarctul miocardic, angina instabilă
Pneumonie, bronșită, exacerbarea BPOC
Insuficiența cardiacă congestivă
Astmul
Pericardita
Hipertensiunea pulmonară primitivă
Fracturi costale, pneumotorax
Costocondrită, „durerea musculoscheletică", anxietatea

NOTĂ: BPOC, boală pulmonară cronică obstructivă

EXPLORĂRI NEINVAZIVE IMAGISTICE **Radiografia toracică** O radiografie toracică normală sau aproape normală la un pacient dispneic sugerează TEP. Modificările clasice includ olighemia focală (semnul Westermark), o densitate periferică în formă de bandă deasupra diafragmului (cocoașa lui Hampton) sau o arteră pulmonară dreaptă lărgită descendentă.

Ultrasonografia venoasă Ultrasonografia (ecografia) sistemului venos profund se bazează pe pierderea compresibilității venoase, ca prim criteriu al TVP. Aproximativ o treime din pacienții cu TEP nu au TVP evidentă ecografic. În aceste situații, trombusul poate să fi embolizat deja în plămâni sau să fie în venele pelviene, unde ultrasonografia este de obicei nesatisfăcătoare. Totuși, cercetarea TEP trebuie să continue dacă există o suspiciune clinică mare, în ciuda unui examen ultrasonografic normal. Valoarea ultrasonografiei venoase este certă pentru TVP proximală a membrelor inferioare la pacienții *simptomatici* în ambulator. Totuși, ultrasonografia nu este sensibilă pentru screening-ul TVP la pacienții *asimptomatici* internați. Consecutiv, folosirea ultrasonografiei pentru screening-ul TVP postoperator la pacienții cu intervenții chirurgicale ortopedice sau neurochirurgicale va subestima frecvența trombozei venoase proximale a membrelor inferioare.

Scintigrafia pulmonară (Vezi și capitolul 251) Scintigrafia pulmonară este principala explorare imagistică pentru diagnosticul TEP. Particule mici agregate de albumină, marcate cu un radioizotop emițător de radiații gama, sunt injectate intravenos și captate în patul capilar pulmonar. Un defect de perfuzie scintigrafic indică un flux sangvin absent sau scăzut, posibil prin TEP. Scintigrama de ventilație, obținută cu gaze inhalate marcate cu radioizotopi, ca xenonul sau kriptonul, cresc specificitatea scintigramei de perfuzie. Scintigrama de ventilație anormală indică plămâni cu modificări, neventilați, oferind astfel posibile explicații pentru defectele de perfuzie, altele decât TEP acut. O mare probabilitate scintigrafică de TEP este definită ca prezența a două sau mai multe defecte de perfuzie segmentară, în prezența unei ventilații normale.

Scintigrama pulmonară este în mod special utilă dacă rezultatele sunt normale sau aproape normale, sau dacă există o mare probabilitate de TEP. Diagnosticul de TEP este foarte puțin probabil la pacienții cu scintigramă normală sau aproape normală și, din contră, este aproximativ 90% sigur la pacienții cu scintigramă cu mare probabilitate pozitivă. Din păcate, mai puțin de jumătate din pacienții cu TEP confirmat angiografic au o scintigramă cu mare probabilitate pozitivă. Este important de reținut că 40% din pacienții cu mare suspiciune clinică de TEP și „probabilitate mică" scintigrafică au, de fapt, TEP la angiografie.

Ecocardiografia Această tehnică este folositoare pentru trierea rapidă a bolnavilor acuți care ar putea avea TEP. Ecocardiografia la pat poate diferenția, de obicei sigur, bolile cu tratament radical diferit, printre care infarctul miocardic, tamponada pericardică, disecția de aortă și TEP complicat cu insuficiență cardiacă dreaptă. Descoperirea disfuncției ventriculare drepte, datorate TEP, ajută la stabilirea riscului, prognosticului și planificarea tratamentului optim.

MODALITĂȚI DE DIAGNOSTIC INVAZIVE **Angiografia pulmonară** Angiografia pulmonară selectivă este cea mai specifică explorare disponibilă pentru stabilirea diagnosticului definitiv de TEP și poate detecta embolii de 1-2 mm. Un diagnostic definitiv de TEP depinde de vizualizarea unui defect de umplere intraluminal în mai mult de o proiecție. Semne secundare de TEP includ ocluzia bruscă („întreruperea") a vaselor; olighemia segmentară sau avascularitatea; o fază arterială prelungită, cu umplere lentă; sau vase periferice sinuoase, ascuțite.

Angiografia pulmonară poate fi practicată în siguranță la pacienții corect selectați, în spitale care realizează cel puțin câteva studii pe lună. În PIOPED, procedeul s-a soldat cu decesul a 5 pacienți (0,5%), dintre care doi aveau insuficiență cardiacă severă înaintea procedurii. Angiografia este în mod special utilă când probabilitatea clinică de TEP diferă substanțial de rezultatul scintigrafiei pulmonare sau când scintigrafia pulmonară pledează pentru probabilitatea intermediară a TEP.

Flebografia de contrast Această tehnică aproape a fost înlocuită de ultrasonografie. Venografia este costisitoare, neplăcută și ocazional determină alergii sau flebite la substanța de contrast. Flebografia de contrast se justifică atunci când există o discordanță între suspiciunea clinică și rezultatul ultrasonografiei sau dacă este important clinic să depistăm pacienții asimptomatici în perioadă postoperatorie sau traumatizați, cu risc mare de TVP. Flebografia este utilă și pentru diagnosticul trombozei venoase izolate de gambă sau TVP recurente.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ INTEGRATĂ Recomandăm o abordare diagnostică integrată pentru a direcționa investigarea unui TEP (figura 261-1). Această strategie combină probabilitatea clinică a unui TEP, cu rezultatele testelor neinvazive, pentru a stabili dacă angiografia pulmonară este indicată.

Rx TRATAMENT

Aprecierea riscului Anticoagularea cu heparină și warfarină constituie mai mult o prevenire secundară a unui TEP recurent decât o terapie primară. Terapia primară (tabelul 261-3) constă în lizarea cheagului prin tromboliză sau îndepărtarea TEP prin embolectomie, și este rezervată pacienților cu risc crescut de moarte prin insuficiență cardiacă dreaptă și acelora cu risc de TEP recurent, în ciuda anticoagulării adecvate. Ecocardiograma are un rol principal în aprecierea riscului. Pacienții cu disfuncție ventriculară dreaptă ecocardiografic pot fi candidați potriviți pentru terapia primară a TEP, chiar dacă presiunea arterială normală este păstrată (figura 261-2).

Când mai puțin de 30% din scintigrafia pulmonară este afectată de TEP, atunci funcția ventriculului drept rămâne aproape întotdeauna normală. Acești pacienți au tipic o evoluție clinică bună cu anticoagulare exclusiv.

Terapie adjuvantă Măsurile adjuvante importante includ ameliorarea durerii (în special cu agenți antiinflamatori nesteroidieni), suplimentarea cu oxigen și sprijin psihologic. Dobutamina – un agonist beta-adrenergic cu efecte inotroppozitive și vasodilatatoare pulmonare – ar trebui utilizată pentru tratarea insuficienței cardiace drepte și a șocului cardiogen. În general, încărcarea volumică nu este recomandată, deoarece determină creșterea dilatației ventriculului drept, care poate duce la reducerea și mai accentuată a debitului ventriculului stâng.

Heparina Heparina se leagă, fixează și accelerează activitatea antitrombinei III, o enzimă care inhibă factorii coagulării, și anume trombina (factorul IIa), Xa, IXa, XIa și XIIa. Heparina previne astfel formarea în continuare a trombusului și permite mecanismelor fibrinolitice endogene să lizeze cheagul deja format. După 5-7 zile de heparină, trombusul rezidual începe să se stabilizeze pe endoteliul venei sau arterei pulmonare. Totuși, heparina *nu* dizolvă direct trombusul deja existent.

DOZA Administrarea heparinei poate fi instituită după ce a fost exclusă o sângerare activă majoră și după efectuarea examenului rectal, cu teste pentru sângerare ocultă. Prezența sângerării oculte nu contraindică utilizarea heparinei, dar semnalează că doza trebuie redusă. Un bolus clasic este de 5000-10.000 unități de heparină nefracționată, urmată de perfuzie continuă cu 1000-1500 u/h. Un timp parțial de tromboplastină activată care este cel puțin dublu față de valoarea martor, ar arăta un nivel terapeutic de heparină. Multiple nomograme (ex. Raschke) sunt disponibile pentru a ajuta la adaptarea ratei de perfuzie a heparinei.

COMPLICAȚII Cea mai importantă reacție adversă a heparinei este hemoragia. În cazul hemoragiilor amenințătoare de viață sau intracraniene, se poate administra protamina sulfat, în timp ce heparina este întreruptă.

Trombocitopenia asociată heparinei nu are de obicei consecințe clinice. Totuși, dacă numărul trombocitelor scade cu mai mult de 50% față de normal, heparina ar trebui întreruptă. O trombocitopenie periculoasă, mediată imun, poate produce agregarea și distrugerea plachetelor și poate fi asociată cu sângerare trombocitopenică sau cu tromboză arterială amenințătoare de viață („sindromul cheagului alb“) și tromboză venoasă.

Pacienții care primesc tratament de durată cu heparină pot să dezvolte și osteopenie, osteoporoză sau fracturi pe os patologic. Creșterile nivelurilor transaminazelor, asociată cu heparină, apar frecvent, dar sunt rar asociate cu toxicitate clinică.

HEPARINE CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ Aceste fragmente de heparină nefracționată prezintă o capacitate mai mică de legare de proteinele plasmatice și celulele endoteliale

Tabelul 261-3

Terapia primară a tromboembolismului pulmonar

Clasificare	Terapia specifică
1. Medicală	Tromboliza (venoasă periferică)
	Agenți inotropi (ex. dobutamina)
2. Prin cateter	Embolectomie de aspirație
	Fragmentarea și dispersia distală
	Pulverizarea mecanică
	Tromboliza locală direct prin cateter
3. Chirurgicală	Embolectomie (acută)
	Trombendarterectomie (cronică)

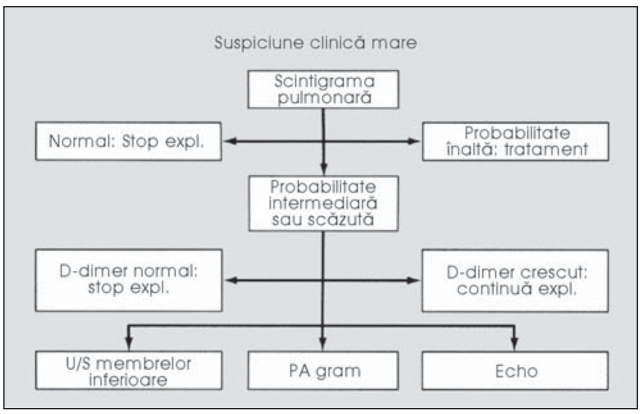


FIGURA 261-1 Strategia diagnosticului TEP. Abordarea diagnostică integrată. expl.,explorare; U/S, ultrasunete; PA gram, arteriograma pulmonară; Echo, echocardiograma.

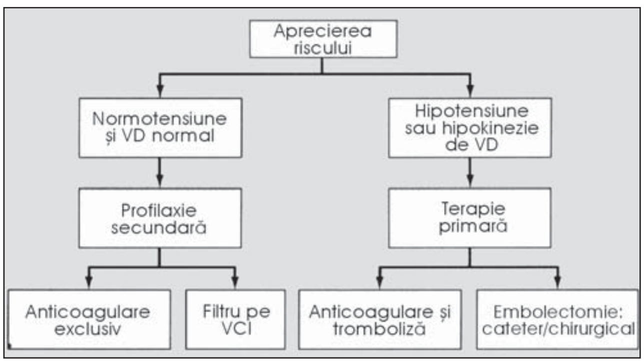


FIGURA 261-2 Tratamentul TEP acut: aprecierea riscului. VD, ventricul drept, VCI, venă cavă inferioară.

Tabelul 261-4

Prevenirea tromboembolismului pulmonar

Afecțiunea	Tratament
Proteză de șold sau genunchi; fractură de șold sau pelvis	Warfarina (Coumadină) (INR propus 2-2,5) x 4-6 săptămâni
	Heparina cu greutate moleculară mică x 5-14 zile [ex. enoxaparina (Lovenox) 30 mg s.c. de două ori pe zi]
	IPC ± warfarină Coumadină)
Intervenții chirurgicale în cancere genitale	Warfarina (Coumadina) (INR propus 2-2,5) ± IPC
	Heparină nefracționată 5000 u la 8 h ± IPC
	Dalteparina (Fragmin) 2500 u o dată pe zi ± IPC
Intervenții chirurgicale urologice	Warfarina (Coumadine) (INR propus 2-2,5) ± IPC
Intervenții chiurgicale toracice	IPC *plus* heparină nefracționată 5000 u la 8 h
Intervenții chirurgicale generale cu risc mare (ex. TEV anterior, cancer sau obezitate)	IPC *sau* șosete cu compresie progresivă *plus* heparina nefracționată 5000 u la 8 h
	Dalteparina (Fragmin) 5000 u s.c. o dată pe zi
Intervenții generale, ginecologice sau urologice (fără TEV anterior) pentru afecțiuni necanceroase	Șosete cu compresie gradată *plus* heparină nefracționată 5000 u la 12 h
	Dalteparină 2500 u s.c. o dată pe zi
	IPC izolată
Neurochirurgie, chirurgie oculară sau alte intervenții chirurgicale când anticoagularea profilactică este contraindicată	Șosete cu compresie gradată ± IPC
Afecțiuni medicale	Șosete cu compresie gradată ± heparină, 5000 u la 8-12 h
	IPC izolată

NOTĂ: IPC, intermitent pneumatic compression (compresie pneumatică intermitentă); TEV, tromboembolism venos.

decât heparina nefracționată. Ele au o biodisponibilitate mai mare, răspunsul legat de doză mai previzibil și timp de înjumătățire mai lung decât heparina nefracționată. *Enoxaparina*, care a primit avizul Administrației alimentației și medicamentelor (FDA – Food and Drug Administration) pentru profilaxia după protezarea totală de șold sau genunchi, are o rată mult mai mică de trombocitopenie asociată heparinei decât heparina nefracționată. *Dalteparina* a primit recent avizul FDA pentru administrarea subcutanată, o dată pe zi, pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienții care au suferit intervenții de chirurgie generală sau pelviene. Heparinele cu greutate moleculară mică *nu* au primit avizul FDA pentru *tratamentul* TEP sau TVP.

Warfarina Aceasta este un antagonist de vitamină K, care previne γ-carboxilarea și activarea factorilor coagulării II, VII, IX și X. Efectul complet al warfarinei necesită de obicei 5 zile, chiar dacă timpul de protrombină, folosit pentru monitorizare, crește mai rapid. Când warfarina este introdusă în timpul unei stări trombotice active, nivelurile proteinei C și S scad, dezvoltându-se astfel un potențial trombogen. Prin suprapunerea heparinei și warfarinei pentru 5 zile, efectul procoagulant al warfarinei poate fi contracarat.

DOZA Warfarina este de obicei inițiată cu o doză de 7,5-10 mg. Totuși, după câteva zile, de obicei, doza necesită să fie redusă. Pacienții care sunt malnutriți, sau care au primit cure prelungite de antibiotice, au probabil un deficit de vitamina K și ar trebui să primească inițial doze mult mai mici de warfarină, de 2,5 mg. Timpul de protrombină ar trebui raportat în acord cu Raportul Normalizat Internațional (INR, International Normalized Ratio), și nu ca raportul timpului de protrombină exprimat în secunde (capitolul 119). Valoarea INR ar trebui să fie de aproximativ 3.

COMPLICAȚII Ca și în cazul heparinei, sângerarea este cea mai importantă și frecventă complicație asociată cu administrarea de warfarină. Sângerarea amenințătoare de viață poate fi tratată cu crioprecipitat și plasmă proapătă congelată (de obicei 2 unități), pentru a obține hemostaza imediat. Pentru sângerări mai puțin severe, ar trebui administrată vitamina K, în general la o doză inițială de 2,5-5 mg subcutanat. Această ultimă cale necesită aproximativ 6 h pentru instalarea efectului și ajută la coborârea INR spre limita superioară a nivelului terapeutic.

Necroza cutanată indusă de warfarină este o complicație rară, care poate fi legată de reducerea proteinei C, indusă de warfarină. Este de obicei asociată cu administrarea unei doze inițiale mari de warfarină, în cursul unei stări trombotice acute în care heparina este retrasă din tratament. În timpul sarcinii, warfarina trebuie evitată dacă este posibil, din cauza embriopatiei warfarinice, care este mai frecventă când expunerea are loc în timpul săptămânii a șasea-a doisprezecea de sarcină. Totuși, femeile pot lua warfarină postpartum și pot alăpta la sân în siguranță.

Durata anticoagulării După întreruperea anticoagulării, riscul TEP recurent este surprinzător de mare. Schulman și colaboratorii au constatat că după 6 luni de anticoagulare 14% din pacienții cu TEP au suferit un tromboembolism venos recurent în următorii 2 ani. Rata recurenței a fost de două ori mai mare la pacienții care au primit anticoagulant numai 6 săptămâni. Pacienții cu cancer subiacent, care nu este vindecat, sau cu obezitate importantă, ar trebui probabil să primească anticoagulante pe timp nedefinit. Pentru alți pacienți, este indicat să se anticoaguleze primul episod de tromboză venoasă izolată a gambei pentru 3 luni, o TVP proximală pentru 6 luni și un TEP, timp de 1 an.

Filtrele venei cave inferioare Când anticoagularea nu se poate efectua din cauza sângerării active, inserția unui filtru pe vena cavă inferioară este de obicei necesară. Alte indicații includ tromboza venoasă recurentă, în ciuda anticoagulării corecte, prevenirea TEP recurent la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă care nu sunt candidați pentru tromboliză, sau profilaxia la pacienții cu risc extrem de crescut. Filtrul Bird's Nest infrarenal sau, dacă este necesar, un filtru Greenfield suprarenal sunt recomandate.

Tromboliza Terapia trombolitică poate duce la regresia rapidă a insuficienței cardiace drepte și astfel să ducă la scăderea ratei mortalității și recurenței TEP. Tromboliza conduce de obicei la următoarele: (1) dizolvă o mare parte din trombusul arterial pulmonar obstruant anatomic, (2) previne descărcarea continuă de serotonină și alți factori neuroumorali, care altfel ar putea agrava hipertensiunea pulmonară și (3) dizolvă o mare parte din sursa trombusului din venele pelviene sau profunde ale membrelor inferioare, scăzând astfel probabilitatea recurenței TEP.

Regimul trombolitic preferat este de 100 mg activator de plasminogen tisular recombinat, administrat continuu, în perfuzii periferice intravenoasă 2 h. Pacienții par să răspundă la tromboliză până la 14 zile de la instalarea TEP.

Contraindicațiile trombolizei includ boala intracraniană, intervenții chirurgicale recente sau traumatisme. Există un risc de aproximativ 1% pentru hemoragie intracraniană. Screening-ul atent al pacienților pentru contraindicațiile trombolizei este cea mai bună cale pentru minimalizarea riscului hemoragic.

Tromboendarterectomia pulmonară Pacienții care dezvoltă hipertensiune pulmonară cronică prin TEP anterior pot deveni intens dispneici în repaus sau la eforturi minime. Ei ar trebui propuși pentru tromboendarterectomie pulmonară,

care, dacă reușește, poate reduce mult și după un timp chiar vindeca hipertensiunea pulmonară.

Prevenirea Profilaxia TEP are o importanță majoră, pentru că boala este dificil de recunoscut și costisitor de tratat. Din fericire, profilaxia mecanică și farmacologică eficientă sunt modalități larg disponibile și de obicei eficiente (tabelul 261-4).

BIBLIOGRAFIE

Bertina RM et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 369:64, 1994

Bounameaux H et al: Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: An overview. Thromb Haemost 71:1, 1994

Goldhaber SZ (ed): *Prevention of Venous Thromboembolism.* New York, Marcel Dekker, 1993

Goldhaber SZ et al: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 341:507, 1993

Goldhaber SZ (ed): Cardiopulmonary diseases and cardiac tumors, vol 3, in *Atlas of Heart Diseases,* E Braunwald (Series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1995

Goldhaber SZ: Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. Chest 107:45S, 1995

Hirsch DR et al: A prospective study of deep venous thrombosis in medical intensive care unit patient. Jama 274:335, 1995

Lualdi JC, Goldhaber SZ: Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. Am Heart J 130:1276, 1995

Raschke RA et al: The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: A randomized controlled trial. Ann Intern Med 119:874, 1993

Ridker PM et al: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and risks of future myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 332:912, 1995

Schulman S et al: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 332:1661, 1995

Stein PD et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 85:462, 1992

Stein PD et al: Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest 109:78, 1996

262 *Richard W. Light*

AFECȚIUNI ALE PLEUREI, MEDIASTINULUI ȘI DIAFRAGMULUI

AFECȚIUNI ALE PLEUREI

REVĂRSATUL PLEURAL Spațiul pleural se găsește între plămân și peretele toracic și conține un strat foarte subțire de lichid. Această lamă fină de lichid este un sistem de legătură între plămân și peretele toracic. Revărsatul pleural apare atunci când există o cantitate de lichid în exces în spațiul pleural.

Etiologie Lichidul pleural se acumulează atunci când formarea acestuia depășeste absorbția sa. În mod normal, lichidul intră în spațiul pleural din capilarele pleurei parietale și este drenat de limfaticele situate în pleura parietală. Lichidul mai poate intra în spațiul pleural din spațiile interstițiale pulmonare, prin intermediul pleurei viscerale, sau din cavitatea peritoneală, prin orificii diafragmatice. Limfaticele au capacitatea să absoarbă o cantitate de lichid de 20 de ori mai mare decât cea care se formează în mod obișnuit. Ca urmare, revărsatul pleural apare când formarea de lichid pleural (provenit din pleura parietală, spațiile interstițiale pulmonare sau cavitatea peritoneală) este excesivă sau când drenajul lichidului de către limfatice este deficitar.

Diagnostic În fața unui pacient cu revărsat pleural trebuie stabilită cauza (figura 262-1). Primul pas este de a determina dacă revărsatul pleural este de tip transsudat sau exsudat. Un revărsat pleural de tip *transsudat* apare când *factorii sistemici* care influențează formarea și absorbția lichidului pleural suferă anumite alterări. Principalele cauze de transsudat în Statele Unite sunt insuficiența ventriculară stângă, embolismul pulmonar și ciroza. Un revărsat pleural de tip *exsudat* apare când *factorii locali* care influențează formarea și absorbția lichidului pleural suferă alterări. Principalele cauze de exsudat sunt pneumonia bacteriană, neoplaziile, infecțiile virale și embolismul pulmonar. Scopul principal al acestei diferențieri este acela că măsurile suplimentare de diagnostic se indică în cazul revărsatelor exsudative, pentru a defini cauzele bolii locale.

Revărsatele transsudat și exsudat se deosebesc prin măsurarea lactat-dehidrogenazei (LDH) și a nivelului proteinelor în lichidul pleural.

Lichidul exsudat îndeplinește cel puțin una din condițiile de mai jos, în timp ce transudatul nu îndeplinește nici una din acestea:

1. Proteine lichid pleural/proteine ser > 0.5
2. LDH lichid pleural/LDH ser > 0.6
3. LDH din lichidul pleural mai mare de 2/3 din valoarea maximă din ser

Dacă un pacient are revărsat pleural exsudat, lichidul se supune următoarelor teste: descrierea aspectului, concentrația glucozei din lichid, a amilazelor, celularitatea și examenul microbiologic și citologia lichidului.

Revărsatul în insuficiența cardiacă Cauza cea mai frecventă a revărsatelor pleurale este insuficiența ventriculară stângă. Revărsatul apare deoarece cantitatea mare de lichid din spațiul interstițial pulmonar străbate în parte pleura viscerală. Aceasta depășește capacitatea limfaticelor pleurei parietale de a drena lichidul. O toracocenteză diagnostică este necesară atunci când revărsatele nu sunt bilaterale și nu sunt în cantități comparabile, sau atunci cînd pacientul este febril sau acuză durere toracică pleuritică, pentru a verifica dacă pacientul are într-adevăr transsudat. Un astfel de pacient se tratează cel mai bine cu diuretice. Dacă revărsatul persistă în ciuda terapiei diuretice, se recomandă o toracocenteză diagnostică. Tratamentul diuretic pentru câteva zile nu modifică caracteristicile biochimice ale lichidului pleural.

Hidrotoraxul de origine hepatică Revărsatul pleural apare la aproximativ 5% din pacienții cu ciroză hepatică și ascită. Mecanismul predominant este mișcarea directă a lichidului peritoneal către spațiul pleural, prin orificiile mici care există în diafragm. Revărsatul este mai frecvent localizat de partea dreaptă și în cantitate suficient de mare pentru a produce dispnee severă. Dacă tratamentul medical nu reușește să controleze ascita și revărsatul lichidian, nu există alternative favorabile. Trebuie luată în considerare inserția unui șunt peritoneo-venos, toracotomia cu corecția chirurgicală a comunicării dintre cele două cavități seroase, sau toracostomia cu drenaj, cu injecția unui agent sclerozant.

Revărsatele parapneumonice Revărsatul parapneumonic este asociat cu pneumonia bacteriană, abcesul pulmonar sau bronșiectazia și constituie probabil cauza cea mai frecventă a revărsatelor pleurale exsudative în Statele Unite. *Revărsatul parapneumonic* complicat necesită toracostomie cu drenaj pentru rezoluție. *Empiemul* se referă la un revărsat intens purulent.

Pacienții cu pneumonie bacteriană aerogenă și care au revărsat pleural se prezintă cu un tablou de boală febrilă acută, cu durere toracică, tuse productivă și leucocitoză. Pacienții cu infecții anaerobe se prezintă cu un tablou de boală subacută, cu scădere ponderală, leucocitoză frustă, anemie moderată și cu istoric de factori care predispun la aspirație.

Probabilitatea unui revărsat pleural parapneumonic trebuie avută în vedere la orice pacient cu pneumonie bacteriană, încă de la prima evaluare. Prezența lichidului pleural liber

poate fi pusă în evidență printr-o radiografie în decubit lateral. Dacă lama de lichid care separă plămânul de peretele toracic pe radiografia de decubit lateral este mai lată de 10 mm, se impune efectuarea unei toracocenteze diagnostice, pentru a determina dacă este sau nu necesară instituirea drenajului pleural pe tub. Oricare din următoarele constituie o indicație pentru practicarea toracostomiei pe tub:

1. Prezența puroiului vâscos în spațiul plural
2. Frotiuri Gram pozitive pentru microorganisme din lichidul pleural
3. Glucoza mai mică de 50 mg/dl în lichidul pleural
4. pH-ul lichidului pleural mai mic de 7.00 și mai mic cu 0,15 unități decât cel arterial

Toracenteza nu trebuie amânată, deoarece revărsatul parapneumonic liber în marea cavitate pleurală poate, în decurs de câteva ore, să se organizeze.

Dacă lichidul pleural este deja închistat și nu se poate drena în totalitate cu un singur tub de dren, se pot injecta în cavitate 250.000 unități de streptokinază sau 100.000 de unități

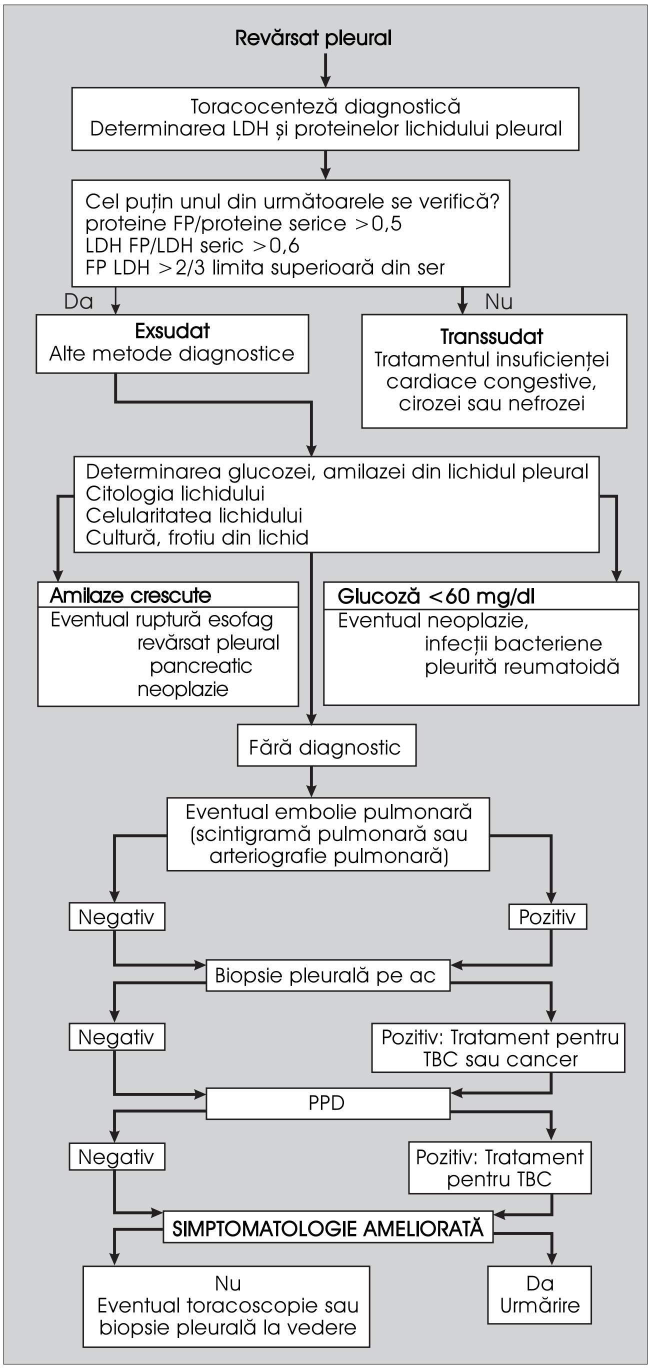


FIGURA 262-1 Diagnosticarea revărsatelor pleurale; FP, fluid pleural.

de urokinază, pentru dizolvarea membranelor de fibrină care determină închistarea lichidului. Dacă în urma tratamentului trombolitic administrat intrapleural nu se realizează un drenaj satisfăcător, se practică fie toracoscopia cu desfacerea aderențelor, fie toracotomia cu decorticare.

Revărsatele secundare afecțiunilor maligne Revărsatele pleurale maligne secundare afecțiunilor metastatice sunt, în ordinea frecvenței, a doua cauză de exsudat. Cele trei tumori care determină aproximativ 75% din revărsatele pleurale maligne sunt cancerul pulmonar, cancerul mamar și limfoamele. Cei mai mulți pacienți acuză dispnee, disproporționată față de cantitatea de lichid existent în pleură. Acest revărsat este un exsudat și titrul glucozei poate fi scăzut dacă mărimea tumorală de la nivelul spațiului pleural este mare.

Diagnosticul se face de cele mai multe ori prin citologia lichidului pleural. Dacă citologia este negativă de la început, atunci se practică o biopsie pleurală și se repetă citologia. Dacă nici în acest stadiu diagnosticul nu este elucidat, se indică toracoscopia pentru precizarea diagnosticului, în cazul în care pacientul suferă de o boală malignă. Odată cu toracoscopia, se instilează în cavitatea pleurală talc sau un agent similar, pentru realizarea pleurodeziei.

Pacienții cu revărsate pleurale de natură malignă primesc un tratament în cea mai mare parte simptomatic, deoarece revărsatul indică un stadiu diseminat al bolii, iar majoritatea determinărilor neoplazice care se însoțesc de lichid pleural nu sunt curabile prin chimioterapie. Singurul simptom care poate fi atribuit direct lichidului este dispneea. Când calitatea vieții pacientului este alterată din cauza dispneei, iar dispneea poate fi ameliorată prin toracocenteza terapeutică, se poate aplica oricare din următoarele: (1) toracostomia pe tub de dren, cu instilarea unui agent sclerozant, precum talc 5 g sau doxiciclină 500 mg; (2) toracoscopia cu abraziunea pleurei sau cu insuflare de talc; (3) montarea unui șunt pleuroperitoneal.

Mezotelioamele Mezotelioamele maligne sunt tumori primare, care iau naștere din celulele mezoteliale care tapetează cavitatea pleurală. Cele mai multe sunt legate de expunerea la pulberi de azbest. Pacienții cu mezoteliom prezintă durere toracică și dispnee. Radiografia toracică arată prezența revărsatului pleural, îngroșarea generalizată a pleurei și hemitorace micșorat. De regulă, este necesară fie toracoscopia, fie biopsia pleurală, pentru precizarea diagnosticului. S-au încercat mai multe metode de tratament: chirurgia radicală, chimioterapia sau radioterapia, dar nici una nu s-a dovedit mai eficientă decât tratamentul simptomatic. Se recomandă ca durerea toracică să se trateze cu opiacee, iar dispneea cu oxigen sau/și opiacee.

Revărsatele pleurale secundare tromboembolismului pulmonar Diagnosticul etiologic cel mai frecvent trecut cu vederea în diagnosticul diferențial al revărsatelor pulmonare de origine insuficient elucidată este embolia pulmonară. Dispneea este cel mai frecvent simptom.

Lichidul pleural poate fi exsudat sau transsudat. Diagnosticul este sugerat de scintigrama pulmonară și/sau de arteriografia pulmonară (vezi capitolul 261). Tratamentul revărsatului pleural din tromboembolismul pulmonar este același cu cel pentru embolia pulmonară. Dacă sub tratament anticoagulant volumul revărsatului crește, pacientul are probabil embolie recurentă, sau altă complicație, ca hemotorax sau infecție pleurală.

Pleurita tuberculoasă (Vezi capitolul 171) În multe regiuni din lume, cauza cea mai răspândită a exsudatului pleural este tuberculoza, mai puțin în Statele Unite, unde tuberculoza a devenit suficient de rară. Revărsatele pleurale din tuberculoză se datorează în principal reacției de sensibilizare la proteinele tuberculoase din spațiul pleural. Pacieții cu pleurită tuberculoasă se prezintă cu febră, scădere ponderală, dispnee și/sau durere toracică pleuritică. Lichidul este de tip exsudat, în care predomină limfocitele mici. Diagnosticul se confirmă în urma demonstrării

prezenței granulomului pleural la biopsia pe ac. Tratamentul adecvat se face cu izoniazidă, 300 mg/zi, plus rifampicină, 600 mg/zi, timp de șase luni. Dacă pacientul este suspectat ca având microorganisme rezistente, se adaugă etambutol și pirazinamidă, înaintea rezultatelor antibiogramelor.

Revărsatele secundare infecțiilor virale Este foarte probabil că infecțiile virale sunt cauza unui procent însemnat de epanșamente pleurale de tip exsudat nediagnosticate. În loturi numeroase de pacienți, nu este stabilit nici un diagnostic în aproape 20% din cazurile de exsudat pleural și aceste revărsate se remit spontan, fără sechele. Importanța acestor revărsate constă în aceea că atitudinea nu trebuie să fie agresivă pentru stabilirea unui diagnostic precis, mai ales dacă pacientul are o evoluție clinică bună.

SIDA La această categorie de pacienți nu apar de obicei revărsate pleurale. Cea mai frecventă cauză este sarcomul Kaposi, urmat de pleurezia parapneumonică. Celelalte cauze relativ frecvente sunt tuberculoza, criptococcoza și limfoamele. Apar foarte rar revărsate pleurale la pacienții cu *Pneumocystis carinii*.

Chilotoraxul Apare când ductul toracic este întrerupt și limfa se acumulează în spațiul pleural. Cea mai frecventă cauză este traumatismul, dar mai poate și să însoțească tumorile mediastinului. Pacienții cu chilotorax se prezintă cu dispnee, iar radiografia toracelui arată o cantitate mare de lichid. Toracocenteza arată lichid lăptos, iar analiza biochimică arată un nivel crescut, în general peste 110 mg/dl, de trigliceride. La pacienții cu chilotorax la care se exclude traumatismul, se indică limfangiografia și tomografia computerizată mediastinală, cu verificarea mediastinului pentru ganglionii limfatici. Tratamentul de elecție pentru chilotorax constă în implantarea unui șunt pleuroperitoneal. La pacienții cu chilotorax, de regulă, nu se practică toracostomie cu drenaj prelungit, din cauză că acesta ar putea duce la malnutriție și deficiență imună.

Hemotoraxul Când la puncția toracică se obține un lichid hemoragic, este obligatorie determinarea hematocritului în lichidul pleural. Dacă acesta este mai mare de 50% față de cel din sângele periferic, pacientul are hemotorax. Cele mai multe cazuri de hemotorax sunt secundare traumatismelor; printre celelalte cauze se numără tumorile sau ruptura vaselor sanguine. Tratamentul, la cei mai mulți pacienți, se face prin toracostomie, cu amplasarea unui tub toracic care asigură cuantificarea continuă a sângerării. Atunci când sângerarea provine dintr-o leziune pleurală, se practică apoziția celor două suprafețe pleurale, pentru a opri hemoragia. Dacă hemoragia pleurală depășește 200 ml/h, se indică toracotomia.

Cauze diverse de revărsate pleurale Există numeroase alte cauze de apariție a revărsatelor pleurale (vezi tabelul 262-1). Elementele principale de diagnostic sunt: nivelul ridicat de amilaze sugerează ruptura esofagului sau afectarea pancreasului. Dacă pacientul este febril și are predominant polimorfonucleare în lichid și nu are o patologie pulmonară a parenchimului, se poate lua în considerație un abces intraabdominal. Diagnosticul de pleurezie lupică se susține prin creșterea nivelului anticorpilor antinucleari (ANA – antinuclear antibody) în lichidul pleural. Diagnosticul de pleurezie în cadrul azbestozei este unul de excludere. Tumorile benigne de ovar mai pot produce ascită și revărsate pleurale (sindromul Meigs). Numeroase medicamente pot produce revărsate pleurale foarte bogate în eozinofile. În multe situații, apar revărsate pleurale după manevre precum intervențiile chirurgicale abdominale, bypass-urile arterelor coronare sau scleroterapia endoscopică a varicelor, procedeele radioterapeutice, transplantul de ficat sau plămâni sau introducerea cateterelor intravenoase centrale.

PNEUMOTORAXUL Pneumotoraxul este definit prin prezența de aer în spațiul pleural. *Pneumotoraxul spontan* apare fără un traumatism toracic în antecedente. Un *pneumotorax spontan primar* apare la un individ fără o boală de bază pulmonară cunoscută, în timp ce un *pneumotorax spontan secundar* apare la un individ cu o afecțiune pulmonară cunoscută. *Pneumotoraxul traumatic* se regăsește în traumatismele penetrante sau nepenetrante ale toracelui. *Pneumotoraxul compresiv* este pneumotoraxul la care presiunea este pozitivă în interiorul spațiului pleural pe toată durata ciclului respirator.

Pneumotoraxul spontan primar Pneumotoraxul primar spontan este de obicei produs prin ruptura bulelor apicale subpleurale, chisturi mici, dispuse în sau imediat sub pleura viscerală. Pneumotoraxul spontan primar apare aproape exclusiv la fumători, ceea ce sugerează că există într-adevăr o suferință pulmonară subclinică. Aproape jumătate din indivizii care au făcut un episod de pneumotorax spontan primar vor face recurențe. Tratamentul inițial recomandat pentru pneumotoraxul spontan primar este aspirația simplă. Dacă plămânul nu se expansionează după aspirație sau dacă pacientul are episoade recurente, se recomandă toracostomia, cu instilarea unui agent sclerozant, de exemplu doxiciclina. Toracoscopia sau toracotomia cu abraziune pleurală au o rată de succes de aproape 100% în prevenirea recurențelor.

Pneumotoraxul spontan secundar Foarte multe cazuri de pneumotorax spontan secundar sunt date de bolile pulmonare cronice obstructive, dar practic orice afecțiune pulmonară se poate asocia cu pneumotorax. Pneumotoraxul la indivizii cu afecțiuni pulmonare preexistente este mai periculos decât la indivizii normali, din cauza lipsei rezervei funcționale pulmonare. Aproape la toți pacienții cu pneumotorax spontan secundar trebuie practicată toracostomia, cu instilarea unui agent sclerozant, ca doxiciclina sau talcul. Pacienții cu pneumotorax spontan, primar sau secundar, la care persistă o fistulă sau la care plămânul nu s-a expansionat după 5 zile de la practicarea toracostomiei, sunt candidați la toracoscopie cu rezecție și abraziune pleurală.

Tabelul 262-1

Diagnosticul diferențial al revărsatelor pleurale

REVĂRSAT PLEURAL TRANSSUDAT

1. Insuficiență cardiacă congestivă	5. Obstrucție de venă cavă superioară
2. Ciroză	6. Mixedem
3. Sindrom nefrotic	7. Embolie pulmonară
4. Dializă peritoneală	8. Urinotorax

REVĂRSAT PLEURAL EXSUDAT

1. Neoplazii	6. Sidrom posttraumatic cardiac
a. Boală metastatică	7. Expunere la azbest
b. Mezoteliom	8. Sarcoidoză
2. Boli infecțioase	9. Uremie
a. Infecții bacteriene	10. Sindromul Meigs
b. Tuberculoză	11. Sindromul unghiilor galbene
c. Infecții fungice	12. Afecțiuni pleurale induse medicamentos
d. Infecții virale	a. Nitrofurantoin
e. Infecții parazitare	b. Dantrolen
3. Embolizări pulmonare	c. Metisergid
4. Afecțiuni gastrointestinale	d. Bromcriptină
a. Perforația esofagului	e. Procarbazină
b. Afecțiune pancreatică	f. Amiodaronă
c. Abcese intraabdominale	13. Trapped lung
d. Hernie diafragmatică	14. Radioterapie
e. După operații abdominale	15. Arsuri electrice
f. După scleroterapia endoscopică a varicelor	16. Hemotorax
g. După transplantul de ficat	17. Leziuni iatrogene
5. Boli vasculare de colagen	18. Sindrom de hiperstimulare ovariană
a. Pleurita reumatoidă	19. Boala pericardică
b. Lupus eritematos sistemic	20. Chilotorax
c. Lupus indus medicamentos	
d. Limfadenopatie imunoblastică	
e. Sindrom Sjögren	
f. Granulomatoza Wegener	
g. Sindromul Churg-Strauss	

Pneumotoraxul traumatic Pneumotoraxul traumatic este secundar traumatismelor penetrante sau nepenetrante ale toracelui. Pneumotoraxul traumatic se tratează prin toracostomie cu tub de dren. În caz de hemopneumotorax, se va monta un tub de dren în partea superioară a hemitoracelui, pentru evacuarea aerului, iar celălalt în partea inferioară a hemitoracelui respectiv, pentru drenarea sângelui. Pneumotoraxul iatrogen este o variantă de pneumotorax care devine din ce în ce mai frecventă. Cauzele cele mai frecvente sunt biopsiile transtoracice, toracocentezele şi montarea cateterelor centrale intravenoase. Modalităţile de tratament variază în funcţie de severiate, de la observaţia simplă, la suplimentarea aportului de oxigen, aspiraţie şi până la toracostomie, cu tub de dren a cavităţii toracice.

Pneumotoraxul în tensiune Apare de obicei legat de ventilarea mecanică sau la manevrele de resuscitare. Presiunea pozitivă intrapleurală este ameninţătoare de viaţă, din cauză că ventilaţia este sever compromisă şi că presiunea pozitivă se transmite mediastinului, ceea ce duce la scăderea întoarcerii venoase la inimă şi la scăderea debitului cardiac.

Dificultatea ventilaţiei mecanice în timpul manevrelor de resuscitare şi presiunea înaltă în timpul inspirului pe parcursul ventilaţiei mecanice sugerează diagnosticul. Diagnosticul se face pe baza examenului fizic al pacientului, care pune în evidenţă un hemitorace mărit, fără murmur vezicular, cu împingerea mediastinului către partea opusă. Pneumotoraxul compresiv trebuie tratat ca o urgenţă medicală. Dacă presiunea în cavitatea pleurală nu este redusă, pacientul poate deceda prin scăderea debitului cardiac şi hipoxemie avansată. Se introduce un ac gros în spaţiul pleural prin spaţiul intercostal II, anterior. Dacă pe ac iese o cantitate mare de aer după puncţie, diagnosticul este confirmat. Acul trebuie lăsat pe loc până la inserţia unui tub de toracostomie.

AFECŢIUNI ALE MEDIASTINULUI

Mediastinul este zona dintre cavităţile pleurale. Se împarte în trei compartimente. *Mediastinul anterior* se întinde de la sternul anterior până la pericard şi vasele brahiocefalice posterior. Conţine timusul, ganglionii mediastinali anteriori şi venele şi arterele mamare interne. *Mediastinul mijlociu* se întinde între mediastinul anterior şi posterior şi conţine inima, arcul ascendent şi transvers al aortei, venele cave, arterele şi venele brahiocefalice, nervii frenici, traheea, bronhiile principale şi ganglionii lor limfatici, venele şi arterele pulmonare. *Mediastinul posterior* se învecinează anterior cu pericardul şi traheea şi posterior cu corpii vertebrali. Conţine aorta toracică descendentă, esofagul, canalul toracic, venele azygos şi hemiazygos şi grupul posterior de ganglioni limfatici mediastinali.

TUMORILE MEDIASTINALE Primul pas în evaluarea unei leziuni mediastinale este de a o încadra într-unul din cele trei compartimente ale mediastinului, deoarece fiecare compartiment are leziuni caracteristice diferite. Cele mai frecvente leziuni în mediastinul anterior sunt timoamele, limfoamele, neoplasmele (teratoame) şi tumorile tiroidiene. Cele mai frecvente tumori în mediastinul mijlociu sunt tumorile vasculare, tumorile ganglionare limfatice prin metastaze sau afecţiuni granulomatoase şi chisturile bronhogene şi pleuropericardice. În mediastinul posterior se găsesc de obicei tumori neurogene, meningocelele, meningomielocelele, chisturile gastroenterice şi diverticulii esofagieni.

TC mediastinal este cea mai valoroasă metodă imagistică pentru diagnosticul tumorilor mediastinale şi este probabil singura care trebuie aplicată. La pacienţii cu boli ale mediastinului posterior, se indică examenul baritat al tractului gastrointestinal, care precizează diagnosticul herniilor, diverticulilor sau al acalaziei. Scintigrama cu iod 131 este utilă pentru stabilirea diagnosticului guşei intratoracice.

Mediastinoscopia sau mediastinotomia anterioară oferă un diagnostic sigur la mulţi pacienţi care au tumori de mediastin anterior sau mijlociu. Diagnosticul poate fi stabilit fără toracotomie, prin biopsia-aspiraţia percutană pe ac fin a tumorilor mediastinale din oricare compartiment mediastinal. În multe situaţii, diagnosticul poate fi stabilit şi tumorile mediastinale îndepărtate prin toracoscopie video asistată.

MEDIASTINITA ACUTĂ Multe cazuri de mediastinită acută se datorează perforaţiei esofagului sau apar după sternotomia mediană din chirurgia cardiacă. Pacienţii cu ruptură esofagiană vin în stare acută, cu durere toracică şi dispnee, datorate infecţiei mediastinale. Ruptura esofagului se poate produce spontan sau ca o complicaţie a esofagoscopiei sau la introducerea sondei Blakemore. Tratamentul constă în explorarea mediastinului, cura chirurgicală a plăgii esofagiene şi drenajul spaţiului pleural şi mediastinal.

Incidenţa mediastinitei după sternotomia mediană atinge 0,4-5% din cazuri. Pacienţii se prezintă de obicei cu secreţii la nivelul plăgii. Alţii prezintă un tablou septic ori mediastin lărgit. Diagnosticul se stabileşte de obicei prin puncţia mediastinală. Tratamentul include drenajul de urgenţă, debridarea şi tratamentul antibiotic parenteral, dar mortalitatea depăşeşte 20%.

MEDIASTINITA CRONICĂ Mediastinita cronică îmbracă mai multe forme, de la inflamaţia granulomatoasă a ganglionilor limfatici mediastinali, până la mediastinita fibrozantă. Majoritatea cazurilor este dată de tuberculoză sau histoplasmoză, dar şi sarcoidoza, silicoza şi alte infecţii fungice pot constitui uneori cauze. Pacienţii cu mediastinită granulomatoasă sunt de obicei asimptomatici. Cei cu mediastinită fibrozantă au de obicei semne de compresie a structurilor mediastinale, cum ar fi sindromul de venă cavă superioară, compresia căilor respiratorii mari, paralizia nervilor frenic sau laringeu recurent sau obstrucţia arterei pulmonare sau a venelor pulmonare proximale. În majoritatea cazurilor, explorarea mediastinului tranşează diagnosticul între mediastinită benignă şi procesele maligne. Nici un tratament medical sau chirurgical nu şi-a dovedit eficacitatea pentru fibroza mediastinală, în afară de terapia antituberculoasă pentru mediastinita tuberculoasă.

PNEUMOMEDIASTINUL Pneumomediastinul se defineşte prin prezenţa aerului în interstiţiul mediastinului. Principalele trei cauze sunt: (1) ruptura alveolară, cu pătrunderea aerului în mediastin, (2) perforarea sau ruptura esofagului, a traheei sau a bronhiilor principale şi (3) pătrunderea aerului în mediastin dinspre gât sau abdomen. Tipic apare o durere toracică severă substernală, cu sau fără iradiere în gât şi braţe. De obicei, examenul fizic arată emfizem subcutanat în incizura suprasternală şi *semnul Hamman*, care este un zgomot crepitant, sincron cu bătăile cardiace şi care se aude cel mai bine în decubit lateral stâng. Diagnosticul se confirmă printr-o radiografie toracică. De obicei, nu este necesar nici un tratament, dar aerul mediastinal se va absorbi cu atât mai repede cu cât pacientul inspiră un aer bogat în oxigen. Dacă structurile mediastinale sunt comprimate, compresia poate fi îndepărtată prin aspirare pe ac.

AFECŢIUNILE DIAFRAGMEI

PARALIZIA DIAFRAGMULUI Paralizia bilaterală a diafragmului determină aproape întotdeauna o patologie severă în cazul adulţilor. Printre cauzele principale ale acesteia se numără leziunile înalte ale măduvei spinării, traumele toracice (inclusiv chirurgia cardiacă), scleroza multiplă, sindromul cornului anterior şi distrofia musculară. Majoritatea pacienţilor cu afectare severă a diafragmului se prezintă cu insuficienţă respiratorie hipercapnică, complicată de multe ori cu cord pulmonar şi insuficienţă ventriculară dreaptă, atelectazie şi pneumonie.

Gradul paraliziei diafragmului se apreciază cel mai bine prin măsurarea presiunilor transdiafragmatice. Tratamentul de elecție este ventilația asistată toată ziua sau o parte a zilei. Aceasta se poate face cel mai bine fără traheostomie, prin presiune nazală intermitent pozitivă. Dacă inervația diafragmei este intactă, stimularea diafragmului poate fi o alternativă viabilă. Dacă paralizia survine în timpul operației pe cord deschis, recuperarea apare cel mai frecvent, dar după șase luni de zile sau mai mult.

Paralizia unilaterală de diafragm este mult mai frecventă decât paralizia bilaterală. Cauza cea mai frecventă o constituie invazia nervului de către un proces malign, de obicei un carcinom bronhogenic. Dacă pacientul nu are o neoplazie, de obicei nu se găsește cauza paraliziei. Diagnosticul este sugerat de prezența unui hemidiafragm ascensionat pe radiografia toracică. Confirmarea vine cu testul „adulmecatului“ (sniff-test). Când pacientul este observat cu fluoroscopul în timp ce adulmecă, diafragmul paralizat se va mișca paradoxal în sus, din cauza presiunii negative intratoracice. Pacienții cu paralizie unilaterală de diafragm sunt de obicei asimptomatici. Capacitatea lor vitală și capacitatea pulmonară totală sunt reduse fiecare cu 20%. Dacă un pacient, pe lângă paralizia diafragmatică, are și o tumoră mediastinală, trebuie investigat în continuare. Totuși, dacă pacientul este asimptomatic și are o radiografie toracică normală, nu sunt necesare proceduri invazive.

BIBLIOGRAFIE

LIGHT RW: *Pleural Diseases*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995
LIGHT RW: Pleural diseases. Dis Mon 28:266, 1992
MULLER NL: Imaging of the pleura. Radiology 186:29, 1993
NAUNHEIM KS et al: Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 109:1198, 1995
ROVIARO G et al: Videothoracoscopic excision of mediastinal masses: Indications and technique. Ann Thorac Surg 58:1679, 1994
WALKER-RENARD PB et al: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 120:56, 1994
WIENER-KRONISH JP, BROADDUS VC: Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. Ann Rev Physiol 55:209, 1993

263

Eliot A. Phillipson

PERTURBĂRI ALE VENTILAȚIEI

HIPOVENTILAȚIA

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE Hipoventilația alveolară apare atunci când P_{CO_2} arterială (Pa_{CO_2}) crește peste limita normală de 37-43 mmHg, dar, în sindroamele clinice cu importantă hipoventilație, $Paco_2$ este cuprinsă între 50 și 80 mmHg. Hipoventilația poate fi acută sau cronică. Bolile acute, care sunt urgențe amenințătoare de viață, sunt discutate în capitolul 265; în acest capitol sunt prezentate sindroamele de hipoventilație cronice.

Hipoventilația cronică poate fi rezultatul unor numeroase entități nosologice (tabelul 263-1), dar în toate cazurile, mecanismul de bază constă într-un defect fie la nivelul sistemului de control metabolic respirator, fie la nivelul sistemului neuromuscular respirator sau al aparatului ventilator. Deși plămânii sunt normali, afecțiunile care asociază un travaliu respirator inadecvat, defecte ale sistemului neuromuscular, respirator, afecțiuni ale peretelui toracic, ca în obezitate și obstrucția căilor respiratorii superioare, produc o creștere a $Paco_2$, în ciuda plămânilor normali, prin reducerea debitului ventilator și deci a ventilației alveolare. În schimb, majoritatea afecțiunilor peretelui toracic și ale căilor respiratorii inferioare, precum și ale plămânilor pot produce o creștere a $Paco_2$, în ciuda unui debit ventilator normal sau chiar crescut, din cauza alterării concordanței ventilație-perfuzie, care duce la o hipoventilație alveolară netă.

În numeroase sindroame de hipoventilație, cele două mecanisme ale sistemului respirator se combină. De exemplu, pacienții cu boală obstructivă pulmonară cronică pot hipoventila nu numai din cauza mecanismelor ventilatorii alterate, dar și din cauza inhibiției respirației centrale, inerent sau secundar alcalozei metabolice coexistente (legate de terapia diuretică sau steroidă).

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ȘI CLINICE Indiferent de cauză, elementul patognomonic al tuturor sindroamelor de hipoventilație alveolare constă în creșterea P_{CO_2} alveolar (PA_{CO_2})și deci a Pa_{CO_2}, (figura 263-1). Acidoza respiratorie care rezultă duce în cele din urmă la o creștere compensatorie a bicarbonatului (HCO_3^-) plasmatic și la o scădere a concentrației Cl^-. Creșterea PA_{CO_2} duce obligatoriu la o scădere a PA_{O_2}, ceea ce duce la hipoxemie. Când este severă, hipoxemia se manifestă clinic prin cianoză și poate stimula eritropoieza, inducând policitemie secundară. Combinația între hipoxemia cronică și hipercapnie poate induce vasoconstricție pulmonară, care eventual duce la hipertensiune pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă și insuficiență cardiacă congestivă. Alterarea gazelor din sângele arterial

Tabelul 263-1

Sindroamele de hipoventilație cronică

Mecanism	Locul defectului	Afecțiune
Afectarea reglării respirației	Chemoreceptori periferici și centrali	Disfuncție a corpului carotidian, traumatism
		Hipoxie prelungită
		Alcaloză metabolică
	Neuroni respiratori din trunchiul cerebral	Poliomielită bulbară, encefalită
		Traumatism, infarct, hemoragie în trunchi
		Demielinizare, degenerare în trunchi
		Administrare cronică de medicamente
		Sindrom primar alveolar de hipoventilație
Afectarea sistemului neuromuscular respirator	Nervi periferici și măduva spinării	Traumatism cervical înalt
		Poliomielită
		Boala neuronului motor
		Neuropatie periferică
	Mușchi respiratori	Miastenia gravis
		Distrofie musculară
		Miopatie cronică
Afectarea aparatului ventilator	Perete toracic	Cifoscolioză
		Fibrotorax
		Toracoplastie
		Spondilită anchilopoietică
		Obezitate-hipoventilație
	Căi respiratorii și plămâni	Stenoză laringiană și traheală
		Apnee obstructivă de somn
		Fibroză chistică
		Boală obstructivă pulmonară cronică

SURSĂ: Phillipson, cu permisiune.

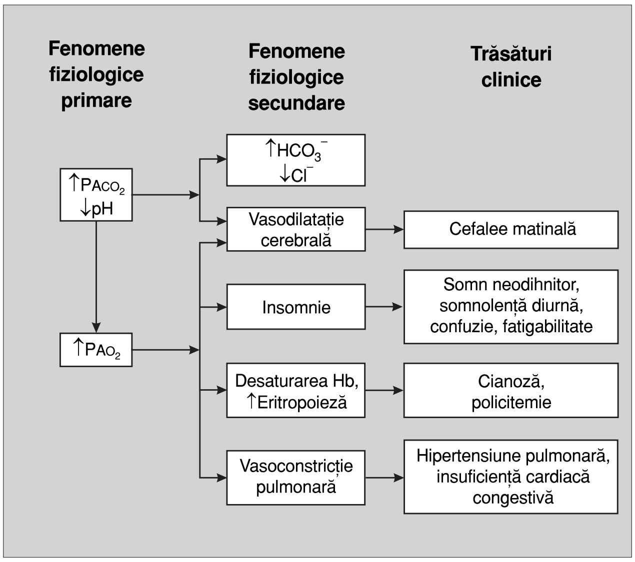


FIGURA 263-1 Caracteristice fiziologice și clinice ale hipoventilației alveolare (după Phillipson). Hb, hemoglobină; $P_{A_{CO_2}}$, P_{CO_2} alveolară; $P_{A_{O_2}}$, P_{O_2} alveolară

se amplifică în timpul somnului, din cauza reducerii suplimentare a stimulilor respiratori centrali. Ca urmare, hipercapnia nocturnă duce la vasodilatație cerebrală, cu cefalee matinală; calitatea somnului este sever afectată, ducând la oboseală matinală, somnolență diurnă, confuzie mentală și scăderea capacității intelectuale. Celelalte caracteristici asociate sindroamelor de hipoventilație sunt legate de cauze specifice existente (vezi tabelul 263-1).

DIAGNOSTIC Investigarea pacientului cu hipoventilație cronică presupune mai multe teste de laborator, care localizează cauza la nivelul sistemului de control metabolic al respirației, al sistemului neuromuscular sau al aparatului ventilator (figura 263-2). Deficitele sistemului de control afectează răspunsul la stimulii chimici, inclusiv răspunsurile ventilatorii, ale presiunii de ocluzie și răspunsul electromiografic al diafragmului (EMGi). În timpul somnului, hipoventilația este de obicei mai severă și apar mai frecvent apneea și hipopneea centrale. Totuși, deoarece sistemul de control al respirației (care este distinct anatomic de sistemul de control metabolic), sistemul neuromuscular și aparatul ventilator sunt intacte, aceiași pacienți pot hiperventila voluntar, pot genera forță musculară inspiratorie și expiratorie normale (PI_{max} respectiv PE_{max}) contra unei căi respiratorii obstruate, pot genera volume respiratorii și debite normale la spirometria de rutină, rezistențe și complianță respiratorii normale și diferență Po_2 alveolo-arterială [(A-a)Po_2] normală. Pacienții cu disfuncții neuromusculare respiratorii au de asemenea un răspuns alterat la stimulii chimici, dar mai mult nu pot hiperventila voluntar sau nu pot genera forță musculară respiratorie statică, volume pulmonare sau debite normale. Cel puțin în stadiile incipiente ale bolii, rezistențele și complianța sistemului respirator și diferența alveolo-arterială de oxigen sunt păstrate normale.

Prin contrast cu pacienții cu afectarea sistemului respirator sau a sistemului neuromuscular, pacienții cu afecțiuni ale peretelui toracic, ale plămânilor sau ale căilor respiratorii prezintă alterarea rezistențelor și a complianței căilor respiratorii și o diferență mare (A-a)P_{O2}. Din cauza alterării mecanicii respirației, testele spirometrice de rutină sunt modificate, la fel ca și răspunsul ventilator la stimulii chimici. Totuși, deoarece sistemul neuromuscular este intact, testele care sunt independente de rezistență și complianță sunt normale, inclusiv testele destinate evaluării forței musculaturii respiratorii și controlului respirației care nu implică fluxul aerian.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipoventilației cronice trebuie individualizat în funcție de particularitățile bolii, de circumstanțe, de necesități și trebuie să vizeze măsuri directe aplicate bolii de bază. Alcaloza metabolică coexistentă trebuie corectată,

Sediul defectului	Răspunsul la CO_2 Hipoxie: Ventil	P.1	EMGdi	Studii în somn	Hiperventilație voluntară	PI_{max} PE_{max}	Debite	Rezistență Complianță	(A-a) PO_2
Sistemul de control metabolic (chemoreceptori, neuroni de integrare din trunchi)	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow$ hipoventilație apnee centrală	N	N	N	N	N
$\downarrow$									
Sistemul respirator neuromuscular (motoneuronii din trunchiul cerebral, măduva spinării, mușchii și nervii respiratori)	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow$ hipoventilație apnee centrală	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	N	N
$\downarrow$									
Aparatul ventilator (peretele toracic, plămânii, căile respiratorii)	$\downarrow$	N	N	variabilă	$\downarrow$	N	anormal	anormal	$\uparrow$

FIGURA 263-2 Schema testelor de laborator în sindroamele de hipoventilație alveolară, în funcție de sediul defectului. Ventil = ventilație; P.1 = presiunea în cavitatea bucală generată după 0.1 s de la începutul inspirului contra bronhiilor obstruate; EMGdi = EMG diafragmului; PI_{max}, PE_{max} = presiunea maximă inspiratorie, respectiv expiratorie care poate fi generată împotriva unei căi respiratorii obstruate; (A-a)Po_2 = diferența alveolo-capilară de P_{O_2}; N = normal. Defectele sistemului de control metabolic afectează eferențele centrale, ca răspuns la stimulii chimici (CO_2 sau hipoxia); de aceea, răspunsul EMGdi, P.1 și al debitului ventilator pe minut este redus și hipoventilația în somn este agravată. Prin contrast, testele controlului voluntar al respirației, ale forței musculare, mecanicii pulmonare și ale schimburilor gazoase (A-a)Po_2 sunt normale. Afectarea sistemului neuromuscular respirator diminuează forța musculară; de aceea, toate testele dependente de forța musculară (voluntară sau ca răspuns la stimuli metabolici) sunt modificate, dar rezistența, complianța pulmonară și schimburile gazoase sunt normale. Afecțiunile care privesc sistemul ventilator alterează schimbul gazos. Deoarece rezistențele pulmonare și complianța pulmonară sunt și ele afectate, toate testele dependente de ventilație (voluntară sau ca răspuns la stimuli chimici) sunt modificate; în schimb, testele pentru activitate sau forța musculară care nu privesc debitele (P.1, EMGdi, PI_{max}, PE_{max}) sunt normale. *(după Phillipson)*

precum și creșterea HCO_3^-, excesivă pentru gradul hipercapniei cronice. Administrarea suplimentară de oxigen conduce la ameliorarea hipoxemiei, a policitemiei și a hipertensiunii pulmonare, dar poate agrava retenția de CO_2 și simptomele neurologice asociate. Din acest motiv, administrarea de O_2 se face cu prudență, iar rezultatele se monitorizează cu atenție. Agenții farmacologici care stimulează respirația (în mod particular progesteronul) prezintă un beneficiu la unii pacienți, dar de multe ori nu dau rezultate satisfăcătoare.

Majoritatea pacienților cu hipoventilație cronică legată de scăderea fluxului respirator sau de afecțiuni neuromusculare au nevoie în cele din urmă de asistarea mecanică a ventilației, ca măsură eficientă de tratament. Atunci când hipoventilația este severă, tratamentul poate fi necesar 24h, dar la majoritatea pacienților este suficientă asistarea mecanică a ventilației numai pe perioada somnului, care duce la o îmbunătățire clinică spectaculoasă și la scăderea $Paco_2$ pe durata zilei. La pacienții la care fluxul respirator este diminuat, dar neuronii motorii respiratori inferiori, nervii frenici și mușchii respiratori sunt intacți, stimularea diafragmului cu un electrod frenic implantat poate fi foarte eficientă. Totuși, la pacienții cu afectare a mușchilor și a nervilor respiratori, stimularea electrofrenică este contraindicată. Acești pacienți pot beneficia fie de ventilație cu presiune intermitent negativă, fie de ventilație cu presiune intermitent pozitivă, pe traheostomă sau pe mască nazală. Pentru pacienții care necesită ventilație numai pe durata somnului, metoda de preferință este ventilația cu presiune pozitivă pe mască nazală, deoarece evită traheostomia și împiedică obstrucția căilor respiratorii superioare, care poate să apară la ventilația cu presiune negativă.

Hipoventilația din afecțiunile restrictive ale peretelui toracic (vezi tabelul 263-1) poate fi eficient controlată prin ventilație nocturnă cu presiune intermitent pozitivă pe mască nazală sau traheostomă. Ventilația asistată nocturnă a mai fost aplicată și pacienților cu boală obstructivă cronică, cu hipercapnie, cu intenția de a evita posibila oboseală cronică a musculaturii respiratorii, dar eficacitatea metodei este variabilă și adesea descurajantă.

SINDROAME DE HIPOVENTILAȚIE

HIPOVENTILAȚIA ALVEOLARĂ PRIMARĂ Hipoventilația alveolară primară (HAP) este o boală de cauză necunoscută, caracterizată prin hipercapnie cronică și hipoxemie, în absența unei afectări evidente neuromusculare sau ventilatorii mecanice. Defectul primar se pare că este la nivelul mecanismelor metabolice de control al respirației, dar există destul de puține studii neuropatologice la acești pacienți. HAP izolată este relativ rară și deși apare la aproape toate grupele de vârstă, majoritatea cazurilor sunt la bărbații din grupa de vârstă de la 20 la 50 de ani. Boala are o evoluție insidioasă și devine de cele mai multe ori manifestă odată cu instalarea depresiei respiratorii severe, după administrarea dozelor standard de sedative sau anestezice. Pe măsură ce gradul hipoventilației crește, pacienții încep să acuze letargie, oboseală, somnolență diurnă, cefalee matinală, tulburări ale somnului, cefalee matinală, eventual cianoză, policitemie, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă se pot manifesta (figura 263-1). În ciuda alterării severe a gazelor din sângele arterial, dispneea nu apare frecvent, probabil din cauza alterării impulsurilor chemoreceptoare și de ventilație. Netratată, HAP are o evoluție progresivă de luni sau ani și în cele din urmă este fatală.

Cheia diagnosticului în HAP este acidoza respiratorie cronică, în absența oboselii mușchilor respiratori sau a afectării mecanicii ventilației (figura 263-2). Deoarece pacienții pot hiperventila voluntar și reduce Pa_{CO_2} la un nivel normal sau chiar hipocapnic, hipercapnia nu poate fi pusă în evidență la o singură determinare din sângele arterial, dar prezența nivelului crescut de HCO_3^- în plasmă atrage atenția asupra afecțiunii cronice de bază. În ciuda unei mecanici ventilatorii și a forței mușchilor respiratori normale, răspunsul ventilator la stimulii chimici este redus sau absent (vezi figura 263-2), iar apneea voluntară poate fi prelungită, fără senzație de dispnee.

Pacienții cu HAP au o respirație ritmică în stare de veghe, deși nivelul ventilației este sub normal. Totuși, în timpul somnului, când respirația este dependentă de sistemul metabolic de control, se înregistrează o deteriorare mai marcată a ventilației, cu episoade frecvente de hipopnee sau apnee centrală, care au fost denumite *blestemul Ondinei*.

HAP trebuie deosebită de celelalte sindroame de hipoventilație centrală, secundare unor boli neurologice ale trunchiului cerebral sau ale chemoreceptorilor (vezi tabelul 263-1). Această distincție necesită un examen neurologic amănunțit, pentru demonstrarea afectării autonome sau a trunchiului cerebral. De obicei, se interpretează greșit drept HAP afecțiunile neuromusculare respiratorii neclasabile, mai ales dacă produc pareza diafragmei. Totuși, suspectarea afecțiunilor de mai sus se face pe criterii clinice (vezi mai jos) și se poate confirma pe motivul reducerii hiperventilației voluntare, ca și a PI_{max} și a PE_{max}.

Anumiți pacienți cu HAP răspund favorabil la medicația care stimulează respirația și la suplimentarea aportului de oxigen. Totuși, majoritatea necesită în final asistarea mecanică a ventilației. Beneficii excelente pe termen lung se obțin prin stimularea electrofrenică a diafragmului sau prin ventilația mecanică cu presiune negativă sau pozitivă. Administrarea unui asemenea tratament este suficientă numai pe durata somnului la cei mai mulți pacienți.

AFECȚIUNILE RESPIRATORII NEURO-MUSCULARE Numeroase afecțiuni primitive ale măduvei spinării, ale nervilor respiratori periferici și ale mușchilor respiratori produc un sindrom de hipoventilație cronică (vezi tabelul 263-1). Hipoventilația se instalează de obicei gradat, pe durata a luni sau ani, și de cele mai multe ori se manifestă când apare insuficiența respiratorie severă, ca urmare a unei creșteri mici a travaliului ventilator (în obstrucția ușoară a căilor respiratorii). În anumite afecțiuni (boala neuronului motor, miastenia gravis și distrofia musculară), interesarea nervilor sau a mușchilor respiratori este o fază de obicei tardivă a unei afecțiuni mai generale. În alte boli, interesarea respirației poate fi un element precoce sau chiar izolat și deci afecțiunea de bază nu este luată în seamă. Din această categorie fac parte sindromul postpolio (o formă de insuficiență respiratorie cronică care apare după 20-30 de ani după poliomielită), miopatia asociată deficienței de maltază a adultului și paralizia idiopatică a diafragmului.

De obicei, afecțiunile respiratorii neuromusculare nu duc la hipoventilație cronică decât în prezența unei afectări severe a diafragmului. Trăsăturile caracteristice ale hipotoniei bilaterale a diafragmului sunt ortopneea, mișcarea paradoxală a abdomenului în poziție de decubit și mișcarea paradoxală a diafragmului la examenul fluoroscopic. Totuși, absența acestor elemente nu exclude hipotonia diafragmului. Datele de laborator constau din deteriorarea rapidă a ventilației în timpul unei manevre de ventilație voluntară maximală și reducerea PI_{max} și PE_{max} (vezi figura 263-2). Multe investigații mai sofisticate demonstrează: reducerea sau absența presiunilor transdiafragmatice, calculate prin măsurători simultane ale presiunilor în esofag și stomac; reducerea răspunsurilor EMG ale diafragmului (înregistrate printr-un electrod esofagian) la stimularea transcutană a nervului frenic; hipopneea marcată și desaturarea arterială în oxigen în timpul somnului cu mișcări rapide oculare, când în mod normal există inhibiția fiziologică a tuturor mușchilor respiratori nediafragmatici și când respirația depinde exclusiv de activitatea diafragmului.

Tabelul 263-2

Sindroame de hiperventilație

1. Hipoxemia
   a. Altitudine ridicată
   b. Boală pulmonară
   c. Șunturi cardiace
2. Afecțiuni pulmonare
   a. Pneumonie
   b. Pneumonită interstițială, fibroză, edem
   c. Embolie pulmonară, afecțiuni vasculare
   d. Astm bronșic
   e. Pneumotorax
   f. Afecțiuni ale peretelui toracic
3. Afecțiuni cardiovasculare
   a. Insuficiență cardiacă congestivă
   b. Hipotensiune
4. Afecțiuni metabolice
   a. Acidoză (diabetică, renală, lactică)
   b. Insuficiență hepatică
5. Afecțiuni neurologice și psihice
   a. Hiperventilația psihogenă sau de anxietate
   b. Infecții, tumori ale sistemului nervos central
6. Induse de medicamente
   a. Salicilați
   b. Derivați metilxantinici
   c. Agoniști beta-adrenergici
   d. Progesteron
7. Diverse
   a. Febră, sepsis
   b. Durere
   c. Sarcină

Tratamentul hipoventilației alveolare cronice datorate bolilor respiratorii neuromusculare presupune tratamentul bolii de bază, atunci când este posibil, și asistarea mecanică a ventilației la fel ca în sindroamele de hipoventilație alveolară primare. Totuși, stimularea electrofrenică a diafragmului este contraindicată în aceste afecțiuni, cu excepția leziunilor medulare cervicale înalte, în care neuronii motori frenici inferiori și nervii frenici sunt intacți

SINDROMUL OBEZITATE-HIPOVENTILAȚIE Obezitatea marcată presupune o sarcină mecanică asupra sistemului respirator, deoarece surplusul de greutate asupra cutiei toracice și abdomenului duc la scăderea complianței peretelui toracic. Ca urmare, capacitatea funcțională reziduală (volumul pulmonar la sfârșitul expirației) este redusă, mai ales în poziția de decubit. O consecință importantă a respirației la un volum pulmonar scăzut este aceea că o parte din căile respiratorii, mai ales cele din bazele pulmonare, pot fi închise în unele din sau chiar în toate respirațiile curente, ceea ce duce la hipoventilația bazelor pulmonare și creșterea diferenței (A-a)Po_2. Totuși, la majoritatea acestor obezi, eferențele respiratorii centrale sunt crescute suficient pentru a menține $Paco_2$ normal. Totuși, o mică parte din aceștia dezvoltă hipercapnie cronică, hipoxemie și în cele din urmă policitemie, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă. Acei pacienți, care prezintă și somnolență diurnă, se consideră a avea *sindromul Pickwick* (vezi capitolul 27). La mulți dintre acești pacienți, elementul predominant este apneea obstructivă în timpul somnului și, chiar la pacienții fără apnee de somn, hipoventilația indusă de somn domină și poate agrava boala. La majoritatea pacienților, conducerea centrală respiratorie este scăzută ereditar și dobândit și mulți au grade ușoare-moderate de obstrucție a fluxului de aer prin căile respiratorii, de obicei din cauza fumatului. Pe baza acestor considerații, măsurile terapeutice care pot aduce beneficiu sunt scăderea în greutate, întreruperea fumatului, îndepărtarea apneei obstructive din timpul somnului și creșterea eferențelor respiratorii prin medicamente, cum ar fi progesteronul.

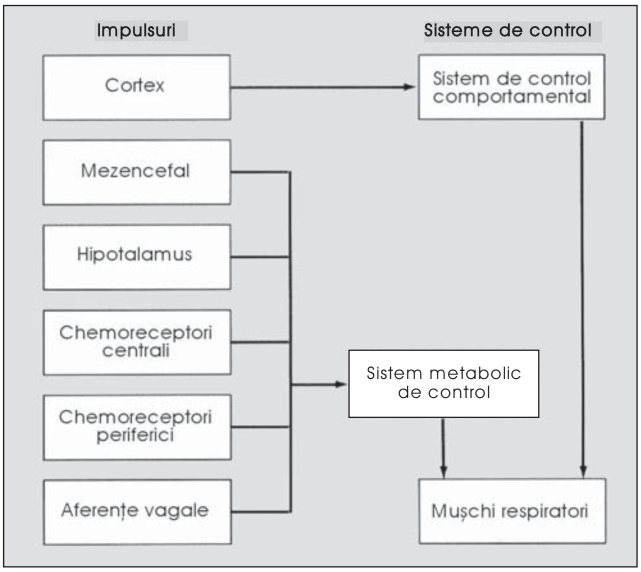


FIGURA 263-3 Schema mecanismelor implicate în hiperventilația alveolară (*După Slutsky și Phillipson*)

HIPERVENTILAȚIA ȘI SINDROAMELE ASOCIATE

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE Hiperventilația alveolară apare când Pa_{CO_2} scade sub limita normală de 37-43 mmHg. *Hiperventilația* nu este sinonimă cu *hiperpneea*, care se referă la un debit ventilator pe minut crescut, fără referire la $Paco_2$. Deși hiperventilația se asociază frecvent cu dispneea, pacienții care hiperventilează nu acuză obligatoriu dispnee; și invers, pacienții cu dispnee nu prezintă neapărat hiperventilație.

Numeroase entități pot fi asociate cu hiperventilația alveolară (tabelul 263-2), dar în toate cazurile mecanismul de bază presupune o creștere a eferențelor respiratorii, care este mediată fie prin comportament, fie prin sisteme de control respirator metabolic (figura 263-3). Astfel, hipoxemia crește ventilația prin stimularea chemoreceptorilor periferici, iar numeroase afecțiuni pulmonare și insuficiența cardiacă congestivă cresc ventilația prin stimularea receptorilor vagali aferenți din plămâni și căile respiratorii. Debitul cardiac scăzut și hipotensiunea stimulează chemoreceptorii periferici și inhibă baroreceptorii, ambii crescând ventilația. Acidoza metabolică, un stimul respirator important, excită atât chemoreceptorii periferici, cât și cei centrali și crește sensibilitatea chemoreceptorilor periferici la hipoxemie. Insuficiența hepatică poate produce hiperventilație, probabil datorită stimulilor metabolici care acționează asupra chemoreceptorilor periferici și centrali.

Se presupune că numeroase afecțiuni neurologice și psihice stimulează ventilația prin intermediul sistemului comportamental de control al respirației. În această categorie intră hiperventilația psihogenă sau de anxietate și insuficiența cerebrovasculară severă, care poate să afecteze influența inhibitorie exercitată în mod normal de structurile corticale asupra neuronilor respiratori din trunchiul cerebral. Mai rar, bolile mezencefalului și ale hipotalamusului induc hiperventilație și se admite că prin aceste mecanisme febra și infecția pot induce hiperventilație prin efectele asupra acestor structuri. Mai multe medicamente provoacă hiperventilație prin stimularea chemoreceptorilor centrali sau periferici sau prin acțiune directă asupra neuronilor respiratori din trunchi. Hiperventilația cronică apare normal în timpul sarcinii, ca efect al progesteronului și al altor hormoni asupra neuronilor respiratori.

TRĂSĂTURI CLINICE ȘI FIZIOLOGICE Deoarece hiperventilația se asociază cu creșterea travaliului respirator, a efortului muscular și a debitului ventilator pe minut, simptomul cel mai frecvent asociat cu hiperventilația este dispneea. Totuși, există o discrepanță importantă între gradul hiperventilației,

evaluat pe baza Pa_{CO_2}, și gradul dispneei asociate. Din punct de vedere fiziologic, hiperventilația este utilă la pacienții cu hipoxemie, deoarece hipocapnia alveolară este asociată cu o creștere a P_{O_2} alveolar și arterial. Din contră, hiperventilația poate fi și dăunătoare. Hipocapnia asociată cu alcaloză poate determina simptome neurologice, precum amețeală, tulburări vizuale, sincopă, crize convulsive (secundare vasoconstricției cerebrale), parestezii, spasm carpopedal și tetanie (secundar scăderii calciului liber seric) și slăbiciune musculară (secundară hipofosfatemiei). Alcaloza severă poate induce aritmii cardiace și ischemie miocardică. Pacienții cu alcaloză respiratorie primară sunt predispuși la respirație periodică și apnee centrală în somn (vezi capitolul 264).

DIAGNOSTIC La cei mai mulți pacienți cu sindrom de hiperventilație, cauza este ușor de depistat pe baza anamnezei, a examenului fizic și a coexistenței altor boli (vezi tabelul 263-4). La pacienții la care cauza nu poate fi stabilită clinic, investigațiile încep printr-o analiză a gazelor în sângele arterial, care stabilește prezența hiperventilației alveolare (PA_{CO_2} scăzut) și severitatea ei. La fel de important este pH-ul arterial, care permite clasificarea în alcaloză respiratorie primară (pH crescut) sau acidoză metabolică primară (pH scăzut). De asemenea, este importantă Pao_2 și calcularea $(A\text{-}a)P_{O_2}$, deoarece o diferență mare alveolo-arterială în oxigen sugerează o afecțiune pulmonară la bază. HCO_3^- redus stabilește natura cronică a afecțiunii și sugerează o cauză organică. Măsurarea ventilației și a P_{CO_2} arterial sau transcutan în timpul somnului sunt utile când se suspicionează hiperventilația psihogenă, deoarece acești pacienți nu hiperventilează în timpul somnului.

Afecțiunile care determină cel mai frecvent hiperventilație aparent inexplicabilă sunt bolile vasculare pulmonare (în special trombembolismul recurent sau cronic) și hiperventilația psihogenă sau anxioasă. Hiperventilația din bolile vasculare pulmonare asociază dispnee de efort, o diferență $(A\text{-}a)P_{O2}$ crescută, cu menținerea hiperventilației în timpul efortului. În schimb, pacienții cu hiperventilație psihogenă acuză tipic dispnee de repaus, dar nu și în timpul efortului moderat, și acuză de obicei nevoia de oftat frecvent.

Acești bolnavi acuză, de asemenea, amețeli, transpirații, palpitații și parestezii. În timpul efortului ușor-moderat, hiperventilația tinde să dispară, iar $(A\text{-}a)P_{O2}$ este normală, dar frecvența și debitul cardiac cresc, ca urmare a cerințelor metabolice.

℞ TRATAMENT

Hiperventilația alveolară are de obicei consecințe clinice minore și de aceea tratamentul ei se adresează cauzei. La câțiva pacienți la care alcaloza se presupune că induce vasoconstricție cerebrală semnificativă, parestezii, tetanie sau tulburări cardiace, este benefică inhalarea CO_2 în concentrații mici. La pacienții cu hiperventilație psihogenă debilitantă, explicarea originii simptomelor este de obicei suficientă și chiar curabilă. Alții beneficiază de pe urma tratamentului cu antagoniști beta adrenergici sau a programelor de exercițiu fizic. Se mai poate indica tratamentul specific al anxietății.

BIBLIOGRAFIE

CHERNIACK NS, LONGOBARDO GS: Abnormalities in respiratory rhythm, in *Handbook of Physiology*, section 3: *The Respiratory System*, vol 2, *Control of Breathing*, NS Cherniack, JG Widdicombe (eds). Bethesda, MD, Am Physiol Soc, 1986, pp 729-749

FANBURG BL, SICILIAN L (eds): Respiratory dysfunction in neuromuscular disease. Clin Chest Med 15:(4)607, 1994

MEYER TJ, HILL NS: Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. Ann Intern Med 120:760, 1994

PHILLIPSON EA: Hypoventilation syndromes, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 2d ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, chap 83, pp 2291-2300

SLUTSKY AS, PHILLIPSON EA: Hyperventilation syndromes, in *Textbook of Respiratory Medicine*, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, chap 85, pp 2325-2332

264

Eliot A. Phillipson

APNEEA DE SOMN

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE *Apneea de somn* se definește ca întreruperea intermitentă a fluxului de aer la nivelul nasului și gurii în timpul somnului. Prin convenție, apneea cu durată de cel puțin 10 secunde este considerată importantă, dar la majoritatea pacienților perioadele de apnee sunt de 20-30 de secunde și ajung până la 2-3 minute. *Sindromul de apnee în somn* se referă la o afecțiune clinică care definește apneea recurentă în timpul somnului. Nu există o concordanță asupra numărului minim de perioade de apnee care sunt importante clinic, deși majoritatea pacienților au cel puțin 10-15 episoade pe ora de somn. Importanța clinică a apneei în somn derivă din faptul că este una din cauzele principale ale somnolenței diurne excesive. Într-adevăr, studiile epidemiologice au stabilit o prevalență a apneei în somn semnificativă clinic, de cel puțin 2% la femeile de vârstă medie și 4% la bărbații de vârstă medie.

Apneea de somn a fost clasificată în trei tipuri: centrală, obstructivă și mixtă. În apneea de somn centrală (ASC), eferențele nervoase către toți mușchii respiratori sunt abolite temporar. În schimb, în apneea de somn obstructivă (ASO), fluxul de aer încetează, în ciuda impulsurilor respiratorii, din cauza obstrucției de la nivel orofaringian. Apneea mixtă, care constă dintr-o apnee centrală, urmată de o componentă obstructivă, este o variantă de ASO.

APNEEA DE SOMN OBSTRUCTIVĂ Patogeneză Elementul de bază în ASO este obstrucția căilor respiratorii superioare, de obicei la nivelul orofaringelui (figura 264-1). Apneea care rezultă produce o asfixie progresivă, până la trezirea bruscă din somn, după care patența căilor respiratorii este restabilită și se reia fluxul. Pacienții readorm și secvențele de evenimente se repetă, deseori de 400-500 de ori pe noapte, ducând la fragmentarea importantă a somnului.

Factorul imediat care duce la colapsul căilor respiratorii superioare în ASO este apariția unei presiuni critice, sub presiunea atmosferică, în timpul inspirului, care depășește capacitatea mușchilor abductori și dilatatori ai căilor respiratorii de a menține stabilitatea acestora (vezi figura 264-1). Aici, somnul joacă un rol permisiv, dar decisiv, prin reducerea activității mușchilor căilor respiratorii superioare și răspunsul reflex protector al mușchilor la presiuni subatmosferice în căile aeriene. Alcoolul este frecvent un cofactor important, datorită influenței selective de depresie asupra mușchilor căilor aeriene superioare și răspunsului de trezire de la finalul fiecărei apnei. La majoritatea pacienților, configurația căilor respiratorii este afectată structural, ceea ce predispune la obstrucție. La mai puțini pacienți, defectul structural se datorează unor defecte anatomice evidente, precum hipertrofia adenotonsilară, retrognația și macroglosia. Totuși, la cei mai mulți pacienți, defectul structural constă într-o simplă reducere a mărimii căilor respiratorii, care poate fi apreciată clinic drept o îngroșare a faringelui, care se pune în evidență imagistic și prin tehnici de reflexie acustice. Obezitatea contribuie frecvent la reducerea dimensiunii căilor respiratorii superioare, fie prin creșterea depunerii de grăsime în țesuturile moi ale faringelui, fie prin compresia faringelui de masele grase superficiale de la nivelul gâtului. Sforăitul, o vibrație cu frecvență înaltă a țesuturilor moi la nivelul palatului și faringelui, care rezultă din reducerea lumenului căilor respiratorii superioare, poate agrava îngustarea

acestora, prin edemul țesuturilor moi. Studii mai sofisticate demonstrează o complianță crescută a căilor respiratorii – căile respiratorii sunt flexibile (floppy) – și deci pot colaba cu ușurință. La anumiți pacienți, rezistența crescută la flux (la nivel nazal) contribuie la colapsul căilor respiratorii superioare, prin accentuarea presiunii subatmosferice care apare în faringe în timpul inspirației, iar forța contracției diafragmatice este crescută, pentru a învinge rezistența fluxului de la nivelul nasului.

Considerații fiziopatologice și clinice Îngustarea căilor respiratorii superioare din timpul somnului, care predispune la ASO, conduce inevitabil la apariția sforăitului. La majoritatea pacienților, sforăitul apare cu mulți ani înaintea dezvoltării obstrucției. Totuși, majoritatea indivizilor care sforăie nu au ASO. Deși câteva studii recente sugerează că sforăitul în sine se poate asocia cu riscuri asupra sănătății pe termen lung, concluzii clare în această privință lipsesc. Deci, în absența altor simptome, sforăitul singur nu necesită investigarea unei eventuale ASO, dar necesită sfaturi preventive, în special privind creșterea în greutate și consumul de alcool.

Episoadele recurente de asfixie nocturnă și de trezire din somn care caracterizează ASO duc la o serie de evenimente fiziologice secundare, care de fapt conduc la complicații clinice ale sindromului (figura 264-1). Cele mai frecvente manifestări sunt tulburările neuropsihiatrice și de comportament, presupuse a fi cauzate de fragmentarea somnului și de lipsa perioadelor de somn cu unde lente, induse de trezirile frecvente. Hipoxia cerebrală nocturnă are și ea un rol important. Manifestarea cea mai frecventă este somnolența diurnă excesivă. Inițial, somnolența diurnă se manifestă în situații pasive, cum ar fi cititul sau privitul la televizor, dar, pe măsură ce afecțiunea progresează, somnolența intervine în toate activitățile zilnice și poate deveni dăunătoare și chiar periculoasă. Numeroase studii au arătat frecvența de 2-3 ori mai mare a accidentelor rutiere la pacienții cu ASO în comparație cu ceilalți șoferi. Alte simptome sunt reducerea capacității intelectuale, pierderea memoriei și tulburări de personalitate. La bărbații cu ASO, impotența este un simptom relativ frecvent.

Celelalte manifestări majore sunt de natură cardiorespiratorie și se presupune că rezultă în urma episoadelor recurente de asfixie nocturnă (figura 264-1). Majoritatea pacienților prezintă o reducere ciclică a alurii ventriculare în timpul perioadelor de apnee, până la 30-50 bătăi pe minut, urmate de tahicardie, până la 90-120 bătăi pe minut, în faza de ventilație. Puțini pacienți fac bradicardie severă, cu asistole, de 8 până la 12 secunde sau tahiaritmii periculoase, de exemplu, tahicardie ventriculară nesusținută. Prezența acestor aritmii a dus la concluzia că ASO poate fi o cauză de moarte subită în timpul somnului, deși nu există încă date exacte. Spre deosebire de indivizii sănătoși, la pacienții cu ASO, presiunea arterială sistemică nu scade în timpul somnului. De fapt, presiunea sangvină crește brusc la terminarea fiecărui episod obstructiv. În plus, mai multe studii epidemiologice au implicat ASO ca factor de risc pentru apariția hipertensiunii sistemice, a ischemiei miocardice și a infarctului, accidentelor vasculare cerebrale și a morții premature. Totuși, deoarece studiile au fost retrospective, istoria naturală a ASO rămâne în mare parte necunoscută. ASO agravează insuficiența ventriculară stângă la pacienții cu boală cardiacă preexistentă. Această complicație se datorează probabil efectelor combinate ale creșterii postsarcinii ventriculului stâng în timpul fiecărui eveniment obstructiv, secundar creșterii presiunii negative intratoracice (figura 264-1), hipoxemiei nocturne recurente și activității simpatoadrenergice crescute cronic. Tratamentul ASO la acești pacienți duce la creșterea substanțială a funcției ventriculului stâng. În cele din urmă, o mică parte dintre pacienții cu ASO (<10%) dezvoltă hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă dreaptă, policitemie și hipercapnie și hipoxemie cronice. Toți acești pacienți au de obicei hipoxemie diurnă susținută, pe lângă tulburările ventilatorii nocturne, ca rezultat al eferențelor ventilatorii scăzute și/sau obstrucției difuze a căilor respiratorii. Majoritatea acestor pacienți sunt obezi și somnoroși și se consideră că au *sindromul Pickwick*.

Diagnostic Deși ASO apare la orice vârstă și este mai frecventă decât se credea la femei, de obicei, pacientul este un bărbat de 30-60 de ani, sforăitor cronic, cu o somnolență diurnă

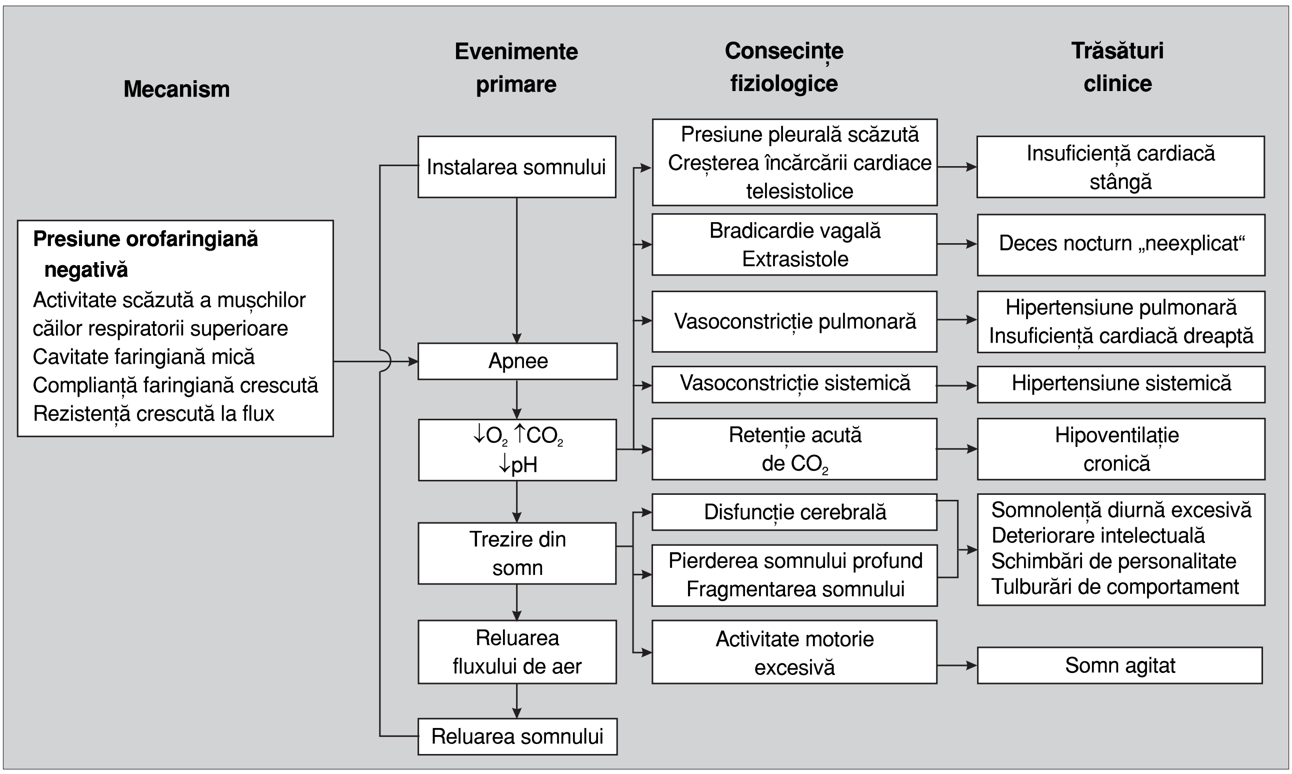


FIGURA 264-1 Secvența primară de evenimente, mecanisme, reacții fiziologice și trăsături clinice în apneea de somn obstructivă *(după E.A. Phillipson, Mead North Am, 23:2314,1982.)*

excesivă, sufocare și gâfâit nocturn, apnee dovedită în timpul somnului, cu obezitate moderată și cu hipertensiune ușoară sau moderată. Diagnosticul poate fi deseori confirmat prin observarea pacientului în timpul somnului. Totuși, investigația de referință în suspiciunea de ASO este polisomnografia, un studiu al somnului nocturn, care include înregistrarea (1) variabilelor electrografice (electroencefalograma, electrooculograma și electromiograma submentală), care permit identificarea stadiilor somnului și variațiilor acestuia, (2) variabilelor ventilatorii, care permit identificarea apneei și clasificarea ei în centrală sau obstructivă, (3) saturației arteriale în O_2 prin oximetrie la nivelul urechii sau degetului și (4) frecvenței cardiace. Măsurarea continuă a Pco_2 transcutanate (care reflectă Pco_2 arterial) poate fi, de asemenea, foarte utilă, în special la pacienții cu apnee în somn de tip central. Elementul cheie de diagnostic în ASO îl constituie episoadele de întrerupere a fluxului de aer la nivelul nasului și gurii, în ciuda continuării efortului respirator.

Deoarece polisomnografia este un test consumator de timp și scump, există interesul unor teste de somn mai simple pentru monitorizarea ambulatorie a somnului pentru investigarea ASO, ceea ce ar permite pacienților să fie mai bine studiați acasă decât în laboratoare de somn. Cel mai util test în acest context este înregistrarea arterială a O_2 prin oximetrie. Totuși, siguranța oximetriei pe perioada nopții în diagnosticul ASO este dependentă de pretestele de probabilitate ale bolii. La pacienții cu preteste de mare probabilitate (bazate pe istoricul de somnolență diurnă, sforăit, sufocarea și gâfâitul nocturne și apnee demonstrată în timpul somnului), oximetria din timpul nopții poate fi folosită pentru *a confirma* diagnosticul, prin demonstrarea episoadelor recurente de desaturare arterială în O_2 (la o rată de cel puțin 10-15 episoade pe oră). Aceste date indică necesitatea polisomnografiei totale și permit începerea unui tratament cu presiune nazală pozitivă, continuă în căile aeriene (PPCA) în timpul somnului (vezi „Tratament"). Totuși, un rezultat negativ la un pacient cu mare probabilitate de ASO nu exclude diagnosticul și trebuie urmat de polisomnografie, pentru investigarea cauzei somnolenței diurne. În schimb, când probabilitatea pretestată a ASO este mică (de exemplu, un pacient cu sforăit numai ocazional, câteva apnei dovedite și fără somnolență diurnă), absența desaturării arteriale în O_2 poate fi folosită pentru *excluderea* diagnosticului și pentru a evidenția necesitatea polisomnografiei totale.

Studiile sugerează că oximetria în cursul nopții poate evidenția necesitatea polisomnografiei la aproximativ o treime din pacienții suspectați de ASO, fie prin *confirmarea* diagnosticului la pacienții cu probabilitate *mare* de boală la preteste, fie prin *excluderea* diagnosticului la pacienții cu probabilitate *mică* la preteste. La două treimi din pacienți, cu probabilitatea intermediară de ASO la preteste, oximetria nocturnă singură nu va fi definitorie; de aceea, acești pacienți vor necesita polisomnografie.

Tabelul 264-1

Tratamentul apneei de somn obstructive (ASO)

Mecanism	ASO ușoară până la moderată	ASO moderată până la severă
↑ Tonusul muscular al căilor respiratorii superioare	Evitarea alcoolului, a sedativelor	Triciclice
↑ Diametrul lumenului căilor respiratorii superioare	Scăderea greutății Evitarea decubitului dorsal Proteză orală	Uvulopalatofaringoplastia
↓ Presiunea subatmosferică în căile respiratorii superioare	Creșterea patenței cavității nazale	Presiune pozitivă continuă pe masca nazală
Obstrucție prin bypass		Traheostomie

SURSA: Phillipson, cu permisiune.

TRATAMENT

S-au încercat mai multe metode de tratament a ASO, având în vedere mecanismul care stă la baza afecțiunii (tabelul 264-1). Totuși, majoritatea metodelor de tratament nu au fost supuse unor teste clinice riguroase. Alegerea metodei de tratament depinde în principal de severitatea ASO. ASO ușoară-moderată poate fi controlată eficient prin scăderea greutății, evitarea alcoolului, îmbunătățirea patenței căilor nazale și evitarea somnului în decubit dorsal. Aparatele intraorale, pentru împingerea limbii și mandibulei înainte, pot fi eficiente. La anumiți pacienți cu ASO severă au fost eficiente preparatele triciclicice, în special protriptilina (20-30 mg la culcare). Rolul suplimentării aportului nocturn de oxigen în tratamentul ASO este nesigur, dar în general nesatisfăcător. Tratamentele cele mai folosite în ASO moderată-severă sunt uvulopalatofaringoplastia și presiunea continuă pozitivă în căile respiratorii (PCPR) pe durata somnului. Uvulopalatofaringoplastia este un procedeu chirurgical care mărește lumenul faringian prin îndepărtarea țesutului în exces. Aplicat tuturor pacienților cu ASO, acest procedeu creează beneficii pe termen lung numai la 50% din pacienți. Încercările mai recente de selecție a pacienților în funcție de locul specific al obstrucției căilor respiratorii superioare conferă o rată mai mare de succes. PCPR nazală, care împiedică obstrucția căilor respiratorii superioare prin aplicarea unei presiuni pozitive în acestea pe mască nazală, este de cele mai multe ori metoda cea mai bună de tratament, pe termen lung bine tolerată și eficientă la 80% din pacienți, dovedind că au primit tratamentul adecvat. Pentru cei câțiva pacienți cu ASO severă la care aceste metode de tratament nu sunt eficiente, traheostomia este metoda care asigură eficiența imediată.

APNEEA DE SOMN CENTRALĂ **Patogeneză** Evenimentul central în ASC este abolirea tranzitorie a eferențelor centrale către mușchii ventilatori. Apneea rezultată duce la instalarea unei secvențe primare de evenimente similară celei din ASO (vezi figura 264-1). Mai multe mecanisme pot duce la încetarea eferențelor respiratorii în timpul somnului (tabelul 264-2). În primul rând sunt defectele sistemului metabolic de control al respirației și ale sistemului neuromuscular respirator. Aceste modificări produc de obicei un sindrom de hipoventilație alveolară cronică (pe lângă ASC), care este mai proeminent în timpul somnului, când efectul stimulator al stării de veghe

Tabelul 264-2

Mecanismele apneei de somn centrale

Mecanism	Exemplul clinic
Defecte în sistemul metabolic de control sau la nivelul mușchilor respiratori	Sindroame de hipoventilație alveolară primară sau secundară centrală
	Hipochinezia mușchilor respiratori
Instabilitate tranzitorie a controlului central al respirației	Începutul somnului
	Hipocapnie indusă de hiperventilație
	Hipoxie (altitudine ridicată, boală pulmonară)
	Afecțiune cardiovasculară, congestie pulmonară
	Afectare SNC
	Prelungire a timpului de circulație
Inhibarea eferențelor respiratorii centrale prin reflexe la nivelul căilor respiratorii superioare	Reflux esofagian
	Aspirație
	Colaps al căilor respiratorii superioare

SURSĂ: Phillipson, cu permisiune.

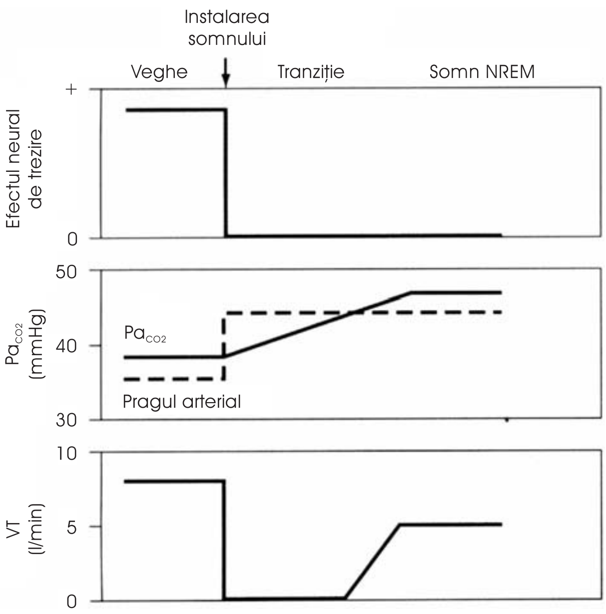


FIGURA 264-2 Schema mecanismelor apneei de somn centrale la debutul somnului. Cu pierderea efectului neural de trezire asupra respirației, pragul arterial al P_{CO_2} pentru generarea ritmului crește peste Pa_{CO_2} din timpul perioadei de veghe; de aceea, volumul curent (V_T, tidal volume) scade la zero și apneea durează până când Pa_{CO_2} crește deasupra pragului pentru producerea ritmului din timpul somnului. NREM, non-rapid eye movement, mișcări lente oculare. (După TD Bradley, EA Phillipson, Clin Chest Med 13:439, 1992).

asupra respirației este abolit. Prin contrast, există ASC care rezultă în urma instabilității tranzitorii a unui sistem altminteri normal de control al respirație. În toate aceste cazuri, elementul comun este scăderea în timpul somnului a P_{CO_2} dincolo de nivelul critic necesar menținerii unui ritm respirator. Instabilitatea de acest tip apare cel mai frecvent la începutul somnului, deoarece P_{CO_2} din starea de veghe este de obicei sub nivelul necesar menținerii unei respirații ritmice în timpul somnului; astfel, odată cu pierderea efectului stimulator al stării de veghe asupra respirației (denumit *efect neural de trezire*), apneea apare la debutul somnului, până când P_{CO_2} crește la nivelul critic (figura 264-2). Totuși, dacă statusul sistemului nervos central fluctuează la începutul somnului între somn și starea de veghe, apare un pattern de respirație periodică pe măsură ce respirația se adaptează modificărilor stării de somn sau de veghe. În timpul fiecărui ciclu, faza de scădere a ventilației presupune hipopnee sau apnee centrală (respirație Cheyne-Stokes). La cei mai mulți pacienți cu ASC, tendința de a dezvolta respirație periodică și apnee centrală în timpul somnului este crescută de un grad de hiperventilație cronică din timpul stării de veghe, care scade P_{CO_2} sub pragul necesar producerii ritmului din timpul somnului. Această hiperventilație este adesea de natură idiopatică. Hipoxia dată fie de altitudinea ridicată, fie de o afecțiune preexistentă cardio-respiratorie crește tendința la respirații periodice și ASC, din aceleași motive. Hiperventilația din bolile SNC sau din congestiile pulmonare secundare insuficienței cardiace produce respirații periodice și ASC printr-un mecanism similar. Încetinirea circulației secundare insuficienței cardiace induce o instabilitate ventilatorie, prin prelungirea timpului dintre schimburile gazoase prin ventilație și perceperea schimbărilor respective de către chemoreceptorii centrali și periferici (capitolul 233). În consecință, sistemul ventilator prefigurează modificările înainte de producerea lor, ceea ce duce la respirații periodice, cu dese episoade de apnee centrală.

Trăsături fiziopatologice și clinice Mulți indivizi sănătoși au perioade, puține la număr, de apnee centrală în timpul somnului, mai ales la începutul somnului, sau în perioadele de somn cu mișcări rapide oculare. Aceste perioade de apnee nu se asociază cu alte tulburări clinice sau fiziologice. La pacienții cu ASC importantă clinic, secvența primară a evenimentelor care caracterizează boala are consecințe clinice și fiziologice importante (vezi figura 264-1). La acei pacienți la care ASC face parte din sindromul de hipoventilație alveolară, hipercapnia și hipoxemia diurne sunt evidente, iar tabloul clinic este dominat de insuficiență respiratorie recurentă, de policitemie, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă. Pacienții acuză deseori că somnul este nesatisfăcător, cefalee matinală și oboseală și somnolență peste zi. Spre deosebire, la pacienții la care ASC rezultă în urma instabilității controlului respirator central, tabloul clinic este dominat de fenomenele legate de tulburările somnului, inclusiv deșteptările nocturne recurente, oboseala matinală și somnolența de peste zi.

Diagnostic Inițial, mulți pacienți cu ASC sunt suspectați pe criterii clinice pentru ASO, din cauza sforăitului, a tulburărilor somnului și a somnolenței diurne. Totuși, obezitatea și hipertensiunea sunt mai puțin prezente la ASC decât la ASO. Diagnosticul de certitudine în ASC presupune un studiu polisomnografic, observația cheie fiind *episoadele recurente de apnee neacompaniate de efort de respirație*. La ASC este utilă măsurarea P_{CO2} transcutan. Acei pacienți care au un defect în controlul respirator sau în funcția neuromusculară prezintă tipic P_{CO2} crescut, care tinde să crească progresiv pe timpul nopții, în mod special în perioadele de somn cu mișcări oculare rapide. În schimb, pacienții cu un control respirator instabil au de obicei un grad ușor de hipocapnie, care este o caracteristică patogenică a afecțiunii lor (vezi mai sus).

℞ TRATAMENT

Tratamentul pacienților la care ASC este o componentă a sindromului de hipoventilație alveolară este similar cu cel al afecțiunii hipoventilatorii de bază (vezi capitolul 263). Tratamentul este mai dificil pentru pacienții la care ASC este consecința instabilității controlului respirator. Bolnavii cu hipoxemie răspund de obicei favorabil aportului suplimentar de oxigen pe durata nopții. Ceilalți răspund la acidifiere cu acetazolamidă, iar datele recente sugerează un răspuns bun la PCPR nazal (la fel ca în ASO). Mecanismul exact prin care PCPR înlătură perioadele de apnee centrală presupune o creștere mică a Pa_{CO_2}, ca rezultat al efortului mecanic expirator. La pacienții la care ASC este secundară insuficienței cardiace congestive, PCPR este eficientă în creșterea calității somnului și funcției cardiace diurne.

BIBLIOGRAFIE

Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 8:1161, 1995

National Commission On Sleep Disorders Research: *Wake up America: A National Sleep Alert*. Washington, DC, Government Printing Office, 1993

Naughton MT et al: Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 151:92, 1995

Phillipson EA: Sleep disorders, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 2d ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, chap 84, pp 2301-2324

Phillipson EA, Bradley TD (eds): Breathing disorders in sleep. Clin Chest Med 13:(3)383, 1992

Young T et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328:1230, 1993

265 SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Eric G. Honig, Roland H. Ingram, Jr.

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA, cunoscut anterior ca sindromul de detresă respiratorie a adultului) este o afecțiune caracterizată prin insuficiență respiratorie acută hipoxemică, datorată edemului pulmonar produs prin creșterea permeabilității la nivelul barierei alveolo-capilare. SDRA reprezintă cea mai severă manifestare dintr-un spectru de răspunsuri apărute la diverse leziuni pulmonare acute (LPA); aceste răspunsuri apar pe post de complicații ale unor reacții sistemice mai întinse, la acțiunea unor leziuni sau inflamații acute. Recent, grupuri de lucru care au urmărit stabilirea unui acord privind boala au încercat stabilirea unor definiții de lucru pentru SDRA sau stările inflamatorii sistemice subiacente. Se apreciază că LPA sunt implicate în declanșarea hipoxemiei severe cu debut brutal și în apariția opacităților difuze bilaterale, atunci când hipertensiunea atrială stângă sau din capilarele pulmonare este exclusă. SDRA este diferențiat de LPA prin severitatea hipoxemiei și este definită drept raportul dintre presiunea parțială a oxigenului (Po_2) arterial și fracția oxigenului inspirat (Pa_{O_2}/FI_{O_2}) ≤200 mmHg. LPA și SDRA trebuie văzute ca fiind cele mai timpurii și mai ușor de recunoscut manifestări ale unei tulburări inflamatorii sistemice sau infecțioase. Plămânul intervine atât de evident în leziunea sistemică, deoarece primește întreg debitul cardiac și deoarece afectarea funcției pulmonare este rapid evidentă clinic.

LPA apare rapid după ce o afecțiune predispozantă activează răspunsul inflamator sistemic, adesea în 90 minute. Peste 50% din cazuri apar în primele 24 ore de la leziunea declanșatoare. LPA este cel mai intens asociată afecțiunilor care produc leziune alveolară directă sau leziune indirectă, prin afectarea patului capilar pulmonar. Acestea sunt prezentate în tabelul 265-1. Probabilitatea apariției SDRA variază după factorul precipitant, de la un risc de 13%, în cazul supradozelor medicamentoase, la un risc de 43% la pacienții cu sepsis.

Tabelul 265-1

Situații care pot duce la sindromul de detresă respiratorie acută

Leziuni directe ale epiteliului alveolar	Contuzia căilor aeriene
Aspirație	Leziune pulmonară indirectă
Infecții difuze	Sindrom septic
Risc de înec	Traumatism nontoracic sever
Inhalarea de toxine	Hipertransfuzie
	Bypass cardio-pulmonar

FIZIOPATOLOGIE

LPA este consecința unei supraexprimări neregulate a răspunsurilor inflamatorii sistemice obișnuite la infecție și/sau leziune. Leziunea afectează atât epiteliul alveolar, cât și endoteliul capilarelor pulmonare. Evenimentul declanșator inițiază o cascadă complexă de evenimente celulare și biochimice, figurate schematic în figura 265-1. Aceste evenimente pot fi gândite ca apărând în trei etape: *inițierea*, în care evenimentul declanșator activează cascada celulară; *amplificarea*, în care celulele efectoare sunt recrutate și activate și *leziunea*, de exemplu, exprimarea acestor evenimente la nivel tisular. Leziunea este produsă de evenimentele celulare asociate neutrofilelor, macrofagelor, monocitelor, limfocitelor; acestea produc variate citokine, care, la rândul lor, produc activare celulară, chemotaxie și adeziune. Celulele activate produc o serie de mediatori ai inflamației, inclusiv oxidanți, proteaze, kinine, factori de creștere, neuropeptide, activatori ai cascadei complementului și ai coagulării intravasculare și fibrinolizei.

Marca fiziopatologică a SDRA este creșterea permeabilității vasculare pentru proteine, care duce la creșterea gradientului hidrostatic, astfel încât creșteri ușoare ale presiunilor capilare (datorate încărcării intravenoase de lichid și disfuncției cardiace, caracteristice sepsisului) cresc edemul interstițial și alveolar.

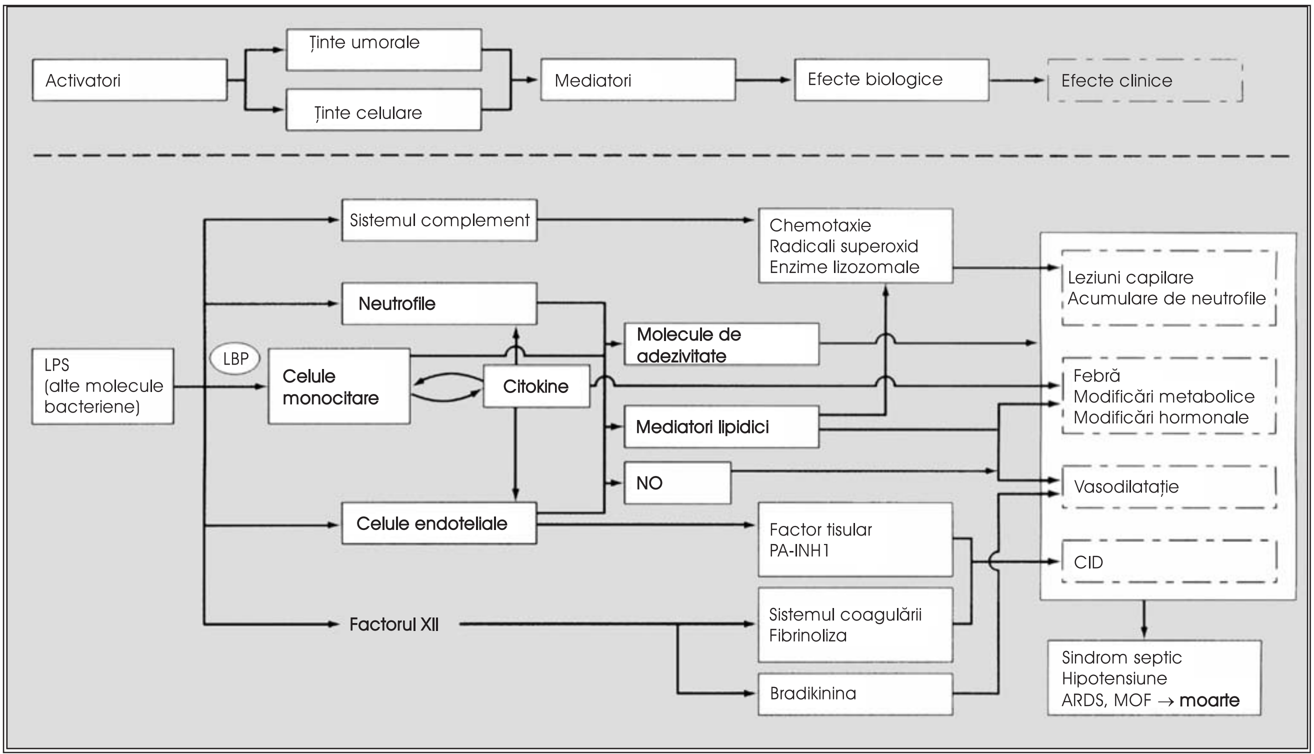


FIGURA 265-1 Căile multiple, simultane și paralele, ale sepsisului și LPA. Complexitatea răspunsului și multiplele căi implicate prezintă o provocare extraordinară pentru desemnarea abordării farmacoterapeutice în sepsis și SDRA. LPZ, lipopolizaharide; LBP, proteina de legare a LPZ; CID, coagulare intravasculară diseminată; MOF, insuficiență multiplă de organ. *(După MP Glauser et al, Clin Infect Dis 18 (suppl 2):S205, 1994, cu permisiune.)*

Acest efect suplimentar al factorilor legați de permeabilitate și ai factorilor hidrostatici sunt ilustrați prin severitatea crescută a bolii care afectează regiunile pulmonare dependente (figura 265-2). Această creștere a raportului de țesut pulmonar aerat, care se transformă în zone pulmonare în care se produc presiuni alveolare care să depășească presiunile transpulmonare locale, duce la închiderea alveolelor și colaps. Colapsul alveolar este exacerbat de reducerea cantitativă a sintezei de surfactant, prin lezarea pneumocitelor de tip II, ca și de unele tulburări care privesc cantitatea, compoziția și metabolismul rezervelor de surfactant. Cu toate că aceste regiuni atelectatice contribuie la reducerea complianței pulmonare totale, regiuni semnificative de pulmon neafectat au proprietății mecanice și de schimb gazos relativ normale. Sarcina ventilării și a schimbului gazos este atribuită acestor zone neafectate; prin analogie, funcția respiratorie a unui pacient adult trebuie asigurată de o pereche de plămâni de mărimea plămânilor de bebeluș.

Din cauza scăderii complianței, mușchii respiratori trebuie să genereze presiuni mari în timpul inspirului, deci travaliul respirator se mărește. Aceasta poate duce la oboseala mușchilor respiratori, cu scăderea consecutivă a volumelor curente și cu alterarea schimbului gazos. Atât hipoxemia, cât și stimularea receptorilor într-un parenchim pulmonar rigid provoacă o creștere a frecvenței respiratorii, descreșterea volumului curent și alterarea schimbului gazos.

Rezistența căilor aeriene poate fi crescută, deoarece debitul ventilator trebuie manevrat de un număr scăzut de căi aeriene care participă la ventilație și pentru că apare îngustarea căilor aeriene prin exces lichidian și bronhospasm. Rezistența vasculară pulmonară și presiunile arteriale pulmonare sunt crescute, inițial datorită factorilor neuroumorali și, ulterior, datorită obstrucției, obliterării și remodelării. Schimbul gazos este caracterizat prin scăderea raporturilor ventilație-perfuzie și extinderea șunturilor, asociată cu creșterea spațiului mort. Șuntul este datorat atelectaziei, colapsului alveolar, alterării surfactantului și atenuării vasoconstricției hipoxice. Creșterea spațiului mort este produsă de obstrucția și obliterarea patului capilar pulmonar.

PATOLOGIE Modificările patologice în SDRA evoluează de-a lungul a trei faze distincte, iar leziunile sunt corelate cu aceste trei faze mult mai bine decât cu cauza subiacentă a leziunii pulmonare, deoarece plămânul are un număr limitat de moduri în care reacționează la mai multe tipuri de agresiuni. Macroscopic, plămânul este mai greu, edematos, cu regiuni de hemoragie, atelectazie și consolidare.

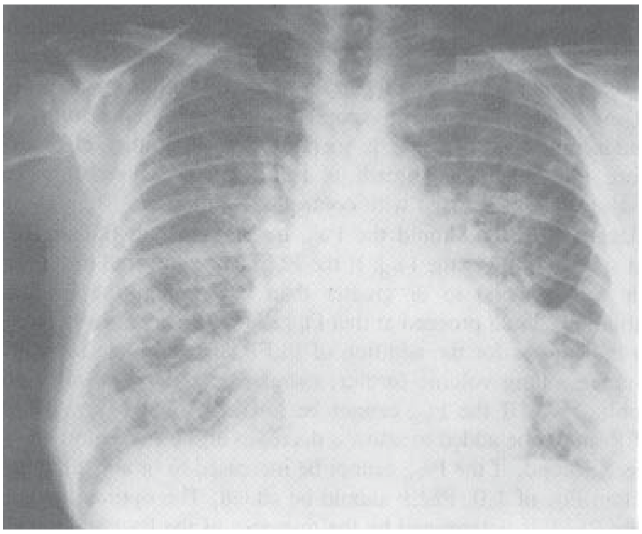


FIGURA 265-2 Radiografie toracică standard postero-anterioară la un pacient cu detresă respiratorie acută secundară unei pneumonite virale severe. Un astfel de aspect radiologic difuz este tipic pentru toate situațiile din tabelul 265-1 în stadiu suficient de avansat pentru a da insuficiență respiratorie acută hipoxemică. Un aspect radiografic similar apare în edemul pulmonar prin insuficiență cardiacă stângă (capitolul 32). De obicei, la un pacient acut, radiografia se face cu o unitate portabilă și filmul este expus dinspre anterior. Atât expunerea antero-posterioară, cât și imposibilitatea realizării unei inspirații maxime duc la falsa creștere a umbrei cardiace, care maschează expresia radiologică a insuficienței ventriculare stângi.

Faza acută, exudativă, care acoperă primele trei zile după leziunea pulmonară, este caracterizată de formarea de membrane hialine, compuse din fibrină și alte proteine matriceale, în ductele alveolare și spațiile aeriene. Leziunea celulelor epiteliale este reprezentată de necroza extensivă a pneumocitelor de tip I și denudarea membranei bazale, ceea ce permite intrarea liberă a lichidelor și macromoleculelor în spațiile aeriene. Leziunea endotelială devine manifestă ca un edem celular și o lărgire a joncțiunilor intercelulare. La nivelul vaselor se găsesc trombemboli și trombi in situ. În cursul săptămânii următoare, exudatul alveolar este fie resorbit, fie trece printr-un proces de reorganizare, de exemplu, în faza proliferativă. Celulele cuboidale de tip II și epiteliul scuamos acoperă zonele denudate ale membranelor bazale alveolare. Fibroblaștii pătrund la nivelul membranelor hialine și încep producția de colagen. După 3-4 săptămâni se văd modificările caracteristice fazei fibroase. Spațiile aeriene microchistice se lărgesc pentru a forma chiști și modificări în fagure de miere în plămânul afectat. Spațiile aeriene și ductele alveolare suferă un proces de fibroză, în timp ce bronhiile periferice se dilată. În arterele mici, venele și limfaticele pulmonare apare proliferarea intimală fibrocelulară. Apare remodelarea extensivă a patului capilar pulmonar, la fel ca și muscularizarea vaselor sangvine acinare.

CARACTERISTICI CLINICE La momentul agresiunii inițiale și în următoarele ore, pacientul poate fi asimptomatic și fără semne caracteristice respiratorii. Semnul cel mai precoce este dat de obicei de creșterea frecvenței respiratorii, urmată la scurt timp de dispnee. Gazometria arterială în perioada inițială arată un P_{O_2} scăzut, în ciuda P_{CO_2} scăzut, deci diferența alveolo-arterială în oxigen (capitolul 250) este mărită. În acest stadiu timpuriu, administrarea de oxigen duce la o creștere semnificativă a P_{O_2} arterial. Creșterea bruscă a P_{O_2} indică faptul că la baza diferenței inițiale alveolo-arteriale a P_{O_2} crescute stă neconcordanța ventilație-perfuzie și, posibil, afectarea difuziunii, descrisă de diferența inițială mare alveolo-arterială de P_{O_2} [(A-a)P_{O_2}]. Examenul fizic poate fi nerelevant, deși se pot auzi câteva raluri fine de inspir. Radiografic, câmpurile pulmonare pot fi transparente sau cu infiltrate interstițiale minime și nelocalizate. Cu timpul, pacientul devine cianotic și din ce în ce mai dispneic și tahipneic. Ralurile se accentuează și se aud cu ușurință în ambele câmpuri pulmonare, împreună cu sufluri tubare. Radiografia toracică arată infiltrate alveolare și interstițiale difuze, extinse bilateral (figura 265-2). În acest moment, hipoxemia nu mai poate fi corectată numai prin creșterea concentrației de oxigen din aerul inspirat, fiind necesară asistarea mecanică a ventilației. În acest stadiu avansat, șuntul dreapta-stânga prin alveolele colabate sau umplute devine mecanismul principal al hipoxemiei arteriale. În cazul instalării șunturilor dreapta-stânga, diferențiala (A-a)P_{O_2} rămâne mărită, în ciuda inspirației de oxigen pur și în contrast cu neconcordanța ventilație-perfuzie și a perturbării difuziunii. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) contribuie la creșterea volumului pulmonar, care deschide alveolele colabate și scade gradul de șunt. În stadiile mai avansate și dacă ventilația mecanică și tratamentul PEEP nu sunt aplicate, asocierea tahipneei, din ce în ce mai intensă, cu scăderea volumelor curente duce la hipoventilație alveolară, la creșterea P_{CO_2} și la agravarea hipoxemiei. Aceasta reprezintă o asociere cu prognostic prost.

Rx TRATAMENT

Tratamentul suportiv al hipoxemiei Trebuie folosită cea mai simplă metodă și cea mai mică fracție de oxigen inspirat (FI_{O_2}) pentru a atinge Pa_{O_2} de 60 mmHg (la care hemoglobina

este saturată în proporție de 90%). Creșterea importantă a P_{O_2} nu duce decât la o creștere nesemnificativă a saturației și poate contribui la riscul intoxicației pulmonare cu O_2. Cele trei metode principale de aport a oxigenului sunt, în ordinea crescătoare a eficienței: canulele nazale, măștile faciale simple și măștile cu pungi inspiratorii de rezervă. În formele hipoxemice de insuficiență respiratorie se poate începe cu un debit moderat (5 până la 10 l/min O_2 în concentrație de 100%), cu monitorizarea concomitentă a gazelor arteriale, în funcție de care se ajustează debitele și concentrația de O_2.

Suportul ventilator mecanic În prezența SDRA, nu se poate obține oxigenarea adecvată numai prin aceste metode mai puțin invazive. Este necesară intubarea endotraheală și asigurarea mecanică a ventilației (capitolul 266). Motivul instituirii ventilației mecanice la un pacient care hiperventilează este nu de a crește ventilația, ci de a crește volumul pulmonar mediu, prin deschiderea căilor respiratorii până acum închise, cu îmbunătățirea consecutivă a oxigenării. Scopul ventilației în SDRA este de a asigura suportul fiziologic pentru schimbul gazos, evitând efectele adverse mecanice ale acestei intervenții. Datorită implicării heterogene a plămânului în SDRA, reglarea volumelor curente pentru a atinge acest țel poartă riscul de supraexpansiune sau ruptură a alveolelelor mai puțin afectate, cu producerea de aerare extraalveolară (barotraumă). Barotrauma este cel mai bine evitată limitând distensia alveolară prin folosirea volumelor curente relativ mici (6-10 ml/kg de masă musculară), la o frecvență respiratorie reglată pentru a asigura un debit ventilator care să producă un pH de 7,25-7,30. Datorită volumului mic de plămân aerat, pot fi necesare frecvențe mari pentru a asigura un debit ventilator adecvat. Presiunea de umplere alveolară, sau vârful presional de umplere, trebuie menținută la niveluri minime, care să permită ventilația și oxigenarea suficiente. Fracția de oxigen inspirat (FI_{O_2}) este inițial stabilită la 1,0 și ulterior scăzută în trepte la cea mai mică fracție inspirată care menține Pa_{O_2} la 60 mmHg.

Dacă Pa_{O_2} nu poate fi menținută la 60 mmHg de o FI_{O_2} de 60% sau mai puțin, trebuie adăugată ventilația mecanică. PEEP imbunătățește oxigenarea prin creșterea presiunii medii alveolare, recrutând astfel alveolele atelectatice și prevenind închiderea alveolelor și căilor aeriene la sfârșitul expirului. Deoarece un nivel adecvat al PEEP pentru regiunile pulmonare afectate poate destinde alveolele integre, PEEP trebuie realizată cu grijă, pornind de la 5 cmH_2O și crescând cu 3-5 cm H_2O, până la maxim 15 cm H_2O. Deoarece presiunile din căile aeriene se transmit spațiului pleural, debitul cardiac poate fi scăzut. Nivelurile optime ale PEEP sunt cele asociate cu aportul maxim de O_2 la nivel periferic; aportul de O_2 este rezultatul debitului cardiac și al conținutului în oxigen în sângele arterial.

Este de dorit minimalizarea presiunilor diastolice în cavitățile cardiace stângi. Scăderi mici ale presiunii capilare pulmonare (PCP) s-au demonstrat a produce scăderi semnificative în lichidul extravascular de la nivel pulmonar. Totuși, trebuie prudență în reducerea PCP, mai ales că diureza viguroasă, excesivă, realizată mai ales la inițierea PEEP, poate reduce debitul cardiac și perfuzia organelor critice. În cursul intervențiilor care modifică volumul intravascular, amplasarea unui cateter Swan-Ganz flotant în artera pulmonară poate ajuta la monitorizarea debitului cardiac și PCP, în scopul urmăririi efectelor intervenției terapeutice. Statusul mental și diureza trebuie urmărite, de asemenea, de aproape. Dezvoltarea acidozei metabolice cu gaură anionică mare trebuie să alerteze medicul asupra posibilității apariției acidemiei lactice, datorată perfuziei tisulare inadecvate. Volumul vascular insuficient poate fi identificat prin scăderea presiunii arteriale, cu adăugarea unor creșteri modeste ale PEEP. Pentru acești pacienți, volumul sangvin trebuie mărit atât timp cât debitul cardiac crește ca răspuns la perfuzie și atât cât PCP nu depășește 12 mmHg. Atunci când este necesară repleția volemică, soluțiile cristaloide sunt preferabile celor coloide.

Studii recente au atras atenția asupra inhalării de oxid de azot (NO) (5-80 părți la un milion), folosit ca vasodilatator pulmonar selectiv, cu promisiuni privind terapia SDRA (capitolul 71).

Mult timp s-a considerat că P_{O_2} din sângele venos mixt indică eliberarea de O_2 în funcție de necesități. O valoare scăzută (de exemplu < 20 mmHg) este un indicator sigur de hipoxie tisulară, indiferent de valoarea debitului cardiac și a P_{O_2}. Totuși, o valoare foarte ridicată nu exclude hipoxia tisulară severă, mai ales în septicemiile cu bacterii gram-negative, în care șunturile sistemice se deschid și unele capilare devin hipoperfuzate.

În situațiile în care PEEP maximală cu un FI_{O_2} de 1,0 nu aduce suficient oxigen, plasarea pacientului în poziția de flexie anterioară a fost folositoare. Menținerea unui transport sistemic supranormal de oxigen nu îmbunătățește, chiar poate agrava, supraviețuirea în SDRA.

Tratamentul infecției implicate în apariția SDRA (vezi și capitolul 124) Tratamentul statusului infecțios/inflamator trebuie să urmeze două direcții: (1) identificarea și tratarea oricărui proces infecțios și (2) încercarea de control a răspunsului imun necorespunzător care duce la LPA. Dacă infecția este localizată și se poate drena chirurgical, această manevră nu trebuie amânată. Deși mortalitatea operatorie este destul de ridicată, eșecul drenării unui focar purulent conduce aproape întotdeauna spre deces.

Glucocorticoizii nu au arătat nici un beneficiu în stadiile precoce ale SDRA , cu excepția celor din meningococemia copiilor și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Date preliminare sugerează că glucocorticoizii pot avea unele beneficii în etapa proliferativă din stadiile tardive ale SDRA.

COMPLICAȚII Măsurile terapeutice folosite în SDRA au potențialul de a produce complicații semnificative. Toxicitatea oxigenului, datorată unei FI_{O_2} de peste 50%, timp îndelungat, și hidratarea excesivă pot mări infiltratele pulmonare. Volumele și presiunile ventilatorii curente mari pot duce la barotraumă. Ventilația mecanică prelungită predispune la pneumonie nosocomială. SDRA și tulburările sale subiacente pot duce la dezvoltarea fistulei bronhopleurale sau a coagulării intravasculare diseminate. Fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară ireversibilă sau insuficiența multiplă de organe sugerează un prognostic prost, atunci când apar în SDRA.

PROGNOSTIC De la descrierea inițială a SDRA în 1967, mortalitatea a atins valori de 50-70 de procente, cu toate că acum, datorită terapiei optime, are tendința de scădere. Factori de prognostic negativ sunt vârsta peste 65 ani, numărul insuficiențelor de organ asociate, sepsisul și tulburările severe ale schimburilor gazoase; în același timp, pacienții cu supradoze medicamentoase sau aspirație au recuperare mai bună. Majoritatea deceselor din SDRA sunt datorate cauzelor nerespiratorii. Sepsisul intervine în majoritatea cazurilor cu deces precoce, iar insuficiența multiplă de organ este o cauză importantă a mortalității tardive.

La supraviețuitorii cu funcție pulmonară anterioară bună, prognosticul pe termen lung pare a fi bun. Volumele pumonare și nivelul gazelor arteriale revin la normal sau valori apropiate de normal în decurs de 6 luni după insuficiența respiratorie. Există totuși situații când sechelele fibroase sunt suficient de importante pentru a mai permite o recuperare integrală.

BIBLIOGRAFIE

BERNARD GR et al: The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818, 1994

HICKLING KG et al: Low mortality rate in ARDS using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. Crit Care Med 22:1568, 1994
HUDSON LD et al: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 151:293, 1995
KOLLEF MH, SCHUSTER DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 332:27, 1995
LEWIS JF, JOBE AH: Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 147:218, 1993
MCHUGH LG et al: Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 150:90, 1994
MILBERG JA et al: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS):1983-1993. JAMA 273:306, 1995
MITCHELL JP et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. Am Rev Respir Dis 145:990, 1992
ROSSAINT R et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 328:399, 1993

266 *Edward P. Ingenito, Jeffrey M. Drazen*

VENTILAȚIA MECANICĂ ASISTATĂ

Ventilatoarele sunt dispozitive medicale care asigură suportul mecanic extern al funcției ventilatorii a aparatului respirator și îmbunătățesc oxigenarea, prin aplicarea de gaze cu conținut crescut în oxigen și presiune pozitivă. Sunt considerate un element de bază în activitatea de îngrijire fiziologică și sunt folosite pentru stabilizarea pacienților cu insuficiență respiratorie, pe măsură ce procesul patogenic subiacent este tratat.

INDICAȚIILE VENTILAȚIEI MECANICE

Insuficiența respiratorie este indicația primară de instituire a ventilației mecanice. Sunt două tipuri de bază de insuficiență respiratorie.

Insuficiența respiratorie hipoxemică apare cel mai frecvent pe fondul unor afecțiuni pulmonare, precum pneumonia severă, edemul pulmonar, hemoragia pulmonară și sindromul de detresă respiratorie, care determină alterarea raportului ventilație-perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) și șunt. Insuficiența respiratorie hipoxemică apare atunci când saturația arterială de oxigen este sub 90%, în ciuda unei fracții de oxigen în aerul inspirat mai mare de 0,6. Scopul introducerii ventilației mecanice este de a menține o saturație normală a sângelui arterial.

Insuficiența respiratorie hipercarbică apare în afecțiunile care produc fie o scădere a debitului ventilator pe minut, fie o creștere a spațiului mort fiziologic suficient de mare pentru a nu asigura ventilația alveolară necesară cerințelor metabolice, în ciuda unui debit ventilator normal. Situațiile clinice în care apare acest tip de insuficiență respiratorie sunt afecțiunile neuromusculare, precum miastenia gravis, poliradiculopatia ascendentă și miopatiile, la fel ca și bolile în care intervine oboseala mușchilor respiratori ca urmare a unui travaliu crescut, precum astmul, bolile pulmonare cronice obstructive și bolile pulmonare restrictive. Insuficiența respiratorie hipercarbică *acută* apare când Pco_2 depășește 50 mmHg, iar pH-ul arterial este sub 7,30 (capitolul 50). Insuficiența respiratorie hipercarbică *cronică* se caracterizează prin valori ale Pco_2 peste 50 mmHg, cu un pH peste 7,30.

De obicei, în insuficiența respiratorie acută hipercarbică se instituie ventilația asistată. În schimb, decizia de a iniția ventilația mecanică în situațiile în care există elemente de insuficiență respiratorie hipercarbică acută și cronică depinde în special de analiza gazelor sanguine și de starea clinică a pacientului. În mod particular, dacă pacientul nu are sindrom de detresă respiratorie și nu are conștiența afectată datorită

acumulării de CO_2, nu este obligatoriu suportul ventilator artificial în timpul celorlalte manevre terapeutice. Scopul asistenței ventilatorii în insuficiența respiratorie acută hipercarbică este de a normaliza pH-ul arterial, prin modificarea presiunii CO_2. La pacienții cu boală pulmonară obstructivă sau restrictivă severă, creșterea presiunilor în căile aeriene poate limita volumele curente până la punctul la care normalizarea pH-ului nu mai este posibilă, situație cunoscută ca *hipercapnie permisivă*. Insuficiența respiratorie hipoxemică și hipercarbică pot coexista la același individ; în acest caz, indicațiile și scopurile ventilației mecanice sunt similare celor corespunzătoare celor două entități.

Aplicațiile terapeutice acceptate ale ventilației mecanice includ hiperventilația necesară reducerii fluxului sanguin cerebral la pacienții cu presiune intracraniană crescută sau în scopul ameliorării hemodinamicii pulmonare la pacienții cu hipertensiune pulmonară postoperatorie. Ventilația mecanică a mai fost folosită pentru reducerea travaliului respirator la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în special atunci când este prezentă ischemia miocardică. Pe lângă acțiunea în insuficiențele respiratorii, suportul ventilator este indicat împreună cu intubația endotraheală pentru împiedicarea aspirației de conținut gastric la pacienții instabili, în timpul lavajului gastric în caz de supradozaj medicamentos sau în timpul endoscopiei digestive superioare. La pacienții în stare critică, intubația și ventilația mecanică se indică anterior stabilirii unui diagnostic și a unei conduite terapeutice, dacă insuficiența respiratorie apare în timpul acestor manevre.

ASPECTE FIZIOLOGICE ALE VENTILAȚIEI MECANICE

Majoritatea ventilatoarelor furnizează căilor respiratorii aer încălzit și umidifiat, conform unor volume, presiuni și intervale de timp specifice. Ventilatorul joacă rolul sursei de energie pentru inspirație, înlocuind mușchii diafragmului și ai peretelui toracic. Expirația este pasivă, prin acțiunea reculului plămânilor și al peretelui toracic; în timpul inspirației, ventilatorul introduce aerul în căile respiratorii la o presiune atmosferică sau la o anumită presiune pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP).

PEEP contribuie la menținerea alveolelor deschise atunci când sunt prezenți factori destabilizatori și, de aceea, împiedică hipoxemia și atelectazia prin îmbunătățirea concordanței $\dot{V}/\dot{Q}$. PEEP cu valori între 0 și 5 cmH_2O sunt în general eficiente și sigure; se recomandă presiuni mai mari numai în cazul hipoxemiei refractare, care nu răspunde la creșterea conținutului de oxigen din aerul inspirat (FIo_2) la peste 0,6.

STABILIREA CĂII DE VENTILARE Se introduce o sondă endotraheală cu balon, ceea ce permite ventilatoarelor cu presiune pozitivă să trimită în plămâni aerul preparat la presiuni peste cea atmosferică, într-o manieră controlată. Când este necesară inducerea paraliziei neuromusculare pentru intubare, nu se folosesc agenți al căror mecanism presupune depolarizarea plăcii neuromusculare (clorhidrat de succinilcolină) la pacienții cu insuficiență renală, sindrom de liză tumorală, sindrom de strivire sau alte situații în care potasiul seric este crescut, deoarece acești agenți pot crește potasiul până la un nivel potențial letal. Opiaceele și benzodiazepinele pot avea un efect negativ asupra hemodinamicii la pacienții cu funcție cardiacă deteriorată sau cu rezistențe vasculare scăzute și deci trebuie folosite cu prudență. Morfina poate induce eliberarea de histamină din mastocitele tisulare și poate agrava bronhospasmul la astmatici; fentanilul, sufentanilul și alfentanilul sunt alternative acceptabile pentru morfină. Ketamina poate crește presiunea arterială și presiunea intracraniană și poate da efecte halucinogene; trebuie folosită cu prudență la pacienții

în criză hipertensivă, cu presiune intracraniană crescută sau cu afecțiuni psihiatrice în antecedente.

MOD DE FUNCȚIONARE Se referă la maniera în care sunt declanșate și limitate ciclurile respiratorii; modalitățile cele mai frecvente sunt relatate în tabelul 266-1. *Trigger-ul* este semnalul pe care îl primește ventilatorul pentru a iniția un ciclu respirator; poate fi un efort inspirator sau un semnal la un interval definit de timp. *Ciclul* se referă la factorii care determină sfârșitul inspirului. De exemplu, în ventilația cu reglarea volumului, inspirația se încheie atunci când volumul curent stabilit a fost administrat pacientului. Alte modalități de determinare a ciclului sunt în funcție de timp, de debit, de presiune. *Factorii limitanți* sunt valori definite de operator, precum presiunea aerului în căile respiratorii, monitorizată printr-un circuit ventilator intern, pe toată durata ciclului respirator; dacă valorile definite de operator sunt depășite, fluxul respirator este imediat oprit, iar circuitul ventilatorului este cuplat la presiune atmosferică sau la presiunea corespunzătoare PEEP.

Ventilație asistată/controlată (assist control mode ventilation – ACMV) Un ciclu inspirator este inițiat fie de efortul inspirator al pacientului, fie, în absența acestuia într-un interval de timp determinat, de un semnal din interiorul ventilatorului. Fiecare ventilație se face cu un volum curent specificat de operator. Frecvența respirațiilor depinde fie de pacient, fie de valoarea fixată de operator, în funcție de cea mai mare (figura 266-1*A*). ACMV este modul recomandat la inițierea ventilației mecanice, deoarece asigură un debit satisfăcător în cazul lipsei unui control bun al respirației și permite sincronizarea ciclului ventilator cu efortul inspirator al pacientului.

Pot apărea mai multe probleme potențiale în cazul folosirii ACMV. La pacienții cu tahipnee de cauză nonrespiratorie, nonmetabolică, consecutivă anxietății, durerii, iritării căilor respiratorii apare alcaloza respiratorie, care poate declanșa convulsii și mioclonii. Hiperinflația dinamică (așa numita

Tabelul 266-1

Caracteristicile clinice ale celor mai frecvent folosite modalități de ventilație mecanică

Variabile independente (stabilite de utilizator)	Variabile dependente (stabilite de utilizator)	Factori declanșatori/limitanți	Avantaje	Dezavantaje	Programare inițială
VENTILAȚIE ASISTATĂ/CONTROLATĂ (ACMV)					
FI_{O_2} Volum curent Frecvența ventilatorie Nivelul PEEP Modelul fluxului inspirator Vârful fluxului inspirator Limita presională	Presiunea de vârf în căile aeriene, Pa_{O_2}, Pa_{CO_2} Presiunea medie în căile aeriene Raportul I/E	Pacient/cronometru Limita presională	Control al cronometrului Sincronizare pacient/ventilator Pacientul controlează debitul ventilator	Inutilizabil pentru desprinderea de aparat Pericol potențial de alcaloză respiratorie	FI_{O_2} = 1,0* VC = 10-15 ml/kg *f* = 12-15/minut PEEP = 0-5 cmH_2O Fluxul inspirator = 60 l/minut
VENTILAȚIA INTERMITENTĂ SINCRONIZATĂ (SIMV)					
La fel ca pentru ACMV	La fel ca la ACMV	La fel ca pentru ACMV	Control al cronometrului, folositor pentru desprinderea de aparat	Desincronizare posibilă	La fel ca pentru ACMV
PRESIUNE POZITIVĂ CONTINUĂ ÎN CĂILE AERIENE (CPAP)					
FI_{O_2} Nivelul de CPAP	Volumul curent Modelul de flux, frecvența Presiunea în căile aeriene Pa_{O_2}, Pa_{CO_2} Raportul I/E	Fără factor declanșator Limita presională	Permite urmărirea funcției spontane Previne atelectazia	Fără control	FI_{O_2} = 0,5-1,0* CPAP = 5-15 cmH_2O
VENTILAȚIE CU PRESIUNE CONTROLATĂ (PCV)					
FI_{O_2} Nivelul presiunii inspiratorii Frecvența ventilatorie Nivelul de PEEP Limita presională Raportul I/E	Volum curent Modelul fluxului Debitul ventilator; Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}	Cronometru/pacient Cronometru/limita presională	Reglarea presiunilor sistemice Util în tratamentul barotraumei Reglarea cronometrului	Necesită sedare profundă Inutil pentru desprinderea de aparat	FI_{O_2} = 1,0* PC = 20-40 cmH_2O PEEP = 5-10 cmH_2O *f* = 12-15/minut I/E = 0,7/1-4/1
VENTILAȚIE CU SUPORT PRESIONAL (PSV)					
FI_{O_2} Nivelul presiunii inspiratorii PEEP Limita presională	La fel ca pentru PCV + raportul I/E	Fluxul inspirator Limita presională	Asigură sincronizarea Bun pentru desprindere	Fără reglarea cronometrului	FI_{O_2} = 0,5-1,0* PS = 10-30 cmH_2O De obicei se folosc 5 cmH_2O PEEP = 0-5 cmH_2O

* FI_{O_2} este programat inițial, de obicei, la 1,0, doar dacă nu există o indicație clinică specifică de minimalizare a FI_{O_2}, cum ar fi antecedentele de chimioterapie cu bleomicină. În momentul în care se documentează oxigenarea adecvată prin gazometrie, FI_{O_2} trebuie scăzut în trepte de 0,1 sau 0,2, după toleranță, până la cel mai mic FI_{O_2} necesar pentru o saturație arterială în oxigen de peste 90%

ABREVIERI: f,frecvență; I/E, inspir/expir

auto-PEEP) poate apărea când mecanica respiratorie a pacientului nu permite un expir complet între ciclurile inspiratorii. Auto-PEEP poate limita întoarcerea venoasă și micșorează debitul cardiac, crește presiunile la nivelul căilor respiratorii și predispune la barotraumă. ACMV nu poate fi folosită pentru desprinderea pacienților de ventilator, deoarece asigură ventilația pentru fiecare mișcare respiratorie inițiată de pacient.

Ventilația intermitentă sincronizată (synchronized intermittent mandatory ventilation – SIMV) Diferența majoră dintre SIMV și ACMV constă în aceea că la prima pacientul poate avea respirații spontane, fără ajutorul ventilatorului, intercalate între respirațiile asistate. Totuși, la o anumită frecvență, fixată de operator, se produc ventilații mecanice sincronizate cu efortul inspirator al pacientului. Dacă pacientul nu începe o respirație, ventilatorul declanșează o respirație cu un volum curent fix și resetează cronometrul intern pentru ciclul inspirator următor (figura 266-1*B*). SIMV se deosebește de ACMV prin aceea că numai un număr predeterminat de respirații sunt asistate de ventilator.

SIMV permite pacienților cu un control bun al respirației să-și antreneze mușchii respiratori între respirațiile asistate. Această caracteristică face din SIMV o metodă utilă de ventilație, atât de întreținere, cât și pentru desprinderea pacienților de pe ventilator. SIMV este dificilă la pacienții tahipneici, deoarece aceștia pot încerca să respire în timpul ciclului inspirator al aparatului. Când are loc acest fenomen, presiunea din căile respiratorii poate depăși limita presiunii inspiratorii, respirația asistată de ventilator se întrerupe și debitul ventilator poate să scadă sub nivelul celui stabilit de operator. În aceste condiții, dacă tahipneea este urmarea unei acidoze metabolice sau respiratorii, comutarea pe ACMV va crește debitul ventilator și va normaliza pH-ul, în timp ce afecțiunea de bază poate fi evaluată în continuare.

Presiune pozitivă continuă în căile aeriene (continuous positive airway pressure – CPAP) Acesta nu este un mod adevărat de întreținere a ventilației, deoarece toate ventilațiile sunt inițiate de eforturile proprii ale pacientului. Ventilatorul asigură aer proaspăt circuitului de ventilație la fiecare ventilație și adaugă o presiune determinată de operator, care poate varia între 0 și 20 cmH_2O (vezi figura 266-1 *C*). CPAP se folosește pentru evaluarea posibilității pacienților care au fost desprinși de pe ventilator și care au nevoie de un suport ventilator redus pentru a fi extubați și pentru pacienții cu funcție ventilatorie normală care necesită un tub endotraheal, pentru protecția căilor ventilatorii.

Ventilația cu presiune controlată (pressure control ventilation – PCV) Această formă de ventilație este dependentă de timp, limitată de un interval de timp și de o anumită presiune. În timpul fazei inspiratorii este generată în căile respiratorii o anumită presiune, care rămâne la o valoare stabilită de utilizator pe tot parcursul inspirației (figura 266-2*A*). Deoarece presiunea inspiratorie din căile respiratorii este determinată de operator, volumul curent și debitul inspirator sunt variabile mai degrabă *dependente* decât *independente*, și nu sunt stabilite de utilizator. PCV este metoda preferată de ventilație la pacienții cu barotraumă, deoarece presiunea în căile respiratorii poate fi limitată, și la pacienții cu intervenții chirurgicale toracice, la care forțele de forfecare pe o linie proaspătă de sutură trebuie limitate. La utilizarea PCV, trebuie monitorizate debitul ventilator și volumul curent; debitul ventilator se poate modifica prin schimbarea frecvenței sau a valorii presiunii.

În practică, limita majoră a PCV este asincronia pacient-ventilator legată de factorii declanșator (timp) și limitator (timp). Deoarece PVC presupune că pacientul acceptă respirațiile ventilatorului, majoritatea pacienților trebuie sedați pentru a fi menținuți în acest mod, care poate fi periculos la pacientul instabil hemodinamic.

Ventilația cu suport presional (pressure suport ventilation – PSV) Acestă formă de ventilație este declanșată de pacient, limitată de flux și cu presiune limitată și este concepută pentru

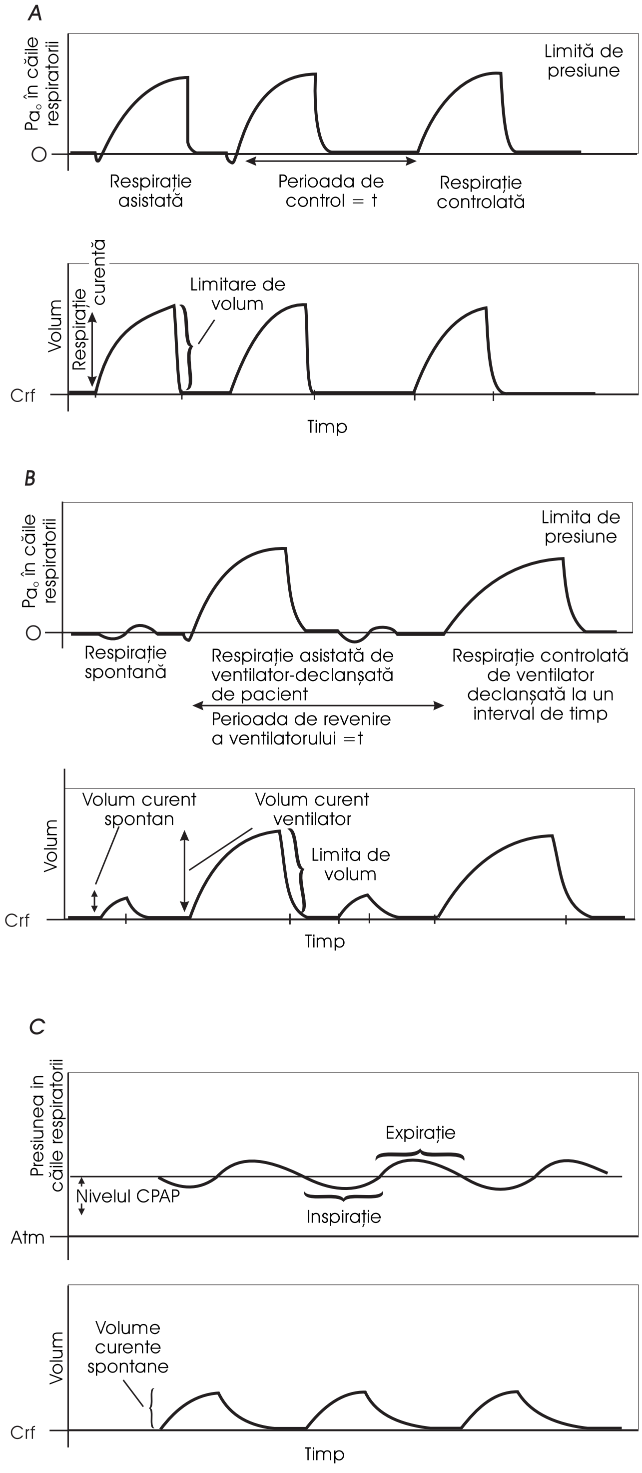


FIGURA 266-1 *A*. Presiunea în căile respiratorii și volumele pulmonare în funcție de timp, în ACMV. Respirațiile asistate sunt declanșate de efortul inspirator al pacientului. Respirațiile controlate sunt dirijate de cronometrul ventilatorului. Fiecare ventilație, declanșată de pacient sau de cronometru, este o respirație limitată de un volum total, iar presiunea în căile respiratorii este o variabilă dependentă. Limita de presiune este deasupra presiunii inspiratorii de vârf. *B*. Presiunea în căile respiratorii și volumele pulmonare în timpul SIMV. Respirațiile spontane apar între respirațiile asistate declanșate de pacient sau de către cronometru. Volumul curent al respirațiilor spontane depinde de efortul pacientului și de impedanța pulmonară. Respirațiile asistate și controlate sunt limitate de volum. *C*. Presiunea în căile respiratorii și volumele pulmonare în funcție de timp, în CPAP. Respirația este spontană și nu există asistență ventilatorie. Respirațiile spontane se fac la o presiune ridicată în căile respiratorii principale, care poate fi aleasă de utilizator.

situațiile în care se dorește despinderea de pe ventilator. În timpul acestui tip de ventilație, faza inspiratorie se termină când presiunea inspiratorie scade sub un anumit nivel; la cele mai multe aparate, acestă presiune nu poate fi ajustată de operator. Când este folosită PSV, pacienții sunt asistați ventilator numai când acesta identifică un efort inspirator (vezi figura 266-2 *B*). PSV mai poate fi folosită în combinație cu SIMV și asigură controlul prin limitare de volum la pacienții la care controlul respirației este deprimat, fie spontan, fie ca rezultat al unor variate manevre terapeutice.

PSV este bine tolerată de majoritatea pacienților la care se realizează desprinderea de pe ventilator: parametrii PSV pot fi aleși astfel încât să asigure un suport ventilator complet sau aproape complet și pot fi reduși treptat în decurs de câteva zile pentru a pune gradat în funcțiune mușchii respiratori.

Ventilația proporțional asistată (proportional assist ventilation- PAV) Acest mod de ventilație, dezvoltat recent, asigură asistarea presiunilor la nivelul căilor aeriene, proporțional cu *efortul pacientului*, mai degrabă decât la un nivel presional sau un volum curent prestabilit. Nivelul suportului ventilator variază permanent în cursul ciclului respirator și de la un ciclu la altul, pe măsură ce efortul pacientului se modifică. Această abordare unică a suportului ventilator este gândită pentru a îmbunătăți sincronizarea pacient-ventilator prin reglarea nivelului de susținere la efortul inspirator. Astfel, poate să scadă presiunea în căile aeriene și poate îmbunătății starea mușchilor respiratori.

De vreme ce PAV este declanșată strict de pacient, nu poate fi folosită pentru susținerea pacienților cu alterarea controlului respirației. Este studiată în prezent ca o alternativă a PSV pentru desprinderea pacienților de ventilația mecanică.

OXIGENAREA PRIN MEMBRANE EXTRACORPORALE (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO) Acest sistem neconvențional de susținere ventilatorie folosește, pentru schimburile de O_2 și CO_2, o membrană cu suprafață mare, conectată în serie cu circulația pacientului. Plămânul funcționează, în principal, pasiv, schimbul gazos realizându-se prin difuziune, de-a lungul membranei. ECMO a fost studiată pentru prima dată în 1970, ca o alternativă la ventilația cu presiune pozitivă, în tratamentul pacienților cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Studiile inițiale au eșuat în a demonstra o îmbunătățire a supraviețuirii pacienților tratați cu ECMO. Cu toate că unele studii necontrolate au sugerat că ECMO ameliorează recuperarea pacienților cu SDRA, un studiu efectuat în 1993, comparând supraviețuirea printre pacienții cu SDRA tratați cu ECMO și cei tratați cu ventilație convențională, a evidențiat lipsa unei diferențe de mortalitate, dar morbiditate și cost al spitalizării crescute printre pacienții tratați cu ECMO. În prezent, utilizarea ECMO printre pacienții cu SDRA nu este recomandată.

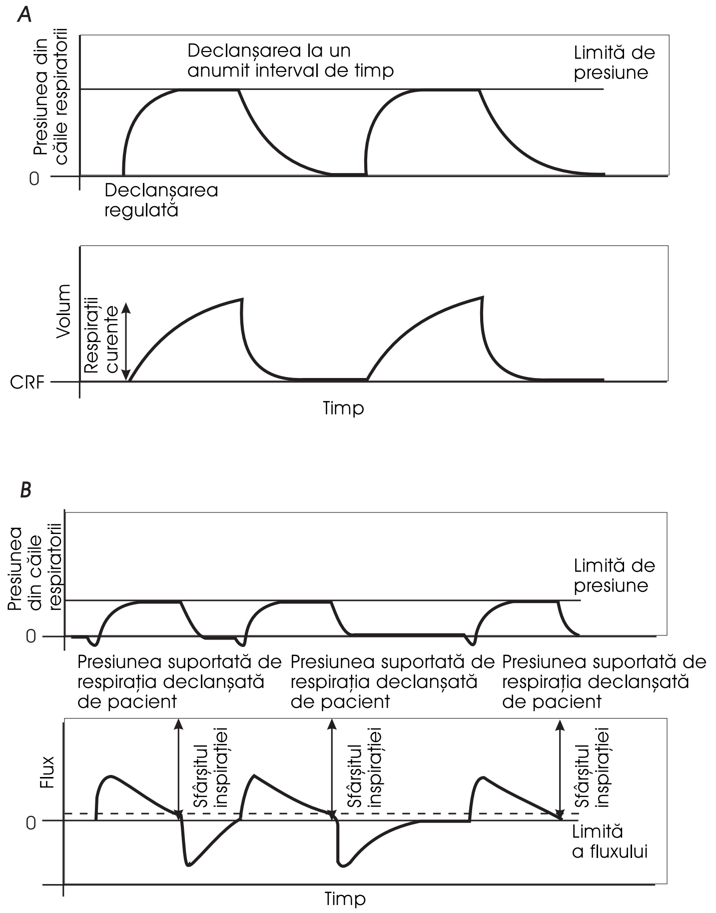


FIGURA 266-2 *A*. Presiunea în căile respiratorii și volumele pulmonare în funcție de timp, în cazul PCV. Toate respirațiile sunt declanșate și oprite la intervale regulate de timp și sunt limitate de presiune. Presiunea de vârf în căile respiratorii se alege de către operator, iar volumul curent este o variabilă dependentă. Curbele prezentate arată că limita de presiune este cu puțin mai mare decât nivelul de control al presiunii. De cele mai multe ori, presiunea limită trebuie să fie numai cu puțin mai mare decât nivelul de control al presiunii, mai ales la pacienții cu barotraumă. *B*. Presiunea și debitele în căile respiratorii în funcție de timp, în cazul PSV. Toate respirațiile sunt inițiate de pacient și limitate de flux. Inspirația se reia când fluxul inspirator scade sub un prag predeterminat al circuitului de ventilație. În exemplul arătat, limita de presiune este ceva mai mare decât nivelul presiunii de întreținere. De vreme ce fiecare poate fi programat separat, aceasta nu este necesară.

COMPLICAȚII ALE VENTILAȚIEI MECANICE

Intubația endotraheală și ventilația mecanică cu presiune pozitivă au efecte directe și indirecte pe numeroase organe, inclusiv plămân și căile respiratorii superioare, aparat cardiovascular și cel gastrointestinal. Complicațiile pulmonare includ barotrauma, pneumonia nosocomială, toxicitatea provocată de oxigen, stenoză traheală și decondiționarea mușchilor respiratori. *Barotrauma,* care apare când parenchimul pulmonar este rupt prin acțiunea unor presiuni mari (mai mari de 50 cmH_2O), se manifestă clinic prin emfizem interstițial, pneumomediastin, emfizem subcutanat sau pneumotorax. Deși situațiile precedente pot fi rezolvate simplu prin reducerea presiunii în căile respiratorii, pneumotoraxul semnificativ clinic, evidențiat pe baza hipoxemiei, complianței pulmonare scăzute și alterării hemodinamicii, necesită toracostomie.

Pacienții intubați mai mult de 72 de ore au un risc mare de a face *pneumonii nosocomiale*, prin aspirarea din căile respiratorii superioare prin soluții mici de continuitate la nivelul balonului sondei de intubație. Cele mai obișnuite microorganisme responsabile pentru această afecțiune sunt bacilii gram negativi intestinali, *stafilococul auriu* și bacteriile anaerobe. Deorece la pacienții ventilați mecanic sonda endotraheală și căile respiratorii superioare sunt colonizate de bacterii, diagnosticul pneumoniei nosocomiale se face bronhoscopic, prin „periaj protejat“, pentru recoltarea de secreții din căile respiratorii, aplicând metodele microbiologice de cuantificare ce permit diferențierea colonizării de infecție.

Intoxicația cu oxigen este o complicație posibilă, care apare atunci când este necesară FI_{O_2} de 0,6 sau mai mult, pentru o durată mai mare de 72 de ore. Această situație poate fi prevenită în cele mai multe cazuri prin folosirea PEEP, care permite scăderea FI_{O_2} până sub 0,6, pe măsură ce se instituie tratamentul afecțiunii de bază. Deși s-a crezut că intoxicația cu oxigen apare ca urmare a efectului radicalilor liberi asupra interstițiului pulmonar, folosirea antioxidanților, ca superoxid dismu-

taza, catalaza, seleniul și vitamina E rămâne în stadiul experimental.

Hipotensiunea produsă ca urmare a unei presiuni intratoracice crescute, cu întoarcere venoasă scăzută, răspunde de obicei la încărcarea de volum. La pacienții la care se crede că hipotensiunea sau insuficiența respiratorie există pe fondul unui edem alveolar, poate fi valoroasă monitorizarea hemodinamică pe cateter central în artera pulmonară, pentru optimizarea manevrării volumului intravascular, a nivelurilor FIO_2 și PEEP.

Efectele gastrointestinale ale ventilației cu presiune pozitivă includ *ulcerul de stres* și *colestaza ușoară sau moderată*. Frecvent se aplică profilaxia cu antagoniștii receptorilor H2 sau sucralfat pentru ulcerele de stress. Colestaza moderată (bilirubina totală ≤ 4,0), atribuibilă efectului presiunii intratoracice crescute asupra venei porte, este întâlnită destul de frecvent și, de obicei, este autolimitată. Colestaza mai avansată nu trebuie atribuită ventilației cu presiune pozitivă și este mult mai probabil dată de un proces primitiv hepatic. Printre alte complicații se numără malnutriția, ulcerele de decubit, slăbirea musculară, trombozele venoase și depresia, care sunt frecvente și necesită un tratament adecvat.

ÎNTRERUPEREA VENTILAȚIEI MECANICE

Desprinderea de pe ventilatorul mecanic presupune întrunirea mai multor criterii. Funcția căilor respiratorii superioare trebuie să fie intactă pentru ca un pacient să fie detubat și este greu de apreciat acest aspect la un pacient intubat. De aceea, dacă un pacient poate respira singur pe un tub endotraheal, dar prezintă stridor sau aspirație recurentă când tubul este scos, trebuie suspectate disfuncția căilor respiratorii superioare sau alterarea deglutiției și de aceea trebuie întreprinse eforturi pentru a obține stabilitatea căilor respiratorii. Tusea eficientă este un indicator bun al capacității pacientului de a mobiliza secrețiile, atunci când acestea sunt aspirate. Controlul respirator și funcția mecanică a peretelui toracic se apreciază prin observarea frecvenței respirațiilor, a volumului curent, a presiunilor inspiratorii și a capacității vitale. Capacitatea de desprindere de pe ventilator se apreciază printr-un indice definit ca raportul dintre frecvența respirațiilor și volumul curent (respirații pe minut și pe litru) și s-a dovedit a fi și sensibil și specific pentru probabilitatea unei detubări eficiente. Când acest raport este mai mic de 105 (pacientul respiră spontan pe tub endotraheal) este foarte probabilă detubarea cu succes. Presiunea inspiratorie mai mare de -30 cmH_2O și capacitatea vitală de peste 10 ml/kg sunt indicatori ai unei funcții normale a diafragmului și a peretelui toracic. Ventilația alveolară este adecvată atunci când P_{CO_2} arterial este ≤ 45 mmHg și saturația arterială în oxigen mai mare de 90% este obținută la FI_{O_2} de cel mult 0,5 și la PEEP de 5 cmH_2O sau mai puțin. Deși mulți pacienți nu întrunesc toate criteriile de mai sus, probabilitatea ca un pacient să tolereze detubarea fără dificultate crește pe măsură ce sunt întrunite cât mai multe criterii.

S-au propus mai multe moduri de a desprinde pacienții de pe ventilator. Desprinderea PCAP și a piesei T este mult mai bine tolerată de către pacienții ventilați asistați pentru perioade scurte și care necesită o antrenare de scurtă durată a mușchilor respiratori, în timp ce SIMV și PSV sunt cele mai indicate pentru pacienții intubați pe perioade lungi și care necesită reluarea treptată a funcției mușchilor respiratori.

Înlăturarea piesei T presupune numai tentative scurte de respirații spontane, cu un aport suplimentar de oxigen. Aceste tentative apar timp de 5 minute pe oră, urmate de o oră de pauză. Aceste tentative cresc cu câte 5-10 minute, până când pacientul devine independent de ventilator pentru mai multe ore. Se poate apoi încerca detubarea. Întreruperea PCAP este similară cu cea descrisă mai sus, cu excepția că tentativele de respirație spontană se fac având ventilatorul în modul PCAP.

Desprinderea prin SIMV/IMV presupune scăderea frecvenței ventilatorului cu câte 3-4 respirații pe minut, monitorizând gazele sanguine și frecvența respirațiilor. Frecvențele mai mari de 25 de respirații pe minut după întreruperea ventilatorului indică oboseala mușchilor respiratori și necesitatea de a alterna perioadele de respirație spontană cu perioadele de pauză. Perioadele de respirație spontană sunt crescute treptat până când pacientul devine stabil, cu SIMV la o frecvență de 4 respirații pe minut sau mai puțin, fără perioadă de pauză la frecvențe SIMS mai mari. Se poate încerca PCAP sau piesa T înaintea dezintubării complete.

PSV, descrisă mai sus, se folosește în special pentru desprinderea de ventilația mecanică. PSV se începe la un nivel adecvat unui suport ventilator complet (PSV_{max}); de exemplu, PSV este aleasă puțin sub presiunea inspiratorie de vârf de care are nevoie pacientul în timpul ventilației volum-limitate. Nivelul presiunii este scăzut treptat, cu trepte de 5 cmH_2O, până când se atinge nivelul la care frecvența respirațiilor crește la 25 pe minut. În acest moment, se alternează perioadele intermitente de presiune ridicată cu perioade de presiune scăzută, pentru a asigura antrenarea musculaturii, fără a obosi diafragma. Oprirea gradată a PSV se face până la nivelul la care este învinsă numai rezistența sondei endotraheale (5 cmH_2O). În acest moment, asistarea poate fi întreruptă și pacientul detubat.

BIBLIOGRAFIE

BOUCHARD L et al: Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 150:896, 1994
COHN IL et al: Mechanical ventilation for the elderly patient in intensive care. Incremental changes and benefits. JAMA 269:1025, 1993
ESTEBAN A et al: A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. N Engl J Med 332:345, 1995
HINSON JR, MARINI JJ: Principles of mechanical ventilator use in respiratory failure. Annu Rev Med 43:341, 1992
INGENITO EP, DRAZEN JM: Mechanical ventilators, in *Principles of Critical Care*, JB Hall, GA Schmidt, LDH Wood (eds). New York, McGraw-Hill, 1992, pp 142-154
MORRIS AH et al: Randomized clinical trial of pressure control inverse ratio ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149:295, 1994
RANIERI VM et al: Physiologic effects of positive end expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 147:5, 1993
YOUNES M: Proportional assist ventilation: A new approach to ventilatory support. Am Rev Respir Dis 145:114, 1992

267

Janet R. Maurer

TRANSPLANTUL PULMONAR

Transplantul pulmonar pentru bolile pulmonare în stadii terminale a reprezentat o opțiune terapeutică din anii 1980. Câteva opțiuni pentru transplant sunt disponibile la pacienții atent selecționați: transplantul pulmonar unilateral, transplantul pulmonar bilateral, transplantul inimă-plămân și transplantul de lob viabil. Primul tip de transplant care a avut succes a fost cel de inimă-plămân, care a fost practicat într-o varietate de afecțiuni, într-un număr din ce în ce mai mare, până în 1989. Din 1989, numărul transplanturilor pulmonare unilaterale sau bilaterale a crescut dramatic, reducând marcat numărul donatorilor pentru transplantul inimă-plămân. Din 1994, numărul transplanturilor pulmonare uni- sau bilaterale s-a menținut în platou, totuși în jurul cifrei de 500 și, respectiv, 400 pe an;

procedurile de transplant inimă-plămân au scăzut la 100/an. La sfârșitul anului 1995, Registrul Societății Internaționale de Transplant de Inimă și Plămân a raportat un total cumulativ de 1708 transplanturi de inimă-plămân. Beneficiarii transplanturilor pulmonare uni- sau bilaterale au o supraviețuire la un an de 67%, iar la 3 ani de aproximativ 50%. Supraviețuirea primitorilor de inimă-plămân este de 56% la un an și de mai puțin de 20% la 10 ani. Printre beneficiarii transplanturilor unilaterale, supraviețuirea inițială este dependentă de subcategoriile afecțiunilor: pacienții cu emfizem beneficiază de cea mai bună supraviețuire în primul an, aproximativ 75%, iar pacienții cu fibroză pulmonară au supraviețuirea cea mai proastă, puțin peste 60%. Datele privind supraviețuitorii transplantului lobar nu sunt încă disponibile.

INDICAȚII Emfizemul, fie cel indus de fumat, fie cel determinat de deficitul de α_1-antitripsină, este cea mai bună indicație pentru transplantul pulmonar. Această afecțiune beneficiază de aproape 60% dintre toate transplanturile pulmonare unilaterale, de mai mult de 30% din cele bilaterale și de 9% din cele inimă-plămân. Alte indicații majore pentru transplantul unilateral sunt: fibroza pulmonară idiopatică, hipertensiunea pulmonară primară și o varietate de alte afecțiuni rare. Pacienții cu fibroză chistică reprezintă grupul cu cei mai mulți beneficiari ai transplantului pulmonar bilateral, atingând 36% din total, fiind urmați de pacienții cu emfizem și de cei cu hipertensiune pulmonară primară. Diagnosticele majore printre beneficiarii transplantului inimă-plămân sunt hipertensiunea pulmonară primară sau secundară (60% din primitori) și fibroza chistică (15% din primitori). Cu răspândirea transplanturilor izolate, unilaterale sau bilaterale, indicațiile pentru transplantul inimă-plămân au devenit restrânse, astfel încât cei mai mulți dintre acești pacienți au fie afectarea concomitentă a ventriculului stâng și boală pulmonară în stadiu terminal, fie boală cardiacă congenitală ireparabilă, cu sindrom Eisenmenger (Cap. 235). Beneficiarii transplanturilor lobare donate de persoane vii au fost fie copii, fie adulți tineri și cei mai mulți au suferit de fibroză chistică. La majoritatea donărilor de la persoane vii, beneficiarul a primit cei doi lobi inferiori- unul transplantat pe dreapta, unul pe stânga- recoltați de la doi donatori separați.

Selectarea primitorului Deoarece plămânii donați sunt cele mai rare dintre organele solide transplantate în mod frecvent, pacienții cu boală pulmonară în stadiul terminal suportă o evaluare extensivă pentru selectarea celor mai buni candidați posibili. În general, primitorii potențiali suferă de afecțiuni pulmonare severe și au o speranță de viață de mai puțin de 2 ani. Trebuie să nu fie fumători activi; perioada de abstinență de la fumat cerută înainte de luarea în considerare a transplantului variază în funcție de program, dar de obicei este de cel puțin 6 luni. În plus, trebuie să nu aibă altă afecțiune sistemică cu leziune terminală semnificativă a unui organ, care să influențeze recuperarea post-transplant. Aceasta include prezența unei boli coronariene semnificative, insuficiența renală, boala hepatică, osteoporoza severă sau afectarea neurologică importantă. Alte condiții comorbide, cum ar fi o malignitate preexistentă, o afecțiune sistemică și infecții extrapulmonare cronice, nerezolvate pot, de asemenea, face imposibil transplantul pulmonar. Condițiile despre care se crede, dar nu s-a dovedit, că ar îmbunătăți recuperarea includ statusul ambulator, nutriția adecvată, motivația/complianța demonstrată și stabilitatea psihosocială.

În primii ani de la transplantul pulmonar, pacienții cu intervenție chirurgicală anterioară au avut un risc inacceptabil de mare de hemoragie postoperatorie, iar pacienții cu glucocorticoterapie par să aibă risc mare de complicații privind vindecarea anastomozelor. Cu îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și perfecționarea tratamentului imunosupresiv în perioada postoperatorie precoce, candidații potențiali sunt în prezent arareori respinși pentru oricare din motivele de mai sus, dacă chirurgia nu a avut caracter multiplu sau extensiv și dacă doza de glucocorticoizi este mai mică de 20 mg/zi. Multe programe folosesc limite de vârstă de 55 și 65 ani în selectarea primitorilor potențiali. Cu toate că aceste limite de vârstă sunt arbitrare, datele din registrele internaționale confirmă că beneficiarii de peste 60 ani au supraviețuirea mai mică.

Adesea este dificil, în cazul bolilor pulmonare specifice, de a determina momentul în care pacienții sunt în „fereastra“ care să permită transplantul- ceea ce înseamnă că boala este destul de avansată pentru a fi inclusă în categoria de „stadiu final“, dar nu sunt atât de bolnavi încât să nu supraviețuiască operației riguroase de transplant sau să moară în cursul perioadei de așteptare pretransplant. Totuși, experiența în evaluarea pacienților și datele longitudinale publicate au identificat criterii ajutătoare pentru selectarea candidaților potriviți (tabelul 267-1). Pacienții cu emfizem și cei cu fiziologie Eisenmenger sunt grupurile cu cea mai dificilă predicție a speranței de viață; pacienții cu limitarea severă a activităților zilnice pot avea supraviețuiri de 3 sau 5 ani comparabile cu ale pacienților care au transplantul efectuat. De aceea, în multe centre, selecția candidaților cu emfizem ține cont nu doar de supraviețuirea prezisă, cât și de problemele legate de calitatea vieții. Selectarea pacienților cu fiziologie Eisenmenger este și mai dificilă. Supraviețuirea pacienților care așteaptă de cel puțin un an transplantul a fost la fel de bună sau chiar mai bună decât supraviețuirea la pacienții similari care au făcut transplantul. Clar, acest grup de pacienți nu se comportă ca cei cu hipertensiune pulmonară primară, fiind necesare criterii specifice de selecție suplimentare.

Există variații regionale privind timpul de așteptare pentru transplant, iar diferențele minore în criteriile de urmărire în centrele individuale reflectă lungimea de așteptare anticipată.

Selectarea procedurii de transplant Singurele boli care impun, în mod curent, o procedură specifică sunt (1) defectul cardiac congenital cu sindrom Eisenmenger, care necesită transplant inimă-plămân; (2) boală pulmonară avansată cu disfuncție concomitentă de ventricul stâng, care necesită transplant inimă-plămân și (3) boală pulmonară septică (de exemplu, fibroza chistică), care necesită transplant pulmonar bilateral sau transplant pulmonar bilobar de la donator, care reduce probabilitatea infecției diseminate, letale. În esență, toate celelalte afecțiuni beneficiază de transplantul pulmonar unilateral, cu rezultate acceptabile pe termen scurt și mediu. Transplantul pulmonar bilateral poate fi realizat dacă sunt anticipate probleme în urmărirea postoperatorie, mai ales în hipertensiunea pulmonară, boala buloasă semnificativă din

Tabelul 267-1

Ghid fiziologic pentru determinarea „ferestrei“ transplantului pulmonar

Boală pulmonară obstructivă cronică
FEV$_1$ post-bronhodilatator < 30% din valoarea prezisă
Hipoxie de repaus (Pa_{O_2} < 55-60 mmHg) sau hipercapnie
Hipertensiune pulmonară secundară semnificativă
Limitarea severă a activităților zilnice
Fibroză chistică
FEV$_1$ post-bronhodilatator < 30% din valoarea prezisă
Hipoxie de repaus (Pa_{O_2} < 55 mmHg) sau hipercapnie (Pa_{CO_2} > 50 mmHg)
Creșterea numărului de exacerbări sau complicații
Fibroză pulmonară idiopatică
Capacitate vitală sau capacitate pulmonară totală < 60% din valorile prezise
Hipoxie de repaus
Hipertensiune pulmonară secundară semnificativă
Hipertensiune pulmonară primară
Clasă funcțională III sau IV NYHA
Presiunea medie în atriul drept > 10 mmHg
Presiunea medie în artera pulmonară > 50 mmHg
Indexul cardiac < 2,5 (l/min)/m^2

emfizem, la tineri, după preferința chirurgului sau după cum dictează considerațiile legate de pacient. Deocamdată nu se cunoaște dacă pacienții cu transplant pulmonar unilateral sau bilateral au supraviețuirea pe termen lung și recuperarea funcțională asemănătoare. Totuși, cei mai mulții specialiști în transplant sunt de acord că mărirea resurselor de organe donate prin realizarea transplantului unilateral, atunci când este posibil, este, în mod curent, cea mai bună politică.

REZULTATE FUNCȚIONALE A fost folosită o varietate de teste pentru evaluarea rezultatelor transplantului pulmonar, inclusiv gazometria arterială, evaluarea perfuziei, studiile funcționale respiratorii, măsurătorile complianței și studiile în cursul diferitelor eforturi. Gazele arteriale s-au ameliorat considerabil la trei luni după transplantul pulmonar atât unilateral, cât și bilateral. În ambele tipuri de intervenții, P_{CO_2} s-a normalizat; la fel, în transplantul bilateral s-a normalizat și P_{O_2}. Beneficiarii transplantului unilateral pot avea, în continuare, hipoxemie moderată, dar necesită rareori suplimentarea oxigenului. Studiile privind perfuzia, efectuate în cazul transplantului unilateral, au arătat că la 3 luni după transplant, plămânul donat primește aproximativ 80% din perfuzie; această valoare poate fi mai mare dacă diagnosticul inițial a fost de hipertensiune pulmonară. Studiile funcționale respiratorii la pacienții care au primit fie unul, fie ambii plămâni, ating valorile maxime între 3-12 luni de la transplant. Beneficiarii unui singur pulmon, care au avut preoperator diagnosticul de boală a parenchimului pulmonar, ajung la 60-65% din valorile normale prezise pentru FVC și $VEMS_1$. Primitorii unei perechi de plămâni pot atinge valorile normale prezise, dar deseori prezintă o minimă disfuncție restrictivă. S-a raportat o discretă restricție la receptorii de inimă-plămân, dar aceasta poate reflecta politica de selecționare a unor plămâni-donori relativ mici. Toleranța la exerciții negradate (test de mers, 6 minute) este similară pentru toate grupurile de primitori și variază între 600 și 700 m, într-un interval de 6 minute. Pacienții cu transplant pulmonar bilateral au rezultate mai bune la exercițiile gradate (de exemplu, protocolul Bruce modificat) decât cei cu transplant unilateral, dar ambele grupuri ajung la doar 40-60% din valorile maxime prezise. Motivul acestei limitări a efortului, mai ales la cei cu transplant bilateral, nu este clar. În cele mai multe cazuri, limitarea efortului nu afectează activitățile zilnice și pacienții declară îmbunătățirea semnificativă a calității vieții după transplantul pulmonar.

TRĂSĂTURILE EVOLUȚIEI POSTTRANSPLANT

Rejetul acut Mai mult de 75% dintre beneficiarii transplantului pulmonar vor suferi cel puțin un episod de respingere acută a organului transplantat. Cele mai multe episoade apar în primele 3 luni, dar rejetul acut poate să apară până la câțiva ani după transplant. De obicei, pacienții prezintă mai ales dispnee, dar pot avea și febră, tuse și stare de rău. Obiectiv, prezintă raluri, hipoxemie, deteriorarea FVC și $VEMS_1$ și, pe măsură ce boala progresează, infiltrate perihilare la radiografia toracică și leucocitoză. Totuși, adesea, dacă pacientul se prezintă devreme, radiografia toracică poate fi neconcludentă. Cel mai corect diagnostic se pune prin biopsie transbronșică, metodă sensibilă și specifică care, mai ales în perioada precoce post-transplant, elimină diagnosticul de infecție, cum ar fi infecția cu citomegalovirus (CMV), care are un tablou clinic și radiologic similar. Cele mai multe episoade răspund la doze mari de metilprednisolon. Până la 20% din pacienții asimptomatici vor avea cel puțin un episod de rejet acut, identificat prin biopsia transbronșică de supraveghere, în cursul primilor 2 ani post-transplant. Nu este clar dacă rejetul asimptomatic necesită terapie, pentru că impactul asupra evoluției este necunoscut. Această nesiguranță a dus la variate abordări, în diferite instituții, privind supravegherea bronhoscopică, o metodă destul de costisitoare.

Bronșiolita obliterantă Bronșiolita obliterantă este principala manifestare a rejetului cronic în transplantul pulmonar. Bronșiolita obliterantă apare, în variate grade, la până la 50% din pacienții care supraviețuiesc minim 5 ani și este cauză de deces la mai mult de o pătrime din supraviețuitorii pe termen lung. Singurii factori care s-a demonstrat că influențează clar apariția bronșiolitei obliterante sunt numărul și severitatea episoadelor de rejet acut. Debutul, de obicei la cel puțin 6 luni de la transplant, este adesea subacut, cu apariția gradată a dispneei, simptomelor de tip viral sau a stării de rău general. Poate fi asimptomatică, detectată accidental prin dezvoltarea insidioasă a obstrucției căilor aeriene la testele funcționale respiratorii. Histologia, prin biopsie transbronșică, confirmă diagnosticul, dar nu este foarte sensibilă; de aceea, un tablou clinic tipic cu obstrucția căilor aeriene în absența oricărei alte etiologii, este considerată, în acest moment, suficientă pentru a documenta *sindromul de bronșiolită obliterantă*. Pacienții care dezvoltă acest sindrom pot avea o deteriorare rapid progresivă a funcției pulmonare, dar, mai adesea, au o scădere gradat progresivă a $VEMS_1$, în decursul lunilor sau anilor, sau au o scădere bruscă a $VEMS_1$ cu stabilizare ulterioară.

Din nefericire, tratamentul, care este accentuat imunosupresiv, este arareori încununat de succes din punct de vedere al reversibilității modificărilor obstructive, dar poate încetini pierderea funcției pulmonare pentru diverse perioade de timp.

Infecțiile Din punct de vedere al morbidității în populația cu transplant pulmonar, infecțiile urmează doar după rejet, dar ele reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate, atingând o treime din totalul deceselor care apar în cursul și după primele 3 luni de la operație. Infecțiile sunt mai frecvente la primitorii de plămâni decât la orice alți beneficiari ai unor organe solide transplantate. Plămânul transplantat poate fi în mod deosebit de vulnerabil în fața infecțiilor datorită afectării clearence-ului mucociliar, pierderii reflexului de tuse și altor factori locali, mai slab definiți. În plus, plămânii donați sunt adesea colonizați cu organisme care sunt transmise direct primitorului. Unele studii au raportat că cel puțin 60% din primitorii unui plămân au avut un episod infecțios care a necesitat tratament. Cele mai multe infecții sunt pulmonare, fie pneumonie, fie bronșită; cele mai multe sunt bacteriene sau virale, cu toate că infecțiile fungice, mai ales cu *Aspergillus*, au fost raportate cu frecvență crescută. Adesea, infecțiile bacteriene sunt produse de bacili Gram negativi sau organisme stafilococice. Infecția cu CMV care produce pneumonită, la fel ca și în cazul tuturor transplanturilor solide, rămâne o amenințare semnificativă, mai ales pentru grupul cu risc crescut, în care donorul este, din punct de vedere serologic, CMV-pozitiv, iar primitorul este CMV-negativ. Sistemele elaborate de profilaxie antimicrobiană, folosite de majoritatea centrelor, împreună cu experiența crescută a specialiștilor în transplant par să fie eficiente în reducerea morbidității produse de organismele bacteriene, virale și *Pneumocystis carinii*. De vreme ce infecțiile fungice invazive au o rată a mortalității mare, adesea este folosită profilaxia antifungică. Cele două perioade care au un risc crescut pentru infecție sunt primele 3 luni postoperatorii și târziu după transplant, dacă pacientul dezvoltă bronșiolită obliterantă. În perioada precoce post-transplant poate fi dificilă diferențierea infecției de rejet; bronhoscopia cu biopsie transbronșică și culturile adecvate sunt adesea necesare pentru a pune diagnosticul.

Tardiv după transplant, mulți pacienți cu bronșiolită obliterantă au un risc crescut de infecții bacteriene. Adesea, acești pacienții dezvoltă bronșiectazii, devin colonizați cronic cu *Pseudomonas* și suferă episoade repetate de bronșită sau pneumonie cu *Pseudomonas*.

Complicațiile căilor aeriene Examinarea atentă post-transplant a căilor aeriene în primele săptămâni post-operator poate evidenția mici dehiscențe, dar aproximativ 15% din beneficiarii transplantului pulmonar prezintă stenoze de căi aeriene care necesită dilatație, rezecție laser sau stenting.

Alte probleme ale căilor aeriene includ afectarea clearence-ului mucociliar și dezvoltarea hiperreactivității bronșice, la mulți pacienți. Aceste modificări pot fi datorate denervării, ischemiei și inflamației cronice minime a căilor aeriene.

Complicațiile imunosupresiei Acestea sunt frecvente la primitorii transplantului pulmonar. Nefrotoxicitatea, hipertensiunea și hiperlipidemia apar la majoritatea pacienților tratați cu regimuri imunosupresive obișnuite; totuși, mai puțin de 5% dezvoltă insuficiență renală care să necesite dializă sau transplant renal. Neurotoxicitatea, inclusiv accidentele vasculare cerebrale, coma, cefaleea severă și convulsiile apar la până la 20% din pacienți; la fel și osteoporoza cu compresia vertebrală sau alte fracturi. Afecțiunile limfoproliferative apar în primul an la 5% dintre pacienții cu transplant pulmonar; multe din acestea par a fi asociate infecției cu virus Epstein-Barr. Târziu după transplant, există o creștere a incidenței multor tipuri de carcinom și a limfoamelor non-Hodgkin.

Recurența bolii de bază Recent, la pacienții care au suferit transplant pulmonar, au fost raportate câteva episoade de recurență a bolii de bază. Câteva centre de transplant au raportat recurența sarcoidozei în plămânii transplantați, de obicei diagnosticată histologic, fără evidențiere clinică. S-au mai raportat cazuri de recurență a limfangioleiomiomatozei, pneumonitei interstițiale cu celule gigante și panbronșiolitei. Probabil, emfizemul asociat deficitului de α_1-antitripsină (Cap. 258) va reapărea la pacienții susceptibili, dacă supraviețuiesc suficient de mult, dar nu a fost raportat; terapia substitutivă cu α_1-antitripsină nu este adoptată de toți acești pacienți. Trebuie subliniat faptul că la toți beneficiarii unui transplant pulmonar abstinența permanentă de la fumat este necesară. Potențialele electrice anormale caracteristice epiteliului din fibroza chistică (Cap. 257) nu apar în plămânii normali, transplantați la pacienții cu fibroză chistică.

BIBLIOGRAFIE

American Thoracic Society: Lung transplantation. Report of the ATS workshop on lung transplantation. Am Rev Respir Dis 147:772, 1993

Grover FL, Zamora MR (eds): Lung transplantation. Semin Resp Crit Care Med 17(2):1996

Hosenpud JD et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Twelfth official report, 1995. J Heart Lung Transplant 14:805, 1995

Patterson GA (ed): Lung transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 4(2):1992

AFECȚIUNI ALE RINICHIULUI ȘI TRACTULUI URINAR

268

Fredric L. Coe, Barry M. Brenner

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOLI ALE RINICHILOR ȘI TRACTULUI URINAR

Bolile rinichilor și tractului urinar determină frecvent constelații de semne clinice, simptome și rezultate de laborator numite *sindroame*. Sindroamele sunt utile în diagnosticare deoarece fiecare are mai puține cauze decât oricare din semnele clinice și simptomele pe care le includ. De exemplu, orice leziune a patului capilar de la glomerul până la meatul urinar poate cauza hematurie, dar numai leziunea glomerulară poate determina atât albuminurie importantă, cât și cilindri eritrocitari (capitolul 47) și numai câteva dintre bolile ce lezează suficient de mult capilarele glomerulare ca să producă hematurie și proteinurie pot determina de asemenea o scădere rapidă a ratei filtrării glomerulare. Evaluarea clinică de rutină este deseori suficientă pentru a sugera prezența unui anumit sindrom (tabelul 268-1), dar atât determinările de laborator asociate, cât și evaluarea radiologică și observația clinică în dinamică sunt de obicei necesare pentru stabilirea diagnosticului. Acest capitol prezintă caracteristicile generale ale sindroamelor, suma datelor clinice și de laborator cerute pentru recunoașterea lor și trăsăturile bolilor care le pot determina. Capitolele următoare descriu în detaliu bolile și tratamentul lor.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (IRA) ȘI RAPID PROGRESIVĂ (IRRP) Dacă rata filtrării glomerulare (RFG) scade în decurs de câteva zile (insuficiență renală acută; IRA) sau săptămâni (insuficiență renală rapid progresivă; IRRP) este folositoare deosebirea lor deoarece cauzele acestor două sindroame sunt întrucâtva diferite (tabelul 268-1). De exemplu, necroza tubulară acută determinată de infecții, substanțe nefrotoxice, șoc sau alte cauze (capitolul 270) este de obicei cauza IRA, în vreme ce glomerulonefrita proliferativă extracapilară (cu semilune) datorată leziunilor imunologice sau vasculitelor este o cauză importantă a insuficienței renale rapid progresive, dar nu și a IRA (capitolul 274).

Argumentarea unui sindrom cere determinări în dinamică ale ratei filtrării glomerulare (RFG), ureei sanguine sau nivelului creatininei serice. Anuria sau oliguria (capitolul 47) sunt puternic sugestive pentru IRA deoarece viața nu poate fi susținută timp îndelungat fără o funcție renală adecvată. Simptomele și semnele uremiei recent instalate sugerează insuficiența renală acută sau rapid progresivă, dar de asemenea pot fi rezultatele unei insuficiențe renale cronice care recent devine amenințătoare pentru viață (acutizarea IRC). Deși edemele, hipertensiunea și diselectrolitemiile și alterările sedimentului urinar (tabelul 268-1) sunt frecvente în insuficiența renală acută și rapid progresivă, ele apar și în alte sindroame și nu sunt specifice.

Obstrucția urinară, necroza tubulară acută, câteva forme de vasculită, accidentele vasculare renale majore, nefrotoxinele endogene sau exogene sunt de obicei cauzele IRA. Vasculitele și glomerulonefrita cu semilune sunt principalele cauze ale IRRP. Sindromul hemolitic-uremic, nefroangioscleroza malignă și crioglobulinemia esențială mixtă se prezintă ocazional ca IRRP. Glomerulonefrita idiopatică rapid progresivă – prototipul unei boli care produce insuficiență renală rapid progresivă – determină câteodată IRA. Insuficiența renală cronică (IRC) poate apărea la câțiva pacienți cu boli care în mod tipic determină IRA. Cu toate acestea, în ciuda unei variabilități în manifestarea clinică a bolilor, depistarea IRA sau IRRP îngustează spectrul etiologic.

NEFRITA ACUTĂ (NA) Un număr de boli care implică glomerulii și, într-o măsură mai mică, tubii într-un proces inflamator acut, dar tranzitoriu se manifestă clinic prin reducerea acută a RFG și retenție de sare și apă. Acest proces este denumit *glomerulonefrită*. Expansiunea volumului extracelular dacă este evidentă cauzează hipertensiune, congestie vasculară pulmonară și edeme faciale și periferice (capitolul 274). Deoarece toate cauzele acestor sindroame pot leza peretele glomerular suficient de mult pentru a permite hematiilor și proteinelor plasmatice să pătrundă în spațiul urinar și să apară în urină, hematuria microscopică și macroscopică, cilindrii hematici și proteinuria sunt necesare pentru diagnosticarea glomerulonefritei acute, iar absența lor sugerează alt diagnostic. Glomerulonefrita acută (GNA) este un proces inflamator tranzitoriu, astfel încât manifestările clinice și de laborator cresc și descresc pe durată de zile sau săptămâni. Multe din bolile care determină GNA de asemenea pot determina IRA sau IRRP. Când glomerulonefrita acută este asociată cu IRRP, termenul de *glomerulonefrită rapid progresivă* este aplicat frecvent ca diagnostic clinic până la descrierea biopsică a acestui proces patologic. Alte boli determină inflamație acută, dar tranzitorie a tubilor și interstițiului (nefrită tubulointerstițială acută), dar nu a capilarelor glomerulare. Hematuria, cilindrii hematici și redurea RFG sunt prezente ca în glomerulonefrita acută, dar proteinuria este mai puțin marcată și, când este prezentă, constă în mare parte în proteine cu greutate moleculară mică și nu în albumină. În afară de proteinuria minoră, nefrita tubulointerstițială se poate manifesta prin creșterea leucocitelor urinare și, în special, prin eozinofile în urină și prin eozinofilie în sângele periferic.

Glomerulonefrita acută ce urmează infecțiilor cu streptococi grup A este prototipul bolilor care determină GNA izolată (capitolul 274). Complexele imune depozitate în regiunea subepitelială a peretelui capilar glomerular, între membrana bazală și celulele epiteliale viscerale care separă membrana de spațiul urinar, provoacă un proces inflamator intens, dar tranzitoriu. RFG scade, dar revine la normal în săptămâni sau luni la majoritatea pacienților. De asemenea, depozitarea complexelor imune se crede că este cauza GNA care urmează altor infecții bacteriene și virale sau a nefritei lupice, glomerulonefritei membranoproliferative, purpurei Henoch-Schönlein și bolii Berger, adică nefropatia cu IgA. Pentru că prezentările tipice ale ultimelor patru boli sunt IRC, sindromul nefrotic și anomaliile urinare asimptomatice ilustrează slaba corelare dintre patogeneză și manifestările clinice finale.

Biopsia renală este cerută frecvent pentru evaluarea pacienților cu GNA și pentru confirmarea sau nu a IRA și IRRP. La pacienții cu IRRP și glomerulonefrită (glomerulonefrită rapid progresivă) tabloul histologic obișnuit este de glomerulonefrită proliferativă, frecvent cu formare de semilune extracapilar. Totuși, acest aspect poate apărea de asemenea la pacienți fără IRRP și multe alte forme de anomalii histologice pot fi găsite la pacienții cu glomerulonefrită acută. Astfel, prognosticul histopatologic al evoluției clinice este incert. Prognosticul și tratamentul sunt puternic influențate de tipul histologic și caracteristicile ultrastructurale precum și de tipul de complexe imune și imunoglobuline depozitate în țesutul renal. La pacienții cu nefrită tubulointerstițială modificările inflamatorii sunt proeminente la nivelul interstițiului renal și poate fi prezentă și lezarea celulelor tubulare, dar anomaliile glomerulare sunt deseori absente.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (IRC) IRC este rezultatul distrucției progresive și ireversibile a nefronilor, indiferent de cauză (capitolul 271). Acest diagnostic implică scăderea RFG pe o perioadă de cel puțin 3 la 6 luni (vezi tabelul 268-1). Deseori scăderea gradată a RFG apare pe parcursul mai multor ani. Dovadă a cronicizării este și reducerea bilaterală a dimensiunilor rinichilor evidențiată prin radiografie, ecografie, pielografie i.v. sau tomografie. Alte rezultate ale IR de lungă durată precum osteodistrofia renală sau simptome ale uremiei, de asemenea, ajută la stabilirea sindromului. Câteva anormalități de laborator sunt deseori considerate ca indicatori siguri ai cronicizării bolilor renale, precum: anemia, hiperfosfatemia sau hipocalcemia, dar acestea nu sunt specifice (capitolul 269). În schimb, existența cilindrilor granuloși în sedimentul urinar (capitolul 47) este specifică pentru IRC, lărgimea diametrului acestor cilindri reflectând dilatația compensatorie și hipertrofia nefronilor încă funcționali. Proteinuria este frecventă, dar nu specifică, la fel ca și hematuria. Uropatia cronică obstructivă, boala polichistică și chisturile medulare, nefropatia indusă de analgezice și stadiul final inactiv al oricărei nefropatii tubulointerstițiale sunt condiții în care urina conține deseori puține proteine (sau deloc), celule sau cilindri, chiar dacă distrucția nefronului a progresat până la insuficiență renală cronică.

Când IRA apare în prezența IRC, componenta acută trebuie evaluată ca și când IRC nu ar fi prezentă deoarece componenta acută este potențial reversibilă. De cele mai multe ori depleția volumului extracelular este cauza unei deteriorări acute a funcției renale, dar obstrucția tractului urinar, nefrotoxicitatea indusă de medicamente sau exacerbările bolilor renale de bază pot fi de asemenea responsabile (capitolul 271).

SINDROMUL NEFROTIC (SN) Acest diagnostic implică în primul rând ca pacientul să excrete mai mult de 3,5 g proteine/1,73 m^2 suprafață corporală/24 h, proteinuria să fie constituită în principal din albumină și pacienții să aibă albumina serică redusă, edeme și hiperlipidemie (tabelul 268-1). Proteinuria masivă singură definește sindromul, arătând o boală renală gravă, indiferent dacă pierderile de proteine conduc sau nu la hipoalbuminemie, dislipidemie sau edeme (capitolul 47). Având în vedere că proteinele din urină nu sunt paraproteine ușor excretate de rinichiul normal (de exemplu, lanțurile de imunoglobuline ușoare din mielomul multiplu), proteinuria masivă este invariabil un semn al lezării glomerulare.

Cauzele frecvente de SN includ boala cu leziuni minime, glomerulopatia membranoasă idiopatică, glomeruloscleroza focală și glomeruloscleroza diabetică (capitolele 274 și 275). Deoarece aceste boli determină mai puțină inflamație decât acelea care produc nefrita acută, urina conține mai puține elemente celulare, iar modificări acute ale RFG și volumului urinar sunt neobișnuite. Hematuria poate apărea totuși în câteva forme ale SN, în special în glomerulonefrita membranoproliferativă cronică (capitolul 274). Prezența cilindrilor celulari sau granuloși poate sugera nefrită lupică (capitolul 275) sau nefrită acută asociată cu proteinurie masivă ca în crioglobulinemia mixtă esențială, endocardita bacteriană acută, sepsis visceral și purpura Henoch-Schönlein.

Tabelul 268-1

Date de bază inițiale, clinice și de laborator, pentru definirea sindroamelor majore în nefrologie

Sindroame	Indicii importante pentru diagnostic	Rezultate obișnuite, dar care nu au valoare diagnostică	Detalierea afecțiunilor ce determină sindroamele
Insuficiență renală acută sau rapid progresivă	Anurie Oligurie Declin recent documentat al RFG	Hipertensiune, hematurie Proteinurie, piurie Cilindrurie, edeme	Capitolele 270, 274, 276, 277, 280
Nefrită acută	Hematurie, cilindri hematici Azotemie, oligurie Edem, hipertensiune	Proteinurie Piurie Congestie vasculară	Capitolele 273, 274, 275
Insuficiență renală cronică	Azotemie de peste 3 luni Simptome și semne prelungite de uremie Simptome și semne de osteodistrofie renală Reducerea în mărime a rinichilor bilateral Cilindri granuloși în sedimentul urinar	Hematurie, proteinurie Cilindrurie, oligurie Poliurie, nicturie Edem, hipertensiune Tulburări electrolitice	Capitolele 269, 271
Sindrom nefrotic	Proteinuria > 3,5 g pe 1,73 m^2 pe 24 h Hipoalbuminemie Hiperlipidemie Lipidurie	Cilindrurie Edem	Capitolele 270, 275
Anomalii urinare asimptomatice	Hematurie Proteinurie (sub limita nefrotică) Piurie sterilă, cilindrii		Capitolul 274
Infecția tractului urinar	Bacteriurie > 10^5 colonii/mm^3 Alt agent infecțios documentat în urină Piurie, cilindri leucocitari Frecvență, urgență Sensibilitate a vezicii, sensibilitate în flanc	Hematurie Azotemie ușoară Proteinurie ușoară Febră	Capitolul 131
Defecte tubulare renale	Tulburări electrolitice Poliurie, nicturie Simptome sau semne de osteodistrofie renală Rinichi mari Defecte de transport renal	Hematurie Proteinurie „tubulară“ Enurezis	Capitolele 276, 278
Hipertensiune	Hipertensiunea sistolică/diastolică	Proteinurie Cilindrurie Azotemie	Capitolele 38, 246, 277
Litiază renală	Istoric de trecere a calculului sau eliminarea sa Istoric anterior de calculi evidențiați pe radiografie Colică renală	Hematurie Piurie Frecvență, urgență	Capitolul 279
Obstrucție a tractului urinar	Azotemie, oligurie, anurie Poliurie, nicturie, retenție urinară Încetinirea fluxului urinar Prostată mare, rinichi mari Flancuri sensibile, vezică plină după micțiune	Hematurie Piurie Enurezis, disurie	Capitolul 280

ANOMALII URINARE ASIMPTOMATICE Hematuria microscopică ușoară, piuria și cilindruria sau mai puțin de 3,5 g proteine/1,73 m^2 suprafață corporală pe 24 h, pot fi prezente în urina unui pacient care nu evidențiază alte sindroame nefrologice. Prin excludere, acești pacienți aparțin sindromului de anomalii urinare asimptomatice. Hematuria izolată sau proteinuria sau piuria neexplicată sunt cele mai frecvente anomalii în cadrul acestui sindrom.

Hematuria izolată, fără proteinurie sau cilindri, poate fi singurul indiciu al prezenței unui neoplasm, litiază sau infecție (exemplu: tuberculoza) în orice parte a tractului urinar (capitolele 47; 96; 270 și 280). Hematuria izolată poate apărea de asemenea din papilele renale în nefropatia la analgezice și cu celule în seceră (capitolele 276 și 277). Persistența hematuriei izolate deseori necesită pielografie intravenoasă, cistoscopie și, ocazional, arteriografie renală pentru identificarea sursei de sângerare. *Hematuria nefronală*, în care cilindrii conțin hematii sau hemoglobină, indică o afectare a nefronului (capitolul 47). Apare fără proteinurie, în principal în hematuria recurentă benignă și boala Berger (capitolul 274). *Hematuria nefronală și proteinuria* apar împreună în principalele boli renale care pot conduce la insuficiență renală cronică (capitolul 271); în general, asocierea hematuriei glomerulare cu proteinurie sugerează un prognostic mai prost decât în cazul fiecăreia în parte.

Proteinuria izolată, fără hematii sau alte elemente constituite în sedimentul urinar, este caracteristică pentru multe boli renale care manifestă reacție inflamatorie scăzută sau absentă la nivelul glomerulului (exemplu: diabet zaharat, amiloidoză). Proteinuria cu valori sub nivelul nefrotic este frecventă în formele ușoare ale tuturor bolilor care pot determina un sindrom nefrotic evident (capitolele 274 și 275). Proteinuria „tubulară“ (capitolul 47) este o regulă în cistinoză, în intoxicații determinate de cadmiu, plumb sau mercur și în particular în nefropatia din Balcani, localizată la o mică regiune de-a lungul fluviului Dunărea (capitolul 276).

Piuria (leucocituria) poate de asemenea să fie singura anomalie urinară și poate reflecta infecția sau inflamația joasă a tractului urinar mai curând decât o boală renală parenchimatoasă. Cu toate acestea, piuria importantă poate apărea în orice boală inflamatorie a rinichilor, în special în nefrita tubulointerstițială, nefrita lupică, pielonefrită și rejecția transplantului de rinichi, dar de obicei este în asociație cu proteinurie ușoară sau hematurie. Prezența cilindrilor leucocitari (capitolul 47) indică rinichiul ca sediu al reacției inflamatorii.

Piuria asociată cu urină sterilă la uroculturile *de rutină* prezintă o problemă specială. Cauzele „piuriei sterile“ includ (1) infecție urinară bacteriană recentă care a început să fie tratată cu antibiotice, (2) terapie cu glucocorticoizi, (3) episoade febrile acute, (4) administrare de ciclofosfamidă, (5) sarcină, (6) rejet de transplant renal, (7) traumatism al aparatului genitourinar, (8) prostatită și cistouretrită și (9) toate formele de nefrită tubulointerstițială. Leucocitele din secreția vaginală pot contamina urina, deci trebuie colectată o probă urinară necontaminată, din mijlocul jetului. Piuria asociată cu proteinurie, hematurie nefronală (capitolul 47) sau cilindri, semnifică de obicei o boală inflamatorie a glomerulilor renali, a tubilor, a interstițiului sau a microcirculației și evaluarea trebuie focalizată nu pe piurie, ci pe natura bolii renale.

Persistența piuriei sterile care nu poate fi atribuită uneia din cauzele amintite are un spectru de diagnostic diferențial redus. Infecțiile rare ca tuberculoza, micoze, micobacterii atipice, *Haemophilus influenzae*, bacterii anaerobe, bacterii dificile care cresc numai în mediu îmbogățit și formele L, toate trebuie să fie luate în considerare. Urografia intravenoasă poate fi necesară pentru a detecta cauze cum ar fi calculi în tractul urinar, necroză papilară și infiltrare renală cu celule limfomatoase sau mielomatoase. Aceasta din urmă este suspectată când există și alte semne de limfom sau mielom, deoarece afectarea renală izolată în aceste boli este rară. Dacă toate testele sunt negative, cistoscopia poate dezvălui cistită sau inflamația trigonului vezicii urinare.

INFECȚIA TRACTULUI URINAR Acest sindrom este definit prin demonstrarea existenței în urină a microorganismelor patogene, fie bacterii, bacili tuberculoși, fie fungi (capitolul 131). Când urina este recoltată pentru cultură, condițiile de colectare trebuie să reducă la minimum contaminarea de pe suprafețe externe. Femeile ar trebui să urineze într-un vas cu gură largă, steril, după curățarea preliminară a vulvei cu un tifon steril umezit. La bărbați, colectarea din mijlocul jetului este de obicei suficientă. Coloniile bacteriene în număr de 10^5 microorganisme pe mililitru sau mai mare în urină indică în general colonizarea tractului urinar și infecție. Nivelurile peste 10^2 colonii pe mililitru sunt suficiente pentru a indica o infecție la pacienții simptomatici (tabelul 268-1) și în probele de urină obținute prin aspirație suprapubiană sau sondă urinară. Când tractul urinar este anatomic normal, *Escherichia coli* este agentul patogen obișnuit. După tratament antibiotic prelungit al unei infecții persistente, în mod special când drenajul urinar este deteriorat sau sunt prezenți calculi, predomină speciile de *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Proteus*.

Cum am discutat în capitolul 131, o urocultură pozitivă nu implică neapărat ca un microorganism să determine inflamația sau lezarea țesuturilor. La câțiva pacienți efectul tisular poate fi banal, la alții leziunea poate apărea chiar dacă simptomele sau modificările urinare nu sunt prezente în momentul examinării. Când bacteriuria este asociată cu inflamația sau lezarea țesutului, manifestările clinice depind de obicei de locul care este implicat. Disuria, polakiuria, micțiunile imperioase și sensibilitatea suprapubiană sunt simptome frecvente ale inflamațiilor vezicale și uretrale (capitolul 47 și tabelul 268-1). Prostatita de asemenea conduce la polakiurie, disurie și micțiuni imperioase și prostata poate fi împăstată și sensibilă la tușeul rectal. Durerile în flanc, frisoanele, febra, greața și vărsăturile, hipotensiunea din infecții și cilindrii leucocitari, toate sugerează o infecție renală parenchimatoasă reală, adică pielonefrită; absența lor, totuși, nu exclude pielonefritele.

DEFECTE TUBULARE RENALE Acest sindrom conține un număr mare de tulburări ereditare și dobândite care tind să afecteze tubii mai mult decât glomerulii. Defectele anatomice ereditare, incluzând și boala polichistică renală, boala chistică medulară și rinichi cu medulara spongioasă, sunt repede detectate prin urografie intravenoasă care este de obicei executată datorită hematuriei, bacteriuriei, durerii în flanc sau azotemiei neexplicate (capitolul 278).

Defectele în funcțiile de transport ale tubilor, pe de altă parte, nu tind să fie asociate cu defecte anatomice renale importante și apar ca o caracteristică moștenită (capitolul 278) sau în evoluția bolilor renale câștigate (capitolul 276). În general, aceste defecte funcționale diminuează secreția și/sau reabsorbția electroliților și solviților organici sau limitează capacitatea de concentrare și diluare a urinei (vezi tabelul 268-1). Manifestările caracteristice ale acestor tulburări funcționale includ poliuria și nicturia (capitolul 47), acidoza metabolică (capitolul 50) și tulburări variate ale echilibrului hidroelectrolitic (capitolul 49). Asemenea defecte sunt definite prin măsurători fiziologice directe, elucidarea lor necesitând profundă înțelegere a fiziologiei renale normale.

HIPERTENSIUNEA Hipertensiunea presupune ca media unei serii de măsurători corecte ale tensiunii arteriale să depășească 140 mmHg valoarea sistolică și 90 mmHg valoarea diastolică (vezi tabelul 268-1). Mecanismul patogenic, manifestările clinice și de laborator și abordarea terapeutică sunt discutate în detaliu în altă parte (capitolele 38 și 246). În completare, un număr de complicații renale ale hipertensiunii sunt revăzute în capitolul 277, cum ar fi stenoza arterei renale, o cauză rară, dar vindecabilă de hipertensiune.

NEFROLITIAZA Acest sindrom este diagnosticat cu certitudine când un calcul este vizualizat prin raze X sau eliminat spontan, prin chirurgie sau cistoscopie (vezi tabelul 268-1 și capitolul 279). Manifestări mai puțin sigure, dar sugestive pentru litiaza renală sunt colica renală, hematuria cu dureri sau piuria, disuria și polakiuria neexplicate (capitolul 47). Colica variază în simptomatologia sa, dar de obicei începe brusc, într-un flanc, iradiază în jos de-a lungul ureterului și este extrem de dureroasă.

Majoritatea calculilor renali sunt compuși din calciu, acid uric, cistină sau struvit (fosfați de magneziu și amoniu). Toți sunt radioopaci cu excepția calculilor de acid uric și, prin urmare, sunt vizibili la radiografia abdominală de rutină. Calculii de acid uric apar ca un defect de umplere transparent și pot fi confundate cu o tumoră sau cheag de sânge.

OBSTRUCȚIA TRACTULUI URINAR Depistarea variatelor cauze structurale și funcționale ale obstrucției tractului urinar necesită de obicei vizualizare radiologică sau chirurgicală. Cea mai comună evaluare inițială este în prezent ecografia renală, deși evaluările fals negative nu sunt rare, în special când viteza fluxului urinar este scăzută. Manifestările obstrucțiilor care inițiază cercetarea cauzelor sunt numeroase (vezi tabelul 268-1) și sunt revăzute în capitolul 280. Anuria la un adult este aproape totdeauna datorată obstrucției meatului vezical. Mai puțin frecvent, blocajul căilor de excreție din ambii rinichi sau din rinichi unic funcțional explică oprirea totală sau aproape totală a debitului urinar. O vezică largă după golire este un semn de obstrucție a meatului, de obicei datorată unei stricturi uretrale, tumori, calcul, cauză neurogenă sau hipertrofie prostatică. Nicturia, polakiuria și incontinența prin prea-plin ca și încetinirea sau dificultatea micțiunii de asemenea sugerează obstrucția meatului (capitolul 47). Obstrucția tractului superior produce deseori doar câteva manifestări. Când ea este incompletă sau unilaterală, volumul urinar poate fi normal sau chiar mărit, datorită unei scăderi a capacității de concentrare renale. Staza urinară secundară obstrucției predispune la infecții recurente ale tractului urinar sau obstrucție cronică cu pierderea progresivă a funcției renale.

BIBLIOGRAFIE

Kasiske BL, Keane WF: Laboratory assessment of renal disease. Clearance, urinalysis, and renal biopsy, in *The Kidney,* 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1137

Rosenberg ME, Hostetter TH: Proteinuria, in *The Kidney,* DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven, 1992, p 3039

Tisher CC, Croker BP: Indications for and interpretation of the renal biopsy. Evaluation by light, electron and immunofluorescence microscopy, in *Diseases of the Kidney,* RW Schrier, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 1993, p 485

269

Barry M. Brenner, Harald S. Mackenzie

ALTERĂRI ALE FUNCȚIEI RENALE

Menținerea aproape constantă a compoziției mediului intern, incluzând volumul, tonicitatea și distribuția compartimentală a fluidelor corporale, este esențială pentru supraviețuire. Având în vedere diferențele zilnice ale aportului alimentar și lichidian, conservarea mediului intern necesită excretarea acestor substanțe în cantități care echilibrează cantitățile ingerate. Cu toate că pierderile prin piele, plămâni și intestine contribuie la această capacitate excretorie, cea mai mare responsabilitate pentru excreția de apă și solviți aparține rinichilor.

Rinichii reglează compoziția și volumul fluidului plasmatic. Aceasta, în primul rând, determină compoziția și volumul fluidului din compartimentul *extracelular*. Totuși, schimbul continuu de apă și solviți ce traversează toate membranele celulare permite rinichilor la fel de bine să influențeze fluidul din compartimentul *intracelular*. Pentru a îndeplini aceste sarcini, mecanismele fiziologice abilitează un individ să excrete excesul de apă și solviți nemetabolizați conținuți în dietă, precum și produșii finali nevolatili ai metabolismului azotat, cum sunt ureea și creatinina. Dimpotrivă, în situații de deficite de apă și/sau orice alt constituent principal al fluidelor corporale, excreția renală a acestor substanțe poate fi scăzută, reducând probabilitatea scăderii volemiei sau a solviților. Scopul acestui capitol este să revadă funcția excretorie a rinichiului și să examineze modul în care aceste funcții sunt afectate de boală.

EFECTELE REDUCERII MASEI NEFRONILOR ASUPRA MECANISMELOR EXCRETORII RENALE

Volumul urinar excretat zilnic (aproximativ 1,5 l sau grosier 1 ml/minut) este un mic reziduu a două procese ample și, din multe privințe, opuse denumite *ultrafiltrarea* a 180 l de lichid plasmatic pe zi sau mai mult (aproximativ 125 ml/minut) și *reabsorbția* a mai mult de 99% din acest volum filtrat prin procese de transport în tubii renali. Fluxul sangvin renal reprezintă aproximativ 20% din debitul cardiac de repaus, deși rinichii reprezintă doar cam 1% din greutatea corporală totală. Această repartizare disproporționată a debitului cardiac, ce depășește mult fluxul sangvin pe gram din creier, inimă sau ficat, este necesară pentru procesul de ultrafiltrare.

ULTRAFILTRAREA GLOMERULARĂ Formarea urinei începe la nivelul glomerulului, unde se formează ultrafiltratul plasmatic. Rata ultrafiltrării glomerulare (rata filtrării glomerulare, RFG) este determinată în special de forțele ce favorizează filtrarea, pe de o parte (presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare), și forțele ce se opun filtrării, pe de altă parte (presiunea hidrostatică a spațiului Bowman și presiunea coloid osmotică din capilarele glomerulare). Viteza fluxului plasmatic glomerular și aria suprafeței totale a capilarelor glomerulare sunt, de asemenea, factori determinanți ai ratei de filtrare glomerulară. O scădere a RFG poate fi așteptată când (1) presiunea glomerulară hidrostatică este redusă (ca în șocul circulator), (2) presiunea hidrostatică tubulară (deci din spațiul Bowman) este crescută (obstrucția tractului urinar), (3) presiunea oncotică plasmatică crește la niveluri ridicate (hemoconcentrația datorată deshidratării, mielomului multiplu sau altor disproteinemii), (4) debitul renal și fluxul plasmatic sunt scăzute (hipovolemia severă, insuficiență cardiacă) și (5) permeabilitatea este redusă (boală glomerulară difuză) sau (6) aria suprafeței de filtrare este diminuată prin pierderea nefronilor focal sau difuz, în insuficiență renală progresivă.

În ciuda ratei crescute de trecere a lichidelor prin peretele capilarului glomerular, toate proteinele plasmatice sunt normal excluse la traversarea prin această barieră, cu excepția celor mai mici. Moleculele de mărimea inulinei (aproximativ 5200 mol greutate), care traversează liber bariera de filtrare glomerulară, apar în spațiul Bowman în aproximativ aceeași concentrație ca în lichidul plasmatic, în timp ce transportul substanțelor de mărimi din ce în ce mai mari diminuează progresiv, apropiindu-se de valori foarte scăzute pe măsură ce se apropie de dimensiunile albuminei. Albumina, o moleculă polianionică din plasmă, este oprită la bariera de filtrare glomerulară și de *forțele electrostatice* date de moleculele cu sarcina electrică negativă de pe suprafața celulelor cu rol în procesele de la baza epiteliului, care formează *fanta de filtrare* și *diafragma fantei*. Odată cu degradarea acestor bariere mecanice și electrostatice, cum se întâmplă în multe forme ale leziunilor glomerulare

(vezi capitolele 273 la 275), cantități mari de proteine plasmatice reușesc să ajungă în urină.

Adaptarea glomerulară la pierderi ale masei nefronilor Prin pierderi ale masei nefronilor, nefronii sănătoși (sau cei mai puțin afectați) rămași au tendința la hipertrofie și de a-și asuma o creștere a încărcăturii funcționale așa încât, în general, pierderea funcției este compensată. De exemplu, un pacient cu nefrectomie unilaterală pierde o jumătate din masa nefronilor, rezultând într-un procent de 50% reducerea RFG în momentul intervenției chirurgicale. Totuși, în rinichiul rămas, RFG începe să crească după 1-2 săptămâni și, în mai puțin de câteva luni, RFG se poate ridica la 80% din valoarea preoperatorie. Aceasta indică că RFG a fiecărui nefron rămas a crescut peste normal. Creșterea RFG pentru un singur nefron poate fi realizată prin reglările hemodinamice (creșterea fluxului plasmatic glomerular și creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor glomerulare) care măresc forțele de conducere a ultrafiltratului și prin hipertrofia glomerulară care crește aria suprafeței maxime utilă pentru filtrare. Aceste adaptări structurale sunt evidente prin hipertrofia glomerulilor (și tubilor) observată pe secțiuni histologice la oamenii cu rinichi unici. Modificări structurale similare sunt observate în rinichii afectați prin boli cronice; focare de hipertrofie glomerulară și tubulară sunt amestecate cu arii de parenchim atrofic sau cicatriceal. Deși măsurători directe ale RFG pentru un singur nefron nu se pot face la oameni, este rezonabil a admite că dezvoltarea focală a nefronilor în rinichii afectați în mod cronic, semnifică în general creșterea focală a RFG a unui singur nefron și că aceste adaptări reprezintă ajustări compensatorii pentru efectele pierderii nefronilor în cadrul bolii.

Balanța glomerulotubulară Integrarea riguroasă a funcției glomerulare și tubulare (balanța glomerulotubulară) observată în insuficiența renală cronică (IRC) susține ideea că obliterarea progresivă a nefronului este principalul mod de reducere a RFG în IRC. Păstrarea balanței glomerulotubulare până în stadiile terminale ale IRC este fundamentală pentru *ipoteza nefronului intact*, care stabilește în mod esențial că pe măsură ce IRC progresează, funcția renală este susținută prin diminuarea cantității nefronilor funcționali (sau hiperfuncționali) mai degrabă decât prin diminuarea funcției fiecărui nefron, numărul de nefroni fiind relativ constant. Acest concept are implicații importante în mecanismele progresiei bolii în IRC. O seamă de mărturii considerabile sugerează că nefronii supuși creșterii sarcinii excretorii pentru perioade îndelungate suferă leziuni ca rezultat al acestor adaptări, astfel costul acestor adaptări compensatorii la pierderea masei nefronilor poate duce în final, implacabil, la distrugerea cantității de nefroni rămași.

Importanța *hiperfiltrării* per nefron indusă de pierderea a 50% din masa totală de nefroni nu are consecințe adverse serioase, chiar și când e suportată de peste două sau trei decenii. Totuși, când se pierde mai mult de 50% din totalul masei nefronilor, ca în chirurgia renală efectuată cu economie pentru traumatism bilateral sau neoplasm sau într-o boală renală cu reducerea activității, nefronii rămași sunt forțați până la limita capacității lor compensatorii. Cu toate că aceste adaptări realizează succese remarcabile pe termen scurt prin compensarea tendinței de pierdere a RFG, suplimentar apar proteinurie și glomeruloscleroză focală și segmentară, mai ales acolo unde este pierdută sau îndepărtată o cantitate mai mare de nefroni. Ca rezultat, urmează un declin progresiv al RFG. Studiul experimental al proceselor de adaptare glomerulară progresivă arată că, pe termen lung, consecințele adverse ale deficitului sever de nefroni sunt invariabil precedate de creșteri ale presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare (hipertensiunea capilarelor glomerulare), hiperperfuzie glomerulară și hipertrofie. Intervențiile direcționate împotriva acestor răspunsuri adaptative pot ameliora mult dezvoltarea ulterioară a insuficienței renale. În particular, medicamentele (de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei) și alte intervenții (cum ar fi dieta cu restricție de proteine) care scad presiunea glomerulară pot încetini rata progresiei bolii renale, experimental și la oameni. Altfel, din ce în ce mai mai mulți glomeruli încetează să funcționeze prin glomeruloscleroza avansată și prin alterări ale structurii și funcției tubulare, ducând în cele din urmă la pierderea totală a RFG (respectiv stadiul final al bolii renale). Această *cale finală comună* pentru afectarea renală cronică ajută la explicarea naturii progresive a insuficienței renale cronice rezultată din multe boli ale rinichiului.

Consecințele biologice ale reducerii susținute a RFG Deși pierderea de nefroni poate continua, într-o oarecare măsură fără pierderea echivalentă a RFG datorită mecanismelor compensatorii descrise înainte, determinarea RFG totale a celor doi rinichi rămâne cel mai sigur index clinic al funcției excretorii. Efectul deteriorării RFG este de scădere a ratei totale de furnizare a solviților către ultrafiltratul glomerular. Când este acompaniată de o scădere comparabilă a ratei excreției, conduce la *retenție* și *acumulare* de substanțe neexcretate, rezultând creșterea concentrației acestor substanțe în plasmă și alte fluide ale corpului.

Figura 269-1 prezintă principalul efect al acestor deteriorări ale filtrării. Gradul reducerii RFG totale este schițat pe abscisă, exprimată ca procent din normal (100 procente). Pentru diferiți solviți normal conținuți în filtratul glomerular, sunt obișnuite trei tipuri generale de răspuns. Curba A descrie modelul substanțelor, precum creatinina și ureea, care normal depind în mare măsură de filtrarea glomerulară pentru excreția în urină, adică excreția urinară nu este influențată semnificativ de secreție. Prin urmare, odată cu scăderea RFG cresc progresiv nivelurile plasmatice ale creatininei, ureei și ale altor substanțe predominant excretate în mod normal prin filtrare.

Și evoluția clinică a insuficienței renale cronice (IRC) se conformează de obicei cu modelul descris de curba A. Pacienții cu insuficiență renală cronică trec de obicei printr-o perioadă lungă asimptomatică de „compensare“ până la faza terminală simptomatică clinic și mult mai accelerată. Cu alte cuvinte, formele cronice ale leziunilor renale care conduc la distrucția implacabilă a mai mult de 50% a masei nefronilor de obicei conduc la creșterea progresivă, dar modestă a nivelurilor creatininei și ureei în plasmă, dar nu la valori patologice. Cu pierderea în continuare a masei nefronilor și reducerea în continuare a RFG, limitele rezervelor renale sunt depășite și continuă acumularea solviților conform curbei tip A, conducând la concentrații plasmatice ridicate (vezi figura 269-1). Deoarece se presupune că acești solviți reținuți exercită efecte „toxice“ pe toate sistemele și organele, manifestările RFG devin acum evidente. Ca rezultat, pentru pacienții cu masa renală redusă, dar cu creatinină plasmatică aproape de normal uremia poate fi precipitată de scăderile adiționale relative mici ale RFG.

Acumularea solviților conform curbei A în insuficiența renală progresivă continuă până când echilibrul extern este obținut, adică până când ratele de acumulare și/sau producere și ratele excreției se potrivesc exact. În cazul creatininei, de exemplu, presupunând o rată constantă a producției, o reducere de 50% a RFG determină aproximativ dublarea concentrației plasmatice a creatininei. Aceasta din urmă restabilește încărcătura de filtrare a creatininei (adică produsul dintre RFG și concentrația plasmatică a creatininei) la normal și rata excreției urinare este din nou echivalentă cu producerea de creatinină. Din nefericire, deoarece nu există nici un mecanism pentru creșterea excreției creatininei peste acest nivel, eliminarea creatininei reținute nu este posibilă și concentrația plasmatică rămâne de două ori mai mare decât normalul. Odată cu reducerea progresivă a RFG, nivelurile creatininei plasmatice continuă să crească atât datorită pierderii recente a funcției excretoare a nefronului, cât și retenției datorate distrugerii prealabile a nefronului (vezi figura 269-1). *În practică, atât timp cât rata*

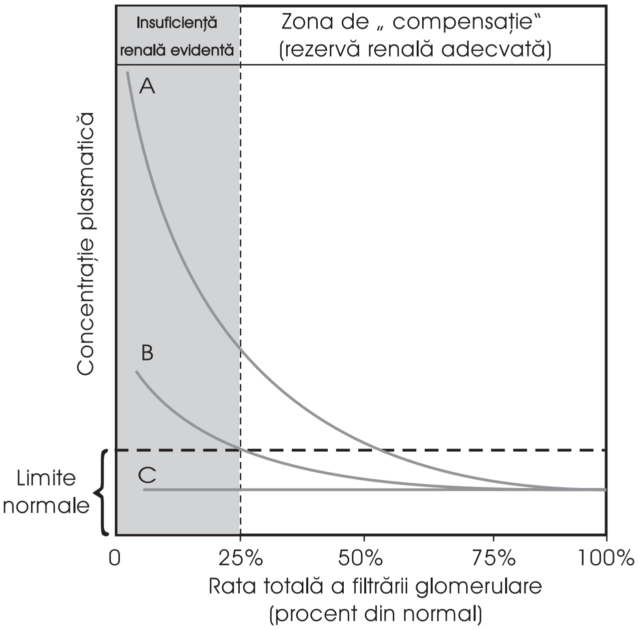


FIGURA 269-1 Modelele reprezentative de adaptare în insuficiența renală cronică pentru diferite tipuri de solviți din lichidele corpului. (*După NS Bricker et al, in Brenner, 1976.*)

netă a acumulării și producerii (de exemplu funcția ficatului și masa musculară) rămâne relativ constantă, relația inversă dintre concentrația plasmatică a solviților ca ureea și creatinina și RFG este suficient de sigură și predictibilă pentru a permite nivelurilor plasmatice ale solviților să servească ca indici clinici ai RFG. Cu toate acestea, acolo unde masa musculară este scăzută sau redusă prin degradare, nivelele plasmatice nesemnificative ale creatininei pot totuși să fie în dezacord cu reducerile substanțiale ale RFG.

Spre deosebire de solviții cu curbă tip A, nivelurile plasmatice ale fosfaților, uraților și ionilor de potasiu (K^+) și hidrogen (H^+) de obicei nu cresc până când RFG nu scade la un procent mic din normal. În insuficiența renală progresivă acest mod de răspuns (curba B din figura 269-1) reflectă participarea mecanismelor transportoare tubulare în excreția acestor substanțe. Cu alte cuvinte, *cu declinul RFG, tubii facilitează excreția mai semnificativă a acestor substanțe prin mărirea secreției și/sau prin diminuarea reabsorbției, astfel o fracțiune mai mare a încărcăturii filtrate fiind excretată.* De aceea, nivelurile plasmatice ale solviților de tipul curbei B cresc mai puțin decât cele de tip curba A deoarece, cu reducerea progresivă a RFG, *rata excreției per nefron* și, prin urmare, *excreția fracționată* cresc. În final, totuși, datorită continuării scăderii RFG, creșterea excreției fracționate nu mai poate compensa reducerea cantității nete filtrate a acestor solviți și nivelurile plasmatice cresc (vezi figura 269-1). Pentru urați, fosfați și K^+, cel puțin, excreția fracționată crescută servește la menținerea nivelurilor plasmatice normale până când RFG scade la mai puțin de un sfert din normal.

În final, pentru anumiți solviți, precum clorura de sodiu (NaCl), concentrațiile în plasmă rămân normale în evoluția IRC, în ciuda ingestiei acestor substanțe în cantități normale (curba C în figura 269-1). Compensarea reprezintă o adaptare fundamentală la leziunea renală cronică. Pentru a ilustra însemnătatea adaptării este folositor să comparăm excreția Na^+ la un individ normal (RFG – 125 ml/min) cu aceea din insuficiența renală avansată (RFG – 2 ml/min). Ambilor subiecți li s-a permis să ingere o dietă conținând 7 g sare pe zi (120 mmol Na^+). Cu o concentrație serică normală a Na^+ de 140 mmol/L, echilibrul extern al Na^+ este realizat prin excreția a aproximativ 0,5 procente din cantitatea filtrată. Comparativ, pentru ca echilibrul extern să fie menținut la un pacient cu IRC, excreția fracționată a Na^+ trebuie să crească la 30 procente. Cu alte cuvinte, *echilibrul extern pentru Na^+ necesită o aceiași cantitate de Na^+ (120 mmol) care să fie excretată în urină în fiecare zi la subiectul cu IRC ca și la subiectul normal.* Având o reducere drastică a RFG în IRC, echilibrul extern poate fi realizat numai prin transformarea procesului de reabsorbție a Na^+ în tubii indemni, astfel încât o fracție progresiv mai mare de Na^+ filtrat glomerular să scape reabsorbției și să apară în urina finală. Pe scurt, *rata excreției de Na^+ per nefronul indemn crește în proporție inversă cu RFG globală a nefronilor indemni rămași.*

ADAPTĂRI ALE MECANISMELOR DE TRANSPORT TUBULAR CA RĂSPUNS LA PIERDEREA MASEI NEFRONILOR

În ciuda distrucției progresive a nefronilor, multe din mecanismele ce controlează echilibrul solviților și apei diferă numai cantitativ, nu calitativ de cele din nefronii ce funcționează normal. Astfel este menținută balanța glomerulotubulară. Cele mai importante mecanisme sunt analizate mai jos.

TRANSPORTUL TUBULAR AL APEI ȘI CLORURII DE SODIU Mare parte din apa și sărurile de Na^+ filtrate este reabsorbită de tubi, lăsând să ajungă în urina finală o cantitate mică și variabilă, echivalentă cu media cantității ingerate. Cam două treimi din ultrafiltratul glomerular sunt reabsorbite în *tubul proximal*, cu mici schimbări în osmolalitate sau în concentrația de Na^+ a fracției nereabsorbite (figura 269-2). Cu alte cuvinte, reabsorbția lichidelor în tubul proximal este aproape *izoosmotică* și este cuplată cu transportul activ al Na^+. De vreme ce Cl^- și HCO_3^- sunt anionii principali în fluidul extracelular, majoritatea Na^+ filtrat este reabsorbit cu acești anioni. În porțiunea inițială a tubului contort proximal, bicarbonatul este principalul anion ce acompaniază reabsorbția sodiului. Acest proces are loc prin mecanismul de schimb Na^+/H^+ la nivelul marginii în perie și este dependent de anhidraza carbonică. Glucoza, aminoacizii și alți solviți organici (exemplu: lactat) sunt de asemenea reabsorbiți în mare cantitate în tubul contort proximal prin proces de cotransport, care leagă intrarea celulară a acestor substraturi organice cu Na^+. Trei procese par să opereze în paralel la cuplarea absorbției apei (adică a volumului) cu absorbția solviților. Primul poate conduce absorbția apei, având în vedere o permeabilitate remarcabilă pentru apă a acestui segment al nefronului și o diferență de osmolalitate transepitelială foarte mică, adică *hipotonicitate endoluminală* de ordinul 2 până la 3 mosmoli/l produsă prin absorbția solviților. Al doilea proces se datorează absorbției preferențiale a HCO_3^- și a solviților organici în porțiunea inițială a tubului proximal, concentrația acestor substanțe scăzând în timp ce aceea a Cl^- crește de-a lungul tubului proximal. Reabsorbția volumului poate apărea dacă difuziunea Cl^- și Na^+ în funcție de gradientele lor electrochimice de o parte și de alta a epiteliului tubului proximal s-a produs mai ușor decât retrodifuziunea în lumen a bicarbonatului de sodiu, realizând un *gradient presional osmotic eficient*. În final, *hipertonicitatea spațiului interstițial lateral* produsă prin diferențele dintre ratele cu care solviții sunt transportați în interiorul spațiului și ratele cu care sunt eliminați din spațiu prin difuziune, poate contribui la cuplarea reabsorbției apei și solviților.

Reabsorbția fluidului din tubul contort proximal Aceasta este sensibilă la *forțele Starling*, respectiv presiunile hidrostatică și coloidosmotică (sau oncotică) de ambele părți ale pereților capilarelor peritubulare. Deoarece proteinele plasmatice din capilarele glomerulare sunt concentrate prin ultrafiltrare, există o creștere marcată a presiunii oncotice de-a lungul rețelei capilarelor glomerulare. Această creștere a presiunii oncotice este transmisă în general neschimbată la primele ramuri ale capilarelor peritubulare, via arteriolele eferente. Aceste vase de rezistență determină o scădere substanțială a presiunii

hidrostatice, totuși, doar atât încât atunci când plasma ajunge în capilarele peritubulare, presiunea oncotică depășește cu mult presiunea hidrostatică. Aceste forțe Starling sunt prin urmare orientate într-un mod ce favorizează *captarea* în lumen, spre deosebire de configurația lor la nivelul glomerulului, unde presiunea hidrostatică depășește presiunea oncotică, favorizând *filtrarea.* Valoarea cu care presiunea oncotică depășește presiunea hidrostatică în rețeaua capilarelor peritubulare modulează rata globală a absorbției fluidului în capilarele peritubulare. Prin urmare, când presiunea oncotică peritubulară scade sau presiunea hidrostatică crește, captarea fluidului în aceste capilare este redusă. Ca rezultat, fluidul este reținut în spațiul interstițial, crescând presiunea hidrostatică în spațiu și, în cele din urmă, întârziind ieșirea fluidului prin canalele intercelulare laterale. Fără o rută adecvată de drenaj, fluidul din canalele intercelulare trece înapoi în lumenul tubular și *diminuează reabsorbția netă a fluidului* din acest segment tubular. Un proces opus are loc în situațiile în care presiunea oncotică peritubulară este crescută (fracția filtrării este crescută) sau presiunea hidrostatică este scăzută (tonusul arteriolelor eferente crește). În aceste circumstanțe, în capilarele peritubulare nivelul reabsorbției este crescut, conducând în final la *creșterea reabsorbției nete a fluidului* în tubul proximal. Deși factorii fizici apar ca determinanți majori ai reabsorbției fluidului în tubul proximal, hormonii (respectiv angiotensina II) pot de asemenea modula în mod direct reabsorbția fluidului prin creșterea intrării luminale a Na^+ în celulele tubului proximal printr-un schimb Na^+/H^+ la nivel apical.

Ramura subțire ascendentă a ansei Henle În contrast față de tubul proximal, transportul activ al NaCl dinspre lumenul tubular spre sângele peritubular nu a fost stabilit pentru *ramura subțire ascendentă a ansei Henle*. Totuși, transportul pasiv spre exterior al sării are loc după cum este indicat în figura 269-2. În următorul segment al nefronului, *în ramura groasă ascendentă medulară a ansei Henle*, concentrația NaCl este redusă sub valoarea de la începutul acestui segment. Aici absorbția Cl^- are loc printr-un proces activ implicând un mecanism de cotransport Na^+:K^+:$2Cl^-$ furosemid-sensibil în membrana luminală, cu o jumătate din absorbția Na^+ desfășurându-se pasiv, condusă de voltajul transepitelial pozitiv al lumenului. Deoarece ramura ascendentă a ansei Henle este impermeabilă la apă, reabsorbția netă a NaCl generează fluid hipoton tubular și determină creșterea concentrației de NaCl în interstițiul medular (vezi figura 269-2). La anumite animale, vasopresina (AVP numită înainte ADH) crește absorbția NaCl în porțiunea medulară a ramurei groase ascendente, dar nu se știe dacă aceasta se întâmplă și la om.

Tubul distal Fluidul care părăsește ramura ascendentă groasă a ansei Henle are în mod normal concentrație scăzută de NaCl, în mare măsură independent de dieta organismului sau starea de hidratare. În *tubul contort distal*, reabsorbția apei este variabilă, depinzând de starea de hidratare sau, mai specific, de prezența sau absența AVP în plasmă. În absența AVP, aceste segmente și cele mai distale sunt impermeabile la apă, deci fluidul hipoton intrând în aceste segmente este excretat ca *urină diluată*. Într-adevăr, reabsorbția de apă continuă de-a lungul tubului contort distal și a segmentelor tubulare conectoare un proces care poate fi împiedicat de diuretice tiazidice, având drept rezultat o diluție mai mare a urinei. În prezența AVP, permeabilitatea porțiunii terminale a acestui segment al nefronului la apă crește și, ca rezultat, osmolalitatea fluidului tubular crește la valori apropiate de cele ale plasmei. NaCl continuă să fie reabsorbit din lumenul tubular împotriva gradientelor chimice și electrice moderate. Reabsorbția NaCl la nivelul tubului conector este crescută de *aldosteron*.

Tubii și ductele colectoare *Tubul colector cortical* are o permeabilitate scăzută la apă în absența AVP, în vreme ce permeabilitatea crește în prezența hormonului. Sensibilitatea acestui segment la AVP pare să fie mai pronunțată decât în tubul contort distal. Ca și tubul contort distal, tubul colector cortical are capacitatea de reabsorbție activă a NaCl.

Segmentul terminal al nefronului distal este *ductul colector papilar* bogat ramificat. Transportul continuu de electroliți în acest segment are drept rezultat o diferență mare a concentrației ionice care normal există între plasmă și urină. Ca și în tubul cortical colector, transportul de Na^+ pare să fie activ de vreme ce reabsorbția continuă împotriva gradientelor electrochimice măsurabile. Rata transportului de Na^+ în acest segment depinde de încărcătura de Na^+ adusă din segmentele proximale și este afectată de aldosteron. Permeabilitatea apei este de asemenea crescută mult în prezența AVP.

EFECTELE REDUCERII MASEI NEFRONILOR ASUPRA TRANSPORTULUI CLORURII DE SODIU ÎN NEFRONII INDEMNI Odată cu distrucția progresivă a nefronilor, *menținerea balanței externe a NaCl necesită ca excreția fracționată de sare să crească pe măsură ce RFG scade*. Câteva mecanisme contribuie la această creștere adaptativă a excreției fracționate a sodiului. Prin pierderea unităților nefronice funcționale, forțele Starling capilare peritubulare sunt probabil alterate în direcții care servesc la suprimarea reabsorbției tubulare proximale a NaCl și a apei. De exemplu, o creștere a presiunii hidrostatice capilare peritubulare care tinde să inhibe reabsorbția proximală netă a lichidului poate fi anticipată de hipertensiune, o trăsătură frecventă a insuficienței renale. Similar, scăderea presiunii oncotice peritubulare poate fi anticipată datorită atât reducerii fracției filtrate, cât și hipoalbuminemiei.

Aldosteronul, normal un determinant important al transportului tubular, nu este probabil un factor principal responsabil pentru reducerea reabsorbției fracționate de Na^+ deoarece nivelurile plasmatice de aldosteron sunt rar reduse în IRC. Mai mult, echilibrul extern al Na^+ este păstrat la câinii cu suprarenalectomie bilaterală menținuți la doză fixă de mineralocorticoizi. Deci, un alt factor ce contribuie la supresia reabsorbției fracționate a NaCl în IRC ar putea explica retenția solviților cu scăderea RFG. Pe lângă uree și creatinină se acumulează *acizi organici* (inclusiv *hipurați*). Aceste substanțe sunt normal excretate prin filtrare și secreție tubulară; aceasta din urmă presupune existența unui sistem de transport al acizilor organici mediat de transportor în epiteliul tubului proximal. Când RFG este redusă și nivelurile plasmatice ale acestor acizi organici cresc, o cantitate suficientă de lichidă poate însoți secreția lor în lumenul tubului proximal (prin osmoză) pentru a diminua reabsorbția netă a lichidului și chiar pentru a favoriza secreția de lichid. Dovezile acestui mecanism provin din studiile în care serul uremic a indus secreția de lichide în tubii proximali izolați ai iepurilor in vitro.

Câțiva factori care reglează transportul NaCl prin tubi pot de asemenea participa la excreția fracționată crescută a sării în insuficiența renală. Peptidul atrial natriuretic este eliberat din atriul cardiac ca răspuns la creșterea presiunii de umplere cardiacă secundară creșterii volumului plasmatic. Acest peptid determină natriureză prin reducerea reabsorbției nete a sodiului prin acțiuni complementare cu transportul activ al Na^+ în ductele colectoare și prin alterarea forțelor Starling din vassa recta adiacente. Acțiunile vasculare ale peptidului atrial natriuretic se pot extinde și la hemodinamica glomerulară, cu vasodilatația arteriolei aferente contribuind la creșterea RFG a unui singur nefron și prin urmare la creșterea cantității de Na^+ filtrate. Alți modulatori ai procesului de transport tubular pot contribui de asemenea la creșterea natriurezei pentru un singur nefron în condițiile reducerii masei renale sau pierderii de nefroni. Prostaglandinele vasodilatatoare sunt prezente la niveluri plasmatice crescute, ca și alți inhibitori ai transportului de ioni, incluzând inhibitorii de Na^+,K^+-ATP-ază. Acești factori nu au fost caracterizați complet și nu este sigur dacă ei reprezintă o adaptare pentru menținerea homeostaziei sau o acumulare neregulată a toxinelor.

Serul și urina de la pacienții cu uremie conțin factori capabili să inhibe transportul de NaCl prin pielea de broască, vezica broaștei râioase și tubii renali de șobolan. Acumularea factorilor natriuretici în uremie poate să nu fie fără un cost; „schimbul“ pentru menținerea echilibrului extern al Na^+ face posibile anomaliile în transportul de Na^+ prin membranele celulare care apar deseori în insuficiența renală avansată (vezi capitolul 271).

Rata obligatoriu crescută a excreției de solviți per nefron indemn (așa-numita diureză osmotică datorată ureei și altor solviți reținuți) contribuie de asemenea la creșterea excreției fracționate de NaCl, aproape așa cum se întâmplă la subiecții normali după administrare de manitol sau alți solviți nereabsorbabili. În final, anumite forme de IRC tind să fie asociate cu pierderea neobișnuit de mare de sare în urină. Aceste *nefropatii cu pierdere de sare* includ pielonefrite cronice și alte boli tubulointerstițiale (vezi capitolul 276), la fel ca și boala chistică medulară și boala polichistică. Aceste tulburări au în comun o mai mare distrucție a medularei și interstițiului față de corticală și porțiunea glomerulară a parenchimului renal. Deteriorarea preferențială a funcției de reabsorbție tubulară, mai degrabă decât o reducere primară a RFG, poate sta astfel la baza tendinței de pierdere de sare în aceste tulburări. Modificările clinice care alterează transportul renal al NaCl în IRC (incluzând hipo- și hipervolemia, hipertensiunea etc.) sunt studiate în capitolul 271.

EFECTELE REDUCERII MASEI NEFRONILOR ASUPRA REABSORBȚIEI APEI ÎN NEFRONII INDEMNI
Ca și pentru NaCl, există o creștere progresivă a excreției

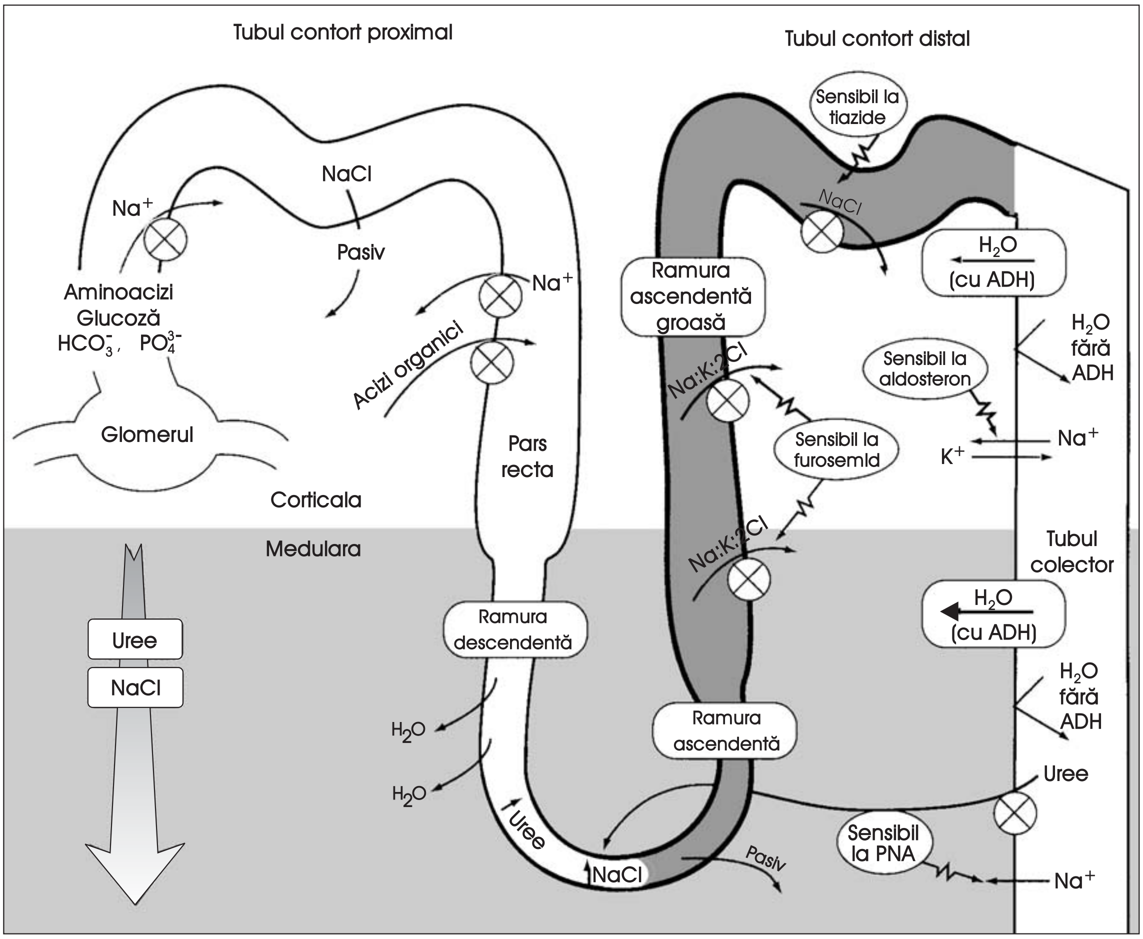


FIGURA 269-2 Funcțiile de transport ale diferitelor segmente anatomice ale nefronului la mamifere. Reabsorbția lichidelor prin tubul proximal este izoosmotică și este responsabilă de reabsorbția a aproximativ două treimi ale Na^+ și H_2O filtrate. Cea mai mare parte din cantitățile de HCO_3^-, aminoacizi, glucoză și fosfați filtrate este reabsorbită în porțiunea inițială a tubului contort proximal. Reabsorbția glucozei și aminoacizilor este cuplată cu transportul Na^+ și prin urmare generează o diferență de potențial negativă în lumenul tubular. În același timp, HCO_3^- este reabsorbit printr-un mecanism nonelectrogenic, via secreția de H^+. Transportul activ al acestor solviți are drept rezultat gradienții în concentrația transepitelială și presiunile osmotice efective, promovând transportul H_2O dinspre tubul proximal în capilarele peritubulare. Creșterea în fluidul tubular a concentrației de Cl^- este consecința reciprocă necesară scăderii concentrației luminale de HCO_3^-. Concentrația înaltă de Cl^- rezultată devine o importantă forță pentru transportul extern pasiv de Cl^- sub gradientul său de concentrație, rezultând o diferență de potențial pozitivă la nivelul lumenului la sfârșitul tubului contort proximal. Partea dreaptă a tubului proximal este capabilă de transport activ electrogenic de Na^+ independent de transportul solviților organici. În condiții normale, aproximativ o treime a filtratului glomerular intră în ramura descendentă a ansei Henle. Deoarece ramura descendentă subțire este incapabilă de transport activ extern de NaCl și este caracterizată printr-o permeabilitate scăzută pentru Na^+, dar crescută pentru H_2O, H_2O este extrasă pasiv îndată ce fluidul intră în ansa Henle. Fluidul hiperton cu o concentrație de NaCl mai mare, dar cea de uree mai mică decât concentrația interstițiului medular înconjurător intră astfel în ramura ascendentă subțire a ansei Henle care este în mare măsură impermeabilă la H_2O și uree, dar înalt permeabilă pentru NaCl. Aceasta permite difuziunea pasivă a NaCl spre exterior. Transportul activ de Na:K:2Cl prin ramura ascendentă groasă impermeabilă la apă a ansei Henle permite separarea solviților de apă. În consecință, fluidul tubular devine diluat și interstițiul medular hiperton.

Indiferent de osmolalitatea finală a urinei, lichidul care intră în tubul contort distal este totdeauna hipoosmotic. Acest segment efectuează reabsorbția activă de Na^+. Exceptând porțiunea sa terminală, tubul contort distal este impermeabil la apă, chiar în prezența ADH-ului (AVP). Aldosteronul exercită efectul său în acest segment mărind reabsorbția de Na^+ care este cuplată variabil cu secreția de K^+ și H^+. Porțiunile corticale și papilare ale ductului colector sunt locurile unde ADH-ul exercită principalul său efect. Permeabilitatea acestor segmente la H_2O în absența ADH-ului este foarte scăzută, dar poate fi mult crescută în prezența ADH-ului. Aceste segmente sunt de asemenea caracterizate prin reabsorbția activă a Na^+, care pare să depindă de prezența mineralocorticoizilor. În absența ADH-ului, tubul colector este impermeabil la apă, astfel încât fluidul tubular hipoton curge prin el. Oricum, în prezența ADH-ului apa este avid reabsorbită aici, rezultând o urină finală hipertonă. Sunt arătate locurile unde acționează diureticele tiazidice, furosemidul, aldosteronul și peptidul natriuretic atrial (PNA).

fracționate a apei odată cu avansarea insuficienței renale, astfel încât echilibrul apei extracelulare poate fi menținut chiar cu o RFG totală de 5 ml/min sau mai puțin. Adaptările în transportul apei în bolile renale sunt importante în defectele de concentrare și diluție urinară și prin urmare poliuria și nicturia, dar și o tendință de dezvoltare a supraîncărcării cu apă se întâlnesc în IRC (vezi capitolul 47). Pentru a aprecia mecanismele implicate, trebuie comparate răspunsurile la subiecții normali și uremici în menținerea echilibrului apei extracelulare. Presupunând că ambii subiecți ingeră aceeași dietă și aceeași cantitate de lichid, solviții totali și lichidele excretate la fiecare subiect trebuie să fie identice. Dacă *încărcarea obligatorie de solviți* excretată de fiecare este de 600 mmol/zi (600 mosmol/zi) și osmolalitatea urinară este 300 mmol/kg apă (300 mosmol/kg) va fi necesar volumul urinar de 2 l/zi pentru excreția completă a solviților. Dacă RFG la subiecții normali și uremici este de 180 și respectiv 4 l/zi, volumul urinar excretat de 2 l/zi reprezintă excreția a puțin mai mult decât 1% din filtratul glomerular total la subiectul normal, comparativ cu 50% la subiectul uremic. De vreme ce intervalul de osmolalități urinare pe care rinichii îl pot realiza – 250 la 350 mmol/kg (250 la 350 mosmol/kg) – este mai îngust decât în mod normal – 40 la 1200 mmol/kg (40 la 1200 mosmol/kg) – individul cu funcție normală este capabil să excrete încărcătura zilnică obligatorie a solviților de 600 mmol (600 mosmol) la fel în 500 ml urină pe zi sau 15 l/zi, comparativ cu insuficiența renală, cu un registru mai îngust, de la 1,7 la 2,4 l/zi.

În IRC, capacitatea limitată de a concentra urina se corelează cu alți indicatori ai funcției renale deteriorate. Izostenuria (de obicei urina cu osmolalitate similară cu a plasmei) este prin urmare rezultatul aproape universal când RFG scade sub 25 ml/min. La acest nivel al RFG și sub, osmolalitatea urinară nu crește chiar cu doze suprafiziologice de vasopresină, sugerând că acest defect de concentrare este legat atât de pierderea nefronilor bolnavi, cât și de capacitatea de concentrare deteriorată în nefronii supraviețuitori. Asocierea creșterii excreției fracționate per nefron a unei varietăți de solviți produce o pierdere obligatorie a apei (diureza solviților) la proporții aproximativ izotonice. În consecință, este prevenită formarea unei urini concentrate. Bolile care induc anomalii în arhitectura medularei renale (ansa Henle, vasa recta), modificările în irigația medulară renală și transportul de NaCl defectuos în ramura ascendentă a ansei Henle, contribuie de asemenea la acest defect al concentrării urinei. În final, uremia per se poate deteriora sensibilitatea segmentelor nefronice terminale la vasopresină.

Deoarece pacienții cu insuficiență renală sunt incapabili să excrete urină concentrată sau diluată, ei trebuie să aibă acces la cantități adecvate de apă ca să asigure excreția zilnică totală a încărcăturii de solviți. Pentru acest motiv restricția de lichide poate fi periculoasă la pacienți cu IRC. Asemănător, deteriorarea capacității de diluție poate împiedica mulți pacienți să secrete cantități mari ale lichidelor ingerate. Consecințele excreției anormale de apă în IRC, incluzând tendințele la dezvoltarea hipo- și hipernatremiei, sunt studiate în capitolele 49 și 271.

TRANSPORTUL TUBULAR AL FOSFATULUI ÎN CAZUL UNEI MASE NORMALE SAU REDUSE A NEFRONILOR În condiții fiziologice normale, cam 80-90% din încărcătura de fosfați filtrată este reabsorbită, în principal în tubul proximal. *Hormonul paratiroidian (PTH)*, prin creșterea excreției de fosfați pe calea inhibiției acestor procese de reabsorbție proximală (capitolul 353), joacă un rol cheie în homeostazia fosfaților. Când crește aportul fosfaților din dietă de obicei este observată o *creștere tranzitorie* în concentrația plasmatică de fosfați. Aceasta determină o reducere tranzitorie similară în concentrația plasmatică de calciu ionizat (datorită în mare măsură depozitelor de fosfați de calciu din os) care, în schimb, stimulează secreția de PTH. Prin creșterea excreției fracționate de fosfat, PTH restabilește echilibrul extracelular al fosfatului și normofosfatemia. Aceasta face posibil ca nivelurile plasmatice ale calciului ionizat să revină la normal, anulând stimularea PTH și restabilind sistemul de control al fosfaților la echilibrul inițial.

Odată cu avansarea bolii renale și menținerea constantă a aportului de fosfat, echilibrul extracelular de fosfat este obținut prin reducerea progresivă a reabsorbției fracționate de fosfat. Secreția crescută de PTH este un determinant important în răspunsul fosfaturic. Cu fiecare altă scădere a RFG, cantitatea fosfatului filtrat prin glomerulii supraviețuitori este mai redusă, conducând la retenție tranzitorie a fosfatului și, prin urmare, o creștere (deși mică) a concentrației fosfatului în lichidul extracelular, inclusiv în plasmă. Această creștere a concentrației fosfatului plasmatic conduce reciproc la un mic declin al concentrației plasmatice de calciu ionizat și o creștere corespunzătoare a secreției de PTH. Deși răspunsul fosfaturic al tubilor supraviețuitori la creșterea nivelului circulant al PTH restabilește fosfatul plasmatic și consecutiv calcemia la valori normale (cel puțin în stadiul „compensat" ale IRC descris de porțiunea relativ dreaptă a curbei B în figura 269-1), costul biologic al acestei reveniri la normofosfatemie și normocalcemie este o *creștere persistentă a nivelului plasmatic al PTH*. Prin scăderi succesive ale RFG, fiecare stadiu în acest proces global este repetat, dar la un preț tot mai crescut, respectiv creșterea progresivă a nivelului circulant al PTH.

Alterări ale metabolismului vitaminei D Modificările metabolismului vitaminei D de asemenea contribuie la niveluri de PTH ridicate în insuficiența renală. Rinichii sunt în mod normal principalul loc al *conversiei metabolice a vitaminei D în metaboliții săi activi*. Așa cum am discutat în capitolul 353, vitamina D sintetizată în piele sau dobândită prin aport alimentar suferă inițial o hidroxilare în ficat la forma 25- hidroxivitamina D [25(OH)D]. Rinichiul este locul celei de-a doua hidroxilări importante, formându-se 1,25 dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D]. Această formă activată a vitaminei D acționează direct pe glanda paratiroidă pentru a supresa secreția de PTH și pentru a crește absorbția calciului și a fosfatului intestinal și promovează resorbția acestor ioni din os. În plus, 1,25 $(OH)_2$D se opune probabil acțiunii fosfaturice a PTH în tubii renali prin creșterea, mai degrabă decât diminuarea, reabsorbției fosfatului. Odată cu progresia bolii renale, reducerea masei renale determină alterarea hidroxilării vitaminei D; retenția fosfatului de asemenea supresează această reacție. Nu numai nivelurile circulante ale 1,25 $(OH)_2$D sunt diminuate în uremie, dar și receptorii care mediază acțiunea sa în celulele paratiroidiene. Aceste două efecte dezinhibă secreția de hormon paratiroidian și în felul acesta cresc nivelurile circulante de PTH. Reducerea în circulație a nivelurilor de 1,25 $(OH)_2$D prin scăderea absorbției calciului din intestin, contribuie la dezvoltarea hipocalcemiei și excesului de PTH în IRC (vezi capitolul 271).

Hiperparatiroidismul în insuficiența renală cronică Cel puțin încă două procese adiționale sunt incriminate a putea contribui la creșterea nivelurilor de PTH în insuficiența renală cronică. Unul este în legătură cu rezistența scheletului la efectele calcemice ale PTH din uremie. Această rezistență necesită un nivel mai mare de PTH circulant pentru a determina demineralizarea osului și menținerea concentrației calciului plasmatic. Celălalt derivă din descoperirea faptului că reducerea masei renale deteriorează capacitatea rinichilor de a degrada PTH circulant. Faptul că fosfatul se comportă mai mult asemenea solviților curbei tip B decât celor ai curbei tip C din figura 269-1 indică faptul că aceste forme de adaptare sunt limitate; în cele din urmă, retenția de fosfat apare când RFG scade sub aproximativ 25 ml/min.

Deoarece PTH exercită efecte majore biologice pe os ca și pe tubii renali, echilibrul extracelular al fosfatului în IRC

este realizat pe seama ridicării nivelurilor de PTH care, în schimb, este responsabil de multe modificări osoase în cadrul osteodistrofiei renale (exemplu *hiperparatiroidism secundar*, vezi figura 271-1). În sprijinul acestei *ipoteze „de troc“*, când aportul de fosfați este redus în raport cu reducerea RFG la animale cu IRC, echilibrul extern al fosfatului nu mai necesită creșterea excreției fosfatice fracționate în nefronii supraviețuitori. Corespunzător, nivelurile PTH circulante nu mai cresc și modificările osoase ale hiperparatiriodismului secundar sunt diminuate, dacă nu chiar prevenite.

TRANSPORTUL DE HIDROGEN ȘI BICARBONAT ÎN CAZUL UNEI MASE NORMALE SAU REDUSE A NEFRONILOR Așa cum am discutat în capitolul 50, pH-ul lichidului extracelular este menținut normal într-un registru restrâns (7,36 la 7,44) în ciuda variațiilor zilnice ale cantității acizilor care intră în fluidele corporale din dietă și metabolism (aproximativ 1 mmol H^+ per kilogram de greutate corporală pe zi). Acești acizi consumă sistemele tampon din mediul intracelular și extracelular, dintre care bicarbonatul (HCO_3^-) este cel mai important în compartimentul intracelular. Asemenea sisteme tampon minimalizează schimbarea pH. Sistemul tampon HCO_3^- necesită mecanisme de refacere pentru a fi eficient pe termen lung; în caz contrar, datorită achiziției acizilor nonvolatili din dietă și surse metabolice capacitatea de tamponare poate fi în final depășită, culminând cu acidoză fatală. Funcția normală a rinichilor previne această posibilitate prin *regenerarea* bicarbonatului și, prin aceasta, menține concentrația de HCO_3^- în plasmă. În plus, rinichii readuc și HCO_3^- din ultrafiltratul glomerular. Acest proces de reabsorbție are loc în mare măsură în tubul proximal și este virtual complet la concentrații sub concentrația serică critică – concentrația prag – care la oameni este normal de circa 26 mmol/l, identică cu concentrația HCO_3^- din plasmă. Ca o consecință, pierderea urinară a HCO_3^- este prevenită. Pe de altă parte, când HCO_3^- plasmatic crește peste acest prag, reabsorbția devine mai puțin completă și excesul de HCO_3^- trece în urina finală, readucând HCO_3^- plasmatic la nivelul pragului. În ciuda reabsorbției complete a HCO_3^- filtrat, acidoza metabolică se poate instala dacă HCO_3^- consumat în tamponarea acizilor puternici nevolatili nu este constant regenerat.

Reabsorbția HCO_3^- filtrat are loc prin mecanismul următor. Bicarbonatul filtrat se combină cu H^+ secretat din tubul proximal, probabil prin schimburi Na^+/H^+, pentru a forma acidul carbonic (H_2CO_3). Dehidratarea acidului carbonic sub influența *anhidrazei carbonice luminale* produce CO_2 care este liber să difuzeze din lumen în sângele peritubular. În celula tubului proximal OH^- lăsat în urmă de H^+ secretat reacționează cu CO_2 sub influența *anhidrazei carbonice intracelulare*, formând HCO_3^-. Acest ion este transportat prin membrana celulară a tubului proximal intraluminal printr-un cotransportor electrogenic Na/HCO_3^-, cu reintrare în pool-ul de HCO_3^- extracelular. Rezultatul net este *reținerea unui ion bicarbonat filtrat*. Ionul de H^+ secretat este de asemenea liber să se combine cu sistemul tampon nonbicarbonat [adică, fosfat sau amoniac (NH_4^+)] în lumenul tubular și ionii de hidrogen sunt excretați în aceste forme în urina finală. Pe de altă parte, OH^- părăsit de H^+ secretat, în tubul proximal, reacționează cu CO_2 formând bicarbonatul – reprezentând de asemenea *regenerarea ionului de HCO_3^-*.

Ionii de hidrogen din urină se leagă mai ales de compușii tampon filtrați (de exemplu, fosfați) într-o cantitate echivalentă cu cantitatea de baze necesară pentru a titra pH-ul urinei până la pH-ul sanguin (așa-numită aciditate titrabilă). De obicei nu este posibilă, totuși, excreția încărcăturii totale zilnice de acizi numai ca aciditate titrabilă datorită limitelor pH-ului urinar. Metabolizarea glutaminei în celulele tubulare proximale cu formarea amoniului (adică amoniogeneză) servește ca un mecanism adițional pentru eliminarea H^+ și pentru recuperarea bicarbonatului. Metabolismul glutaminei formează nu numai NH_4^+ (adică NH_3 puls H^+), dar și HCO_3^- care este transportat prin tubul proximal (regenerarea de HCO_3^-). NH_4^+ generat trebuie să fie excretat în urină pentru ca acest proces să fie eficient în regenerarea bicarbonatului. Excreția amoniului implică secreția de către celulele tubului proximal (posibil de către transportorul Na^+/H^+ ca Na^+ :NH_4^+), generarea unei concentrații medulare interstițiale mari de NH_4^+ printr-un sistem complex de multiplicare/schimb prin contracurent și, în final, secreția de NH_4^+ interstițial de către ductul colector prin combinarea secreției de H^+ cu difuziunea pasivă de NH_3. *Amoniogeneza* este sensibilă la nevoile acidobazice ale individului. Când există o încărcătură acidă acută și o nevoie crescută de regenerare a HCO_3^-, rata sintezei renale de amoniac crește brusc.

Cantitatea ionilor de hidrogen excretați ca aciditate titrabilă și NH_4^+ este egală cu cantitatea de HCO_3^- regenerat în celulele tubulare și adăugat în plasmă. În condiții normale, cantitatea netă de acizi excretată în urină (suma acizilor titrabili și NH_4^+ minus HCO_3^-) trebuie să fie egală cu cantitatea de acizi obținuți în lichidul extracelular din toate sursele. Acidoza și alcaloza metabolică rezultă când acest echilibru delicat este perturbat, prima fiind rezultatul excreției acide nete insuficiente și cea din urmă, excreției excesive de acid.

Pierderile progresive ale funcției renale determină de obicei schimbări mici sau nule ale pH-ului arterial, concentrația bicarbonatului plasmatic sau presiunii arteriale a dioxidului de carbon (p_{CO2}) până când RFG scade sub 30% din normal. După aceea, toate trei cantitățile tind să scadă odată cu *acidoza metabolică* rezultată. În general, acidoza metabolică din IRC nu este datorată supraproducției de acizi endogeni, ci este în mare măsură o reflectare a reducerii masei renale care limitează cantitatea de NH_3 (și, prin urmare, de HCO_3^-) care poate fi generată. Deși nefronii indemni sunt probabil capabili să genereze cantități supranormale de NH_3 *per nefron*, diminuarea populației de nefroni determină reducerea globală a NH_3 în așa măsură încât nu mai este posibilă tamponarea suficientă a H^+ în urină. Cu toate că pacienții cu IRC pot acidia urina normal (adică pH-ul urinar până la 4,5), defectul în producția de NH_3 limitează excreția acidă totală zilnică la 30-40 mmol, la jumătate sau la două treimi din cantitatea acizilor nevolatili formați în aceeași perioadă de timp. Acidoza metabolică determinată de această balanță zilnică pozitivă pentru H^+ este deseori în IRC ușoară sau moderată. Stabilitatea relativă a concentrației plasmatice de HCO_3^- (cu toate că la niveluri reduse de 14 la 18 mmol/l) este menținută pe seama tamponului reprezentat de os. Deoarece conține largi rezerve de săruri alcaline (fosfat de calciu și bicarbonat de calciu) osul constituie o rezervă majoră a capacității de tamponare. Dispariția acestei surse de sisteme tampon contribuie probabil la osteodistrofia din IRC (vezi figura 271-1).

Cu toate că acidoza din IRC se datorează reducerii masei renale totale și este, prin urmare, de origine tubulară, depinde totuși în mare măsură de nivelul RFG. Când RFG este redusă doar moderat (adică până la aproximativ 50% din normal) retenția de anioni, în principal sulfați și fosfați, nu este așa de pronunțată. Astfel, pe măsură ce nivelurile plasmatice de HCO_3^- se prăbușesc datorită disfuncției tubulare, retenția Cl^- de către rinichi conduce la dezvoltarea *acidozei hipercloremice*. În acest stadiu, prin urmare, *gaura anionică este normală*. Odată cu reducerea în continuare a RFG și azotemia mai pronunțată, totuși, retenția fosfaților, a sulfaților și a altor anioni *nemăsurabili* este o regulă și concentrația de Cl^- plasmatică scade la niveluri normale în ciuda reducerii concentrației de HCO_3^- plasmatic. *Prin urmare, se dezvoltă o gaură anionică moderată sau mare.*

TRANSPORTUL TUBULAR AL POTASIULUI ÎN CAZUL UNEI MASE NORMALE SAU REDUSE A NEFRONILOR Precum H^+, concentrația K^+ în fluidul extracelular este normal menținută într-un interval îngust

de 4-5 mmol/l. 95% sau mai mult din totalul K^+ corporal este în compartimentul lichidian intracelular unde concentrația este aproximată la 160 mmol/l. Individul normal menține echilibrul extern de K^+ prin excreția în urină a unei cantități de K^+ pe zi echivalentă cu cantitatea ingerată, minus cantități relativ mici pierdute prin transpirație și scaun. K^+ este filtrat liber în glomeruli, deși cantitatea excretată de obicei nu reprezintă mai mult de 20% din cantitatea filtrată. Marele volum al K^+ filtrat este reabsorbit în porțiunile inițiale ale nefronului, cam două treimi în tubul proximal și o cantitate adițională de 20-25% în ansa Henle. Un *proces secretor de K^+* operează în tubul distal și în segmentele nefronului terminal. Acest proces este în mare măsură dependent de reabsorbția de Na^+ și acompaniat de voltajul negativ din lumen, creând un gradient electric de o parte și de alta a peretelui tubular și favorizând secreția de K^+ în lumenul tubului distal și al ductului colector.

Capacitea de menținere a echilibrului extern al K^+ și a concentrației plasmatice normale de K^+ până relativ târziu în cursul IRC este în principal consecința creșterii progresive a excreției fracționate a K^+. Rata crescută a secreției K^+ are loc în porțiunea distală a tubilor supraviețuitori. Rata crescută de secreție a aldosteronului contribuie la secreția tubulară crescută de K^+. În plus, rata crescută a fluxului în tubii distali ai nefronilor reziduali funcționali datorată diurezei osmotice și electronegativității endoluminale crescute, creată prin creșterea concentrației anionilor înalt impermeabili precum fosfații și sulfații, cresc secreția de K^+. Aldosteronul stimulează de asemenea intrarea netă a K^+ în lumenul colonului printr-un mecanism cunoscut a fi mai intens în IRC. ***→Discuții mult mai detaliate ale anomaliilor homeostaziei K^+ în formele acute și cronice ale insuficienței renale sunt prezentate în capitolele 270 și 271.***

BIBLIOGRAFIE

Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am J Physiol 249:F324, 1985

Brenner BM et al: Diverse biological actions of atrial natriuretic peptides. Physiol Rev 70:665, 1990

Brenner BM: *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1996

Feinfeld DA, Sherwood LM: Parathyroid hormone and $1,25(OH)_2D_3$ in chronic renal failure. Kidney Int 33:1049, 1988

Kaji D, Kahn T: Na^+-K^+ pump in chronic renal failure. Am J Physiol 252:F785, 1987

Warnock DG: Uremic acidosis. Kidney Int 34:278, 1988

270

Hugh R. Brady, Barry M. Brenner

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom caracterizat printr-un declin rapid al ratei filtrării glomerulare (de la ore la săptămâni), retenția de deșeuri azotate și perturbarea volumului de fluid extracelular și a homeostaziei electrolitice și acido-bazice. Acest sindrom apare la aproximativ 5% din totalul internărilor în spital și până la 30% din pacienții din unitățile de terapie intensivă. Oliguria (eliminare urinară < 400 ml/zi) este frecventă (~50%), dar nu invariabilă. IRA este de obicei asimptomatică și este diagnosticată când screening-ul pacienților spitalizați relevă o recentă creștere în ser a ureei și creatininei. IRA poate complica o gamă largă de boli care, pentru stabilirea diagnosticului și tratamentului, sunt împărțite convențional în trei categorii (1) tulburări de hipoperfuzie renală fără compromiterea integrității parenchimului renal (*azotemie prerenală*, IRA prerenală) (~55%), (2) boli ale parenchimului renal (*azotemia renală*, IRA renală intrinsecă) (~40%) și (3) boli asociate cu obstrucție a tractului urinar (*azotemie postrenală*, IRA postrenală) (~5%). De cele mai multe ori IRA este reversibilă, rinichiul fiind relativ unic între organele majore prin capacitatea de a-și redobândi funcția aproape complet pierdută. Totuși, IRA este cauza principală a morbidității și mortalității intraspitalicești datorită în mare parte gravității bolilor care stau la baza IRA.

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

AZOTEMIA PRERENALĂ (IRA PRERENALĂ) Azotemia prerenală este cea mai răspândită formă a IRA și reprezintă un răspuns fiziologic la hipoperfuzia renală ușoară până la moderată. Azotemia prerenală este rapid reversibilă după restaurarea fluxului sanguin renal și a presiunii ultrafiltrării glomerulare. Parenchimul renal nu este deteriorat; într-adevăr, rinichii indivizilor cu azotemie prerenală funcționează bine când sunt transplantați la primitori cu funcție cardiovasculară normală. Totuși, hipoperfuzia severă sau prelungită poate conduce la o leziune renală parenchimatoasă ischemică și azotemie renală intrinsecă. Astfel, azotemia prerenală și IRA ischemică sunt componente ale spectrului de manifestări ale hipoperfuziei renale. Azotemia prerenală poate complica o varietate de tulburări hemodinamice, incluzând hipovolemia, debitul cardiac scăzut, vasodilatația sistemică și vasoconstricția renală selectivă (tabelul 270-1).

Hipovolemia conduce la o scădere a tensiunii arteriale medii detectată ca reducerea elasticității de către baroreceptorii arteriali (exemplu: sinusul carotidian) și cardiaci. Baroreceptorii activați declanșează o serie de răspunsuri neuroumorale ce vizează menținerea presiunii arteriale și a volumului sangvin. Acestea includ activarea sistemului nervos simpatic și sistemului renină-angiotensină-aldosteron și eliberarea de arginin vasopresină (AVP, denumit anterior hormon antidiuretic sau ADH). Noradrenalina, angiotensina II și AVP determină vasoconstricție în paturile vasculare „neesențiale“ cum ar fi circulația musculocutanată și splanhnică, reduc pierderea de sare prin glandele sudoripare, stimulează setea și apetitul de sare și promovează retenția renală de apă și sare. Perfuzia glomerulară, presiunea ultrafiltratului și rata filtrării sunt menținute în timpul hipoperfuziei ușoare prin câteva mecanisme compensatoare. Receptorii de întindere din arteriolele aferente, răspunzând la o reducere a presiunii de perfuzie, declanșează relaxarea celulelor musculare netede arteriorale și produc vasodilatație (autoreglare). Biosinteza prostaglandinelor vasodilatatoare (exemplu: prostaciclină, prostaglandină E_2) și a oxidului nitric este de asemenea mărită și aceste componente dilată preferențial arteriolele aferente. În plus, angiotensina II induce constricție preferențială în arteriolele eferente. Ca rezultat, presiunea intraglomerulară este menținută și fracțiunea de plasmă renală filtrată prin glomeruli (fracția filtrată) este crescută și rata filtrării glomerulare (RFG) este conservată. În timpul hipoperfuziei severe, totuși, aceste răspunsuri se dovedesc inadecvate și RFG scade, conducând la IRA prerenală.

Dilatarea autoreglatoare a arteriolelor aferente este maximă la o medie a presiunii arteriale sistemice de aproximativ 80 mmHg și hipotensiunea sub acest nivel se asociază cu o scădere precipitată a RFG. Grade mai mici de hipotensiune pot produce azotemie prerenală la vârstnici și la pacienți cu boli ce afectează integritatea arteriolelor aferente (respectiv nefroscleroza hipertensivă, vasculopatia diabetică). În plus, *medicamentele* care interferă cu răspunsurile adaptative din microcirculația renală pot converti hipoperfuzia renală compensată în azotemie prerenală evidentă sau declanșează progresia azotemiei prerenale la IRA ischemică (vezi mai jos). Prin urmare, inhibitorii biosintezei prostaglandinelor renale (*inhibitorii ciclooxigenazei*) sau ai enzimei de conversie a angiotensinei (*inhibitori de ACE*) ar trebui folosiți cu precauție în situațiile în care se bănuiește hipoperfuzie renală. *Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene* care inhibă ciclooxigenaza și biosinteza prostaglan-

dinelor nu compromit RFG la indivizii sănătoși, dar pot precipita azotemia prerenală la pacienții cu depleție de volum sau la cei cu insuficiență renală cronică la care RFG este menținută în parte prin hiperfiltrarea mediată de prostaglandine datorită nefronilor rămași funcționali. Inhibitorii ACE pot de asemenea compromite RFG la subiecții cu hipoperfuzie renală și ar trebui folosiți cu precauție specială la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză unilaterală într-un rinichi unic funcțional. În aceste circumstanțe perfuzia glomerulară și filtrarea pot fi strâns dependente de acțiunile angiotensinei II. Angiotensina II păstrează presiunea de filtrare glomerulară distal de stenoză prin creșterea presiunii sistemice arteriale și prin declanșarea constricției selective a arteriolelor eferente. Inhibitorii de ACE anulează aceste răspunsuri și precipită IRA, de obicei reversibilă, la aproximativ 30% din asemenea pacienți.

Sindromul hepatorenal Acesta este o formă particulară, agresivă, de IRA care complică frecvent insuficiența hepatică datorată cirozei sau altor boli hepatice, incluzând bolile maligne, rezecția hepatică și obstrucția biliară. Vasoconstricția intrarenală și retenția activă de sodiu sunt răspunsuri timpurii în aceste circumstanțe și pot preceda alterarea hemodinamicii sistemice. În plus, pacienții cu boli hepatice complicate cu hipertensiune portală și ascită au de obicei volumul plasmatic crescut, dar hipovolemie „efectivă“ datorată vasodilatației sistemice și acumulării sângelui în circulația portală. Azotemia se poate instala progresiv, în săptămâni sau luni, în paralel cu deteriorarea funcției hepatice sau poate fi precipitată prin alterări hemodinamice cum ar fi hemoragia, paracenteza sau administrarea exagerată a diureticelor, vasodilatatoarelor sau inhibitorilor de ciclooxigenază. IRA poate progresa implacabil în plin sindrom hepatorenal chiar după asigurarea unui volum plasmatic satisfăcător și presiunii sanguine satisfăcătoare, posibil ca rezultat al vasoconstricției intrarenale continue, hipoperfuziei și ischemiei declanșate de un factor circulator sau neural eliberat de ficatul afectat. Trebuie amintit, totuși, că pacienții cu boli hepatice pot dezvolta și alte forme de IRA (exemplu: septicemii, medicație cu substanțe nefrotoxice) și acest diagnostic al sindromului hepatorenal poate fi făcut numai după excluderea altor cauze.

AZOTEMIA RENALĂ INTRINSECĂ (IRA INTRINSECĂ RENALĂ) Aceasta poate complica multe tulburări care afectează parenchimul renal. Din punct de vedere clinicopatologic este utilă împărțirea cauzelor azotemiei acute intrinseci renale în (1) boli ale vaselor renale mari, (2) boli ale microcirculației renale și ale glomerulilor, (3) IRA ischemică și nefrotoxică și (4) boli tubulointerstițiale (tabel 270-1). În cele mai multe cazuri azotemia renală intrinsecă este declanșată de ischemie (IRA ischemică) sau nefrotoxine (IRA nefrotoxică), factori care, în mod tipic, induc necroză tubulară acută (NTA). În consecință, termenii de IRA și NTA sunt deseori folosiți unul în locul altuia. Totuși, nu mai puțin de 20-30% din pacienții cu IRA ischemică sau nefrotoxică nu au semne evidente clinic sau morfologic de necroză tubulară, subevaluând rolul afecțiunii subletale asupra epiteliului tubular și asupra altor celule renale (respectiv celulele endoteliale) în fiziopatologia acestui sindrom.

Etiologia și fiziopatologia IRA ischemice Azotemia prerenală și IRA ischemică pot constitui un aspect al manifestărilor de hipoperfuzie renală. IRA ischemică diferă de azotemia prerenală prin aceea că hipoperfuzia induce afectarea ischemică a celulelor renale, în mod particular a epiteliului tubular, și refacerea se realizează de obicei în 1-2 săptămâni după normalizarea perfuziei renale, deoarece necesită regenerarea celulelor tubulare. În forma sa cea mai extremă, ischemia conduce la necroză corticală renală bilaterală și insuficiență renală ireversibilă. IRA ischemică apare cel mai frecvent la pacienții ce suferă intervenții chirurgicale cardiovasculare majore sau traume severe, hemoragii, sepsis și/sau deshidratare (tabelul 270-1).

Tabelul 270-1

Clasificarea și cauzele majore ale insuficienței renale acute

AZOTEMIA PRERENALĂ

I. Hipovolemia
 A. Hemoragie, arsuri, deshidratare
 B. Pierdere gastrointestinală de fluide: vărsături, drenaj chirurgical, diaree
 C. Pierdere renală: diuretice, diureza osmotică (exemplu: diabet zaharat), insuficiență corticosuprarenală
 D. Sechestrarea fluidului în spațiul extravascular: pancreatite, peritonite, traumatisme, arsuri, hipoalbuminemie
II. Debit cardiac scăzut
 A. Boli miocardice, valvulare și pericardice, aritmii, tamponadă
 B. Altele: hipertensiune pulmonară, embolie pulmonară masivă, ventilație mecanică cu presiune pozitivă
III. Creșterea relativă a rezistenței în sistemul vascular renal
 A. Vasodilatație sistemică: sepsis, antihipertensive, medicamente care reduc postsarcina, anesteza, anafilaxia
 B. Vasoconstricție renală: hipercalcemie, noradrenalină, adrenalină, ciclosporină, amfotericină B
 C. Ciroză cu ascită (sindrom hepatorenal)
IV. Hipoperfuzie renală cu deteriorarea răspunsului auroreglator
 Inhibitorii ciclooxigenazei, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
V. Sindromul de hipervâscozitate (rar)
 Mielom multiplu, macroglobulinemie, policitemie

AZOTEMIA RENALĂ INTRINSECĂ

I. Obstrucție renovasculară (bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic funcțional)
 A. Obstrucția arterei renale (placă aterosclerotică, tromboză, embolism, anevrism disecant, vasculite)
 B. Obstrucția venei renale: tromboză, compresie
II. Boli ale microvascularizației renale sau glomerulilor
 A. Glomerulonefrite și vasculite
 B. Sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, coagulare intravasculară diseminată, toxemia din sarcină, hipertensiunea accelerată, nefrita de iradiere, sclerodermie, lupus eritematos sistemic
III. Necroză tubulară acută
 A. Ischemie: ca și azotemia prerenală (hipovolemie, debit cardiac scăzut, vasoconstricție renală, vasodilatație sistemică), complicații obstetricale (abruptio placentae, hemoragia postpartum)
 B. Toxine
 1.exogene: substanțe de contrast, ciclosporine, antibiotice (exemplu: aminoglicozide), agenți chimioterapeutici (exemplu: cisplatin), solvenți organici (exemplu: etilen glicol), acetaminofen, substanțe abortive ilegale
 2. endogene: rabdomioliză, hemoliză, acid uric, oxalați, discrazia celulelor plasmatice (exemplu: mielom)
IV. Nefrite interstițiale
 A. Alergice: antibiotice (exemplu: beta-lactamine, sulfonamide, trimetoprim, rifampicină), diuretice, captopril
 B. Infecții: bacteriene (exemplu: pielonefrita acută, leptospiroza), virale (exemplu: citomegalovirus), fungi (exemplu: candidoza)
 C. Infiltrativă: limfom, leucemie, sarcoidoză
 D. Idiopatică
V. Depozite intratubulare obstructive
 Proteine din mielom, acid uric, oxalați, acyclovir, metotrexat, sulfonamide
VI. Rejecție de allogrefă renală

AZOTEMIA POSTRENALĂ (OBSTRUCȚIE)

I. Ureterale
 Calculi, cheag de sânge, necroză papilară, cancer, compresie externă (exemplu: fibroză retroperitoneală)
II. Colul vezical
 Vezică neurogenă, hiperplazie prostatică, calculi, cancer, cheag de sânge
III. Uretră
 Strictură, valve congenitale, fimoză

IRA ischemică poate de asemenea complica formele ușoare ale hipovolemiei adevărate sau „efective“ dacă apar în prezența altor afecțiuni (respectiv nefrotoxine sau sepsis) sau la pacienții cu mecanisme de apărare autoreglatoare compromise sau cu insuficiență renală preexistentă.

Evoluția IRA ischemice se caracterizează tipic prin trei faze: perioada incipientă, perioada de stare și cea de recuperare. *Faza incipientă* (ore până la zile) este perioada inițială cu hipoperfuzie renală în timpul căreia se dezvoltă tulburarea ischemică. RFG se deteriorează deoarece (1) presiunea ultrafiltrării glomerulare este redusă ca o consecință a scăderii fluxului sangvin renal, (2) fluxul filtratului glomerular în tubi este obstruat prin cilindri alcătuiți din celule epiteliale și detritusurile necrotice ce rezultă din epiteliul tubular ischemic și (3) există un reflux al filtratului glomerular prin epiteliul tubular afectat (figura 270-1). Lezarea ischemică este mai importantă în porțiunea tubulară medulară a tubului proximal (segmentul S_3, pars recta) și în porțiunea medulară a ramurii ascendente groase a ansei Henle. Amândouă segmentele au o rată crescută de transport activ a solviților (ATP-dependent) și a consumului de oxigen și sunt localizate într-o zonă a rinichiului (medulara externă) care este relativ ischemică chiar și în condiții bazale din cauza aranjamentului unic în contracurent al vascularizației medulare. Ischemia celulară determină alterări ale energeticii celulare, transportului ionilor și integrității membranare care, în final, duc la necroză celulară. Acestea includ epuizarea ATP, inhibiția transportului activ de sodiu și transportului altor solviți, deteriorarea reglării volumului celular și edemațierea celulei, dezintegrarea citoscheletului și pierderea polarității celulare, acumularea calciului intracelular, alterarea metabolismului fosfolipidic, formarea radicalilor liberi și peroxidarea lipidelor membranare. Este important faptul că afectarea renală poate fi limitată prin restabilirea fluxului sangvin renal în timpul acestei perioade.

Faza incipientă este urmată de *faza de stare* (în mod obișnuit 1-2 săptămâni) în timpul căreia afectarea celulară epitelială este stabilită, RFG se stabilizează la 5-10 ml/min, debitul urinar este foarte scăzut și apar complicațiile uremice (vezi mai jos). Motivele pentru care RFG rămâne scăzută în cursul acestei faze în ciuda corecției hemodinamicii sistemice sunt totuși clarificate. Mecanismele cuprind vasoconstricție intrarenală persistentă și ischemie medulară declanșate de eliberarea nereglată a mediatorilor vasoactivi de la nivelul celulelor endoteliale lezate (respectiv scăderea oxidului nitric, creșterea endotelinei), congestia vaselor sangvine de la nivelul medularei și leziuni de reperfuzie determinate de radicalii liberi de oxigen și alți mediatori derivați din leucocite sau celulele parenchimului renal (figura 270-1). În plus, lezarea celulelor epiteliale per se poate cauza vasoconstricție intrarenală persistentă printr-un proces denumit *feed-back tubulo-glomerular.* Celulele epiteliale specializate din regiunea macula densa a tubilor distali detectează creșteri în eliberarea sării distal (probabil clorură), ce apar ca o consecință a deteriorării reabsorbției în segmentele mai proximale ale nefronului. Celulele maculei densa stimulează la rândul lor constricția arteriolelor aferente adiacente printr-un mecanism insuficient definit și mai departe compromit perfuzia glomerulară și filtrarea, contribuind astfel la un ciclu vicios. *Faza de recuperare* se caracterizează prin regenerarea celulelor tubulare și revenirea gradată a RFG la sau spre nivelele premorbide. Faza de recuperare poate fi complicată prin diureză marcată, fază diuretică datorată excreției sării reținute, apei și altor solviți, continuării utilizării diureticelor și/sau întârzierii în refacerea funcției celulei epiteliale (reabsorbția solviților și a apei) relativ la filtrarea glomerulară (vezi mai jos).

Etiologia și fiziopatologia IRA nefrotoxice Azotemia renală acută intrinsecă poate complica administrarea multor agenți farmacologici diferiți din punct de vedere structural (tabelul 270-1). În cazul multor nefrotoxine, incidența IRA este crescută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală cronică

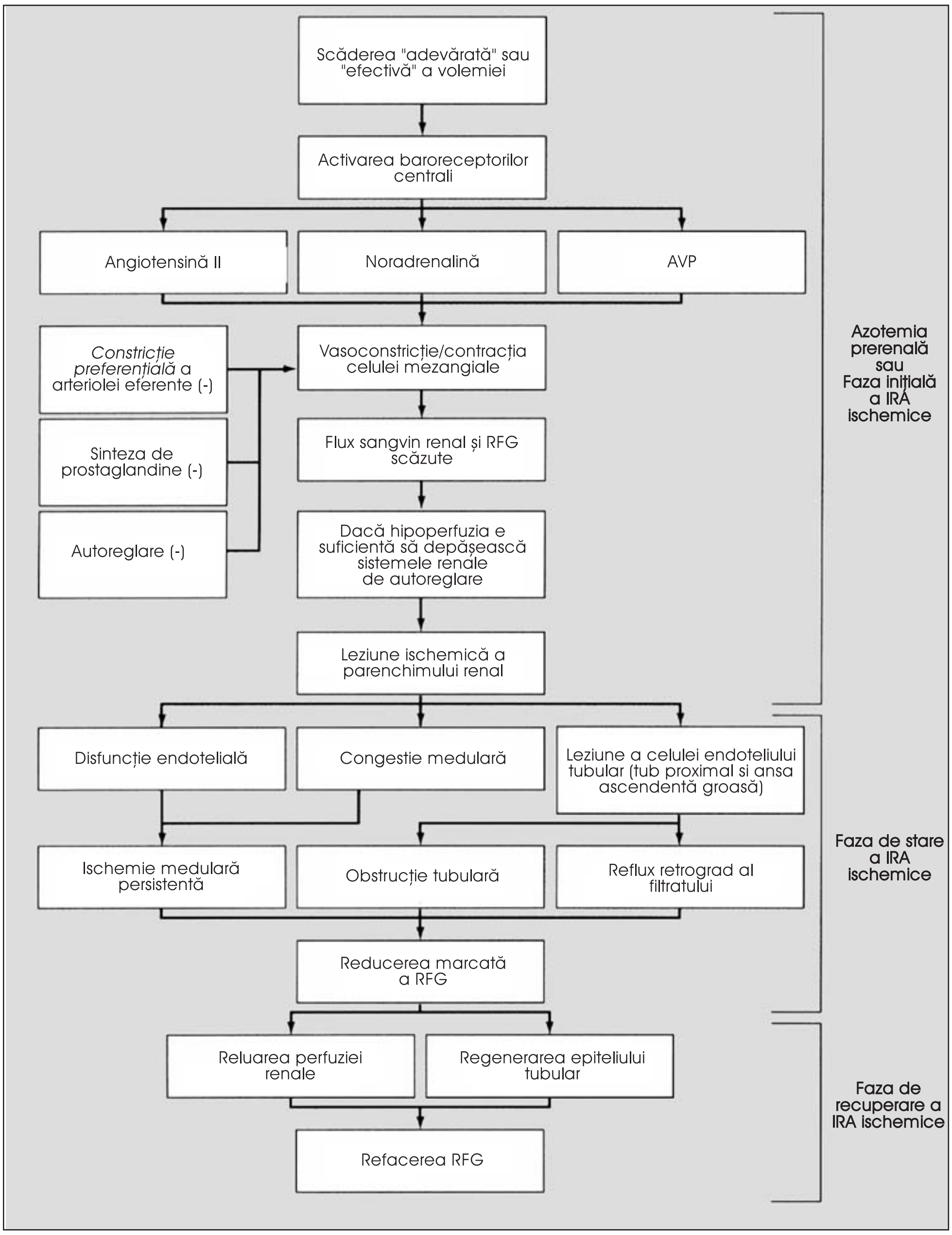


FIGURA 270-1 Vedere de ansamblu asupra fiziopatologiei azotemiei prerenale și IRA ischemice: Un spectru al manifestărilor hipoperfuziei renale (IRA, insuficiența renală acută; AVP, arginin vasopresină; RFG, rata de filtrare glomerulară)

preexistentă, cu hipovolemie adevărată sau „efectivă" sau cu expunere concomitentă la alte toxine.

Vasoconstricția intrarenală este un eveniment de bază în declanșarea IRA prin *substanțe de radiocontrast* (nefropatia de contrast) și prin *ciclosporină*. În legătură cu această fiziopatologie, ambii agenți induc IRA care împarte caracteristicile cu azotemia prerenală și anume o scădere acută a fluxului sangvin renal și a RFG, un sediment urinar relativ benign și o excreție fracționată scăzută a sodiului (vezi mai jos). Cazurile severe pot prezenta semne evidente clinic și patologic ale necrozei tubulare acute (NTA). Nefropatia datorată substanțelor de constrast prezintă, în mod clasic, o creștere acută (24-48 h), dar reversibilă (vârful în 3-5 zile, rezoluția într-o săptămână) a ureei, azotului și creatininei sanguine mai ales la persoanele cu insuficiență renală cronică preexistentă, diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, hipovolemie sau mielom multiplu. Sindromul pare a fi în legătură cu doza și incidența sa este doar puțin redusă la indivizii cu risc crescut prin utilizarea agenților mai scumpi cu osmolalitate joasă, a agenților de contrast nonionici. Endotelina, un peptid vasoconstrictor puternic, eliberat din celulele endoteliale este un important mediator al vasoconstricției intrarenale și al contracției celulelor mezangiale. Endotelina este implicată de asemenea ca un mediator important al IRA indusă de ciclosporină.

Toxicitatea directă asupra celulelor epiteliale tubulare și/sau obstrucția intratubulară sunt evenimentele fiziopatologice majore în IRA indusă de multe antibiotice și medicamente anticancerigene. Frecvent, agresorii sunt agenții antimicrobieni cum ar fi acyclovirul, foscarnetul, aminoglicozidele, amfotericina B și pentamidinele sau agenții chimioterapeutici ca cisplatin și ifosfamida. IRA complică 10 până la 30% din curele cu *antibiotice aminoglicozidice* chiar și în prezența nivelurilor terapeutice. *Amfotericina B* determină IRA în funcție de doză prin vasoconstricție intrarenală și toxicitate directă asupra epiteliului tubului proximal. Cisplatinul, ca și aminoglicozidele, se acumulează în celulele tubului proximal și provoacă în mod tipic IRA după 7-10 zile de la expunere prin inducerea leziunilor mitocondriale, inhibarea activității ATP-azei și a transportului solviților și leziunile mediate de radicalii liberi asupra membranei celulare.

Nefrotoxinele endogene cele mai răspândite sunt calciul, mioglobina, hemoglobina, uratul, oxalatul și lanțurile ușoare din mielom. Hipercalcemia poate compromite RFG predominant prin vasoconstricție intrarenală. Depozitul de fosfat de calciu din rinichi poate contribui de asemenea. Atât *rabdomioliza*, cât și *hemoliza* pot induce IRA, în mod particular la indivizii cu hipovolemie sau acidotici. IRA mioglobinurică complică aproximativ 30% din cazurile de rabdomioliză. Cauzele comune ale acestora din urmă includ leziunile traumatice cu strivire, ischemia musculară, convulsiile, efortul excesiv, căldura puternică sau hipertermia malignă, alcoolismul și infecția sau tulburările metabolice. IRA datorată hemolizei este relativ rară și este întâlnită secundar unei reacții transfuzionale sangvine masive. Este postulat că mioglobina și hemoglobina sau alte componente din mușchi sau din hematii determină IRA prin efecte toxice asupra celulelor epiteliului tubular sau prin inducerea formării de cilindri. Hipovolemia sau acidoza pot contribui la patogeneza IRA în acest caz prin promovarea formării cilindrilor. În plus, și hemoglobina și mioglobina sunt inhibitori puternici ai bioactivității acidului nitric și pot declanșa vasoconstricția intrarenală și ischemia la pacienții cu hipoperfuzie renală la limită. Sinteza cilindrilor intratubulari ce cuprind lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor filtrate și alte proteine, inclusiv proteina Tamm-Horrsfall produsă de celulele ramurii ascendente groase, este factorul major de declanșare a IRA la pacienții cu *mielom multiplu* (nefropatie cu cilindri din mielom). Lanțurile ușoare pot de asemenea să fie toxice directe asupra celulelor epiteliale tubulare. Obstrucția intratubulară poate fi de asemenea o cauză importantă de IRA la pacienții cu *hiperuricozurie* sau *hiperoxalurie* severe. Nefropatia urică acută complică tratamentul bolilor limfoproliferative sau mieloproliferative, dar apare rar în alte forme ale hiperuricemiei primare sau secundare dacă urina e concentrată.

Patologia IRA ischemice și nefrotoxice Aspectul caracteristic în IRA ischemică este necroza focală și sub formă de pete a epiteliului tubular, cu desprindere la nivelul membranei bazale și ocluzia lumenului tubular cu celule epiteliale intacte sau degenerate, detritusuri celulare, mucoproteina Tamm-Horsfall și pigmenți. Acumularea leucocitelor este observată frecvent în vasa recta; totuși, glomerulii și vascularizarea renală au caracteristici normale. Necroza este foarte severă în porțiunea rectilinie (pars recta) a tubului proximal, dar poate fi proeminentă și în ramura medulară ascendentă groasă a ansei Henle.

În IRA nefrotoxică, modificările morfologice au tendința de a fi mai importante în porțiunea contortă și dreaptă a tubului proximal. Necroza celulelor tubulare este mai puțin pronunțată decât în IRA ischemică.

Alte cauze de azotemie renală intrinsecă acută Pacienții cu ateroscleroză avansată pot dezvolta IRA după manipularea aortei sau arterelor renale în intervențiile chirurgicale sau angiografii secundar traumelor sau, rareori, spontan datorită embolizării cu cristale de colesterol a vascularizației renale (IRA ateroembolică). Cristalele de colesterol sunt conținute în artere de mărime mică și medie și determină o reacție cu celule gigante și fibrotică în pereții vasului sanguin, cu îngustarea sau obstrucția lumenului. IRA ateroembolică este de obicei ireversibilă. Agenții farmacologici pot cauza IRA prin declanșarea nefritelor alergice interstițiale caracterizate prin infiltrarea spațiului tubulointerstițial cu granulocite (caracteristic, dar nu în mod invariabil eozinofile), macrofage și/sau limfocite și edem interstițial. Cauze frecvente ale nefritelor interstițiale alergice includ antibioticele (exemplu: peniciline, cefalosporine, trimetoprim, sulfamide, rifampicina) și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (tabel 270-1).

AZOTEMIA POSTRENALĂ (vezi și capitolul 280) Obstrucția tractului urinar reprezintă mai puțin de 5% din IRA. Un rinichi are o capacitate de clearance suficientă pentru a excreta produșii de metabolism azotați, deci IRA obstructivă implică fie obstrucție între meatul uretral extern și colul vezical, fie obstrucția ureterală bilaterală sau obstrucție ureterală unilaterală la un pacient cu un singur rinichi funcțional sau cu IRC preexistentă. Obstrucția colului vezical este cea mai frecventă cauză și poate fi determinată de boli prostatice (hipertrofie, neoplazie sau infecție), vezică neurogenă sau medicamente anticolinergice. Cauze mai puțin frecvente includ cheaguri, calculi și uretrite cu spasm. Obstrucția ureterală poate rezulta din obstrucția intraluminală (exemplu: calculi, cheaguri de sânge, papile renale necrozate), infiltrarea peretelui ureteral (exemplu: neoplazia) sau compresiune externă (exemplu: fibroză retroperitoneală, neoplazie sau abces, ligaturare chirurgicală inadecvată). În timpul stadiului timpuriu al obstrucției (de la ore la zile) filtrarea glomerulară continuă, conducând la creșterea presiunii intraluminale în amonte de obstrucție, determinând distensia progresivă a ureterului proximal, a pelvisului renal și a calicelor și scăderea RFG. Obstrucția acută este inițial asociată cu o creștere modestă a fluxului sanguin renal, dar curând survine vasoconstricția arteriolară, conducând la o scădere suplimentară a filtrării glomerulare.

TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pacienții cu azotemie ar trebui să fie evaluați pentru a se determina dacă scăderea RFG este acută sau cronică. Un proces acut este stabilit dacă analiza în dinamică a rezultatelor de

laborator relevă o creştere recentă a ureei şi creatininei serice, dar măsurători anterioare nu sunt de obicei disponibile. Rezultatele care sugerează insuficienţă renală cronică includ anemie, neuropatie şi dovada radiologică a osteodistrofiei renale sau rinichi mici cicatriceali (vezi capitolul 271). Totuşi, anemia poate complica IRA (vezi mai jos) şi mărimea rinichilor poate fi normală sau crescută în câteva cazuri de boală renală cronică (exemplu: nefropatie diabetică, amiloidoză, boala rinichilor polichistici). Odată diagnosticul IRA stabilit, atitudinea corectă constă în (1) elucidarea cauzei IRA, (2) eliminarea factorului declanşator (de exemplu nefrotoxina) şi/sau instituirea terapiei specifice bolii şi (3) prevenirea şi tratarea complicaţiilor uremiei.

EVALUARE CLINICĂ Dovezile care susţin diagnosticul de *azotemie prerenală* includ setea şi vertijul ortostatic, hipotensiunea ortostatică şi tahicardia, presiune venoasă jugulară redusă, turgor cutanat scăzut, mucoase uscate şi scăderea sudoraţiei axilare. Îngrijirea şi tratamentul medicamentos ar trebui urmărite pentru a surprinde scăderea debitului urinar şi a greutăţii corporale şi folosirea recentă a inhibitorilor de ACE sau ai ciclooxigenazei. Examinarea clinică atentă poate releva stigmatul bolilor hepatice cronice şi hipertensiunea portală, insuficienţă cardiacă, sepsis sau alte cauze de hipovolemie „efectivă“ (vezi tabelul 270-1).

Azotemia renală intrinsecă datorată ischemiei este probabilă la pacienţii cu IRA secundară hipoperfuziei renale severe sau prelungite, complicând şocul septic sau hipovolemic sau intervenţiile chirurgicale majore. Probabilitatea IRA ischemice este şi mai mare dacă IRA persistă în ciuda restabilirii perfuziei sistemice. Diagnosticul IRA nefrotoxice necesită revederea istoricului şi a înregistrărilor tratamentului medicamentos, a îngrijirilor primite şi a procedurilor radiologice pentru evidenţierea expunerii recente la medicamente nefrotoxice sau substanţe de contrast sau la toxine endogene (de exemplu, mioglobină, hemoglobină, acid uric, proteine din mielom sau nivele crescute ale calciului seric).

Deşi IRA ischemică şi nefrotoxică justifică mai mult de 90% din cazurile de azotemie renală intrinsecă, pacienţii ar trebui reevaluaţi pentru alte boli parenchimatoase renale (tabel 270-2). Durerea din flancuri poate fi importantă în ocluzia acută arterială sau venoasă renală şi în alte boli ale parenchimului cu destinderea capsulei renale (de exemplu, glomerulonefrite sau pielonefrite severe). Nodulii subcutanaţi, livedo reticularis, plăcile arteriolare retiniene portocaliu luminos şi ischemia digitală cu puls palpabil la arterele pedioase sugerează embolie ateromatoasă. IRA în asociaţie cu oligurie, edeme, hipertensiune şi un sediment urinar „activ“ (sindrom nefritic) sugerează glomerulonefrită acută sau vasculită. Hipertensiunea malignă este cauza probabilă de IRA la pacienţii cu hipertensiune severă şi dovezi ale leziunilor hipertensive în alte organe (exemplu: hipertrofie şi insuficienţă ventriculară stângă, retinopatie hipertensivă şi edem papilar, disfuncţie neurologică). Febră, artralgii şi rash pruriginos eritematos urmând utilizării unui nou medicament sugerează nefrita interstiţială alergică, deşi aspectele sistemice ale hipersensibilităţii sunt frecvent absente.

Azotemia postrenală acută se prezintă cu durere suprapubiană sau în flanc datorită distensiei acute a vezicii, a sistemului renal colector şi respectiv a capsulei. Durerea colicativă din flanc iradiind către canalul inghinal sugerează obstrucţie ureterală acută. Boala prostatică ar trebui să fie suspectată la bărbaţii cu istoric de nicturie, polakiurie şi disurie şi prostată mărită şi indurată la examinarea rectală. Vezica neurogenă este probabilă la pacienţi ce primesc medicaţie anticolinergică sau cu semne fizice ale disfuncţiei neurovegetative. Diagnosticul definitiv al azotemiei postrenale se bazează de obicei pe folosirea chibzuită a investigaţiilor radiologice şi rapida îmbunătăţire a funcţiei renale după înlăturarea obstrucţiei.

EXAMENUL DE URINĂ Anuria sugerează obstrucţia completă a tractului urinar, dar poate complica azotemia renală intrinsecă sau prerenală. Fluctuaţiile largi ale debitului urinar sugerează obstrucţia intermitentă sau pacienţi cu obstrucţie parţială a tractului urinar care pot avea poliurie datorită deteriorării secundare a mecanismului de concentrare a urinei.

În azotemia prerenală, sedimentul este caracteristic acelular şi poate conţine cilindri hialini transparenţi (sediment urinar „blând“, „benign“ şi „inactiv“). Cilindrii hialini sunt formaţi în urina concentrată din constituenţi urinari normali, în principal proteina Tamm-Horsfall care este normal secretată de celulele epiteliale ale ansei Henle. Azotemia postrenală poate avea de asemenea un sediment inactiv, deşi hematuria şi piuria sunt frecvente în obstrucţia luminală şi bolile prostatice. Cilindrii granulari pigmentaţi „maron ca nămolul“ şi cilindrii conţinând celule epiteliale tubulare sunt caracteristici necrozei tubulare şi sugerează IRA ischemică sau nefrotoxică. Ei de obicei sunt asociaţi cu hematurie microscopică şi proteinurie „tubulară“ uşoară (<1 g/zi); aceasta din urmă reflectă deteriorarea reabsorbţiei şi a procesării proteinelor filtrate prin lezarea celulelor tubilor proximali. Cilindrii pot fi absenţi la 20 până la 30% din pacienţii cu IRA ischemică sau nefrotoxică şi nu sunt necesari pentru diagnostic. Cilindrii hematici indică leziune glomerulară sau, mai rar, nefrită tubulointerstiţială acută. Cilindrii leucocitari şi cilindrii granuloşi nepigmentari sugerează nefrită interstiţială, iar cilindrii granulari mari (hialini) ai bolilor renale cronice sunt probabil datoraţi fibrozei interstiţiale şi dilataţiei tubilor. Eozinuria (> 5% din leucocitele urinare) este obişnuită (~ 90%) în nefritele interstiţiale alergice induse de medicamente, când se studiază folosind coloraţia Hansel; oricum, limfocitele pot fi predominante în nefrita interstiţială alergică indusă de antiinflamatoarele nesteroidiene. Eozinuria este, de asemenea, o trăsătură a IRA ateroembolică. Cristalele de acid uric (pleiomorfe ca aspect) pot fi văzute în urină în azotemia prerenală, dar sugerează nefropatie urică acută, dacă sunt prezente din abundenţă. Cristalele de oxalaţi (în formă de anvelopă) şi hipuraţii (în formă de ac) sugerează ingestia şi intoxicaţia cu etilenglicol.

Creşterea excreţiei proteinelor urinare, caracteristic <1 g/zi, este obişnuită în NTA şi reflectă atât insuficienţa reabsorbţiei proteinelor filtrate, cât şi excreţia detritusurilor celulare („proteinuria tubulară“). Proteinuria >1 g/zi sugerează leziunea barierei de ultrafiltrare glomerulară („proteinuria glomerulară“) sau excreţia lanţurilor uşoare din mielom. Aceasta din urmă nu este detectată prin metode convenţionale (dipstick-uri care detectează albumina) şi trebuie utilizate alte metode (exemplu testul cu acid sulfosalicilic, imunoelectroforeză). Proteinuria marcată este de asemenea frecventă (~80%) la pacienţii care dezvoltă nefrite interstiţiale alergice la inhibitorii ciclooxigenazei. Un sindrom similar s-a descris la alţi agenţi, incluzând ampicilina, rifampicina şi alfa-interferonul. Hemoglobinuria sau mioglobinuria ar trebui să fie suspectate dacă urina este puternic pozitivă pentru hemoglobină la utilizarea dipstick-urilor, dar conţine câteva celule roşii, şi dacă supernatantul urinei centrifugate este de asemenea pozitiv pentru hemoglobină liberă. Bilirubinuria poate demonstra prezenţa sindromului hepatorenal.

INDICI AI INSUFICIENŢEI RENALE Analizele urinare şi biochimia sângelui sunt folositoare în diferenţierea formei prerenale de cea ischemică sau nefrotoxică intrinsecă a azotemiei (tabelul 270-3). Estimarea excreţiei fracţionate a sodiului (FeNa), cea mai utilizată în această privinţă, corelează clearance-ul sodiului cu clearance-ul creatininei. Sodiul este reabsorbit cu aviditate din filtratul glomerular în azotemia prerenală, încercându-se restabilirea volumului intravascular, dar nu în IRA datorită leziunilor celulelor epiteliale tubulare. În contrast, creatinina este reabsorbită mai puţin eficient decât sodiul în ambele afecţiuni. Prin urmare, pacienţii cu azotemie prerenală tipic au o FeNa < 1,0% (frecvent < 0,1%); în schimb, pacienţii cu IRA ischemică sau nefrotoxică au FeNa de obicei

Tabelul 270-2

Caracteristici clinice utile, constante urinare și teste de confirmare în diagnosticul diferențial al cauzelor majore de azotemie acută

Cauze de insuficiență renală acută	Trăsături clinice sugestive	Analize de urină caracteristice	Câteva teste de confirmare
I Azotemia prerenală	Evidențierea depleției de volum adevărată (sete, hipotensiune posturală sau absolută și tahicardie, presiune venoasă jugulară scăzută, membrane mucoase uscate/sudorație axilară scăzută, scădere în greutate, cantitatea de fluid pierdută > fluidul primit) sau scăderea volumului circulator „efectiv“ (de exemplu, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică), tratament cu AINS sau inhibitori ACE	Cilindrii hialini FeNa < 1% U_{Na} < 10 mmol/l DS > 1,018	Uneori solicitare de monitorizare hemodinamică invazivă; rezolvarea rapidă a IRA după refacerea perfuziei renale.
II Azotemia renală intrinsecă			
A. Boli ce implică vasele renale mari			
1. Tromboza arterei renale	Istoric de fibrilație atrială sau infarct miocardic recent; durere în flanc sau abdominală	Proteinurie ușoară Uneori eritrocite	Creșterea LDH, cu transaminaze normale, arteriogramă renală
2. Ateroembolism	Vârsta în general > 50 ani, manipulare recentă a aortei, plăci retiniene, noduli subcutanați, purpură palpabilă, livedo reticularis, vasculopatie, hipertensiune	Adesea normal, eozinufilurie, rar cilindrii	Eozinofilie, scăderea complementului, biopsie cutanată, biopsie renală
3. Tromboza venei renale	Evidențierea sindromului nefrotic sau embolismului pulmonar, durere în flanc	Proteinurie, hematurie	Cavogramă inferioară și venogramă renală selectivă
B. Boli ale vaselor mici și glomerulilor			
1. Glomerulonefrită/ vasculită	Istoric clinic compatibil (de ex., infecție recentă), sinuzită, hemoragie pulmonară, rash cutanat sau ulcere cutanate, artralgii, suflu cardiac recent, istoric de infecție hepatică B sau C	Cilindrii hematici sau granulari, hematii, leucocite, proteinurie ușoară	C_3 scăzut, ANCA, antiGBMAb, ANA, ASLO, antiDNA și crioglobuline, hemoculturi, biopsie renală
2. Sindrom hemolitic – uremic/purpură trombotică trombocitopenică	Istoric compatibil clinic (de exemplu, infecție gastrointestinală recentă, ciclosporină, anovulație), febră, paloare, echimoze, anomalii neurologice	Poate fi normal, hematii, proteinurie ușoară, rar cilindrii hematici/ granulari	Anemie, trombocitopenie, schizocite pe frotiu, creșteri LDH, biopsie renală
3. Hipertensiune malignă	Hipertensiune severă cu cefalee, insuficiență cardiacă, retinopatie, disfuncție neurologică, edem papilar	Hematii, cilindrii hematici, proteinurie	HVS pe ecocardiografie / EKG, rezolvarea IRA cu controlul presiunii sangvine
C. IRA prin ischemie sau toxine (NTA)			
1. Ischemie	Hemoragie recentă, hipotensiune (ex.: oprire cardiacă), intervenție chirurgicală	Cilindrii granulari mari „noroioși“ sau cilindrii epiteliali tubulari FeNa > 1% U_{Na} > 20 mmol/l SG < 1,015	Evaluarea clinică și analizele de urină în general suficiente pentru diagnostic
2. Toxine exogene	Studiu recent cu substanțe de radiocontrast, antibiotice nefrotoxice și agenți antitumorali adesea coexistând cu depleții de volum, infecție sau insuficiență renală cronică	Cilindrii granulari mari „noroioși“ sau cilindrii epiteliali tubulari FeNa > 1% U_{Na} > 20 mmol/l SG < 1,015	Evaluarea clinică și analizele de urină în general suficiente pentru diagnostic
3. Toxine endogene	Istoric sugestiv de rabdomioliză (convulsii, comă, abuz de etanol, traumatism)	Supernatantul urinar pozitiv pentru hemoglobină	Hiperkalcemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie, creșterea mioglobinei circulante, MM, CPK și acid uric
	Istoric sugestiv de hemoliză (transfuzie de sânge)	Supernatant urinar roz și pozitiv pentru hemoglobină	Hiperkalcemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie, hiperuricemie, plasmă roz pozitivă pentru hemoglobină
	Istoric sugestiv de liză tumorală (chimioterapie recentă), mielom (durere osoasă) sau ingestie de etilenglicol	Cristale de urat, proteinurie cu dipstick negativ, respectiv cristale de oxalați	Hiperuricemie, hiperkalcemie, hiperfosfatemie (pentru liză tumorală); vârf monoclonal circulator sau urinar (pentru mielom); screening toxicologic, acidoză, hiatus osmotic (pentru etilenglicol)
D. Boli acute ale tubulointerstițiului			
1. Nefrita interstițială alergică	Ingestia recentă de medicamente și febră, rash sau artralgii	Cilindrii leucocitari, leucocite (frecvent eozinofilurie), hematii, rar cilindrii hematici, proteinurie (uneori nefrotică)	Eozinofilie sistemică, biopsie cutanată a rashului (vasculita leucocitoclastică), biopsie renală
2. Pielonefrita acută bilaterală	Durere în flanc și sensibilitate, stare toxică, febril	Leucocitoză, proteinurie, hematii, bacterii	Hemoculturi și uroculturi
III. Azotemia postrenală	Durere abdominală sau în flanc, vezică palpabilă	Frecvent normal, hematurie dacă există calcul, hemoragie, malignizare sau hipertrofie de prostată	Radiografie simplă, ultrasunete, PIV, pielografie retro- sau anterogradă, CT.

NOTĂ: AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene; U_{Na} – concentrație urinară de sodiu; DS – densitate urinară specifică; LDH – lactat dehidrogenază; C_3 – componenta complementului; ANCA – autoanticorpi citoplasmatici antineutrofilici; GBMAb – anticorpi antimembrană bazală glomerulară; ANA – anticorpi antinucleari; ASLO – antistreptolizină O; HVS – hipertrofie ventriculară stângă; EKG – electrocardiogramă; CPK – creatinfosfokinază; PIV – pielogramă intravenoasă; CT – computer tomograf.

SURSĂ: Adaptare cu permisiune după HR Brady et al în *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996.

> 1,0%. *Indicele insuficienței renale* (vezi tabelul 270-3) furnizează o informație similară întrucât diferențele în concentrația sodiului seric sunt relativ mici. *Concentrația sodiului urinar* este un indicator puțin sensibil pentru distingerea azotemiei prerenale de IRA ischemică și nefrotoxică. Asemănător, indicii capacității de concentrare urinară cum ar fi densitatea specifică, osmolalitatea urinară, raportul dintre ureea plasmatică și cea urinară și raportul uree/creatinină serice sunt de valoare limitată în diagnosticul diferențial.

Multe obiecții apar la interpretarea indicilor biochimici de insuficiență renală. FeNa poate fi ocazional > 1,0% în azotemia prerenală la pacienții care primesc diuretice sau au bicarbonaturie (însoțită de sodiu pentru menținerea neutralității electrice), la cei cu insuficiență renală cronică preexistentă complicată cu pierdere de sare sau cei cu insuficiență corticosuprarenaliană. Dimpotrivă, aproximativ 15% din pacienții cu IRA ischemică sau nefrotoxică nonoligurică au FeNa < 1,0%. FeNa este de obicei < 1,0% în IRA datorată obstrucției tractului urinar, glomerulonefritelor și bolilor vascularizației renale.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Determinările seriate ale creatininei serice pot fi folositoare în diagnosticul cauzei de IRA. Azotemia prerenală este frecvent caracterizată prin nivele fluctuante ce merg în paralel cu modificările funcției hemodinamice. Creatinina serică crește rapid (în 24-48 h) în IRA secundară ischemiei renale, ateroembolismului și expunerii la substanțe de contrast. În nefropatia cu substanțe de contrast nivele maxime de creatinină sunt observate după 3-5 zile și revin la normal în 5-7 zile. În contrast, nivelurile creatininei ating un maxim mai târziu (7-10 zile) în IRA ischemică și boala ateroembolică. Pentru multe toxine ale celulelor epiteliale tubulare (exemplu: aminoglicozide, cisplatin), creșterea inițială a nivelurilor de creatinină serică este caracteristic întârziată până în săptămâna a doua de terapie și probabil reflectă acumularea acestor agenți în celule înainte ca RFG să scadă.

Hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia și creșterea în ser a nivelurilor acidului uric și a creatininkinazei (izoenzima MM) sugerează rabdomioliza. Hiperuricemia (> 15 mg/dl), în asociație cu hiperkalemia, hiperfosfatemia și creșterea nivelurilor circulante ale lactat dehidrogenazei (LDH), poate indica nefropatie urică acută și sindrom de liză tumorală secundar chimioterapiei din neoplasm. Creșterea hiatusurilor anionice și osmotice din ser (osmolalitatea măsurată a serului minus osmolalitatea calculată din concentrațiile serice de sodiu, glucoză și uree) sugerează ingestie de etilenglicol sau metanol. Anemia severă în absența hemoragiei sugerează hemoliză, mielom multiplu sau microangiopatie trombotică. Eozinofilia sistemică sugerează nefrită alergică interstițială, boală ateroembolică sau poliarterită nodoasă.

CONSTATĂRI RADIOLOGICE Imagistica tractului urinar prin ultrasonografie este recomandată la majoritatea pacienților cu IRA pentru excluderea uropatiilor obstructive. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică sunt alternative imagistice. În timp ce dilatația bazinetală și caliceală este frecventă în obstrucția tractului urinar (98% sensibilitate), dilatația poate să nu fie observată în timpul perioadei inițiale a obstrucției sau în obstrucția datorată compresiei ureterului (exemplu: fibroză retroperitoneală, neoplazie). Pielografia anterogradă sau retrogradă ar trebui să fie folosită pentru definitivarea diagnosticului când aceste posibilități sunt considerate probabile și pot fi folosite pentru precizarea localizării obstrucției. Pielografia intravenoasă ar trebui evitată deoarece poate exacerba IRA. O radiografie abdominală simplă, cu tomografie dacă e necesar, este folositoare când se suspectează o nefrolitiază. Imaginile prin ultrasonografie Doppler și RMN par a îmbunătăți evaluarea permeabilității arteriolelor și venelor renale în suspiciunea de obstrucție vasculară; totuși, angiografia de contrast este necesară pentru definitivarea diagnosticului.

BIOPSIA RENALĂ Aceasta este de obicei executată când insuficiența prerenală și postrenală au fost excluse și cauza azotemiei renale intrinseci este neclară. Biopsia este folosită mai ales când evaluarea clinică și investigațiile de laborator sugerează diagnostice diferite de leziune nefrotoxică sau ischemică și care pot răspunde la terapie specifică. Exemplele includ glomerulonefrite, vasculite, sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică și nefrite interstițiale alergice.

COMPLICAȚII

IRA deteriorează excreția renală a sodiului, potasiului și apei, homeostazia cationilor divalenți, mecanismul acidifierii urinare. Ca rezultat, IRA este frecvent complicată de supraîncărcarea volumului intravascular, hiponatremie, hiperkalemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie, hipermagnezemie și acidoză metabolică. În plus, pacienții sunt incapabili să excrete produșii metabolismului azotat și pot dezvolta sindrom uremic (vezi capitolul 271). În general, severitatea complicațiilor reflectă gradul deteriorării renale și starea catabolică.

Dezvoltarea volumului de fluid extracelular este consecința inevitabilă a diminuării excreției de apă și sare, în special la indivizii oligurici sau anurici. În timp ce formele mai ușoare se caracterizează prin creșterea în greutate, raluri pulmonare în ambele baze, creșterea presiunii venoase la nivelul jugularelor și edeme periferice, expansiunea volemică severă poate precipita edemul pulmonar, amenințând viața. Supraîncărcarea volemică este o problemă deosebită la pacienții care primesc medicație intravenoasă multiplă sau nutriție enterală sau parenterală. Administrarea excesivă de apă fie prin ingestie, fie ca soluție salină hipotonă sau glucoză izotonă (glucoza este metabolizată) poate induce *hipoosmolalitate* și *hiponatremie* care, dacă e severă, conduce la edem cerebral și anomalii neurologice, incluzând convulsii.

Tabelul 270-3

Indici urinari de diagnostic în diferențierea formei prerenale de forma intrinsecă a azotemiei renale

Indice de diagnostic	Constatări caracteristice: Azotemia prerenală	Constatări caracteristice: Azotemia renală intrinsecă
Excreția fracționată a sodiului (%)* $\frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100$	< 1	> 1
Concentrația sodiului urinar (mmol/l)	< 10	>20
Raportul dintre creatinina urinară și creatinina plasmatică	> 40	>20
Raportul dintre ureea urinară și plasmatică	> 8	< 3
Densitatea specifică urinară	> 1,018	< 1,015
Osmolalitatea urinară (mmol/kg H_2O)	> 500	< 300
Raportul uree/creatinină plasmatice (mg/dl)	> 20	< 10-15
Indexul insuficienței renale* $\frac{U_{Na}}{U_{Cr}/P_{Cr}}$	< 1	> 1
Sedimentul urinar	Cilindri hialini	Cilindri granuloși maro noroioși

* Cel mai sensibil indice

NOTĂ: U_{Na} - concentrația sodiului urinar; P_{cr} – concentrația creatininei plasmatice; P_{Na} – concentrația sodiului plasmatic; U_{Cr} – concentrația creatininei urinare.

Hiperkalemia este obişnuită. Tipic, potasiul seric creşte cu 0,5 mmol/l pe zi la pacienţii cu oligurie şi anurie datorită excreţiei alterate a potasiului perfuzat şi ingerat şi potasiului eliberat de la nivelul epiteliului tubular afectat. Acidoza metabolică poate exacerba hiperkalemia prin promovarea efluxului celular al potasiului din celule. Hiperkalemia poate fi deosebit de severă la pacienţi cu rabdomioliză, hemoliză şi sindromul de liză tumorală. Hiperkalemia uşoară (< 6,0 mmol/l) este asimptomatică în general. Niveluri crescute sunt asociate cu anomalii ECG (capitolul 228).

Metabolismul proteinelor din alimentaţie produce între 50 şi 100 mmol/zi de acizi nonvolatili ficşi care sunt normal excretaţi de către rinichi. Prin urmare, IRA este deseori complicată de *acidoză metabolică* cu gaură anionică serică crescută (capitolul 50). Acidoza poate fi în mod deosebit severă când producţia de acizi endogeni este crescută prin alte mecanisme (exemplu: cetoacidoză diabetică sau de inaniţie, acidoză lactică complicând hipoperfuzia generalizată a ţesuturilor, boli hepatice sau sepsisul; metabolismul etilen glicolului sau metanolului).

Hiperfosfatemia uşoară este aproape invariabilă în IRA. Hiperfosfatemia severă apare la pacienţi cu un catabolism înalt sau secundar rabdomiolizei, hemolizei sau lizei tumorale. Depozitarea metastatică a fosfatului de calciu poate conduce la hipocalcemie, mai ales când produsul concentraţiilor calciului (mg/dl) şi fosfatului (mg/dl) seric depăşeşte 70. Alţi factori care contribuie la hipocalcemie includ rezistenţa ţesuturilor la acţiunile PTH şi nivelurile reduse ale 1,25 dihidroxivitaminei D. Hipocalcemia este de obicei asimptomatică, dar poate cauza parestezii periorale, crampe musculare, convulsii, halucinaţii şi confuzie, prelungirea intervalului QT şi modificări nespecifice ale undei T pe ECG (vezi şi capitolul 354).

Anemia se dezvoltă rapid în IRA şi de obicei este uşoară şi cu origine multifactorială. Factorii ce contribuie includ deteriorarea eritropoiezei, hemoliză, hemoragie, hemodiluţie şi reducerea timpului de supravieţuire a hematiilor. Prelungirea *timpului de sângerare* şi *leucocitoza* sunt de asemenea obişnuite. Factorii obişnuiţi ce contribuie la diateza hemoragică includ trombocitopenia uşoară, disfuncţia trombocitelor şi/sau anomalii ale factorilor de coagulare (de exemplu disfuncţia factorului VIII), iar leucocitoza reflectă de obicei infecţii, răspuns la stress sau alte boli concomitente. *Infecţia* este complicaţia de temut, apărând la 50-90% din cazuri în IRA şi fiind responsabilă de până la 75% din decese. Este neclar dacă IRA determină un defect în răspunsul imun al gazdei sau dacă incidenţa crescută a infecţiilor reflectă fisuri repetate ale barierelor mucocutanate (de exemplu, canule intravenoase, ventilaţia mecanică, cateterizarea vezicii). *Complicaţiile cardiace* includ aritmii, infarct miocardic şi embolie pulmonară. *Hemoragia gastrointestinală* uşoară (10 la 30%) este de obicei datorată ulcerului gastric de stress sau ulcerului mucoasei intestinului.

IRA prelungită este asociată cu dezvoltarea *sindromului uremic* (vezi capitolul 271).

O diureză viguroasă în timpul *fazei de recuperare* (vezi mai sus) poate conduce la epuizarea volumului intravascular şi recuperarea întârziată a RFG, determinând azotemia prerenală secundară. *Hipernatremia* poate şi ea complica recuperarea dacă pierderea de apă în urina hipotonă nu este înlocuită sau este înlocuită inadecvat prin soluţii saline relativ hipertone. *Hipokalemia, hipomagnezemia, hipofosfatemia* şi *hipocalcemia* apar rar în timpul acestei perioade.

Rx TRATAMENT

Prevenire Deoarece nu există o terapie specifică pentru tratamentul IRA ischemice sau nefrotoxice, prevenirea este de importanţă supremă. Multe cazuri de IRA pot fi prevenite dacă funcţia cardiovasculară şi volumul intravascular sunt protejate la pacienţii cu risc crescut. Într-adevăr, după restabilirea agresivă a volumului intravascular este observată reducerea în mod dramatic a incidenţei IRA după intervenţii chirurgicale majore, arsuri sau holeră. Incidenţa IRA nefrotoxică poate fi redusă prin ajustarea dozelor nefrotoxinelor potenţiale în funcţie de mărimea corpului şi RFG: de exemplu, reducând doza sau frecvenţa administrării medicamentelor la pacienţii cu deteriorare renală preexistentă. Adaptând doza de medicamente în funcţie de nivelurile circulante ale medicamentului apare, de asemenea, limitarea afectării renale la pacienţii ce primesc antibiotice aminoglicozidice şi ciclosporină. Diureticele, inhibitorii ciclooxigenazei, inhibitorii ACE şi alte vasodilatatoare ar trebui să fie folosite cu precauţie la pacienţi suspectaţi de hipovolemie adevărată sau „efectivă“ sau boală renovasculară, ei putând precipita azotemia prerenală sau putând s-o transforme pe aceasta în IRA ischemică. Hipovolemia ar trebui de asemenea să fie evitată la pacienţii ce primesc medicaţii nefrotoxice, deoarece hipoperfuzia renală potenţează nefrotoxicitatea celor mai mulţi dintre aceşti agenţi. Allopurinolul şi diureza alcalină forţată sunt utile la pacienţii cu risc crescut pentru nefropatia urică acută (ex.: chimioterapia antitumorală în hemopatiile maligne) pentru a limita generarea de acid uric şi a preveni precipitarea cristalelor de uraţi în tubii renali. Diureza alcalină forţată poate preveni sau atenua leziunea renală datorată metotrexatului sau rabdomiolizei. N-acetilcisteina limitează leziunile renale induse de acetaminofen dacă se administrează în primele 24 h de la ingestie. Dimercaprolul, agent chelator, poate preveni nefrotoxicitatea cu metale grele. Etanolul inhibă metabolismul etilen glicolului la acid oxalic şi alţi metaboliţi toxici şi este un important element auxiliar al hemodializei în tratamentul de urgenţă al acestei intoxicaţii. Prin inhibarea dehidrogenazei alcoolice, etanolul poate reduce, de asemenea, conversia metanolului în acid formic cu toxicitate crescută.

Terapie specifică Prin definiţie, *azotemia prerenală* este rapid reversibilă după corectarea tulburărilor hemodinamice primare şi *azotemia postrenală* se rezolvă după eliminarea obstrucţiei. Nu există terapie specifică pentru IRA intrinsecă stabilizată datorată ischemiei sau nefrotoxicităţii. Tratamentul acestor stări ar trebui focalizat pe eliminarea anomaliilor hemodinamice sau toxinelor cauzatoare, evitarea leziunilor adiţionale şi prevenirea şi tratarea complicaţiilor. Tratamentul altor cauze ale azotemiei renale intrinseci variază în acord cu boala de bază.

AZOTEMIA PRERENALĂ Compoziţia fluidului perfuzabil în tratamentul azotemiei prerenale datorată hipovolemiei trebuie ajustată în conformitate cu compoziţia fluidului pierdut. Hipovolemia datorată hemoragiei ar trebui să fie corectată cu masă eritrocitară, în timp ce soluţia salină izotonă este de obicei substituentul potrivit pentru pierderea de plasmă (în arsuri, pancreatite). Lichidul pierdut prin urină şi pe cale gastrointestinală variază în compoziţie, dar este de obicei hipoton. În consecinţă, înlocuirea iniţială se face cu soluţie hipotonă (0,45% sare). Ulterior terapia ar trebui să fie bazată pe măsurarea volumului şi conţinutului ionic al fluidelor excretate sau drenate. Potasiul seric şi echilibrul acido-bazic ar trebui să fie monitorizate cu atenţie şi suplimentarea cu potasiu sau bicarbonat să se realizeze adecvat. Insuficienţa cardiacă poate necesita tratament agresiv cu medicamente antiaritmice, agenţi inotropi pozitivi, agenţi ce reduc presarcina şi postsarcina şi/sau ajutor mecanic precum pompa cu balon intraaortic. Monitorizarea hemodinamică invazivă poate fi necesară pentru conducerea terapiei când evaluarea clinică a funcţiilor cardiovasculare şi volumului intravascular pot fi nesigure.

Echilibrarea hidrică poate fi în special dificilă la pacienţii cu IRA şi ciroză cu ascită. În acest context este important

a face distincție între sindromul hepatorenal (capitolul 299) cu prognostic grav și IRA reversibilă datorată hipovolemiei „adevărate“ sau „efective“ prin utilizarea în exces a diureticelor sau infecții (de ex.: peritonită bacteriană spontană). Rolul hipovolemiei în acest context trebuie să fie stabilit de administrarea test a unei încărcări lichidiene. Fluidele trebuie să fie administrate lent și titrat în funcție de presiunea venoasă jugulară și, dacă e necesar, presiunea venoasă centrală și capilară pulmonară, circumferința abdominală și debitul urinar. Pacienții cu componentă prerenală reversibilă au în mod caracteristic o creștere a debitului urinar și o scădere a cretininei serice, în timp ce pacienții cu sindrom hepatorenal nu și chiar pot prezenta creșteri ale lichidului de ascită și edem pulmonar dacă nu sunt monitorizați riguros. Volume mari de lichid de ascită pot fi în general drenate prin paracenteză fără deteriorarea funcției renale dacă este administrată simultan albumină. Într-adevăr, „paracenteza unor volume mari“ poate permite o creștere a RFG, posibilă prin scăderea presiunii intraabdominale și îmbunătățirea fluxului în venele renale. Șuntarea lichidului de ascită din peritoneu într-o venă centrală (șunt peritoneojugular, șunt Le Veen sau Denver) este o abordare alternativă în cazurile refractare. Această manevră poate determina o îmbunătățire tranzitorie a RFG și a excreției de sodiu, probabil deoarece creșterea volumului sanguin central stimulează eliberarea peptidelor natriuretice atriale și inhibă secreția de aldosteron și noradrenalină.

AZOTEMIA RENALĂ INTRINSECĂ ACUTĂ Diferiți agenți terapeutici au fost încercați în IRA *ischemică* și *nefrotoxică*. În timp ce mulți dintre aceștia permit câteva beneficii în modele experimentale ale IRA ischemice sau nefrotoxice, ei au fost ori ineficienți ori prea toxici pentru uzul la oameni.

Insuficiența renală acută datorată *altor boli renale intrinseci,* precum glomerulonefrite acute sau vasculite, poate răspunde la glucocorticoizi, agenți alchilanți și/sau plasmafereză, în funcție de patologia primară. Glucocorticoizii par să grăbească remisiunea în unele cazuri de nefrită interstițială alergică. Controlul agresiv al presiunii arteriale sistemice este de importanță capitală în limitarea leziunilor renale în nefroscleroza din hipertensiunea malignă, toxemia de sarcină și alte boli vasculare. Hipertensiunea și IRA datorate sclerodermiei pot fi deosebit de sensibile la tratament cu inhibitori ai ACE.

AZOTEMIA POSTRENALĂ Tratamentul *azotemiei postrenale* cere o colaborare apropiată între nefrolog, urolog și radiolog. Obstrucția uretrei sau colului vezical poate fi de obicei înlăturată temporar prin instalarea unui cateter vezical transuretral sau suprapubian, manevră ce permite ameliorarea simptomatologiei în timp ce leziunea obstructivă este identificată și tratată. Similar, obstrucția ureterală poate fi tratată inițial prin cateterizare percutarată a bazinetului sau ureterului dilatat; într-adevăr, leziunea obstructivă (calcul, papila „înnămolită“) deseori poate fi rezolvată percutarat sau ocolită prin bypass (exemplu: carcinom) prin inserția unui șunt ureteral. Cei mai mulți pacienți obțin o diureză suficientă în câteva zile după eliberarea obstrucției. Aproximativ 5% dezvoltă sindrom tranzitoriu de pierdere de sare care poate necesita administrare de sare intravenos pentru a menține tensiunea arterială.

Măsuri de susținere După corectarea volemiei trebuie ajustat aportul de apă și sare corespunzător pierderilor. *Hipervolemia* poate fi controlată de obicei prin restricția aportului de sare și apă și utilizarea diureticelor. Într-adevăr, nu există argument pentru administrarea diureticelor în IRA exceptând tratamentul acestor complicații. Doze mari de diuretice de ansă precum furosemid (până la 200-400 mg i.v.) sau bumetanidă (până la 10 mg i.v.) pot fi necesare la pacienții care nu răspund la doze convenționale. Perfuzia intravenoasă continuă cu doze scăzute de dopamină (1 la 5 μg/kg/minut) poate promova excreția de sare și apă prin creșterea fluxului de sânge renal și a RFG și prin inhibarea reabsorbției de sodiu în tubii proximali. Totuși, rolul dopaminei rămâne să fie stabilit deoarece răspunsurile renale sunt variabile în aceste circumstanțe. Ultrafiltrarea sau dializa pot fi folosite

Tabelul 270-4

Tratamentul insuficienței renale acute ischemice și nefrotoxice*

Consecințe	**Terapie**
AFECTARE RENALĂ DE CAUZĂ REVERSIBILĂ	
IRA ischemică	Refacerea hemodinamicii sistemice și a perfuziei renale
IRA nefrotoxică	Eliminarea nefrotoxinelor. Considerarea măsurilor specifice (de ex., diureză alcalină forțată, chelatori: vezi text)
PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR	
Supraîncărcarea volemică intravasculară	Restricție de sare (1-2 g/zi) și apă (de obicei < 1 l/zi) Diuretice (de obicei blocante de ansă ± tiazide) Ultrafiltrare sau dializă
Hiponatremia	Restricția aportului de apă (< 1 l/zi) Evitarea soluțiilor intravenoase hipotone (incluzând soluția de dextroză) / Restricții ale K^+ în dietă (< 40 mmol/zi)
Hiperkalemia	Eliminarea suplimentelor de K^+ și a diureticelor care economisesc potasiul Rășini schimbătoare de ioni care fixează potasiul (ex.: sulfonatul polistirenic de sodiu) Glucoză (50 ml de dextroză 50%) și insulină (10 unități insulină rapidă) Bicarbonat de sodiu (de obicei 50-100 mmol) Gluconat de calciu (10 ml din soluția de 10% în 5 min) Dializă (versus dializat cu K^+ scăzut)
Acidoză metabolică	Restricție de proteine în dietă (de obicei 0,6 g/kg/zi de proteine cu valoare biologică înaltă) Bicarbonat de sodiu (menținerea bicarbonatului seric > 15 mmol/l sau a pH-ului arterial > 7,2) Dializă
Hiperfosfatemia	Restricția aportului de fosfat prin dietă (uzual < 800 mg/zi) Agenți care fixează fosfatul (carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu)
Hipocalcemia	Carbonat de calciu (dacă există simptomatologie sau dacă se administrează bicarbonat de sodiu) Gluconat de calciu (10-20 ml din soluția 10%)
Hipermagnezemia	Oprirea administrării de antiacide care conțin Mg^{2+}
Hiperuricemia	Tratamentul de obicei nu este necesar [dacă < 900 mmol/l (< 15 mg/dl)]
Nutriția	Restricția aportului de proteine (~ 0,6 g/kg/zi) Hidrați de carbon (100 g/zi) Nutriția enterală sau parenterală (dacă recuperarea este prelungită și pacientul are catabolism accentuat)
Indicații pentru dializă	Manifestări clinice (simptome sau semne) ale uremiei Supraîncărcarea volemică intravasculară ireductibilă Hiperkalemia sau acidoza severă rezistente la măsuri conservative ? Dializa profilactică când ureea > 100-150 mg/dl sau creatinina > 8-10 mg/dl
PRESCRIEREA MEDICAȚIEI	
Alegerea agenților	Evitarea altor nefrotoxine, ACE inhibitori, inhibitori de ciclooxigenază și substanțe de radiocontrast, dacă nu sunt indicații absolute și nu există un agent alternativ
Doza de medicament	Adaptarea dozelor și frecvenței administrării în funcție de gradul deteriorării renale.

* Acestea sunt recomandări generale și trebuie ajustate la necesitățile individuale ale pacienților.

pentru reducerea volumului când măsurile conservative eșuează. *Hiponatremia* și *hipoosmolalitatea* sunt de obicei corectate prin restricția aportului de apă. În schimb *hipernatremia* este tratată prin administrarea apei sau soluțiilor saline hipotone intravenos sau a soluțiilor ce conțin glucoză izotonă.

Tratamentul hiperkalemiei este descris în capitolul 49.

Acidoza metabolică nu necesită tratament decât dacă concentrația bicarbonatului seric scade sub 15 mmol/L sau pH-ul arterial sub 7,2. Acidoza mai severă poate fi corectată prin administrare de bicarbonat intravenos sau oral. Inițial, cantitățile de substituție ar trebui să fie bazate pe estimările deficitului de bicarbonat și ajustate în conformitate cu nivelurile serice (capitolul 50). Pacienții ar trebui să fie monitorizați pentru complicații ale administrării bicarbonatului, inclusiv alcaloză metabolică, hipocalcemie, hipokalemie și supraîncărcare de volum. Practic, mulți dintre pacienții care au nevoie de bicarbonat necesită hemodializă de urgență în următoarele zile. *Hiperfosfatemia* poate fi controlată de obicei prin restricția de fosfat din dietă și administrare orală de agenți care reduc absorbția fosfatului din tractul gastrointestinal. Hipocalcemia nu necesită de obicei tratament decât dacă este severă (ca în rabdomioliză sau pancreatită) sau secundară administrării de bicarbonat. Hiperuricemia este de obicei moderată în IRA [< 900 μmol/l (< 15 mg/dl)] și nu necesită intervenție.

Obiectivul *tratamentului nutrițional* în timpul fazei de menținere a IRA este furnizarea de calorii suficiente pentru evitarea catabolismului și cetoacidozei de nealimentare în timp ce se minimalizează producerea de metaboliți azotați. Aceasta este cel mai bine realizată prin restricția aportului proteic la aproximativ 0,6 g/kg corp pe zi de proteine cu valoare biologică mare (adică bogate în aminoacizi esențiali) și prin furnizarea celor mai multe calorii sub formă de carbohidrați (aproximativ 100 g/zi). Conducerea nutriției este mai ușoară la pacienți nonoligurici și după instituirea dializei. Hiperalimentația parenterală viguroasă se presupune că îmbunătățește prognosticul, dar un beneficiu net nu a fost demonstrat.

Anemia poate necesita transfuzie de sânge sau administrarea de eritropoietină dacă este severă sau recuperarea este întârziată. Hemoragia uremică răspunde de obicei la corecția anemiei, desmopresin, estrogeni sau dializă. Antiacidele par să reducă incidența *hemoragiei gastrointestinale* și pot fi mai potente decât blocanții de H_2 în această privință. Este de importanță capitală îngrijirea meticuloasă a canulelor intravenoase, cateterelor și a altor dispozitive invazive. Din nefericire, antibioticele în scop profilactic nu par să reducă incidența infecției la acești pacienți cu risc crescut.

INDICAȚII ȘI MODALITĂȚI DE DIALIZĂ Dializa înlocuiește funcția renală până la regenerarea și repararea funcției renale. Hemodializa și dializa peritoneală par a avea eficacitate egală în tratamentul IRA. Astfel, modalitatea de dializă este aleasă în concordanță cu necesitățile individuale ale pacienților (de ex., dializa peritoneală poate fi preferată dacă pacientul este instabil hemodinamic și hemodializa după intervenții chirurgicale abdominale ce implică peritoneul), în funcție de experiența nefrologului și de facilitățile instituțiilor. Indicațiile absolute pentru dializă includ simptome sau semne ale sindromului uremic și tratamentul hipervolemiei refractare, hiperkalemiei sau acidozei. De asemenea, mulți nefrologi inițiază dializa în mod empiric pentru nivele ale ureei sangvine > 100 mg/dl, chiar în absența uremiei clinice; oricum, această abordare este încă valabilă în studiile clinice de control. Nu se știe clar dacă dializa intensivă prescrisă pentru menținerea ureei și creatininei sangvine sub un anumit nivel este benefică. Aceasta din urmă are o consecință importantă deoarece hemodializa inițială sau intensivă poate exacerba NTA și întârzia refacerea renală prin declanșarea hipotensiunii și hipoperfuziei renale repetate.

Hemodiafiltrarea arteriovenoasă continuă (HAVC) și hemodiafiltrarea venovenoasă continuă (HVVC) sunt tehnici alternative de hemodializă pentru tratamentul IRA. Ele sunt în general rezervate pacienților la care hemodializa intermitentă nu reușește să controleze hipervolemia sau uremia și acelora care nu tolerează hemodializa intermitentă și la care dializa peritoneală nu este posibilă. HAVC necesită acces dublu arterial și venos. Presiunea sangvină proprie pacientului generează un ultrafiltrat plasmatic ce traversează membrana de dializă poroasă, biocompatibilă. O soluție cristaloidă fiziologică este pusă de-a lungul celeilalte părți a membranei pentru a obține un clearence difuzabil. HVVC, din contră, necesită doar un cateter venos cu dublu lumen precum și o pompă sangvină care generează presiunea ultrafiltratului ce străbate membrana de dializă. Aceste tehnici noi nu au fost comparate cu hemodializa intermitentă convențională în studiile prospective adecvat controlate. Asemenea evaluări sunt necesare deoarece tehnicile de hemodializă continuă necesită imobilizare la pat, anticoagulare sistemică, canulare arterială (în HAVC) și prelungirea expunerii sângelui la membranele de dializă sintetice, deși relativ biocompatibile.

REZULTATE ȘI PROGNOSTIC PE TERMEN LUNG

Rata mortalității prin IRA, aproximativ 50%, s-a schimbat puțin de-a lungul a 30 de ani. Totuși, ar trebui subliniat că pacienții decedează în mod frecvent datorită sechelelor bolii primare care induce IRA și nu datorită IRA ca atare. Într-adevăr, rinichiul este unul din cele câteva organe a căror funcție poate fi înlocuită artificial (prin dializă) pentru o lungă perioadă de timp. În acord cu această interpretare, rata mortalității variază în funcție de cauză: ~15% la pacientele din obstetrică, ~30% la IRA datorată toxinelor și ~ 60% secundare traumelor sau chirurgiei majore. Oliguria (< 400 ml/zi) la prezentare și o creștere a creatininei serice mai mare de 3 mg/dl sunt asociate cu un prognostic rezervat și probabil reflectă extinderea afectării parenchimului renal și severitatea bolii de bază. Rata mortalității este mai mare la pacienții vârstnici debilitați și la cei cu multiple insuficiențe de organ. Cei mai mulți pacienți la care survine un episod al IRA recuperează suficient din funcția renală pentru a trăi o viață normală. Totuși, jumătate au deteriorări subclinice ale funcției renale și au cicatrice reziduală la biopsia renală. Aproximativ 5% nu recuperează niciodată funcția și necesită terapie cu dializă pe termen lung sau transplant. În plus, 5% au un declin progresiv în funcția renală după o fază inițială de recuperare, probabil datorită hiperfiltrării și sclerozei ulterioare a glomerulilor renali (vezi capitolul 273).

BIBLIOGRAFIE

BRADY HR et al: Acute renal failure, in *The Kidney*, 5th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1200-1252

BRENNER BM, LAZARUS JM (eds): *Acute Renal Failure*, 3d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993

LIEBERTHAL W, LEVINSKY NG: Acute clinical renal failure, in *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven Press, 1992, p 3181

WEINBERG J: Pathogenetic mechanisms of ischemic acute renal failure, in *The Principles and Practice of Nephrology*, 2d ed, HR Jacobsen, et al (eds). Philadelphia, BC Decker, 1991, p 544

OLSEN S, SOLEZ K: Acute tubular necrosis and toxic renal injury, in *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, 2d ed, CC Tisher, BM Brenner (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 769-809

271 *J. Michael Lazarus, Barry M. Brenner*

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

În contrast cu capacitatea rinichiului de a-și recâștiga funcția în urma leziunilor renale acute (vezi capitolul 270), leziunea renală susținută este deseori ireversibilă, conducând la distrucție progresivă a masei nefronilor. Reducerea masei renale cauzează hipertrofia structurală și funcțională a nefronilor rămași. Această hipertrofie „compensatoare“ este adaptată hiperfiltrării mediate de creșterea presiunii și debitului în capilarele glomerulare. În cele din urmă, aceste adaptări se dovedesc a fi defectuoase, predispunând la scleroza populației glomerulare reziduale.

Glomerulonefritele, în câteva din formele lor, au fost cea mai frecventă cauză inițiatoare a insuficienței renale cronice (IRC) în trecut. Posibil din cauza unui tratament mai agresiv al glomerulonefritelor, diabetul zaharat și hipertensiunea sunt acum cauzele care conduc la insuficiența renală cronică (vezi figura 271-1). Indiferent de cauză, impactul final al reducerii severe a masei nefronilor constă într-o alterare a funcției fiecărui organ și sistem din corp. *Uremie* este termenul general utilizat pentru sindromul clinic care rezultă din pierderea marcată a funcției renale. Deși cauzele sindromului rămân necunoscute, termenul *uremie* a fost adoptat original datorită prezumției că anomaliile rezultă din retenția ureei și a altor produși finali ai metabolismului normal excretați prin urină, în sânge. Dar termenul uremie reprezintă mai mult decât insuficiența renală excretorie izolată. Un grup de funcții metabolice și endocrine normal deservite de rinichi sunt de asemenea deteriorate și evoluția inexorabilă spre insuficiența renală este deseori acompaniată de anemie, malnutriție, degradarea metabolismului carbohidraților, grăsimilor și proteinelor și de utilizarea deficitară a energiei. Prin urmare, *uremia* se referă în general la constelația de semne și simptome asociate cu IRC, neținând seama de cauză.

Prezentarea și severitatea semnelor și simptomelor uremiei variază de la pacient la pacient depinzând, cel puțin în parte, de importanța reducerii masei renale funcționale și rapiditatea cu care masa renală este pierdută. Precum am discutat în capitolul 269, în stadiile relativ primare ale IRC (de exemplu, când rata filtrării glomerulare totale este redusă la niveluri între 35 și 50% din normal), funcția renală globală este suficientă pentru a menține pacientul fără simptome, deși rezerva renală este diminuată. În acest stadiu, biosinteza, excreția și alte funcții reglatorii ale rinichiului sunt în general bine menținute.

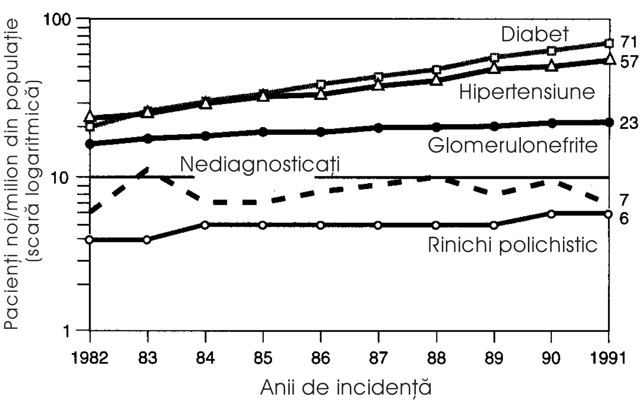


FIGURA 271-1 Rata incidenței bolii renale terminale tratate per milion din populație, pentru grupuri de boală primară selectate în perioada 1982-1991. Rata este neajustată. O scară redusă la jumătate este utilizată pentru observarea ratelor mai mici. Ratele nu includ pacienții de pe teritoriile Puerto Rico sau U.S. Doar pacienții sub îngrijire medicală. (*From United States Renal Data System, 1995, Annual Data Report, U.S. Department of Health and Human Service, Health Care Financing Administration*).

Nivelurile de uree sangvină și creatinină serică pot fi în limite normale sau doar ușor crescute și, prin urmare, servesc în cazul cel mai bun la aprecierea grosieră a nivelului de funcționare (capitolul 269). Într-un stadiu puțin mai tardiv în cursul IRC (RFG de aproximativ 20-35% din normal) apare *azotemia*, iar manifestările inițiale ale insuficienței renale se pot observa de obicei. Deși pacienții sunt relativ asimptomatici în acest stadiu, rezerva renală este diminuată, astfel încât un stress brusc, precum o infecție intercurentă, o obstrucție de tract urinar, o deshidratare sau administrarea de medicamente nefrotoxice poate compromite funcția renală și mai mult, deseori conducând la simptome și semne de uremie evidentă. În cazul pierderii unui număr mai mare de nefroni (RFG sub 20% din normal), pacientul dezvoltă *insuficiență renală evidentă*. Uremia poate fi observată ca stadiu final în acest proces inexorabil, când majoritatea manifestărilor nefavorabile ale IRC devin evidente clinic și biochimic.

FIZIOPATOLOGIA ȘI BIOCHIMIA UREMIEI

Constatarea faptului că serul pacienților cu uremie exercită efecte toxice în diferite sisteme de testare biologică a motivat o cercetare atentă care să identifice toxinele responsabile. Cele mai probabile candidate ca toxine în uremie sunt produșii secundari ai metabolismului proteinelor și aminoacizilor. Spre deosebire de grăsimi și carbohidrați care sunt în final metabolizați la dioxid de carbon și apă, substanțe care sunt ușor excretate chiar la subiecți uremici prin plămâni și piele, produșii metabolismului proteinelor și aminoacizilor depind în mare măsură de rinichi pentru excreție. Un număr vast de asemenea produși au fost identificați (tabelul 271-1). Totuși, rolul acestor diferite substanțe în patogeneza sindromului uremic este neclar. Simptomele uremiei sunt grosier și inconsistent corelabile cu concentrațiile ureei în sânge. Cu toate acestea, deși probabil că nu e o cauză principală a toxicității uremice evidente, ureea poate fi responsabilă de câteva dintre anormalitățile clinice, inclusiv anorexie, astenie, vomă și cefalee. Pe de altă parte, niveluri crescute ale *acidului guanidinosuccinic* în plasmă, prin interferarea cu activarea factorului III plachetar de către adenozindifosfat (ADP), contribuie la deteriorarea funcției plachetare în IRC. *Creatinina* poate cauza efecte adverse după convertirea în metaboliți ca sarcozină și metilguanidină. Compușii azotați cu o greutate moleculară de 500 până la 12.000 daltoni (așa numitele molecule mijlocii) sunt de asemenea reținuți în IRC și în mod similar se crede că au rol în morbiditate și mortalitate la subiecții uremici. Descreșterea excreției renale nu este unicul motiv pentru care asemenea molecule de mărime mijlocie împreună cu variate citokine și factori de creștere se acumulează în plasma uremică. Rinichii catabolizează obișnuit un număr de proteine plasmatice și polipeptide circulante; odată cu reducerea masei renale, această capacitate poate fi deteriorată puternic. Mai mult, nivelurile plasmatice ale multor hormoni polipeptidici (incluzând hormonul paratiriodian – PTH, insulina, glucagonul, hormonul luteinizant și prolactina) cresc în insuficiența renală deseori marcat din cauza deteriorării catabolismului renal, dar și din cauza creșterii secreției. Dintre acestea, PTH-ul în exces poate fi o „toxină“ uremică importantă datorită efectelor sale adverse de creștere a nivelurilor de calciu citosolic celular în câteva țesuturi și organe. Consecința nivelurilor circulante înalte ale PTH și ale altor hormoni în insuficiența renală cronică sunt abordate mai jos.

EFECTELE UREMIEI ASUPRA FUNCȚIILOR CELULARE Alterările în compoziția fluidelor intracelulare și extracelulare din IRC se crede că sunt consecința, cel puțin în parte, transportului ionic deficitar prin membranele celulare în general, toxinele uremice reținute mediind, probabil, aceste

Tabelul 271-1

„Toxine " uremice

Produși rezultați din metabolismul proteinelor și aminoacizilor
- Urea – 80% din total (azotul excretat)
- Compuși guanidino
  - Guanidina
  - Metilguanidină
  - Dimetilguanidină
  - Creatinină
  - Creatină
  - Acid guanidinosuccinic
- Urați și hipurați
- Produși finali ai metabolismului acizilor nucleici
- Produși finali ai metabolismului aminelor alifatice
- Produși finali ai metabolismului aminoacizilor aromatici
  - Triptofan
  - Tirozină
  - Fenilalanină
- Alte substanțe azotate
  - Poliamide
  - Mioinozitol
  - Fenoli
  - Benzoați
  - Indoli

Produși finali avansați de glicozilare
Inhibitori ai legăturii proteinelor-ligand
Glucoronoconjugați și agliconi
Inhibitori ai acțiunii somatomedinei și insulinei

alterări în transportul transmembranar al ionilor. Integritatea volumului și compoziției celulei depinde în mare măsură de transportul extern activ al Na^+ din interiorul celulei la exterior, rezultând un fluid intracelular final relativ sărac în Na^+ și bogat în K^+, pe câtă vreme reversul este adevărat pentru lichidul extracelular. Transportul activ de Na^+ este costisitor din punct de vedere metabolic, justificând fracția majoră a utilizării energiei bazale și consumului de oxigen. Consecințele acestui eflux de Na^+ din celule includ (1) generarea diferenței de potențial electric de repaus prin membrana celulară (cu acest voltaj transcelular orientat astfel încât interiorul celulei este electronegativ față de exteriorul celulei) și (2) un mecanism pentru creșterea influxului de K^+ în celule. La animale, inhibiția parțială a acestui mecanism activ de eflux pentru Na^+ prin membrana celulară conduce la alterări în compoziția corpului și a funcțiilor celulare asemănătoare acelora observate în eritrocitele, leucocitele, mușchii striați și alte țesuturi ale subiecților uremici. Acestea includ și creșterea, respectiv descreșterea concentrației intracelulare de Na^+ și K^+ și reducerea magnitudinii voltajului transmembranar. În plus față de aceste anomalii ale fluxului de Na^+ și Ka^+, inhibiția fluxului de Ca^{2+} a fost de asemenea demonstrată la pacienții uremici. Aceste alterări sunt în mare parte anulate printr-o hemodializă eficientă și, cel puțin pentru eritrocite, sunt reproduse când celulele de la subiecții normali sunt incubate în ser uremic. Dacă „toxinele" uremice care justifică aceste deranjamente în funcția celulară reprezintă produși de metabolism reținuți anormal și care nu pot fi excretați sau substanțe normal prezente, în cantități crescute ca răspuns la masa renală redusă, rămâne necunoscut. Hormonii paratiroidian și natriuretic, exemple ale acestei categorii de substanțe, sunt discutați în acest context în capitolul 269.

EFECTELE UREMIEI ASUPRA COMPOZIȚIEI ÎNTREGULUI ORGANISM Care este impactul acestor tulburări ale transportului activ transcelular al ionilor în organism? Din considerente fiziopatologice deja discutate, IRC conduce probabil la concentrații intracelulare de Na^+ anormal de ridicate și astfel induce hiperhidratarea osmotică a celulelor, pe câtă vreme aceleași celule sunt relativ deficitare în K^+. Prin dezvoltarea asteniei, anorexiei, greței, vărsăturilor și diareei, pacienții cu IRC pot în final dezvolta malnutriție protein-calorică și balanță negativă a azotului, deseori cu pierderi profunde ale masei corporale proteice și a depozitelor adipoase. Datorită tendinței concomitente la retenție de apă și sare, aceste pierderi evoluează deseori neobservate până în stadiul final al IRC. Ținând seama că o mare parte a acumulării de apă în tot corpul în uremie este rezultatul expansiunii volumului intracelular, apare de asemenea expansiunea volumului extracelular. După inițierea hemodializei intermitente sau la transplantul renal există deseori o pierdere imediată a greutății corporale datorată în principal corectării hiperhidratării. După un transplant reușit, diureza inițială este urmată de o perioadă de creștere în greutate, datorită restaurării masei corporale proteice și depozitelor adipoase la nivelurile dinaintea îmbolnăvirii. Pentru pacienții cu dializă cronică, răspunsul anabolic este mai puțin dramatic chiar când terapia este considerată ca fiind optimă, implicând în principal reacumularea depozitelor adipoase. Incapacitatea de a reface masa corporală proteică normală prin dializă cronică poate reflecta o scădere a aportului de calorii și proteine care, la pacienții dializați adecvat, ar trebui menținut la niveluri de 150 kj/kg (35 kcal/kg) și respectiv 1,2 la 1,4 g/kg pe zi.

Deficitele concentrației de K^+ intracelular din IRC pot rezulta din aportul inadecvat (dietă săracă sau restricție de K^+ prea viguroasă impusă de către medic), pierderi excesive (vărsături, diaree, diuretice), reducerea ATP-azei Na^+ și K^+ dependente sau o combinație a acestora. În plus, promovarea pierderilor de K^+ în urină (care pot fi substanțiale dacă volumul urinar rămâne relativ normal la pacienții uremici), nivelurile înalte de aldosteron plasmatic deseori întâlnit în IRC pot crește și ele secreția netă de K^+ în colon, în felul acesta contribuind la pierderile de K^+ în scaun sau fluidele diareice. În ciuda deficitelor de K^+ intracelular, K^+ seric este de obicei normal sau crescut în IRC, mai ales datorită acidozei metabolice care induce un eflux al K^+ din celule. Pacienții uremici sunt de asemenea relativ rezistenți la acțiunea insulinei (vezi mai jos) care normal mărește captarea K^+ de către mușchii scheletici (vezi și capitolul 49).

EFECTELE UREMIEI ASUPRA METABOLISMULUI **Hipotermia** La animale, injectarea urinei, ureei sau a altui metabolit toxic de retenție poate induce hipotermie, iar producția bazală de căldură diminuează curând după nefrectomie. Dacă transportul activ de Na^+ prin membrana celulară justifică o proporție majoră a producției de energie bazală, relația inversă dintre temperatura corpului și gradul de azotemie este datorat, probabil în parte, inhibiției pompei de sodiu de către câteva toxine de retenție. Dializa readuce de obicei temperatura corporală la normal.

Metabolismul carbohidraților Capacitatea de metabolizare a glucozei este deteriorată la cei mai mulți pacienți cu IRC, după cum se dovedește printr-o încetinire a vitezei cu care glucoza sanguină scade la normal după încărcarea cu glucoză. Nivelurile de zahăr din sânge după înfometare sunt de obicei normale sau numai vag ridicate. Hiperglicemia severă și/sau cetoza sunt neobișnuite și, prin urmare, intoleranța la glucoză din IRC nu necesită de obicei terapie specifică (de aici termenul de *pseudodiabet azotemic*). Deoarece insulina depinde în mare măsură de rinichi pentru eliminarea sa din plasmă și degradare, nivelurile insulinei circulante în plasmă sunt crescute neînsemnat sau moderat la cei mai mulți subiecți uremici în post și nivelurile în exces sunt de obicei demonstrabile după o încărcare cu glucoză. Răspunsul la insulina administrată intravenos la pacienții cu IRC este de asemenea deteriorat și rata utilizării glucozei în țesuturile periferice este diminuată. Intoleranța la glucoză din uremie rezultă probabil din această rezistență periferică la acțiunea insulinei. Alți factori care contribuie posibil la intoleranța la glucoză includ deficitul intracelular de potasiu, acidoza metabolică, niveluri crescute de glucagon, catecolamine, hormon de creștere și prolactină, la fel de bine ca și nenumărații metaboliți toxici potențiali de retenție din IRC. La diabeticii insulino-dependenți adevărați necesarul de insulină scade paralel cu azotemia progresivă,

fenomen datorat atât reducerii aportului și catabolismului insulinei de către rinichi, cât și scăderii aportului de calorii.

Metabolismul nitraților și lipidelor Alterarea metabolismului la pacienții uremici conduce la anomalii ale profilului aminoacizilor. Pe lângă hipercatabolismul observat în uremie este redusă capacitatea de eliminare a produșilor finali azotați rezultați din catabolismul proteinelor, astfel că IRC poate fi considerată ca o stare de netoleranță proteică. Așa cum am discutat mai sus, retenția de produși finali ai metabolismului azotaților este o cauză dominantă a disfuncției de organ, conducând la semne și simptome de toxicitate uremică.

Hipertrigliceridemia, scăderea HDL-colesterolului și creșterea nivelurilor plasmatice ale antigenului lipoproteinei a [Lp(a)] sunt frecvente în uremie, pe câtă vreme nivelurile de colesterol în plasmă sunt de obicei normale. Nu se știe dacă uremia accelerează producția de trigliceride din ficat și intestin. Creșterea lipogenezei prin insulină poate contribui la creșterea sintezei de trigliceride. În plus, rata epurării trigliceridelor din circulație, care depinde în mare parte de enzima *lipoproteinlipază*, este diminuată, un efect necorectat apreciabil prin hemodializă. Incidența crescută a aterosclerozei premature la pacienții în dializă cronică (vezi mai jos „Anomalii cardiovasculare și pulmonare“) poate fi legată în parte de aceste perturbări ale metabolismului lipidic.

Perturbări clinice în uremie Insuficiența renală cronică este asociată cu o constelație de semne și simptome cu sau fără reducerea debitului urinar, dar totdeauna cu creșterea concentrațiilor serice ale ureei și creatininei. Precum am subliniat în capitolul 269, creșterea ureei și creatininei serice apare târziu în cursul insuficienței renale. Diferențierea între insuficiența renală acută și cronică poate fi dificilă. Caracteristica obișnuită a insuficienței renale cronice este reducerea dimensiunilor rinichiului la ecografie, radiografie abdominală pe gol sau urografie. În absența rinichilor mici, biopsia renală poate fi necesară pentru diagnostic.

După cum s-a menționat, IRC conduce la tulburări în funcționarea fiecărui aparat și sistem. Prin utilizarea dializei cronice, incidența și severitatea acestor tulburări se modifică, astfel încât acolo unde medicina modernă este practicată, manifestările evidente și floride ale uremiei au fost probabil abolite. Din nefericire, totuși, chiar terapia prin dializă optimă nu este un panaceu deoarece, precum am indicat în tabelul 271-2, câteva tulburări rezultate din deteriorarea funcției renale răspund insuficient, în timp ce altele progresează în ciuda tratamentului prin dializă. Mai mult, ca și alte modalități terapeutice complexe, dializa poate determina anumite tulburări inexistente la inițierea terapiei; aceste anormalități ar trebui să fie interpretate ca fiind complicații ale dializei.

ALTERĂRI HIDRO-ELECTROLITICE ȘI ACIDO-BAZICE (vezi și capitolele 49 și 50) **Homeostazia sodiului și a volemiei** La cei mai mulți pacienți cu IRC stabilă conținutul de Na^+ și apă în tot corpul este ușor crescut, deși expansionarea volumului lichidului extracelular (LEC) poate să nu fie evidentă. La ingestia de cantități excesive de sare și apă, totuși, controlul exceselor de volum devine o chestiune importantă. În general, ingestia excesivă de sare contribuie la sau agravează insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea, ascita și edemele. Pe de altă parte, hiponatremia și creșterea în greutate sunt consecințe ale ingestiei excesive de apă, anomalii care la cei mai mulți pacienți sunt relativ ușoare sau asimptomatice. La cei mai mulți pacienți, aportul zilnic de lichide egal cu volumul urinar zilnic plus aproximativ 500 ml menține, de obicei, concentrația de Na^+ în ser la niveluri normale. La pacienții cu hemodializă a fost demonstrată frecvent existența unei hiponatremii ușoare. Hipernatremia este relativ rară în IRC. La pacienții edematoși cu IRC nedializați diureticele și restricția modestă a aportului de sare și apă sunt principii esențiale de terapie. La pacienții cu încărcare lichidiană dializați tratamentul ar trebui să includă ultrafiltrarea și restricția aportului de sare și apă între dialize. Pacienții cu IRC au mecanismul renal pentru conservarea Na^+ și apei deteriorat (vezi capitolul 269). Când există o cauză *extrarenală* pentru pierderea crescută de lichide (de exemplu vărsături, diaree, febră) acești pacienți sunt predispuși să dezvolte depleție volumică, cu uscăciunea gurii și a altor mucoase, amețeală, sincopă, tahicardie, scăderea

Tabelul 271-2

Anomalii clinice în uremie*

Tulburări ale fluidelor și electroliților	**Tulburări neuromusculare**	**Tulburări dermatologice**
Expansiunea și contractarea volemică (I)	Oboseală (I)†	Paloare (I)†
Hipernatremia și hiponatremia (I)	Tulburări de somn (P)	Hiperpigmentare (I, P sau D)
Hiperkalemia și hipokalemia (I)	Cefalee (I sau P)	Prurit (P)
Acidoza metabolică (I)	Deteriorări psihice (I)†	Echimoze (I)
Hiperfosfatemia (I)	Letargie (I)†	Hipotermie uremică (1)
Hipocalcemia (I)	Asterixis (I)	**Tulburări gastrointestinale**
Tulburări metabolice endocrine	Iritabilitate musculară (I)	Anorexia (I)
Hiperparatiroidism secundar (I sau P)	Neuropatie periferică (I sau P)	Greață și vărsătură (I)
Osteomalacia indusă de aluminiu (D)	Sindromul picioarelor neliniștite (I sau P)	Halenă uremică (I)
Osteomalacia cu deficit de vitamina D (I)	Paralizie (I sau P)	Gastroenterită (I)
Intoleranță la carbohidrați (I)	Mioclonii (I)	Ulcer peptic (I sau P)
Hiperuricemie (I sau P)	Crize epileptice (I sau P)	Hemoragie gastrointestinală (I, P sau D)
Hipertrigliceridemie (P)	Comă (I)	Hepatite (D)
Creșterea nivelului Lp(a) (P)	Crampe musculare (D)	Ascită idiopatică (D)
Scăderea nivelului lipoproteinei cu densitate crescută (P)	Sindrom de dezechilibru prin dializă (D)	Peritonită (D)
Malnutriție protein-calorică (I sau P)	Demență prin dializă (D)	**Tulburări hematologice și imunologice**
Diminuarea creșterii și a dezvoltării (P)	Miopatie (P sau D)	Anemie normocromă normocitară (I)†
Infertilitatea și disfuncția sexuală (P)	**Tulburări cardiovasculare și pulmonare**	Anemie microcitară (indusă de aluminiu) (D)
Amenoreea (P)	Hipertensiune arterială (I sau P)	Limfocitopenia (P)
Hipotermie (I)	Insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar (I)	Diateză hemoragică (I sau D)
Amiloidoza β_2 microglobulinică indusă de dializă	Pericardite (I)	Creșterea susceptibilității la infecții (I sau P)
	Cardiomiopatie (I sau P)	Splenomegalie și hipersplenism (P)
	Plămân uremic (I)	Leucopenie (D)
	Ateroscleroză accelerată (P sau D)	Hipocomplementemia (D)
	Hipotensiune și aritmii (D)	

* Virtual, toate anomaliile din acest tabel sunt complet reversibile în timp printr-un transplant renal reușit. Răspunsul acestor perturbări la terapia prin hemodializă sau dializă peritoneală este mult mai variabil. (I) denotă o anomalie care de obicei se îmbunătățește cu un program optim al terapiei cu dializă și al tratamentului asociat; (P) denotă o anormalitate care tinde să persiste sau chiar să progreseze, în ciuda unui program optim; (D) denotă o anomalie care se dezvoltă doar după inițierea terapiei prin dializă.

† Ameliorări prin dializă și terapie cu eritropoietină.

umplerii venelor jugulare, hipotensiune ortostatică și eventual colaps vascular. Depleția lichidului extracelular determină în mod caracteristic deteriorarea funcției renale reziduale și, la pacienți anterior asimptomatici cu IRC moderată, semne și simptome evidente ale uremiei. Rehidratarea prudentă restabilește volumele extracelulare și intravasculare la normal și deseori, dar nu întotdeauna, readuce funcția renală la niveluri stabile.

Homeostazia potasiului Perturbările echilibrului K^+ (vezi capitolul 49) sunt ocazional determinate prin analize de laborator la pacienții cu IRC, dar sunt responsabile de simptomele clinice doar dacă RFG este sub 10 ml/min sau dacă se realizează un aport de K^+ endogen (hemoliză, traumă, infecție) sau exogen (sânge conservat, medicamente conținând K^+). În ciuda progresiunii insuficienței renale, cei mai mulți pacienți mențin potasemia normală până în stadii finale ale uremiei. Această capacitate de a menține echilibrul K^+ în evoluția insuficienței renale este datorată adaptărilor tubilor renali distali și colonului, locuri unde aldosteronul și alți factori servesc la creșterea secreției de K^+.

Hiperkalemia În mod nesurprinzător, oliguria și deteriorarea mecanismelor adaptative pot conduce la hiperkalemie și la efectele ei îngrijorătoare pentru funcția cardiacă. Medicamentele antikaliuretice ca spironolactona, triamterenul, amiloridul, trimetoprimul și pentamidina ar trebui să fie folosite cu precauții extreme în insuficiența renală cronică. De asemenea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și ß-blocanții pot determina sau crește hiperkalemia. La pacienții cu transplant renal ciclosporina este altă cauză obișnuită pentru creșterea potasiului seric. Hiperkalemia în IRC poate fi indusă de asemenea de scăderea bruscă a pH-ului sângelui arterial deoarece acidoza este asociată cu efluxul de K^+ din lichidul intracelular în lichidul extracelular.

Rx TRATAMENT

Corecția hiperkalemiei induse de acidoză cu bicarbonat de sodiu este tratamentul de elecție. Acest tratament este foarte frecvent combinat cu utilizarea diureticelor care determină nu numai creșterea pierderii de K^+, ci și, compensator, creșterea încărcării cu Na^+. Insulina și glucoza administrate intravenos ca și administrarea de fludrocortizon și albuterol sub formă nebulizată sunt folositoare în scăderea rapidă a potasiului seric, în timp ce rășina schimbătoare de ioni (sulfonat polistiren de sodiu = Kayexalate) este folosită în controlul pe termen lung al hiperkalemiei. Administrarea orală a acestor agenți poate fi acompaniată de administrarea de purgative cum ar fi sorbitolul, care înlesnesc îndepărtarea rășinilor. Oricum, sorbitolul nu va putea fi utilizat împreună cu administrarea rectală a sulfonat polistirenului de sodiu din cauza disecției și perforației intestinale. Când hiperkalemia persistă în absența aportului excesiv de K^+, oliguriei, sau acidozei acute, posibilitatea de *hipoaldosteronism hiporeninemic* ar trebui să fie luată în considerare. Pacienții cu acest sindrom au deseori diabet zaharat și tipul 4 de acidoză tubulară renală (vezi capitolul 49).

Hipokalemia Hipokalemia datorată diminuării capacității rinichilor de a conserva K^+ este neobișnuită în cele mai multe forme ale IRC. Când hipokalemia apare la acești pacienți, dieta săracă în K^+, de obicei în asociere cu terapia diuretică excesivă sau pierderi gastrointestinale, este probabil cauza subiacentă. Când hipokalemia apare ca rezultat al pierderii primare de K^+ în urină, ea poate reprezenta un defect solitar renal al reabsorbției sau, mai obișnuit, poate fi asociată cu alte anomalii de transport ale solviților ca în sindromul Fanconi, acidoză tubulară renală sau alte forme de boli tubulointerstițiale ereditare sau dobândite. Consecințele clinice și atitudinea în hipokalemie și hiperkalemie sunt discutate în capitolul 49.

Acidoza metabolică Odată cu progresia insuficienței renale, excreția zilnică totală de acid și producția sistemelor-tampon scad sub nivelurile necesare pentru menținerea echilibrului extern al ionilor de hidrogen. Acidoza metabolică este rezultatul inevitabil și mecanismele implicate sunt analizate în capitolul 50. La cei mai mulți pacienți cu insuficiență renală stabilă administrarea de 20 până la 30 mmol/zi bicarbonat de sodiu sau citrat de sodiu corectează acidoza. Ca răspuns la o încărcare acidă bruscă (dintr-o sursă endogenă sau exogenă) pacienții cu IRC sunt susceptibili totuși la acidoză și necesită cantități substanțiale de baze pentru corecție. Administrarea sodiului ar trebui să fie dusă la bun sfârșit cu atenție crescută la menținerea echilibrului volemic și la nevoia potențială de agenți diuretici. De asemenea, citratul determină creșterea absorbției de aluminiu la nivelul intestinului gros și antiacizii ce conțin citrat ar trebui evitați dacă se administrează și medicamente ce conțin aluminiu.

ANOMALII ALE OSULUI, FOSFATULUI ȘI CALCIULUI (figura 271-2) *Osteodistrofia renală și afectarea osoasă metabolică* includ un număr de anomalii scheletice, inclusiv osteomalacia, osteita fibroasă chistică, osteoscleroza și, la copii în special, diminuarea creșterii osoase. Mulți experți includ, de asemenea, boala osoasă adinamică sau aplastică, osteomalacia indusă de aluminiu și boala osoasă amiloidică în relație cu dializa, toate fiind consecințe ale dializei pe termen lung. Boala osului adinamic sau aplastic este o condiție descrisă recent care este detectată primar la biopsia osoasă ce relevă o reducere a osteoidului precum și fibroză. Osteomalacia indusă de aluminiu implică, de asemenea, turnover osos scăzut, dar este legată de depozitarea aluminiului la nivelul osteoidului frontal. Acumularea de β_2 – microglobulină amiloid conduce la amiloidoză legată de dializă (ARD) care constă în sindrom de tunel carpian, tenosinovita mâinii, artropatia umărului, chisturi osoase, spondiloartropatia cervicală și pseudotumori cervicale.

Deși simptomele clinice ale bolii osoase sunt prezente la mai puțin de 10% din pacienții cu IRC avansată care nu au fost supuși dializei, anomaliile radiologice și histologice sunt observate la 35 și respectiv 90%. La pacienții tratați prin dializă de câțiva ani bolile osoase sunt o cauză majoră a morbidității. Hiperparatiroidismul secundar și osteita fibroasă chistică sunt mai frecvente la copii decât la adulți și în special la pacienții cu insuficiență renală lent progresivă. Pe examinarea radiologică la pacienții nedializați pot fi identificate trei tipuri de leziuni: (1) modificări analoage celor din rahitismul nutrițional și anume lărgirea marginilor de creștere ale oaselor (așa-numitul rahitism renal), (2) modificările renale ale hiperparatiroidismului secundar (osteită fibroasă chistică) caracterizate prin resorbție osoasă osteoclastică și eroziuni subperiostale, în special ale falangelor, oaselor lungi și capetelor distale ale claviculelor și (3) osteoscleroza, deseori cel mai bine evidențiată prin creșterea densității osoase în marginile superioare și inferioare ale vertebrelor. La pacienții aflați în tratament cu dializă, osteomalacia indusă de aluminiu și boala osului adinamic nu sunt în general detectate pe filme radiologice și sunt diagnosticate în principal prin biopsie osoasă. Amiloidoza legată de dializă (ARD) apare numai după mulți ani de dializă în special la pacienții vârstnici și se caracterizează, radiografic, prin chisturi osoase carpiene și la nivelul colului femural. Masele tumorale amiloidice pot fi cel mai bine apreciate prin examinare cu ultrasunete sau tomografie computerizată.

Pacienții cu osteită fibroasă chistică, osteomalacie indusă de deficitul vitaminei D și de aluminiu și amiloidoză legată de dializă (ARD) sunt predispuși la fracturi spontane care se vindecă greu. Coastele sunt cel mai frecvent implicate în cazul osteitei fibroase chistice. Colul femural este locul frecvent pentru osteomalacia indusă de aluminiu și ARD și este de asemenea predispus la fracturi patologice. Durerea osoasă, chiar și în absența fracturilor, este frecventă în cazul tuturor tulburărilor menționate mai sus. În osteita fibroasă chistică

coexistă frecvent o miopatie proximală, ceea ce duce la dezvoltarea anomaliilor de mers și deteriorarea locomoției. Miopatie similară poate apărea în artropatia amiloidă datorată bolii. În IRC există o tendință la calcifieri extraosoase sau metastatice când producția de fosfat de calciu este foarte crescută (> 70). Vasele sangvine de mărime medie, țesuturile subcutanate articulare și periarticulare, miocardul, ochii și plămânii sunt sedii frecvente ale calcificărilor metastatice.

℞ TRATAMENT

Hiperparatiroidismul secundar este tratat cel mai bine prin reducerea concentrației serice de fosfat în cursul utilizării unei diete cu restricție de fosfat, tot așa de bine ca și utilizarea agenților orali ce leagă fosfatul. Carbonatul de calciu și acetatul de calciu sunt agenții preferați ce leagă fosfatul, dar în anumite circumstanțe este necesară o combinare a hidroxidului de aluminiu și carbonatului de calciu. Nivelurile de aluminiu ar trebui monitorizate și antiacizii ce conțin citrat, care cresc absorbția aluminiului, ar trebui evitați. Calciul dializat, carbonatul de calciu, acetatul de calciu, hidroxidul de aluminiu și calcitriolul trebuie să fie echilibrate corespunzător pentru a menține concentrația serică a fosforului la aproximativ 1,4 mmol/l (4,5 mg/dl) și calciu seric la aproximativ 2,5 mmol/l (10 mg/dl) în tentativa de suprimare a hipertrofiei paratiroidiene, astfel evitând sau determinând reversia osteitei fibroase chistice, osteomalaciei și miopatiei. Mai ales este important de menținut producția de calciu-fosfor în limite normale pentru evitarea calcificărilor metastatice.

Tulburările descrise recent în boala osoasă adinamică sunt considerate a fi secundare tratamentului excesiv al hiperparatiroidismul secundar. De aceea reducerea nivelurilor PTH la mai puțin de 120 pg/ml la pacienții uremici nu este dorită. Incidența osteomalaciei indusă de aluminiu a fost mult redusă prin identificarea aluminiului ca principal vinovat. Terapia pentru această afecțiune constă în evitarea continuă a aluminiului cu posibilitatea utilizării agenților chelatori ca deferoxamina împreună cu dializa cu flux crescut. În prezent nu există o terapie corespunzătoare pentru ARD; terapia fizică locală, injecțiile cu corticoizi și agenții antiinflamatori nonsteroidieni constituie opțiunile curente.

Alți solviți Retenția de acid uric este o trăsătură frecventă a IRC, dar rareori conduce la gută simptomatică. Hipofosfatemia este de obicei consecința administrării orale exagerate de geluri fixatoare de fosfați. Deoarece nivelurile serice de magneziu tind să crească în IRC, antiacidele și laxativele conținând magneziu trebuie evitate.

ANOMALII CARDIOVASCULARE ȘI PULMONARE Retenția de lichid în uremie determină deseori insuficiență cardiacă congestivă și/sau edem pulmonar. O formă particulară de congestie pulmonară și edem poate apărea chiar în absența supraîncărcării lichidiene și este asociată cu presiuni intracardiace și pulmonare normale sau ușor crescute. Această entitate caracterizată radiologic prin congestie vasculară perihilară cu o distribuție în „aripi de fluture" este datorată creșterii permeabilității membranei alveolocapilare. Acest edem pulmonar cu presiune joasă ca și anomaliile cardiopulmonare asociate cu supraîncărcarea circulatorie, răspund de obicei prompt la o dializă viguroasă.

Hipertensiunea este cea mai frecventă complicație a stadiului final al bolii renale. Când ea nu este prezentă, pacientul fie are o pierdere de sare prin boala renală (de exemplu: boală chistică medulară sau polichistică, boală tubulointerstițială cronică sau necroză papilară), fie primește terapie antihipertensivă sau este deshidratat, ultima condiție de obicei fiind datorată pierderilor gastrointestinale excesive de lichide sau terapiei exagerate cu diuretice. Deoarece supraîncărcarea lichidiană este principala cauză a hipertensiunii în uremie, normotensiunea poate să fie restabilită de obicei prin dializă. Cu toate acestea, câțiva pacienți rămân hipertensivi în ciuda restricției riguroase de sare și apă și ultrafiltrării, datorită hiperreninemiei. Rar, pacienții dezvoltă hipertensiune malignă sau accelerată manifestată prin tensiune sistolică și diastolică mult crescute, hiperreninemie severă, encefalopatie, convulsii, hemoragii retiniene și edem papilar. Nitroprusiatul administrat intravenos, labetololul sau enalaprilatul împreună cu verificarea volumului de lichid extracelular controlează în general hipertensiunea. Ulterior, asemenea pacienți necesită mai mult decât un medicament antihipertensiv oral. Un procent crescut al pacienților cu IRC prezintă hipertrofie ventriculară stângă sau cardiomiopatie dilatativă. Aceste modificări se crede că sunt în relație cu hipertensiunea prelungită.

Pericardita Toxinele metabolice de retenție sunt incriminate a fi cauza pericarditelor uremice. Odată complicație obișnuită a IRC, este acum puțin frecventă datorită inițierii timpurii a dializei. Apariția neobișnuită a pericarditelor la pacienți corect dializați este de obicei datorată infecțiilor virale, bolilor sistemice, infarctului miocardic transmural sau chirurgiei cardiace. Tabloul clinic al pericarditei la subiecți uremici este în general asemănător celui din pericarditele cu alte etiologii nonuremice (capitolul 240), cu excepția faptului că revărsatul este de obicei hemoragic. Tratamentul prin dializă intensivă este recomandat și anticoagulantele sistemice ar trebui evitate pentru a minimaliza apariția tamponadei hemoragice. La câțiva pacienți pericardiocenteza cu instilație intrapericardică de aer sau glucocorticoizi este eficientă pentru tamponada pericardică. Pericardectomia trebuie să fie luată în considerare dacă mai multe tratamente conservative eșuează.

Pacienții dializați cronic au o incidență înaltă de ateroscleroză accelerată ce determină manifestări coronariene, cerebrale și vasculare periferice. Cauzele acestor complicații includ hipertensiunea, hiperlipidemia, intoleranța la glucoză, debit

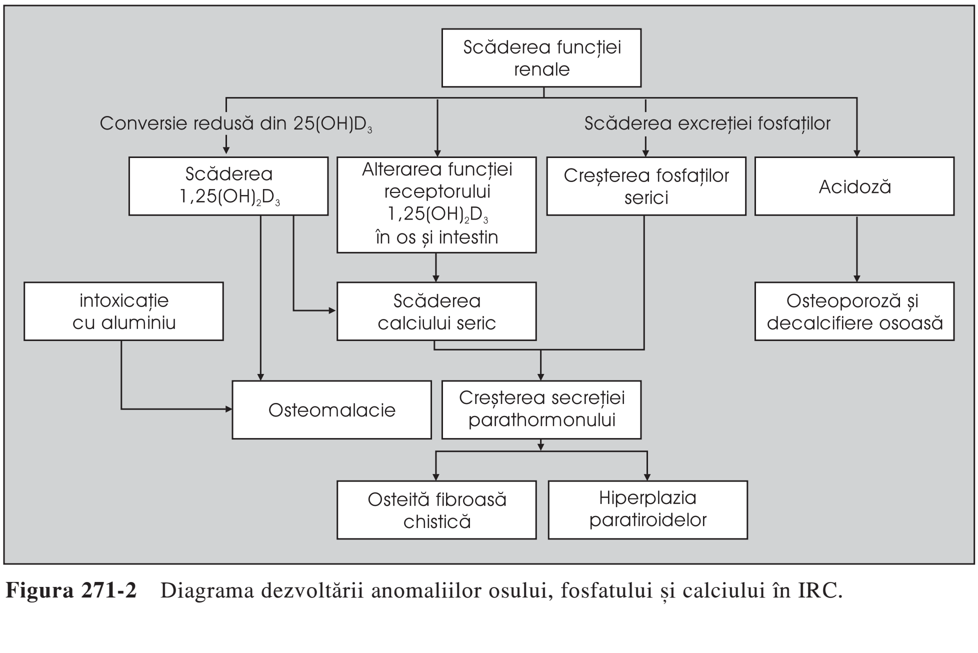


Figura 271-2 Diagrama dezvoltării anomaliilor osului, fosfatului și calciului în IRC.

cardiac crescut cronic și calcificare metastatică vasculară și miocardică.

ANOMALII HEMATOLOGICE **Anemia normocromă, normocitară** Această anomalie apare în mod regulat și contribuie la simptomatologia IRC. Eritropoieza este deprimată în IRC datorită efectului toxinelor de retenție asupra măduvei osoase, cu diminuarea biosintezei de eritropoietină de către rinichiul bolnav sau mult mai puțin frecvent datorită prezenței inhibitorilor eritropoietinei. Administrarea de eritropoietină umană recombinată (EPO) determinând o creștere impresionantă a hematocritului și hemoglobinei sugerează că eritropoietina serică scăzută este poate cel mai important dintre acești factori. Hemoliza este o componentă minoră a anemiei din uremie și, când e prezentă, este datorată unui defect extracorpuscular deoarece durata de viață a hematiilor de la subiecții normali este redusă când aceste celule sunt transfuzate la pacienți uremici și eritrocitele de la pacienții cu IRC au timp de supraviețuire relativ normal când sunt transfuzate la indivizi normali. Astfel de hemolize în general dispar prin instituirea dializei. Pierderile sanguine gastrointestinale (datorate leziunilor gastrointestinale sau funcției plachetare anormale) contribuie la anemie. Pierderile de sânge sunt exagerate la pacienții hemodializați datorită necesarului de heparină din timpul dializei și retenției de sânge în dializor și asocierii tubajului.

Rx TRATAMENT

Administrarea eritropoietinei umane combinate este tratamentul ales pentru anemie la pacienții cu insuficiență renală avansată înainte sau după inițierea dializei. Tratamentul trebuie instituit dacă hematocritul este mai mic de 30%. Îmbunătățirea funcției cardiace, a statusului mental și a nivelului energetic asociată cu creșterea hematocritului la aproximativ 34-38% crește calitatea vieții. Administrarea a 25-50 U/kg greutate corporală de trei ori pe săptămână subcutanat sau intravenos este o doză rezonabilă de început. Dozajul crește după 8-12 săptămâni și poate fi reglat prin monitorizarea atentă a hematocritului la fiecare 2-4 săptămâni. Rezistența la eritropoietină impune căutarea deficitului de fier, microcitozei eritrocitare indusă de aluminiu, fibrozei medulare din hiperparatiroidism, stărilor inflamatorii cronice sau bolilor hematologice primare. La aproximativ 30% din pacienții ce necesită terapie cronică cu eritropoietină severitatea hipertensiunii este crescută, probabil din cauza creșterii producției de endotelină. În multe cazuri terapia de rutină cu medicamente antihipertensive este eficientă.

Transfuziile pot contribui la supresia eritropoiezei în IRC și, datorită creșterii riscului hepatitelor și hemosiderozelor, trebuie să fie evitate, exceptând cazul când răspunsul anemiei la EPO eșuează și pacientul este simptomatic. Terapia parenterală sau orală cu fier este indicată la pacienții cu deficit de fier dovedit. Acidul folic, acidul ascorbic și vitamina B solubilă ar trebui să fie administrate pentru echivalarea pierderilor cronice ale acestor substanțe prin dializă. Hemocromatoza este o complicație neobișnuită la pacienții dializați de când a fost introdusă terapia cu EPO.

Anomaliile hemostazei, de asemenea obișnuite în IRC, sunt caracterizate printr-o tendință la sângerare anormală și echimoze. Sângerarea din plăgile chirurgicale sau hemoragia spontană din tractul gastrointestinal, sacul pericardic și intracraniană (sub formă de hematom subdural sau hemoragie intracerebrală) reprezintă cea mai mare preocupare. Prelungirea timpului de sângerare, scăderea activității factorului III plachetar, anomalii de agregare și adezivitate plachetară și deteriorarea consumului de protrombină contribuie la defecte de coagulare. Anomaliile factorului III se corelează cu creșterile nivelurilor plasmatice de acid guanidinosuccinic și pot fi corectate în mare măsură prin dializă. Prelungirea timpului de sângerare este obișnuită chiar la pacienți bine dializați. Timpul de sângerare anormal și coagulopatia din insuficiența renală pot fi anulate cu desmopresin, crioprecipitat, estrogeni conjugați și transfuzii sanguine la fel de bine ca și prin eritropoietină.

Creșterea susceptibilității la infecții Modificările formării și funcției leucocitelor în uremie conduc la creșterea susceptibilității la infecții. Apar limfocitopenia și atrofia structurilor limfoide, în timp ce producția de neutrofile este relativ nedeteriorată. Cu toate acestea, funcția tuturor tipurilor de celule leucocitare poate fi afectată de serul uremic. Alterări ale funcției monocitelor, limfocitelor și neutrofilelor determină deteriorarea răspunsului inflamator acut, scăderea hipersensibilității întârziate și alterarea funcției imune tardive. Există o tendință a pacienților uremici de a avea puțină febră ca răspuns la infecție, probabil din cauza efectelor uremiei asupra centrului hipotalamic de control al temperaturii.

Funcția leucocitelor poate fi de asemenea deteriorată la pacienții cu IRC din cauza coexistenței acidozei, hiperglicemiei, malnutriției protein-calorice și hiperosmolalității serului și țesutului (datorită azotemiei). La pacienții care necesită hemodializă, funcția leucocitară este perturbată din cauza efectelor de bionecompatibilitate ale diferitelor membrane de dializă (vezi capitolul 272). Activarea citokinelor și cascadei complementului apare de asemenea când sângele vine în contact cu membranele de dializă. Aceste substanțe schimbă răspunsul inflamator și imun la pacientul uremic. Bariera mucoasă din calea infecțiilor poate fi de asemenea afectată și la pacienții dializați, procedeele de acces vascular și peritoneal fiind poarta comună de intrare a patogenilor, în special stafilococi. Glucocorticoizii și medicamentele imunosupresive utilizate pentru diferite boli renale pot favoriza creșterea riscului de infecție.

ANOMALII NEUROMUSCULARE Tulburările subtile ale funcționării sistemului nervos central, inclusiv incapacitatea de concentrare, somnolența și insomnia, sunt printre simptomele timpurii ale uremiei. Modificările comportamentale ușoare, pierderea memoriei și greșelile de raționament urmează curând și pot fi asociate cu iritabilitate neuromusculară, inclusiv sughiț, crampe, fasciculații și tresăriri musculare. Asterixisul, miocloniile și coreea sunt obișnuite în uremia terminală, ca și stuporul, convulsiile și coma. Neuropatia periferică este obișnuită în IRC avansată. Inițial, implicarea nervilor senzitivi o depășește pe cea motorie, membrele inferioare sunt afectate mai mult decât cele superioare și porțiunile distale ale extremităților mai mult decât cele proximale. „Sindromul picioarelor neliniștite“ este caracterizat prin senzația greu de definit de disconfort în picioare și gambe și frecventa mișcare a picioarelor. Dacă dializa nu este inițiată curând după anomaliile senzoriale evidente urmează implicarea motorie, inclusiv pierderea reflexelor tendinoase profunde, slăbiciune, paralizia nervului peroneal (picior căzut) și în final tetraplegie flască. În consecință, prezența neuropatiei periferice este o indicație fermă pentru inițierea dializei sau transplant. Multe din complicațiile sistemului nervos central și neuromusculare din uremia avansată se rezolvă prin dializă, deși anomaliile electroencefalografice nespecifice pot persista (tabelul 271-2).

Două tipuri de tulburări neurologice par să fie unice la pacienții cu dializă cronică. *Demența de dializă* este întâlnită la pacienții care au fost dializați un număr de ani și este caracterizată prin dispraxia de vorbire, mioclonii, demență și în final convulsii și moarte. Intoxicația cu aluminiu este probabil o contribuție principală la acest sindrom. Alți factori (infecție virală?) probabil joacă un rol deoarece numai un procent mic de pacienții expuși la aluminiu dezvoltă sindromul. *Dezechilibrul de dializă* apare în timpul primelor ședințe de dializă, în asociație cu reducerea rapidă a nivelurilor de uree din sânge. Greața, vărsăturile, somnolența, cefaleea și chiar convulsiile au fost atribuite schimbării mai rapide (indusă de dializă) a pH-ului și reducerii osmolalității în

lichidele extracelulare faţă de lichidele intracelulare intracraniene, conducând la edem cerebral şi creşterea presiunii intracraniene.

ANOMALII GASTROINTESTINALE Anorexia, sughiţul, greaţa şi vărsăturile sunt manifestări obişnuite, timpurii ale uremiei. Restricţia de proteine este obişnuit folositoare în diminuarea greţei şi vărsăturilor, tardiv în evoluţia insuficienţei renale. Restricţia de proteine nu trebuie, desigur, să fie implementată la acei pacienţi cu malnutriţie protein-calorică. *Halena uremică*, un miros de urină în respiraţie, derivă din transformarea ureei în amoniu în salivă şi este deseori asociată cu o senzaţie de gust neplăcut metalic. Ulceraţiile mucoasei conduc la pierderi sanguine care pot apărea la orice nivel al tractului gastrointestinal în stadii foarte târzii ale IRC. Boala ulceroasă este frecventă la subiecţii uremici. Nu se ştie dacă această incidenţă crescută este în legătură cu alterarea acidităţii gastrice, colonizarea crescută cu *Helicobacter pylori* sau hipersecreţia de gastrină. Pacienţii cu IRC, mai ales cei cu boală polichistică renală, au o incidenţă crescută a diverticulozei. Pancreatita şi angiodisplazia intestinului gros cu sângerare cronică au fost notate mult mai frecvent la pacienţii dializaţi. Hepatita B antigenică a fost foarte frecventă în trecut, dar este mult mai redusă acum datorită introducerii precauţiilor universale de utilizare a vaccinului hepatitei B şi diminuarea necesităţii de transfuzii sanguine prin introducerea eritropoietinei. O incidenţă crescută a hepatitei cu virus C a fost notată la pacienţii care necesită hemodializă cronică. Această infecţie nu pare să cauzeze boală hepatică semnificativă la cei mai mulţi pacienţi, dar este sigură implicarea la pacienţii care, pe urmă, sunt supuşi transplantului şi imunosupresiei şi la care incidenţa hepatitei cronice active este mult mai crescută.

TULBURĂRILE ENDOCRINO-METABOLICE Tulburările funcţiei paratiroidelor, a toleranţei la glucoză şi a metabolismului insulinei, precum şi cel al lipidelor, protein-caloric şi alte anomalii nutriţionale au fost deja analizate. Funcţiile pituitare, tiroidiene şi adrenergice sunt relativ normale, deseori în ciuda anomaliilor nivelurilor circulante ale tiroxinei, hormonului de creştere, aldosteronului şi cortizolului. La femei, nivelurile de estrogeni sunt joase, iar amenoreea şi incapacitatea de a duce o sarcină la termen sunt manifestări timpurii ale uremiei. În timp ce menstruaţiile reapar frecvent după ce dializa cronică este iniţiată, sarcinile finalizate la termen sunt rare. La bărbaţii cu IRC, inclusiv cei dializaţi, impotenţa, oligospermia şi displazia celulelor germinale sunt obişnuite, deoarece sunt reduse nivelurile plasmatice de testosteron. Ca şi creşterea, maturaţia sexuală este deseori diminuată la adolescenţi, chiar la cei dializaţi cronic.

ANOMALII DERMATOLOGICE Pielea prezintă mărturii ale anemiei (paloare), hemostazei deficitare (echimoze şi hematoame), depozitelor de calciu şi hiperparatiroidismului secundar (prurit, exfoliaţii), deshidratării (scădere a turgorului tegumentar, tegumente şi mucoase uscate) şi consecinţe generale cutanate ale malnutriţiei protein-calorice. Un facies palid, teros poate reflecta influenţa combinată a anemiei şi retenţiei diferiţilor metaboliţi pigmentari sau *urocromilor*. În uremia avansată concentraţia ureei în transpiraţie poate atinge niveluri suficient de înalte pentru ca după evaporare o pudră fină, albă să poată fi găsită pe suprafaţa pielii, aşa-numita chiciură uremică. Deşi multe dintre aceste anomalii cutanate se îmbunătăţesc prin dializă, *pruritul uremic* este de obicei rezistent la dializă şi la cele mai multe terapii sistemice şi simptomatice. Hemocromatoza cauzează o coloraţie gri-maronie a pielii şi este neobişnuită la pacienţii cu dializă care au necesar scăzut de transfuzii.

TERAPIA CONSERVATOARE A INSUFICIENŢEI RENALE PROGRESIVE

Tratamentul pentru o anomalie specifică a unui organ sau sistem a fost discutat în paragrafele precedente. Principiile dializei şi terapiei prin transplant sunt discutate în capitolul 272. Terapia conservatoare (nondializă, nontransplant) este instituită timpuriu pentru a controla simptomele, a minimaliza complicaţiile, a preveni sechelele şi a încetini progresiunea insuficienţei renale. Nivelul funcţiei renale ar trebui să fie precizat la intervale periodice şi orice componentă reversibilă care poate fi prezentă ar trebui corectată. Factorii prerenali ca deshidratarea, scăderea debitului cardiac şi stenoza arterei renale şi componentele postrenale precum obstrucţia ureterală sau a uretrei pot exacerba insuficienţa renală cronică şi trebuie să fie identificaţi şi corectaţi. Hipertensiunea, infecţiile tractului urinar, nefrolitiaza, structurile anormale ale tractului urinar sau acele forme de glomerulonefrite care răspund la terapie imunosupresivă trebuie să fie tratate energic. Aspectele preventive includ evitarea medicamentelor nefrotoxice şi a agenţilor radioopaci la pacienţii cu funcţie renală compromisă. La pacienţii cu insuficienţă renală lent progresivă debitul urinar este de obicei bine menţinut.

Nivelurile ureei din sânge şi ale creatininei serice se corelează grosier cu simptomele şi sunt măsurători slabe ale ratei filtrării glomerulare (RFG) (vezi capitolul 269). Clearance-ul creatininei (raportul concentraţiilor urinară şi serică ale creatininei x volumul urinar pe minut) tinde să supraestimeze RFG, în timp ce clearance-ul ureei calculat deseori subestimează RFG. Prin media determinărilor simultane ale clearance-urilor creatininei şi ureei o estimare cu o acurateţe rezonabilă a RFG poate, prin urmare, să fie obţinută. Măsurătorile mai exacte ale RFG prin tehnica clearance-ului izotopilor necesită injectarea radioizotopilor şi colectarea cu acurateţe a probelor de urină la intervale de timp de 2 până la 4 h. Dintre aceste posibilităţi, cea mai utilă clinic este clearance-ul iothalamatului.

Restricţiile timpurii ale ingestiei sodiului pot fi importante în tratamentul hipertensiunii. Odată cu progresiunea insuficienţei renale, alimentele cu conţinut bogat în fosfaţi şi potasiu trebuie să fie limitate. Discuţia în legătură cu beneficiul clinic al scăderii conţinutului de proteine din dietă continuă. Cea mai redutabilă mărturie sugerează că această măsură este cea mai eficientă dacă este iniţiată timpuriu în evoluţia insuficienţei renale. Reducerea conţinutului de proteine în dietă reduce anorexia, greaţa şi vărsăturile şi, dacă este iniţiată din timp (RFG > 40 la 50 ml/min), o dietă cu conţinut proteic scăzut (0,6 grame de proteine per kilogram de greutate corporală) poate fi eficientă în încetinirea progresiei bolii renale.

Modificările dietei în boala renală (MDBR) conform unui studiu multicentric sponsorizat de U.S. Institutes of Health/Health Care Financing Administration au demonstrat că scăderea ingestiei de proteine când RFG era în limite de 25-55 ml/min a fost asociată cu reducerea modestă în progresia bolii în următorii 3 ani, în special la pacienţii cu proteinurie > 1 g/zi. Din cauza riscului de malnutriţie, reducerea agresivă a ingestiei de proteine alimentare târziu în insuficienţa renală ar trebui descurajată dacă concentraţia serică de albumină a pacienţilor este sub 3 g/dl sau există altă dovadă de malnutriţie. Studiile despre MDBR sugerează că un control bun al hipertensiunii este la fel de important ca şi restricţia de proteine din dietă în încetinirea progresiei bolii renale. Constatarea majoră a studiului MDBR a fost faptul că scăderea presiunii sangvine sub o valoare medie de aproximativ 95 mmHg (adică 120/80 mmHg) a fost eficientă în încetinirea progresiei bolii renale, în special la pacienţii cu proteinurie > 1 g/zi. Datele altor studii, în special la pacienţii cu neuropatie diabetică timpurie, sugerează un rol benefic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) în încetinirea progresiei bolii renale. Hiperkalemia şi funcţia renală compromisă sunt complicaţii ale acestor medicamente, în special la pacienţii cu stenoză bilaterală de arteră renală (sau stenoza unilaterală la cei cu rinichi unic). Terapia combinată incluzând inhibitori

ACE plus diuretice, blocanți alfa adrenergici și/sau blocanți beta adrenergici poate fi necesară pentru controlul hipertensiunii la fel ca și pentru întârzierea progresiei spre stadiul final al insuficienței renale.

În uremia mai avansată poate fi necesară utilizarea bicarbonatului de sodiu sau carbonatului de calciu pentru corectarea acidozei metabolice și bicarbonatului, combinațiile glucoză-insulină sau rășinile schimbătoare de sodiu-potasiu pentru tratamentul hiperkalemiei. Hipermagnezemia, hiperamilazemia, hipertrigliceridemia și intoleranța ușoară la carbohidrați nu necesită în general tratament sau nu răspund la tratament. Hiperuricemia trebuie tratată cu allopurinol (100 mg zilnic) numai dacă apare guta. Terapia anemiei a fost discutată mai sus. Hiperparatiroidismul secundar trebuie tratat timpuriu pentru prevenirea bolii osoase. Folosirea viguroasă de agenți fixatori de fosfați, suplimente de calciu și vitamina D (dihidrotahisterol sau calcitriol) pentru a menține nivelurile de calciu seric (9,5 la 10,5 mg/dl) și fosfor (4,5 la 6 mg/dl) la niveluri potrivite sunt, deseori, eficace în scăderea nivelurilor hormonului paratiroidian și prevenirea osteitei fibroase și osteomalaciei. Oricum, produsul calciu-fosfor ar trebui să fie menținut la mai puțin de 70 pentru evitarea calcificărilor viscerale, subcutanate, articulare și vasculare.

Restricția de sodiu, potasiu, fosfați și proteine din dietă deseori se dovedește inacceptabilă pentru pacienți. În consecință, când complicațiile uremiei se înrăutățesc în ciuda tratamentului conservator, ar trebui instituite dializa și/sau transplantul împreună cu o scădere agresivă a caloriilor și proteinelor.

BIBLIOGRAFIE

Anderson S, Brenner BM: Progressive renal disease: A disorder of adaptation. Q J Med 70:185, 1989

Attman PO, Alaupovid P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. Kidney Int 39(Suppl 31):S16, 1991

Converse RL JR et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 327:1912, 1992

Eschbach JW et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with endstage renal disease: Results of phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med 111:992, 1989

Fraser CL, Arieff AF: Nervous system complications in uremia. Ann Intern Med 109:143, 1988

Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 11:238, 1988

Kang JY: The gastrointestinal tract in uremia. Digest Dis Sci 38:257, 1993

Klahr S et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 330:877, 1994

Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329:1456, 1993

Ritz E, Koch M: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 21:113, 1993

Rostand SG et al: Cardiovascular complications in renal failure. J Am Soc Nephrol 2:1053, 1991

Sherrad DJ et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. Kidney Int 43:436, 1993

272

Charles B. Carpenter, J. Michael Lazarus

DIALIZA ȘI TRANSPLANTUL ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE

De peste 30 de ani, dializa și transplantul prelungesc viețile a mii de pacienți cu insuficiență renală. Abordarea tratamentului în insuficiența renală acută este diferită de cea din insuficiența renală cronică datorită naturii ireversibile a celei din urmă. Tratamentul medical conservator și dializa sunt principalele căi de terapie pentru insuficiența renală acută (capitolul 270). Evident, transplantul nu este un tratament pentru acest grup de pacienți.

Termenul de *stadiu final al bolii renale* (SFBR) este folosit de agențiile guvernamentale ale Statelor Unite și este sinonim cu stadiul ultim al insuficienței renale cronice. Inițial, pacienții cu SFBR primesc terapie conservativă, dar în cele din urmă ei necesită hemodializă, dializă peritoneală sau transplant. Datorită succesului limitat al fiecărei dintre aceste modalități, insuficiența renală cronică ar trebui să fie abordată cu perspectiva de schimbare dintr-o terapie în altă terapie după cum impun rezultatele obținute și incidența complicațiilor în fiecare din procedee. Terapia pentru insuficiența renală *nu* ar trebui să fie inițiată când complicații serioase, menționate în capitolele 270 și 271, pot fi prevenite, dar nu când pacientul este complet asimptomatic. Dializa precoce este potrivită pacienților cu insuficiența renală acută la care reluarea funcției renale este de așteptat și la pacienții cu insuficiența renală cronică care au o corespondență imunologică bună cu a donatorului înrudit și vor putea fi transplantați fără o dializă anterioară pe termen lung. La pacienții rămași judecata clinică de trecere de la tratamentul conservativ la dializă sau transplant este determinată de calitatea vieții pacientului și de aprecierea balanței risc-beneficiu a tratamentului.

Corelația simptomelor uremice cu funcția renală variază de la pacient la pacient, depinzând de cauza bolii renale (apariția timpurie a simptomelor la subiecții cu diabet zaharat), de masa musculară (pacienții cu masă musculară mare tolerează niveluri înalte de azotemie), de dietă, de statusul nutrițional și de afecțiunile coexistente. Prin urmare, este nerecomandabil să se stabilească un anumit nivel „obișnuit“ de uree sanguină, creatinină serică sau rată a filtrării glomerulare la care să fie necesară dializa. În Statele Unite, Administrația Financiară a Îngrijirii Sănătății a fixat nivelurile de caracterizare a creatininei și clearance-ului creatininei pentru rambursarea pacienților ce necesită dializă. Creatinina trebuie să fie mai mare sau egală cu 8 mg/dl (700 μmol/l) și clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 10 ml/min (0,17 ml/s). Recentele reglementări introduse vor afecta incontestabil practica medicală. Tratamentul cu restricție dietetică a proteinelor și controlul agresiv al hipertensiunii, după cum am descris în capitolul 271, poate prelungi perioada anterioară nevoii de dializă și/sau transplant, dar trebuie să fie recomandate numai atunci când complicațiile acestei terapii, în particular malnutriția, nu apar.

DIALIZA ȘI/SAU TRANSPLANTUL

Selectarea pacienților care primesc dializă și/sau transplant este o problemă discutabilă. Datorită naturii reversibile a insuficienței renale acute, toți pacienții cu acest diagnostic ar trebui să fie susținuți cu dializă cel puțin pentru o perioadă de timp pentru a permite revenirea funcției renale (vezi capitolul 270). La pacienții cu insuficiență renală ireversibilă sau cronică, criteriile de selecție pentru transplant sunt în general mai riguroase decât cele pentru dializă (vezi mai jos) și sunt ghidate de posibilitatea complicațiilor legate de terapia imunosupresivă. Lista considerațiunilor în selectarea primitorilor pentru o allogrefă renală umană este prezentată în tabelul 272-1. Transplantul ar trebui să fie efectuat numai când tratamentul conservativ a eșuat, când nu mai există elemente de reversibilitate în insuficiența renală și când pacienții sunt prea bolnavi ca să fie menținuți confortabil cu metode obișnuite de tratament. Totuși, morbiditatea este mai mică dacă transplantul este efectuat înainte ca pacientul să fie în stare critică. Transplantul nu trebuie să fie utilizat ca încercare de salvare a pacienților, în special vârstnici, cu evoluție nesatisfăcătoare pe dializă.

Primitorul nu trebuie să prezinte complicații extrarenale care să amenințe viața precum cancerul, cardiopatia ischemică severă și boala cerebrovasculară. Diabetul zaharat nu este o

Tabelul 272-1

Contraindicații ale transplantului renal

CONTRAINDICAȚII ABSOLUTE
Afectare renală reversibilă
Capacitatea măsurilor conservative de a menține o viață normală
Forme avansate ale complicațiilor majore extrarenale (cerebro-vasculare sau boală coronariană, neoplazie)
Infecție activă
Glomerulonefrită activă
Sensibilizare anterioară la țesutul donatorului
CONTRAINDICAȚII RELATIVE
Vârstă
Prezența anomaliilor vezicale sau uretrale
Boală ocluzivă iliofemurală
Probleme psihiatrice
Oxalază

contraindicație dacă este demonstrat că afectarea vasculară difuză nu este prezentă. Oxalaza poate reapărea într-o perioadă relativ scurtă într-un rinichi transplantat și este în general o contraindicație pentru transplant. Deși vârsta avansată poate fi un factor limitant, vârsta „fiziologică“ mai degrabă decât cea cronologică poate contraindica transplantul. În general, pacienții ating o limită „fiziologică“ la o vârstă de aproximativ 60-65 ani, când incidența complicațiilor datorate glucocorticoizilor devine mult mai mare. Deși anomaliile vezicii și uretrei prezintă riscuri în plus, allogrefe renale reușite au fost efectuate la indivizi cu aceste anomalii după constituirea anterioară a unei vezici artificiale (de exemplu din ileon) în care a fost plasat ureterul donorului. Pacienții cu orice boală în evoluție care poate fi agravată de glucocorticoizi, ciclosporine, azatioprină sau alți agenți imunosupresori sau orice pacient cu o afecțiune medicală coexistentă atât de severă încât riscul operației și terapiei cu medicamente este înalt nu prezintă indicații pentru transplant.

Criteriile pentru tratament prin hemodializă sau dializă peritoneală sunt mai lejere deoarece dializa are morbiditate mai mică decât transplantul la pacienți mai bătrâni, cu complicațiile medicale menționate mai sus. Datorită costului acestor programe, s-a sugerat ca accesul să fie restrictiv la cei cu vârstă avansată. O asemenea decizie bazată pe probleme morale, sociale și economice continuă să genereze dezbateri. În general, aproape toți pacienții sunt acceptați dacă ei sau familiile lor doresc prelungirea vieții. Medicul trebuie să informeze pacientul de probabilitatea succesului și să revadă complicațiile și efectele nefavorabile. Pacientul și familia trebuie să cunoască prognosticul și calitatea așteptată a vieții. În cele mai multe locuri din lume costul pentru îngrijirea medicală a insuficienței renale cronice este susținut de stat. În Statele Unite, mecanismul de informare este realizat de către Medicare, pentru toți pacienții convenabili indiferent de vârstă.

PREGĂTIREA PENTRU TERAPIA STADIULUI FINAL AL BOLII RENALE În timp ce se practică măsurile conservative precum au fost descrise în capitolul 271, este important să se pregătească pacientul printr-un program educațional intensiv, explicându-i-se probabilitățile și momentul apariției insuficienței renale complete și diferitele forme ale terapiilor disponibile. Cu cât sunt mai bine informați pacienții când iau în considerare tratamentul prin hemodializă, dializă peritoneală și transplant, cu atât mai ușoară și mai potrivită va fi decizia lor mai târziu. În hemodializă, principala metodă de a obține sânge pentru tratament este dintr-o fistulă arteriovenoasă. Deoarece aceste procedee deseori necesită luni să se dezvolte, efectuarea profilactică a fistulei la un pacient planificat pentru dializă este importantă în minimalizarea complicațiilor viitoare ale abordului vascular. Pentru cei care aleg dializa peritoneală (dializa peritoneală continuă ambulatorie – DPCA sau dializa peritoneală ciclică continuă – DPCC) plasarea cateterului peritoneal nu necesită pregătire și terapia poate fi instituită când se dezvoltă semnele și simptomele uremice. La cei care pot efectua dializa acasă sau vor primi transplant educația timpurie a membrilor familiei pentru selectarea și pregătirea lor ca ajutoare pentru dializa de acasă sau ca donator pentru transplant ar trebui să aibă loc înaintea instalării insuficienței renale simptomatice.

La acei pacienți care au o compatibilitate antigenică cu donatorul înrudit transplantul fără intervenția hemodializei sau dializei peritoneale trebuie să fie luat în considerare. Aproximativ 25% din pacienții care primesc transplant nu au beneficiat de dializă. În ceea ce privește transplantul de la donator înrudit, riscul nefrectomiei unilaterale, incluzând dezvoltarea proteinuriei și hipertensiunii, trebuie luat în considerare. După cum vom menționa în continuare, rata succesului transplantului de la donator mort a fost îmbunătățită, de aceea această formă a terapiei ar trebui considerată atât de pacient, cât și de potențialul donator. Includerea timpurie în programul SFBR va permite educarea pacientului și a familiei și pregătirea pentru o terapie potrivită. Recent, donorii în viață neînrudiți au devenit acceptabili în cele mai multe programe.

DIALIZA

HEMODIALIZA Hemodializa implică procesul de difuziune printr-o membrană semipermeabilă pentru a îndepărta substanțele toxice din sânge și a introduce componentele necesare. Un flux constant de sânge pe o parte a membranei și o soluție de purificare (dializat) pe cealaltă parte permit îndepărtarea produșilor inutili într-un mod similar cu cel al filtrării glomerulare. Prin modificarea compoziției dializatului, metodei de expunere a sângelui și a soluției dializate (alcătuirea dializatului), tipului și suprafeței ariei membranei de dializă și a frecvenței și duratei expunerii (prescrierea dializei), pacienții fără funcție renală pot fi menținuți într-o stare relativă de sănătate.

Echipamentul de hemodializă constă în trei componente – sistemul de furnizare a sângelui, compoziția și sistemul de furnizare a dializatului și dializorul însuși (figura 272-1). Sângele este pompat în dializor de către o pompă cilindrică prin linii cu echipament potrivit care măsoară fluxul și presiunea din sistem; fluxul sanguin trebuie să fie de aproximativ 300-450 ml/min. Presiunea hidrostatică negativă pe partea dializatului din sistem poate fi manipulată pentru a se realiza îndepărtarea dorită a lichidului, așa-numitul ultrafiltrat. Membrana de dializă are coeficienți de ultrafiltrare diferiți (de exemplu lichidul îndepărtat pe milimetru de coloană de mercur pe minut) a căror selectare, împreună cu variațiile presiunii hidrostatice, determină îndepărtarea lichidului. Dializatul este primit la dializor dintr-un rezervor de depozitare sau un sistem de proporționare care prelucrează dializatul în flux continuu. În cele mai multe sisteme, dializatul trece o dată prin membrană în contracurent cu fluxul sanguin, la o rată de 500 ml/min. Compoziția dializatului este similară lichidului plasmatic, dar poate fi modificată în funcție de necesități. Potasiul dializat este variat în mod frecvent, dar calciul, clorura și bicarbonatul sunt de obicei stabilite la fiecare unitate de dializă. Concentrația de sodiu poate varia în timpul dializei (modelarea sodiului) pentru optimizarea fluidului schimbat.

Principalul dializor utilizat în Statele Unite este dializorul cu fibre tubulare sau dializorul cu capilare, în care materialul membranei este tras în fire subțiri sub formă de capilare, dintre care câteva mii sunt prinse în mănunchiuri prin care circulă sângele, iar dializatul circulă în exteriorul mănunchiului de fibre. Tipul membranei și aria suprafeței (mărimea) sunt determinanți ai ultrafiltrării și clearance-ului și sunt importanți în răspunsul imunologic (biocompatibilitate) al pacientului.

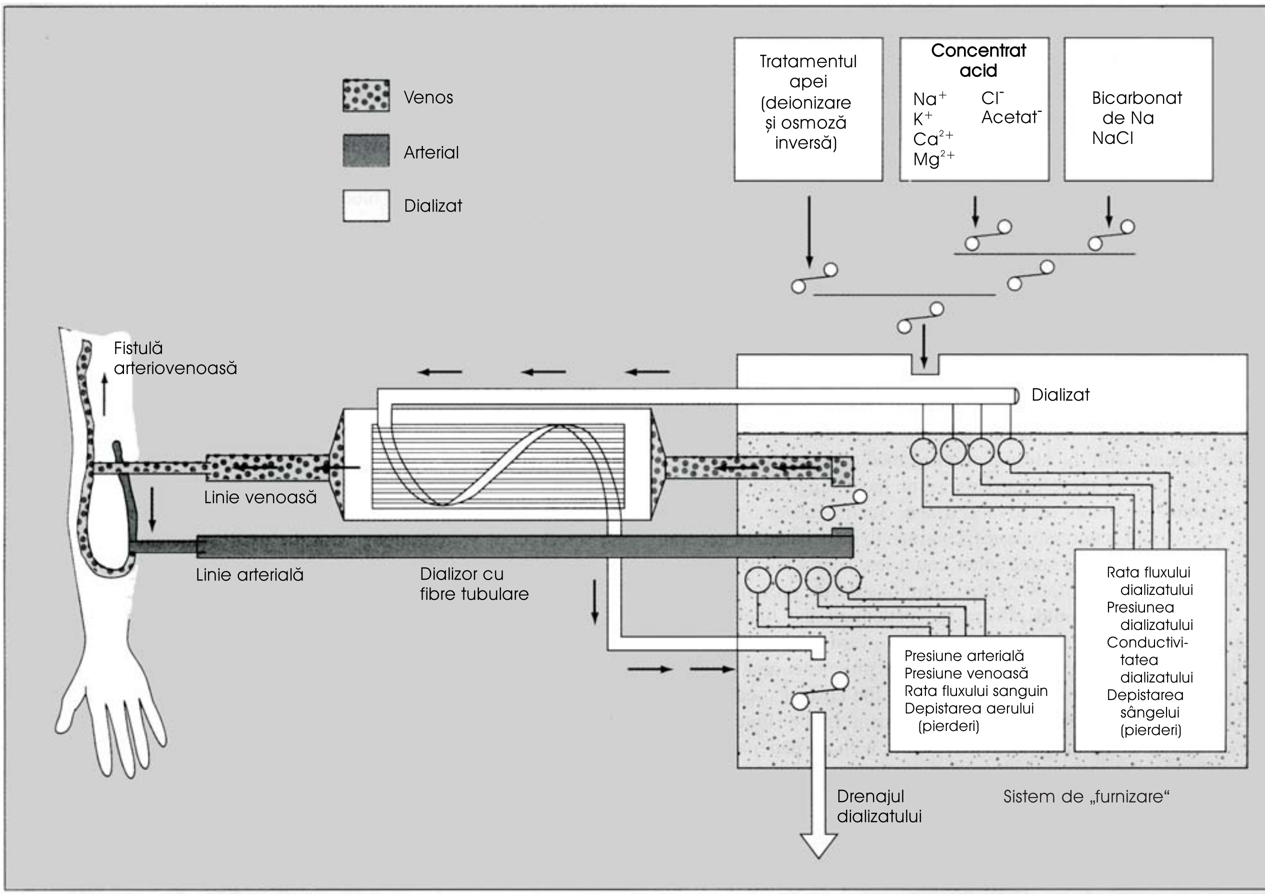


FIGURA 272-1 Schema hemodializei

Cuprophanul (cupru-amoniu celofan) și acetatul de celuloză sunt membrane „mai dense“ cu capacitate de difuziune și ultrafiltrare mai mică și biocompatibilitate mai redusă. Poliacrilnitrilul (PAN), polimetilmetacrilatul (PMNA), polisulfonele și cu siguranță mai noile derivate din celuloză sunt poroase (flux înalt), biocompatibile și au un preț ridicat.

Cu tehnica de dializă actuală, majoritatea pacienților necesită între 9 și 12 ore de dializă pe săptămână, egal divizate în câteva ședințe. Timpul depinde de dimensiunea corpului, funcția renală reziduală, dietă, complicații, gradul de anabolism sau catabolism. Timpul, frecvența tratamentului, tipul și mărimea dializorului și compoziția dializatului, sângele sau fluxul dializat pot toate să fie modificate pentru a îndeplini necesitățile specifice (vezi figura 272-2).

Modelarea cinetică a ureei este o tehnică de apreciere a eficienței unei ședințe de dializă. Aceasta se poate determina prin utilizarea unor probe de uree pre- și postdializă (rata reducerii ureei - RRU) sau determinând KT/V (K = clearance, T = timpul de dializă și V = volumul de distribuție al pacientului) care este un raport util în măsurarea tratamentului. O RRU acceptabilă este de 65%, care este echivalentă cu un KT/V de aproximativ 1-1,2. Dezvoltarea dializării bicarbonatului, furnizarea variabilă de sodiu, membranele cu flux-înalt sau ultraeficiente și modelarea cinetică a ureei au determinat reducerea timpului de dializă. Procesele clinice ale acestor așa-numite fluxuri înalte, cu timp scurt de dializă, sunt în desfășurare. Reducerea timpului de dializă fără dovada eficienței tratamentului este asociată cu o creștere a morbidității și a mortalității.

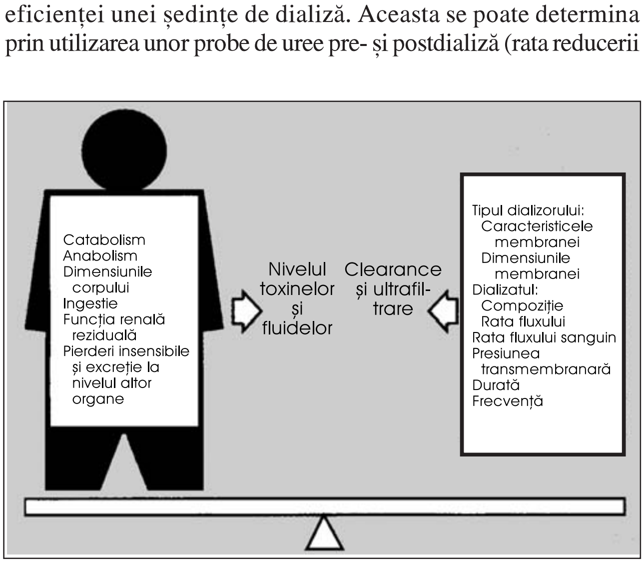


FIGURA 272-2 Factorii care dezvoltă sindromul uremic și considerații în tratamentul său

Pe lângă hemodializă, o nouă metodă de tratament a fost dezvoltată pentru pacienții cu insuficiență renală acută. Ultrafiltrarea continuă lentă (UFCL), hemodializa arteriovenoasă continuă (HDAVC) sau hemodializa veno-venoasă continuă (HDVVC) sunt tehnici care necesită un dializor cu eficiență ridicată, cu tratament continuu utilizând rate foarte scăzute ale sângelui și ale fluxului dializat. Aceste terapii sunt folositoare la pacienții cu insuficiență renală acută instabilă și sunt deseori preferabile unei hemodialize intermitente.

Complicațiile hemodializei Complicațiile dializei cronice ar trebui să fie gândite ca fiind legate de uremia ireversibilă, complicații directe ale clearance-ului sau ultrafiltrării și complicații determinate de dializa pe termen lung. Problemele persistente ale uremiei necorectate prin dializă sunt descrise în capitolul 271. Complicațiile în legătură mai directă cu procedeul sunt legate de accesarea circulației sau accesul în cavitatea peritoneală, care constituie călcâiul lui Ahile în dializă. Pentru hemodializă este necesar un flux sangvin de 300-400 ml/min. Sângele venos este inadecvat și repetarea puncției unei artere mari nu este posibilă. De aceea, prin anastomoza chirurgicală a unei artere superficiale cu vena din apropiere este creată o fistulă. Dacă o venă primitivă nu este utilizată din cauza fibrozei și atrofiilor datorate cusăturilor precedente, flebitelor sau altor afecțiuni, poate fi utilizată o proteză vasculară (politetrafluoroetilen) ce trece prin arteră

și o venă învecinată. Canularea repetată a fistulelor arteriovenoase sau a fistulelor grefate cu ace de calibru 14 până la 16 permite un flux sangvin suficient pentru a duce la bun sfârșit hemodializa. Unii pacienți necesită plasarea unui cateter jugular semipermanent când fistula nu se poate dezvolta sau se dezvoltă încet. Din nefericire, infecțiile, trombozele și formarea de anevrisme pot de asemenea apărea la nivelul fistulei arteriovenoase, mai ales în dispozitivele de protezare, conducând la spitalizarea acestor pacienți. Există o incidență relativ crescută a sepsisului și emboliei septice asociate cu șuntul și infecția fistulei; cel mai frecvent agent infectant este *Staphylococcus aureus*. Dializa peritoneală se execută prin plasarea unui cateter peritoneal. Uneori, aceste catetere devin nefuncționale, dar cea mai frecventă complicație este peritonita, în general în legătură cu contaminarea sistemului în timpul schimbării fluidului peritoneal.

Fluxul rapid în osmolalitate poate cauza sindromul de dezechilibru de dializă constituit din confuzie, încețoșarea conștienței, convulsii. În plus, schimburile rapide ale electroliților (în special potasiul) pot conduce la aritmie în timpul dializei. Hipotensiunea în timpul hemodializei este datorată mai multor factori – dimensiunea circulației extracorporeale, gradul ultrafiltrării, schimbarea osmolalității serului, prezența unei neuropatii vegetative, folosirea concomitentă a agenților antihipertensivi, înlăturarea catecolaminelor sau alterări ale temperaturii corpului datorită temperaturii dializatului. Estimarea atentă a lichidului extracelular necesar a fi îndepărtat și utilizarea ultrafiltrării izolate și a soluțiilor dializate bogate în sodiu sunt folositoare în prevenirea hipotensiunii. Sindromul demenței de dializă (o anomalie de scădere a funcției mentale cu activitate convulsivantă și electroencefalogramă anormală), osteomalacia cu turnover scăzut și anemia microcitară pot fi secundare contaminării cu aluminiu a apei dializate sau rezultă din administrarea orală de hidroxid de aluminiu. Aceste complicații sunt pe cale de dispariție odată cu conștientizarea riscului expunerii la aluminiu și evitarea sa. O incidență crescută a antigenemiei cu AgHBs (antigenul de suprafață al hepatitei B) și a virusului hepatitei C (HCV) este legată de scăderea integrității imunologice și creșterea ratei de transfuzie. Pacienții cu antigenemie cronică sunt de obicei asimptomatici și au o perturbare tranzitorie sau ușoară a funcției hepatice. Rata crescută a infecției cu virus C (HCV) și cu virus citomegalic (CMV) nu are impact major asupra pacienților dializați, dar are influență asupra pacienților care în continuare sunt supuși transplantului. După cum am menționat în capitolul 271, folosirea eritropoietinei umane recombinate (EPO) a redus sau eliminat necesitatea transfuziilor sanguine la pacienții cu hemodializă, reducându-se astfel riscul hepatitelor sau al altor infecții apărute pe cale sanguină. În plus, folosirea vaccinului antihepatitic a scăzut incidența hepatitei B. Pe baza experienței clinice și a recomandărilor Centrului de Control și Prevenire a Bolilor, numai acei pacienți cu $AgHB_s$ necesită izolare. Complianța strictă la precauțile universale este absolut esențială în unitatea de dializă, în special din cauza pacienților cu HCV și CMV și din cauza acelora ce sunt pozitivi pentru virusul imunodeficienței umane.

Complicațiile mecanice și/sau iatrogene, precum hemoliza, embolia cu aer, pierderile de sânge prin fisuri și soluția dializată contaminată sunt mai puțin frecvente o dată cu îmbunătățirea echipamentului. Reacțiile adverse induse de membrană pot apărea după cum s-a exemplificat prin leucopenia mediată de complement și hipoxemie. Simptome mai importante, precum dureri de spate și piept, bronhospasm și anafilaxie, apar rar. Elaborarea citokinelor, în special IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală (TNF) apar odată cu expunerea sângelui la anumite membrane de dializă. Stimularea sistemului complementului și citokinelor probabil joacă un rol în anorexia și hipercatabolismul pacienților hemodializați. Aceste citokine contribuie împreună cu scăderea excreției β_2 microglobulinei la dezvoltarea amiloidozei indusă de dializă – un sindrom ce constă în sindromul de tunel carpian; spondiloartropatie obstructivă; pseudotumori cervicooccipitale; formațiune chistică la nivelul capului și colului femural, oaselor carpului și capului humeral; periartrită scapulohumerală și acoperirea crescută a viscerelor cu amiloid. Folosirea membranelor sintetice biocompatibile (poliacrilonitrilul, polimetilmetacrilat și polisulfone) în detrimentul membranelor de tip celulozic poate avea un efect benefic în această privință prin reducerea producției β_2-microglobulinei și creșterea eliminării sale. Aceste membrane, precum am menționat mai devreme, sunt totuși scumpe. Reutilizarea dializatului, care se face la aproximativ 70-75% din pacienții dializați, face folosirea lor convenabilă.

Heparina, necesară în timpul procedurii de hemodializă pentru prevenirea trombilor în linii și dializor, poate conduce la complicații precum hematom subdural și retroperitoneal, gastrointestinal, pericardic și hemoragie pleurală. Recunoașterea riscurilor și modificarea dozei de heparină reduc aceste complicații.

Una dintre preocupările majore la pacienții dializați pe termen lung este mortalitatea legată de bolile cardiovasculare. Acestea sunt probabil datorate preexistenței și continuării existenței factorilor de risc obișnuiți la pacienții uremici, precum hipertensiune, hiperlipidemie, alterări în dinamica cardiovasculară. În plus, la schimbarea agresivă a fluidului poate fi necesară utilizarea adecvată a agenților antihipertensivi. O altă complicație majoră ce afectează morbiditatea și mortalitatea la populația dializată este malnutriția. Din nou, aceasta nu este în relație directă cu procedeul de dializă, cu excepția expunerii cronice a pacientului la dializă, care poate avea ca efect o creștere a catabolismului și permite pierderea aminoacizilor prin membrană. Identificarea pierderii aminoacizilor, scăderea ingestiei de proteine și calorii și hipercatabolismul au dus la recomandarea unei alimentații mai agresive a pacienților dializați.

Potențialul pentru complicații ar trebui să determine medicul să evalueze raportul risc/beneficiu al hemodializei înainte de procedură. Avantajele hemodializei sunt timpul relativ scurt de tratament și întreruperea minimă a stilului de viață între tratamente. Este mai eficientă decât dializa peritoneală, permițând schimbări rapide ale valorilor serice anormale. Hemodializa se poate desfășura acasă, dar pacienții necesită un tratament asistat. Hemodializa este cea mai răspândită formă de dializă utilizată.

DIALIZA PERITONEALĂ Dializa peritoneală, ca și hemodializa, poate fi efectuată în diferite locuri și cu câteva tehnici. La pacienții cu insuficiență renală acută, dializa peritoneală intermitentă a fost în mare măsură înlocuită de HDVVC sau HDAVC. Dializa peritoneală cronică a fost încercată la sfârșitul anilor '40, dar a fost impracticabilă până la dezvoltarea cateterului peritoneal permanent – cateterul Tenckhoff. Folosirea acestui cateter de înlocuire și ciclul continuu închis de dializă au permis protocoale de tratament cu care pacienții au fost tratați de două sau trei ori pe săptămână, în total 30-40 h (dializa peritoneală intermitentă – DPI), și au permis obținerea clearance-urilor și îndepărtarea lichidelor similare celor din hemodializă. În 1978, conceptul lavajului peritoneal continuu cu prelungirea timpilor de utilizare a condus la dezvoltarea DPCA, care diferă de dializa peritoneală intermitentă prin aceea că se instilează lichidul în cavitatea peritoneală, se închide cateterul, se continuă în ambulator și la fiecare 4 la 6 h se golește cavitatea peritoneală și se înlocuiește soluția dializată. Această tehnică utilizează în general containere ce cuprind 2 l soluție dializată și previn necesitatea echipamentului de dializă. Modificarea procedurii utilizând un dispozitiv de furnizare ciclică a dializatului pentru înlocuirea soluției dializate în timpul nopții și oprirea cronică a lichidului în timpul orelor de mers (DPCC) este acceptabilă pentru unii pacienți.

DPI sau DPCC pot fi efectuate în centre speciale sau acasă (de obicei peste noapte), în timp ce DPCA poate fi efectuată

oriunde. La fel ca în hemodializă, compoziția dializatului poate fi modificată în funcție de nevoile individuale. Principala diferență în formulele dializatului peritoneal este cantitatea de glucoză utilizată ca agent osmotic (1,5; 2,5 sau 4,25 g/dl). Avantajele dializei peritoneale sunt evitarea heparinizării și a chirurgiei vasculare și o rată mai lentă a clearance-ului (folositor pentru unii pacienți cardiovasculari). Este posibil autotratamentul. Dezavantajele includ un timp de tratament mai lung (implicare continuă sau intermitentă). Nu trebuie să fie folosit la pacienți cu aderențe după chirurgie abdominală extensivă sau boală pulmonară. Clearance-ul inadecvat poate apărea la pacienți cu sclerodermie, vasculite, hipertensiune malignă, fibroze peritoneale sau la pacienții masivi (> 70 kg) fără funcție renală reziduală.

Determinarea tratamentului adecvat prin DPCA sau DPCC se efectuează prin măsurarea creatininei și ureei în colecția dializatului din 24 h. Cea mai frecventă complicație este peritonita, incluzând infecția canalului cateterului. Pierderea de proteine conducând la malnutriție este altă complicație majoră, în timp ce hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obezitatea și herniile inghinale și abdominale sunt complicații rare. Rata medie a peritonitelor este de aproximativ un episod la fiecare 10-12 luni. Infecția canalului este mult mai redusă ca frecvență, dar în general necesită schimbarea cateterului, în timp ce peritonita poate fi tratată cu antibiotice intravenos sau intraparietal cu menținerea pe loc a cateterului.

OPȚIUNI DE TRATAMENT ȘI SITUAȚII DE APLICARE Un pacient cu boală acută sau complicată medical va fi supus probabil dializei într-o unitate spitalicească de dializă sau într-o unitate de terapie intensivă, în timp ce pacienții stabili pot fi dializați ca pacienți ambulatori sau acasă. Cele mai multe centre încearcă să aibă pacienți care să participe la propria lor îngrijire. Dializa acasă (fie hemodializă, fie dializă peritoneală) este preferabilă pentru mulți datorită auto-efectuării și independenței de spital sau de programe. Motivația pacientului este primul factor în selectarea auto-dializei acasă sau în centru. Dializa efectuată în spital este mai scumpă, în timp ce dializa acasă cu un asistent din familie neplătit sau chiar efectuată de bolnavul singur (numai dializa peritoneală) este mai puțin scumpă decât în centrul de dializă. În ciuda absenței echipamentului, dializa peritoneală este la fel de scumpă ca și hemodializa acasă datorită costului dializatului și al spitalizării datorate peritonitelor.

În 1995, bugetul medical pentru SFBR (îngrijirea pacienților internați sau ambulatori, incluzând hemodializa, dializa peritoneală și transplantul și alte cheltuieli medicale) a fost estimat de Administrația Financiară a Îngrijirii Sănătății la 9,5 miliarde dolari. Costul pentru programul SFBR a crescut substanțial față de cât se anticipase la inițierea sa în 1973. Această mare cheltuială reflectă o creștere a numărului celor ce beneficiază de tratament, nu o creștere a costului per pacient, care de fapt a fost redus semnificativ în 30 de ani.

REZULTATE Vârsta medie pentru pacienții supuși hemodializei și dializei peritoneale este de aproximativ 64 de ani. Dintre noii pacienți cu SFBR tratați, aproximativ 35-50% sunt potriviți fizic și psihic pentru transplant. Nu toți acești pacienți optează pentru transplant. Numai acei pacienți cu donatori vii înrudiți sau neînrudiți sau cei destul de norocoși pentru a se potrivi organului de la donatorul decedat sunt supuși prompt transplantului. Acești pacienți sunt în general mai tineri și cu o stare de sănătate mai bună decât acei pacienți care rămân lăsați pe hemodializă. Vârsta pacienților dializați continuă să crească, în parte datorită acceptării pacienților cu nefroscleroză asociată cu vârsta înaintată, dar și datorită procesului de selecție pentru transplant a pacienților mai tineri.

Aproximativ 10-20% din pacienții cu insuficiență renală cronică sunt total reabilitați de dializă și alți 30 până la 40% din pacienții nediabetici pot fi reabilitați la un stadiu funcțional, chiar dacă ei nu sunt angajați. 20% din pacienți vor fi readuși la un nivel funcțional nefiind considerați reabilitați, dar capabili să aibă grijă de ei înșiși. Restul (aproximativ 20%) sunt dependenți de ajutorul altor persoane. Diabeticii, care prezintă reabilitare și rata de supraviețuire mai joasă decât a pacienților nediabetici, constituie o mare parte din ultimele două grupuri. Rata mortalității variază, depinzând de vârsta pacientului și de cursul bolii implicate. Anual, în general, rata mortalității pacienților din programul SFBR în Statele Unite a crescut de la 20% în 1982, la aproximativ 24% în 1991. Această creștere a mortalității poate fi datorată asocierii mai multor factori, adică acceptarea în ultimii ani de pacienți înaintați în vârstă, cu o incidență mai înaltă a afecțiunilor asociate precum diabet zaharat, nefroscleroză, boală a arterelor coronariene, boală vasculară periferică și boală pulmonară și hepatică. Alții au sugerat că tratamentul a devenit inadecvat datorită unui număr de motive financiare. În ultimii ani s-a efectuat măsurarea calității și cantității tratamentului prin dializă, conducând la creșterea intensității tratamentului în multe programe. Se anticipează că acest fapt va avea un efect favorabil asupra mortalității și morbidității. La pacienții sub 50 ani și fără boli medicale complicate, mortalitatea cu hemodializă, dializă peritoneală sau transplant este sub 3-5% pe an.

TRANSPLANTUL

Transplantul rinichiului uman este de obicei cel mai potrivit pentru tratamentul insuficienței renale cronice avansate. În lume au fost efectuate zeci de mii de asemenea proceduri. Când sunt folosite azatioprina și prednisonul ca medicamente imunosupresoare, rezultatele transplanturilor de la donatorii familiali compatibili sunt superioare celor cu organe de la donatori decedați, existând o rată a supraviețuirii la un an de 75-90% comparativ cu 50-60%. În timpul anilor 1970 și 1980 rata succesului transplantului de la donatori decedați a crescut progresiv. Prin introducerea ciclosporinei la începutul anilor ’80, grefele de la donatorii decedați au o rată de supraviețuire de 70% la 1 an, ajungând la un nivel de 80-85% la mijlocul deceniului 9. După primul an curba supraviețuirii grefelor înregistrează un declin exponențial al numărul grefelor funcționale din care este calculat timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$). Rata mortalității este sub 5% în primul an și mai mică ulterior. Uneori, rejecția acută ireversibilă poate apărea după multe luni de funcționare bună, în special dacă pacienții neglijează să ia medicamentele imunosupresive. Totuși, multe grefe cedează în rate variabile printr-un proces cronic vascular și obliterativ interstițial denumit *rejecție cronică*, deși patogeneza sa este incomplet înțeleasă. Se poate efectua al doilea și chiar al treilea transplant și rezultatele generale au arătat o reducere de 10-20% în supraviețuirea așteptată comparativ cu primele transplanturi la acei pacienți care resping rapid transplantul anterior. În general, după transplant, majoritatea pacienților se pot întoarce la un stil de viață îmbunătățit în comparație cu pacienții dializați; oricum, au fost deja raportate studii de cohortă prospective.

SELECTAREA DONATORULUI Donatorii pot fi cadavre sau donatori voluntari în viață. Ultimii sunt în general membri ai familiei selectați pentru a avea cel puțin compatibilitate parțială pentru antigenele HLA. Donatorii voluntari în viață trebuie să fie normali la examenul fizic și să aibă aceiași grupă de sânge în sistemul ABO datorită faptului că nerespectarea grupelor sanguine prejudiciază supraviețuirea allogrefelor. Este posibil, totuși, să se realizeze un transplant de rinichi de la un donor cu grupa O la un primitor cu grup A, B sau AB. Arteriografia renală selectivă se va efectua donatorilor pentru a exclude prezența anomaliilor arteriale renale multiple, deoarece procedura chirurgicală este dificilă și timpul de ischemie al rinichiului transplantat este mai mare când există anomalii vasculare. Donatorii decedați trebuie

să nu fi avut neoplasm malign datorită posibilei transmiteri la beneficiar. Creșterea riscului de eșec al grefei există când donorul este vârstnic sau are insuficiență renală sau când rinichiul are o perioadă îndelungată de ischemie și conservare.

În Statele Unite este în curs de dezvoltare un sistem coordonat la scară națională (United Network for Organ Sharing) al informațiilor computerizate și al suportului logistic pentru transplantul rinichilor de la cadavre la gazde compatibile. Astăzi se poate prelua rinichiul de la cadavru și menține pentru mai mult de 48 h în perfuzie pulsatilă rece sau un simplu curent de apă și răcire. Aceasta permite înregistrarea, găsirea compatibilității, transportul și rezolvarea problemelor de selecție.

TIPARUL TISULAR ȘI IMUNOGENETICA CLINICĂ Compatibilitatea antigenelor complexului major de histocompatibilitate HLA (capitolul 306) este un criteriu ideal pentru selectarea donatorilor pentru allogrefe renale. Fiecare specie de mamifere are o singură regiune cromozomială care codifică antigenele dominante sau majore ale transplantului și această regiune de pe cromozomul uman 6 este numită *HLA*. Antigenele HLA sunt definite clasic prin tehnici serologice, dar metodele pentru definirea secvențelor specifice de nucleotide din ADN-ul genomic sunt din ce în ce mai mult utilizate. Alte antigene denumite „minore“ pot totuși să joace un rol crucial, mai ales antigenele grupelor sanguine ABH(O) și cele endoteliale, care nu sunt împărțite cu limfocitele. Dovada desemnării HLA ca regiune genetică de codificare a antigenelor majore de transplant reiese din succesul transplantului renal și de măduvă osoasă de la donatorii în viață, înrudiți, cu rezultate superioare la perechile de frați identici HLA. Cu toate acestea, 5 până la 10% din alogrefele renale HLA-identice sunt respinse, deseori în prima săptămână după transplant. Aceste eșecuri reprezintă sensibilizării precedente la antigene non-HLA. Antigenele non-HLA sunt relativ slabe și, prin urmare, supresibile de către terapia imunosupresivă convențională. Totuși, după sensibilizarea inițială, răspunsurile secundare sunt mult mai refractare la tratament. De fapt, incompatibilitățile ABO sunt primejdioase datorită prezenței anticorpilor naturali anti-A și anti-B la beneficiar și expresiei normale a componentelor grupelor sanguine A și B pe endoteliu.

Donatorii în viață Când rudele de gradul întâi sunt donatori, rata de supraviețuire a grefei la 1 an este puțin mai mare decât cea pentru grefele de la cadavru, cu excepția donatorilor HLA-identici unde rezultatele la 1 an sunt de aproximativ 95%. După primul an, supraviețuirea pe termen lung definită prin $t_{1/2}$ susține totuși compatibilitatea parțială (un haplotip HLA) a donatorilor din familie față de donatorii decedați selectați randomizat (tabelul 272-2). În plus, donatorii în viață prezintă avantajul unei disponibilități imediate. Listele de așteptare pentru rinichii de la cadavre au crescut mai repede decât aprovizionarea cu organe disponibile, până la punctul la care cei mai mulți pacienți noi cu boală renală în stadiu final așteaptă peste trei ani. Ca răspuns la această creștere a diferenței între aprovizionarea cu organe donator de la cadavru și cerere, voluntarii în viață, neînrudiți, în general soț (soție) sau prieteni apropiați sunt acceptați ca donatori în număr crescut. Este ilegal în Statele Unite de a comercializa organe pentru transplant. Rezultatele tratamentului utilizând donatori în viață neînrudiți au fost în cea mai mare parte satisfăcătoare, cu rate de supraviețuire inițiale și pe termen lung la fel ca la donatorii din familie parțial compatibili HLA și mai bune decât în cazul organelor parțial compatibile de la donatorii decedați. (tabelul 272-2).

A fost exprimată îngrijorarea privind riscul potențial al unui donator voluntar de rinichi de a dezvolta insuficiență renală prematură după câțiva ani, prin creșterea fluxului sanguin și a presiunii sanguine pe nefronii din rinichiul rămas. Există câteva cazuri de devoltare a hipertensiunii, proteinuriei și chiar leziunilor de scleroză segmentară focală la donatori după timp îndelungat de urmărire. Problemele în urmărirea donatorilor după 20 ani sau mai mulți sunt neobișnuite, totuși, deținerea unui rinichi unic devine semnificativă numai când se suprapune o altă afecțiune precum hipertensiunea. În această privință, este de dorit să se considere riscul dezvoltării diabetului zaharat de tip I la un membru al familiei care este donator potențial pentru un pacient diabetic cu insuficiență renală. Trebuie să fie măsurați anticorpii antiinsulinici și anti-insule și trebuie să fie efectuate testele de toleranță la glucoză în asemenea cazuri pentru a exclude stadiul prediabetic.

Compatibilitatea HLA și donatorii decedați Întrebarea dacă compatibilitatea antigenelor HLA la perechile donator-primitor neînrudite s-ar putea apropia de numărul mare al succeselor inițiale și numărul mic al pierderilor grefelor de la perechile de frați HLA identici nu a putut primi răspuns până la sfârșitul anilor ’80, când tipizarea clasei II de histocompatibilitate (DR) a început să se folosească pe larg. Acum, deoarece datele culese de la câteva mii de transplanturi renale de la cadavre din toată lumea sunt disponibile, efectul compatibilității HLA poate fi clar văzut, în special la persoane cu supraviețuire pe termen lung. În figura 272-3 este arătat că există un efect benefic general al compatibilității HLA în cazul primelor grefe de la cadavre. Comparate cu transplante HLA identice, unde procentul supraviețuirii la 1 an este 95% și timpul mediu de viață este de 25 ani, un transplant de la donator din familie, compatibil ca haplotip-HLA și cazurile cu grefe de la cadavre fără antigen incompatibil au un procent de supraviețuire de 85% la 1 an, cu un timp mediu de viață de 12 ani (tabelul 272-2). Prin creșterea numărului grefelor incompatibile de la cadavre, timpul mediu de viață scade de la 20 la 7,7 ani. Rata supraviețuirilor la 10 ani trebuie să varieze între 65 (zero incompatibilități) și 34% (6 incompatibilități). Multe centre raportează rata supraviețuirilor la 1 an în medie de 85-90% pentru toate transplantele renale, posibil ca rezultat al unei puternice imunosupresii inițiale, dar supraviețuirea medie ulterioară este similară celor de mai sus. Există controverse privind valoarea organelor provenite de la cadavre, bazate pe numărul de incompatibilități. Totuși, evitarea incompatibilității pentru șase antigene (tabelul 272-2) este principala prioritate în Statele Unite și 20% din rinichi sunt transplantați pe această bază. Tabelul 272-2 evidențiază de asemenea efectul compatibili-

Tabelul 272-2

Efectul incompatibilității HLA – A, B, DR asupra supraviețuirii grefei renale*

Donator incompatibil	$t_{1/2}$ al supraviețuirii grefei, ani	Supraviețuirea grefei la 10 ani, %
Donator în viață înrudit (HLA-identic = fără incompatibilitate)	24,0	74
Cadavru (fără incompatibilitate pentru 6 antigene)	20,3	65
Donator în viață înrudit (un haplotip = 3 incompatibilități)	12,0	54
Donatori în viață, neînrudiți (în medie 4 incompatibilități)	12,0	54
Cadavru (în general)	9,0	40
Cadavru (1 sau 2 incompatibilități)	10,4	45
Cadavru (3 sau 4 incompatibilități)	8,4	38
Cadavru (5 sau 6 incompatibilități)	7,7	34

* Antigenele HLA sunt moștenite codominant; fiecare persoană are două antigene A, două B și două DR, dintr-un total de șase

tății HLA și al ischemiei grefei asupra rezultatelor; adică rinichii de la partenerii (soț/soție) donatori HLA incompatibil au rezultate mai bune decât cei proveniți de la donatorii decedați cu incompatibilitate similară, sugerând că afectarea ischemică suplimentară a organului conservat este importantă. Cu toate acestea, când un donor decedat este compatibil HLA, ischemia și conservarea nu stânjenesc beneficiul compatibilității.

Presensibilizarea O reacție încrucișată pozitivă a serului primitorului cu limfocitele T ale donatorului, reprezentând clasa I anti HLA este de obicei cu valoare predictivă pentru apariția unei vasculite acute, eveniment considerat *rejecție hiperacută*. Pacienții cu anticorpi anti-HLA pot fi supuși transplantului fără riscuri dacă este realizată cu grijă compatibilitatea încrucișată. Pacienții susținuți cu hemodializă prezintă deseori fluctuații ale titrului de anticorpi și specificități reactive. După recoltarea rinichiului de la o persoană decedată, reacția încrucișată este efectuată cu mai multe seruri înalt reactive și sunt de asemenea luați în considerare anticorpii specifici analizați anterior. Tehnicile pentru determinarea compatibilității încrucișate nu sunt standardizate universal; totuși, cel puțin două tehnici sunt utilizate în cele mai multe laboratoare. Criteriul minim pentru compatibilitatea încrucișată este evitarea rejecției hiperacute mediată prin anticorpii primitorului împotriva antigenelor HLA clasa I ale donatorului. Teste sensibile, ca de exemplu fluxcitometria, pot fi utile pentru evitarea rejecției timpurii, accelerată și frecvent netratabilă, la pacienții supuși unui al doilea sau al treilea transplant. Limfocitele T ale donatorului, care exprimă doar clasa I de antigene, sunt utilizate ca țintă pentru detectarea anticorpilor anticlasa I (HLA – A și B). Anticorpii anticlasa II (HLA – DR) nu contraindică transplantul dacă nu sunt prezenți în titru înalt. Limfocitele B, exprimând ambele clase I și II de antigene, sunt utilizate în aceste probe. Au fost descrise antigene non-HLA restricționate la exprimarea endoteliului și uneori a monocitelor, dar importanța clinică a acestora nu a fost bine stabilită.

Transfuzii de sânge Expunerea la antigene leucocitare HLA în timpul transfuziilor era o cauză majoră a sensibilizării care limita accesul la transplant și creștea riscul rejecției timpurii. În anii ’70 tentativa de evitare a expunerii întregului sânge la pacienții dializați a crescut în mod paradoxal riscul rejecției. Beneficiul „efectului transfuzional“ nu a fost niciodată explicat pe deplin și aproape a dispărut în anii ’80 când pretutindeni tratamentul pacienților s-a îmbunătățit prin utilizarea ciclosporinei și a mai multor mijloace eficiente de tratament a rejecției. În mod curent, prin utilizarea eritropoietinei necesitatea transfuziei a fost mult redusă. Oricum, s-a observat că pacienții netransfuzați au activitate de rejecție mai intensă. Studiile efectuate în continuare cu donatori tipizați HLA arată că transfuziile sunt benefice doar când nu există o completă incompatibilitate pentru HLA și în particular când există un antigen DR și unul B compatibili cu primitorul.

IMUNOLOGIA REJECȚIEI Cunoștințele de imunologie ale transplantului de țesut provin în mare măsură din experimentele pe animale. Totuși, au fost acumulate și la oameni destule dovezi care indică faptul că mecanismele imunologice sunt similare și nu diferită calitativ de cele constatate în alte domenii ale imunologiei (capitolul 305). Rejecția timpurie este asociată cu existența unei specificități directe a limfocitelor T împotriva antigenelor donatorului. Acestea pot fi celule citotoxice (CD8+ sau CD4+) sau celule ce mediază hipersensibilitatea întârziată (CD4+); totuși, un număr semnificativ de limfocite B, celule nule, celule natural killer (NK) și macrofage apar în infiltratul imediat, iar celule capabile să medieze citotoxicitatea mediată celular anticorpo-dependentă (CCAD) sunt de asemenea prezente (figura 272-4). Multe din limfocitele B produc imunoglobuline. Spectrul răspunsului celular și umoral și leziunea grefei sunt destul de variate, depinzând de diferențele genetice specifice dintre donator și primitor și de stările de presensibilizare. Cu cât este mai mare gradul presensibilizării, cu atât este mai mare probabilitatea existenței leziunilor vasculare mediate de anticorpi. Toate procesele arătate în figura 272-4 sunt posibile, dar contribuția lor relativă variază de la caz la caz. Monitorizarea categoriilor de limfocite din sângele periferic prin utilizarea anticorpilor monoclonali față de molecule funcționale legate de suprafață, precum CD4 (celule T helper) și CD8 (celule T supresoare/citotoxice), a fost asociată cu gradul activității de rejecție la unii supraviețuitori. Deoarece rolul principal al moleculei CD4 este să promoveze interacțiunea celulelor T cu moleculele din clasa II HLA de pe celulele prezentatoare de antigen și, similar, CD8 interacționează cu clasa I HLA (vezi capitolul 305), nu este surprinzător că ambele tipuri de celule T sunt în general prezente. În sfârșit, mediatorii citokinelor din cadrul răspunsului imun celular – IL-1 la IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, factor de necroză tumorală (TNF) și IFNγ, sunt implicați în controlul și expresia răspunsului alloimune de rejecție. De exemplu, producția de către celulele T a interferonului γ determină o expresie crescută a antigenelor HLA pe celulele endoteliale. În imunobiologia normală, acest efect poate să promoveze o prezentare mai eficientă a antigenelor străine, în timp ce în cazul transplantului ele cresc imunogenicitatea transplantului vascularizat. De asemenea, IL-2, principalul factor de maturare care crește numărul celulelor T efectoare, este produs de o categorie de celule CD4 (Th1), în timp ce alte celule CD4 (Th2) produc factorul de creștere al celulelor B, cum ar fi IL-4.

Eșecul transplantelor de rinichi după câțiva ani de funcționare adecvată definește „rejecția cronică“. În asemenea rinichi are loc dezvoltarea nefrosclerozei cu proliferarea intimei vaselor renale și fibroza intimei, cu îngustarea marcată a lumenului vaselor (figura 272-5). Rezultatul este ischemia renală, hipertensiunea, atrofia tubulară, fibroza interstițială și atrofia glome-

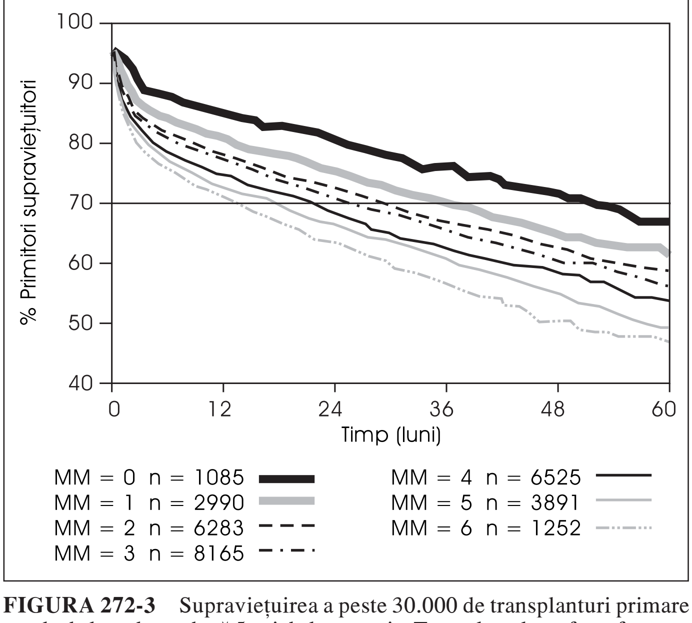


FIGURA 272-3 Supraviețuirea a peste 30.000 de transplanturi primare renale de la cadavre după 5 ani de la operație. Transplantele au fost efectuate în peste 200 de centre din toată lumea între 1982 și 1989. Ciclosporina a fost folosită în toate cazurile. Curbele pentru fiecare grad de compatibilitate HLA sunt arătate conform numărului incompatibilităților (MM) pentru antigene HLA-A, -B și -DR. Deoarece fiecare individ are două gene pentru fiecare locus, există posibilitatea existenței a șase nepotriviri. Efectele generale asupra compatibilității în acest studiu internațional al transplantelor sunt în concordanță cu gradul de incompatibilități găsite (regresie preconizată p<0,0001) (*După Opelz.*)

rulară asociată eventual cu insuficiența renală. Nu este dovedit, totuși, dacă deteriorarea progresivă lentă a funcției grefei este datorată acelorași mecanisme în toate cazurile. Exceptând influența confirmată a incompatibilității HLA, se cunoaște puțin despre patogeneza insuficienței renale progresive la pacienții cu transplant.

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV Terapia imunosupresivă deprimă în general toate răspunsurile imune, inclusiv pe cel față de bacterii, fungi și chiar tumori maligne. În anii ’50, când a început transplantul renal, s-a impus iradierea subletală totală a corpului. Suntem în situația în care este accesibilă imunosupresia farmacologică sofisticată, dar rămâne riscul promovării infecțiilor și malignităților. Agenții supresorii ai răspunsului imun sunt discutați în paragrafele următoare.

Medicamente *Azatioprina*, un analog al mercaptopurinei, a fost pentru două decade piesa de rezistență a terapiei imunosupresoare la oameni. Acest agent poate inhiba sinteza ADN-ului, ARN-ului sau a amândurora. Deoarece diviziunea celulară și proliferarea sunt o parte indispensabilă a răspunsului imun la stimularea antigenică, supresia obținută prin acest agent poate fi mediată prin inhibarea mitozei celulelor limfoide competente imunologic, interferând cu sinteza ADN-ului. Suplimentar, imunosupresia poate fi cauzată de blocarea sintezei ARN-ului (posibil ARN mesager), inhibând prelucrarea antigenelor anterior stimulării limfocitelor. Acest medicament are totuși un efect redus în reprimarea răspunsului imun secundar. Terapia cu azatioprină în doze de 1,5-2 mg/kg/zi este în general adăugată ciclosporinei ca mijloc de reducere a necesarului celei din urmă. Deoarece azatioprina este rapid metabolizată de ficat, nu este necesară adaptarea dozei direct la funcția renală, deși prin retenția metaboliților azatioprinei rezultă insuficiență renală. Unii pacienți sunt neobișnuit de sensibili la acest medicament, mai ales când funcția lor renală este compromisă și necesită reducerea dozei datorită leucopeniei și, ocazional, trombocitopeniei. Cantități excesive de azatioprină pot de asemenea cauza icter, anemie și alopecie. Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de allopurinol, doza de azatioprină trebuie redusă deoarece inhibiția xantinoxidazei întârzie degradarea. Această combinație este cel mai bine să fie evitată.

Mycofenolat mofetil este acum utilizat în locul azatioprinei în multe centre. Are un mod de acțiune similar și un grad ușor de toxicitate gastrointestinală, dar produce supresie minimă a măduvei osoase. Avantajul său este creșterea puterii de prevenire a rejecției.

Glucocorticoizii sunt auxiliari importanți ai terapiei imunosupresoare. Dintre toți agenții folosiți, prednisonul are efectele cele mai ușor de evaluat și în doze mari este eficient pentru anularea rejecției. În general se administrează imediat înainte sau în timpul transplantului 200 până la 300 mg de prednison, și doza se reduce gradat cu 30 mg pe săptămână. Efectele adverse ale glucocorticoizilor, în special deteriorarea procesului de vindecare a plăgilor și predispoziția la infecții, fac să fie necesară scăderea dozei cât de repede se poate în perioada postoperatorie imediată. De obicei, metil-prednisolonul în doză de 0,5 până la 1,0 g intravenos este administrat imediat după punerea diagnosticului de începere a rejecției, și continuat timp de 3 zile în doză unică. Când medicamentul este eficient, rezultatele apar de obicei în 96 h. Asemenea „ritm“ de administrare a dozelor este mai puțin eficient în rejecția cronică. Cei mai mulți pacienți a căror funcție renală este stabilă după 6 luni sau un an nu necesită doze mari de prednison; de obicei se mențin dozele între 10 și 15 mg/zi. Mulți pacienți tolerează un tratament steroidic alternativ fără un risc crescut de rejecție.

Un efect important al steroizilor este cel pe sistemul monocite-macrofage, prevenind eliberarea IL-6 și IL-1. Limfopenia consecutivă unor doze mari de glucocorticoizi este în primul rând datorată sechestrării limfocitelor sanguine recirculate în țesutul limfoid.

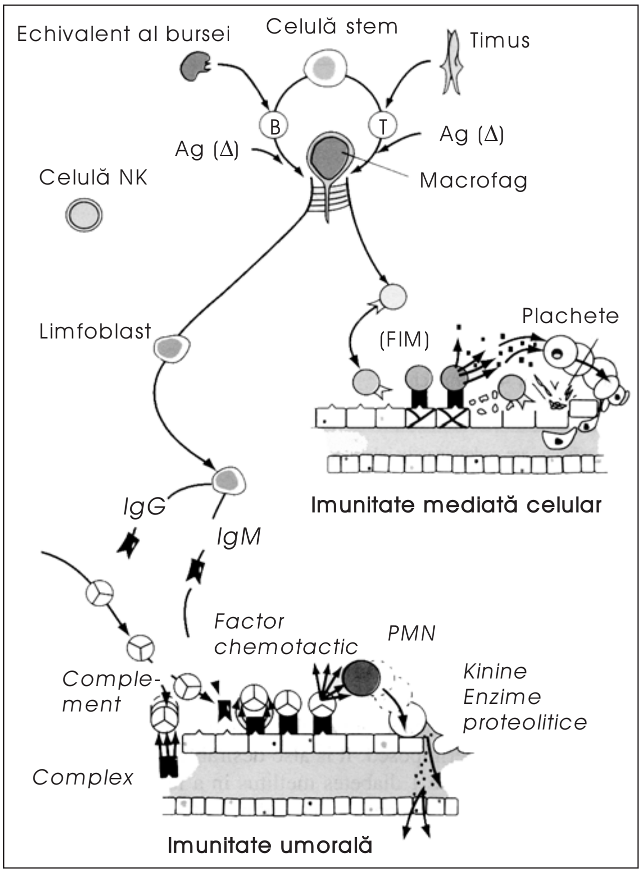


FIGURA 272-4 Schema generală a dezvoltării mecanismelor de rejecție a grefei. Timusul selectează un grup de celule stem din precursorii măduvei osoase pentru a fi transformate în limfocite (T) maturate în timus care sunt determinate clonal să recunoască antigene nonself (Δ) prezentate ca fragmente fixate la moleculele proprii ale histocompatibilității majore. Aceste structuri prezentatoare de antigen există pe suprafața macrofagelor, celulelor dendritice și limfocitelor B. În transplant, antigenele majore de histocompatibilitate precum HLA pot fi recunoscute direct ca molecule prezentatoare de antigen, prezente în țesuturile grefate, sau ca fragmente HLA ale donatorului prezentate de celulele prezentatoare de antigen ale primitorului. La păsări, dar nu la mamifere, o structură anatomică denumită *bursa lui Fabricius* furnizează stimuli de diferențiere a maturării limfocitelor B din precursorii măduvei osoase. Limfocitele B cu receptori imunoglobulinici pentru un anumit antigen (Δ) proliferează și se diferențiază printr-un proces de mutație somatică a genelor imunoglobulinelor și de selecție de antigen pentru creșterea în continuare. Ele încep să secrete IgM și ulterior IgG, IgE și IgA. Răspunsul se maturizează cu ajutorul limfocitelor T care includ elaborarea citokinelor IL-4, IL-5 și IL-2. Fazele proliferative ale răspunsului limfocitelor T și B sunt ilustrate de limfoblast.

Imunitatea umorală produce leziuni tisulare consecutiv legării imunoglobulinelor de țesut și, în special, de endoteliul organului transplantat. Activarea complementului și chemotactismul celulelor polimorfonucleare (PMN) sunt obișnuite în leziunile de rejecție „hiperacută“, când primitorul are anticorpi antidonator. Imunitatea celulară este în principal mediată de limfocite T purtătoare de receptori pentru antigenele tisulare. Aceste celule sunt ajutate într-un grad mare de către macrofage care secretă citokinele IL-6 și IL-1. Populații lărgite de limfocite T specifice pentru grefă exercită leziuni tisulare asociindu-se cu un mecanism de hipersensibilitate sau prin mecanisme directe citotoxice „killer“. După cum s-a spus în text, fenotipurile CD4 sau CD8 ale limfocitelor T indică dacă antigenele țintă sunt HLA clasa II, respectiv clasa I.

Factorul principal de creștere pentru limfocitele T este un produs autocrin: IL-2. Alte produse ale celulelor T sunt citokinele, precum interferonul γ și factorul de necroză tumorală, care grăbesc procesul de lezare a țesutului. Macrofagele activate se pot alătura în mod nespecific procesului inflamator. Celulele natural killer (NK) joacă un rol minor; totuși, ele, împreună cu alte celule care poartă receptori pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor, pot determina leziuni țintă mediate celular după fixarea moleculelor IgG legate anterior de celulele grefei (citotoxicitate mediată celular anticorpo-dependentă – CCAD). Oricare dintre aceste mecanisme poate determina ocluzie vasculară prin agregare plachetară și tromboză.

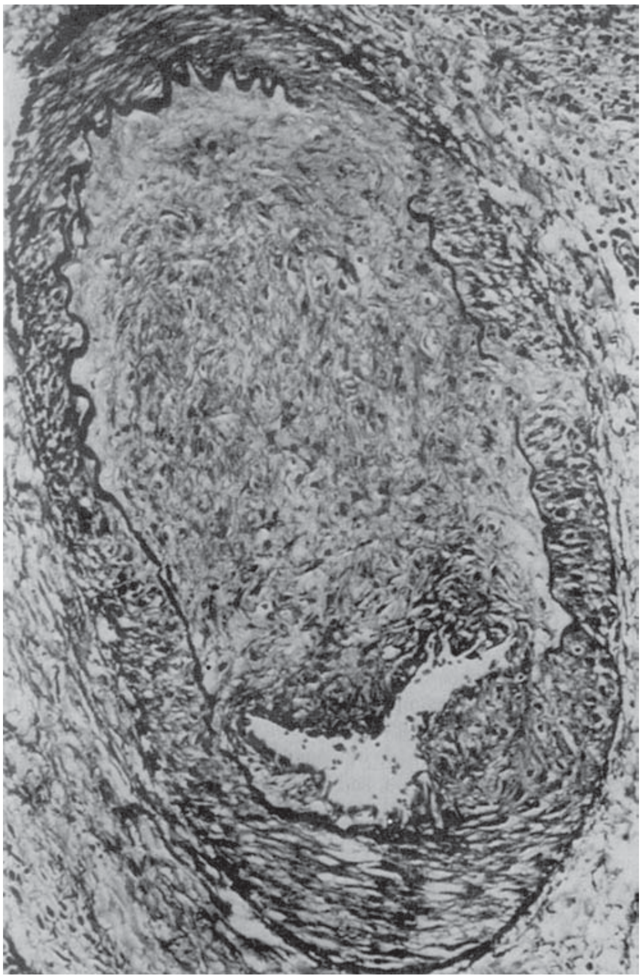


FIGURA 272-5 Biopsia allogrefei de rinichi de la cadavru demonstrează endarterită obliterantă. Dispariția tunicii medii este însoțită de îngroșarea intimei. Se constată dispariția țesutului elastic din tunica elastică. Dovada existenței arteritei cu tromboză consecutivă o constituie lacunele tipice din tunica elastică și medie. Îngroșarea intimei reprezintă probabil organizarea trombusului rezultat în urma procesului de arterită. (*După GJ Dammin, JP Merrill, în Structural Basis for Renal Disease, EL Becker (ed), New York, Hoeber-Harper, 1968.*)

Ciclosporina este un peptid fungic cu activitate imunosupresivă puternică. Acțiunea sa constă în blocarea transcrierii ARN_m pentru IL-2 și alte citoxine proinflamatorii, astfel inhibând proliferarea celulelor T. Cu toate că are efect și singură, ciclosporina este mult mai eficientă în combinație cu glucocorticoizii. Din moment ce ciclosporina blochează producția IL-2 din celulele T helper (CD4+), combinarea ei cu steroizii este de așteptat să producă un blocaj dublu în secvența: macrofage $\rightarrow$ IL-6/TL-1 $\rightarrow$ celule T $\rightarrow$ IL-2. Conform așteptărilor, rezultatele clinice pe câteva mii de transplante renale au fost impresionante. Dintre efectele ei toxice (nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, hirsutismul, tremorul, hiperplazia gingivală, diabetul) numai nefrotoxicitatea prezintă o problemă serioasă a tratamentului și este discutată în continuare.

Tacrolimus (FK-506) este un macrolid fungic cu mod de acțiune și efecte secundare similare ciclosporinei. Inducerea de novo a diabetului zaharat este mai frecventă la tacrolimus. Medicamentul este mult utilizat în transplantul de ficat pentru care este aprobat de Food and Drug Administration și poate fi încercat ca alternativă la pacienții renali a căror rejecție este slab controlată de ciclosporină.

Sicrolimus (anterior numit rapamicin) este alt macrolid fungic, dar cu un mod diferit de acțiune: anume, inhibă factorul de creștere al celulei T, prevenind răspunsul la IL-2 și alte citoxine. În studiile clinice el pare a fi promițător în combinație cu ciclosporina.

Anticorpi antilimfocitari Când serul de la animale imunizate față de limfocitele gazdei este injectat la primitor, se produce o deprimare marcată a imunității celulare în țesutul grefat. Acțiunea imunității mediate celular este mai importantă decât a imunității umorale. O fracțiune globulinică a serului (globuline antilimfocitare – GAL) este agentul implicat de obicei. Pentru folosirea la oameni, limfocite periferice umane, timocite sau limfocite din splină sau fistulele ductului toracic au fost injectate la cai, iepuri sau capre pentru a produce ser antilimfocitar, din care se separă fracțiunea globulinică. Deși GAL sau GAT (globulină antitimocitară) sunt eficiente fără discuție în prelungirea vieții grefelor la animale, eficacitatea lor în transplantul țesutului uman este mai puțin clară deoarece variază de la sursă la sursă. Anticorpii heterogeni împotriva subtipurilor de limfocite T, sub forma anticorpilor monoclonali antiumani de la șoareci pot oferi o formă mai precisă și mai standardizată de terapie. OKT3, folosit deja în clinică, este un asemenea anticorp. El este direcționat spre moleculele CD3 care formează o porțiune a complexului antigen-receptor al celulei T; prin urmare, CD3 este exprimat pe toate celulele T mature. Moleculele CD4 sau CD8 sunt, de asemenea, parte a aglomerării de molecule complet activate, iar anticorpii monoclonali față de acestea, oferă potențialul obținerii unei acțiuni mai selective a subtipurilor celulelor T. Altă abordare către o terapie mai selectivă constă în a ținti lanțul ß-55 kDa sau lanțul α-70 kDa ale receptorului IL-2, exprimate numai pe celulele T care au fost recent activate. Problema cu astfel de anticorpi de șoarece este posibilitatea dezvoltării de anticorpi umani antișoarece (HAMA), un eveniment ce limitează perioada efectivă de utilizare. Studiile clinice de inginerie genetică cu anticorpi monoclonali „umanizați“ sunt în curs de desfășurare. Această abordare oferă posibilitatea îmbunătățirii clearance-ului și distrugerii limfocitelor țintă și reducerea dezvoltării HAMA.

EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI TRATAMENTUL PRIMITORULUI Nefrectomia bilaterală înaintea transplantului este executată pentru un anumit motiv, dar nu de rutină. Hipertensiunea dificil de controlat sau infecția apărută pe rinichi aproape nefuncționali sunt două dintre cele mai frecvente indicații. Pacienții nefrectomizați au hematocrit mult mai scăzut, dar acesta nu mai este considerat un dezavantaj datorită disponibilității EPO recombinată. Nefrectomia per se nu pare să afecteze supraviețuirea ulterioară a allogrefelor renale.

Hemodializa adecvată trebuie să fie efectuată în 48 h înainte de intervenția chirurgicală și trebuie ca nivelul potasiului seric să nu fie mult crescut, astfel încât să nu apară aritmia cardiacă intraoperatorie. Diureza care apare obișnuit postoperator trebuie să fie monitorizată cu grijă; în câteva circumstanțe ea poate fi masivă, reflectând incapacitatea tubilor ischemici de a regla excreția de sodiu și apă; în cazul diurezelor mari pot apărea pierderi masive de potasiu. Cei mai mulți pacienți uremici cronici au un exces de lichid extracelular și, la ei, este utilă menținerea volumului lichidian crescut în perioada postoperatorie imediată. Necroza tubulară acută (NTA) poate cauza oligurie imediată sau poate lăsa o perioadă inițială scurtă de funcționare normală a grefei. NTA apare mai probabil când donatorul decedat a fost hipotensiv, sau dacă intervalul dintre oprirea fluxului sanguin și recoltarea organului (timp cald de ischemie) este mai mare de câteva minute. Recuperarea se produce de obicei în 3 săptămâni, deși s-au raportat și cazuri după 6 săptămâni. Suprapunerea rejecției pe NTA este obișnuită și diagnosticul diferențial poate fi dificil fără biopsie. Terapia cu ciclosporină prelungește NTA și câțiva dintre pacienți nu au diureză până când nu se reduce drastic doza. Multe centre evită administrarea ciclosporinei în primele zile, folosind GAL sau anticorpi monoclonali împreună cu azatioprină și prednison până când se restabilește funcția renală.

Episodul de rejecție Diagnosticul precoce al rejecției permite instituirea promptă a terapiei care să păstreze funcția

renală și să prevină leziunile ireversibile. Semnele clinice ale rejecției pot fi febra, creșterea dimensiunilor și sensibilității la nivelul allogrefei. Rejecția poate prezenta numai o creștere a creatininei serice, cu sau fără o reducere a volumului urinar. Testele pot exclude alte cauze ale deteriorării funcționale.

Arteriografia și renograma cu iodohipurat de sodiu radioactiv ale rinichiului transplantat pot fi folositoare în precizarea modificărilor vascularizației renale și debitului renal sanguin, chiar în absența debitului urinar. Diagnosticul cu ultrasunete este procedura de elecție pentru excluderea obstrucției urinare sau a confirmării prezenței colecțiilor perirenale de urină, sânge sau limfă. Când funcția renală a fost bună inițial, o creștere a nivelului creatininei serice și o scădere în clearance-ul creatininei este cel mai sensibil și de încredere semn al unei rejecții posibile și poate fi chiar unicul semn.

Ciclosporina poate determina deteriorarea funcției renale într-o manieră similară unui episod de rejecție. De fapt, procesele de rejecție tind să fie mai reduse cu ciclosporină, și singura cale de diagnosticare o constituie biopsia renală. Ciclosporina are un efect constrictor pe arteriolele aferente renale și, în plus, poate produce o leziune permanentă vasculară și interstițială la doze mari. Nu există leziuni universal acceptate prin care să se identifice citotoxicitatea ciclosporinei, deși a fost observată fibroza interstițială, vacuolizarea tubulară isometrică și îngroșarea pereților arteriolari. Fundamental, dacă biopsia nu pune în evidență activitate de rejecție celulară activă sau moderată, creatinina serică va răspunde la reducerea dozei ciclosporinei. Nivelurile sanguine ale medicamentului pot fi relevante dacă sunt foarte înalte sau foarte scăzute, dar nu pot fi corelate foarte precis cu funcția renală. Dacă activitatea de rejecție este evidențiată biopsic, se indică terapia potrivită. Primul episod de rejecție este în general tratat prin administrare intravenoasă de metilprednisolon, 500-1000 mg zilnic, pentru 3 zile. Eșecul răspunsului este indicație pentru terapia cu anticorpi, în general cu OKT3.

Anticorpul monoclonal OKT3 administrat intravenos timp de 10 până la 14 zile este eficient în mai mult de 90% dintre rejeturile primare, deși este mai puțin eficient dacă administrarea pulsatilă a metilprednisolonului a eșuat, și în cazurile severe de rejet. O problemă majoră a OKT3 este producerea de reacții sistemice severe în timpul primelor două zile ale terapiei. Frisoanele, febra, hipotensiunea și cefaleea sunt rezultate directe ale efectelor anticorpilor asupra celulelor T țintite, cel mai probabil legate de potențialul cunoscut al OKT3 de a activa nespecific celulele T. Dacă anticorpul este administrat la pacienți oligurici hiperhidratați, poate fi indus edem pulmonar. Aceste reacții nu sunt caracteristice altor anticorpi monoclonali, precum sunt cei ai receptorului IL-2. Activitatea recurentă sau de rebound a rejecției poate necesita terapie adițională. În asemenea circumstanțe, metilprednisolonul poate fi eficient chiar dacă inițial a eșuat. Administrarea secundară a OKT3 poate fi făcută în ciuda anticorpilor antișoarece generați ca urmare a terapiei primare, când titrurile sunt scăzute și anticorpii umani nu sunt îndreptați către regiunea de combinare (idiotip) a OKT3.

Probleme de tratament Manifestările clinice obișnuite ale infecției din perioada posttransplant sunt atenuate de către terapia imunosupresoare. Principalul efect toxic al azatioprinei este supresia măduvei osoase, în timp ce ciclosporina nu are efecte pe măduvă. Amândouă pot predispune la infecții oportuniste neobișnuite. Semnele și simptomele infecției pot fi mascate și denaturate și este frecventă apariția febrei fără cauză evidentă. Numai după zile sau săptămâni va deveni aparentă originea virală sau fungică. Infecțiile bacteriene sunt foarte frecvente în timpul primei luni după transplant. Importanța hemoculturilor la asemenea pacienți nu trebuie să fie supraevaluată deoarece infecțiile sistemice fără un focar evident sunt frecvente, deși sunt foarte des întâlnite infecțiile plăgilor, cu sau fără fistule urinare. Deosebit de periculoasă este apariția leziunilor pulmonare cu evoluție rapidă, care duc la moarte în 5 zile de la debut. Când infecția devine aparentă, agenții imunodepresivi trebuie să fie întrerupți, în afară de dozele de menținere ale prednisonului. Procedurile de diagnostic agresiv, inclusiv biopsia transbronșică și biopsia pe plămân deschis, sunt frecvent indicate. În cazul infecției cu *Pneumocystis carinii* (capitolul 211) tratamentul de elecție este trimetoprim-sulfametoxazol; amfotericina B este folosită eficient în infecțiile fungice sistemice. Profilaxia infecției cu Pneumocystis carinii cu doză zilnică sau alternativ la două zile, de trimetoprim-sulfametoxazol este foarte eficientă. Infestarea orofaringelui cu *Candida* (capitolul 207) poate fi tratată local cu nistatin. Doze mici (un total de 300 mg) de amfotericină administrate pe o perioadă de 2 săptămâni pot fi eficiente în candidozele orale refractare. Infecțiile cu *Aspergillus* (capitolul 208), *Nocardia* (capitolul 167) și virusul citomegalic (VCM) (capitolul 187) pot de asemenea să apară.

Infecția cu citomegalovirus este obișnuită și periculoasă la primitorii transplantului. De obicei nu apare decât la sfârșitul primei luni după transplant. Infecția activă cu citomegalovirus este câteodată asociată, sau ocazional confundată, cu episoadele de rejecție. Pacienții cu risc crescut pentru îmbolnăvire severă cu citomegalovirus sunt cei fără anticorpi anti-VCM care primesc o grefă de la donatori cu anticorpi VCM (mortalitate 15%). Administrarea intravenoasă seriată a unor titruri înalte de imunoglobulină VCM este eficientă în reducerea acestui risc. Folosirea profilactică a ganciclovirului este o alternativă eficientă. Tratamentul cu ganciclovir al bolii active cu VCM este întotdeauna indicat. Boala VCM severă apare după tratament cu OKT3, iar tratamentul concomitent cu ganciclovir în timpul administrării OKT3 pare să fie eficient în profilaxia activării VCM. Complicațiile terapiei cu glucocorticoizi sunt bine cunoscute și includ hemoragia gastrointestinală, întârzierea vindecării plăgilor, osteoporoză, diabet zaharat, formarea cataractei și hemoragie pancreatică. Tratamentul icterului neexplicat la pacienții cu transplant trebuie să includă întreruperea azatioprinei sau ciclosporinei dacă este suspectată o hepatită sau toxicitate medicamentoasă. Este surprinzător că întreruperea terapiei cu azatioprină sau ciclosporină în asemenea circumstanțe, deseori, nu duce la rejecția grefei, cel puțin pentru câteva săptămâni. Agenții antiplachetari și anticoagulanți, deși eficienți teoretic, nu au avut succes în prevenirea leziunilor vasculare cronice. Creșterea persistentă a nivelurilor creatininei serice peste 220 mmol/l (2,5 mg/dl) la pacienți tratați cu ciclosporină este un indiciu pentru reducerea dozei, în special dacă nivelurile ciclosporinei din sânge sunt ridicate. În unele centre se practică trecerea pacienților de pe ciclosporină pe azatioprină după 6-12 luni, dar unii pacienți au episoade de rejecție și câțiva dintre aceștia pierd grefele. Alternativa conversiei este folosirea de doze scăzute de ciclosporină pe timp nelimitat. Riscul toxicității cumulate pe termen lung asupra rinichilor pare acum să fie scăzut. În general, rejecția minimă sau absentă în timpul primelor 6 luni după transplant este un factor predictiv asupra siguranței în reducerea terapiei imunosupresoare de-a lungul următoarelor luni sau ani.

În ciuda potențialului teratogen al agenților imunosupresori, atât femeile cât și bărbații au putut deveni părinți după transplant. Incidența anomaliilor congenitale la urmași nu a crescut.

Leziuni glomerulare Leziunile glomerulare apar în 10 până la 15% din allogrefe, chiar când boala originală a fost îndepărtarea accidentală a unui rinichi unic. Patogeneza este legată de un proces de rejecție cronică. În alte cazuri leziunile sunt asemănătoare cu cele ale bolii glomerulare originale. În cele mai multe cazuri recidiva leziunii renale originale nu reprezintă o amenințare în prognosticul imediat, iar diagnosticul primar al glomerulonefritei este rar o contraindicație pentru transplant.

Malignizarea Incidența tumorilor la pacienții tratați cu imunosupresive este de 5-6%, aproximativ de 100 de ori mai mare decât la populația generală de aceeași vârstă. Leziunile

cele mai obișnuite sunt cancerul de piele și buze și carcinomul in situ al cervixului, precum și limfoamele, ca de exemplu limfoamele nonhodgkiniene. Riscul crește proporțional cu cantitatea totală de imunosupresive administrate și timpul trecut de la transplant.

Alte complicații *Hipercalcemia* după transplant poate indica o lipsă de regres a glandelor paratiroide hiperplastice. Necroza aseptică a capului femural este probabil datorată hiperparatiroidismului preexistent, agravat de tratamentul cu glucocorticoizi. Îmbunătățirea metabolismului calciului și fosforului în timpul dializei cronice a dus la scăderea masivă a incidenței complicațiilor legate de paratiroidă.

Hipertensiunea poate fi cauzată de (1) rinichi nativi, (2) activitatea de rejet de transplant, (3) stenoza arterei renale dacă s-a făcut o anastomoză termino-terminală cu un ram de arteră iliacă și (4) toxicitatea renală a ciclosporinei. Ultima poate să se reducă cu scăderea dozei ciclosporinei. În timp ce inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi folositori, blocanții canalelor de calciu sunt deseori foarte eficienți la pacienții tratați cu ciclosporină.

Hepatita cronică, în special când se datorează virusului hepatitei B, poate fi progresivă, decesul apărând după un deceniu sau mai mult. Pacienții care au AgHBs pozitiv persistent sunt cu risc crescut în concordanță cu unele studii, dar și prezența hepatitei C este îngrijorătoare în condițiile administrării de imunodepresive la un primitor de transplant.

Și pacienții cu dializă cronică și pacienții cu transplant renal au o incidență crescută a mortalității prin infarct miocardic și AVC față de restul populației și acest fapt se confirmă în special la diabetici. Factorii ce contribuie la aceasta sunt hipertensiunea și hipertrigliceridemia. Creșterea concentrațiilor lipoproteinelor cu densitate scăzută și scăderea lipoproteinelor cu densitate mare pot fi exagerate după transplant și necesită tratament.

BIBLIOGRAFIE

CARPENTER CB: Long-term failure of renal transplants: Adding insult to injury. Kidney Int 48(suppl 50):40, 1995

DAUGIRDAS JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. Kidney Int 39:233, 1991

DEPNER TA: Assessing adequacy of hemodialysis: Urea modeling. Kidney Int 45:1522, 1994

INSTITUTE OF MEDICINE SPECIAL REPORT: The Medicare end-stage renal disease program. N Engl J Med 324:1143, 1991

KEANE WF et al: Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations, 1993 update. Perit Dial Int 13:14, 1993

MCKAY DB et al: Clinical aspects of renal transplantation, in *The Kidney*, 5th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 2602

MEHTA RL: Therapeutic alternatives in renal replacement for critically ill patients in acute renal failure. Semin Nephrol 14:64, 1994

OPELZ G: HLA matching should be utilized for improving kidney transplant success rates. Transplant Proc 23:46, 1991

OWEN WF JR et al: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 329:1001, 1993

PERKINS DL, CARPENTER CB: Immunobiology of transplantation, in *The Kidney*, 5th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 2576

SPRAGUE SM, POPOVTZER MM: Is β_2-microglobulin a mediator of bone disease? Kidney Int 47:1, 1995

TEEHAN B et al: Adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis: Morbidity and mortality in chronic peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 24:990, 1994

TERASAKI PI, CECKA JM (eds): *Clinical Transplants 1994*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995

273 *Hugh R. Brady, Barry M. Brenner*

MECANISMELE PATOGENETICE ALE LEZIUNII GLOMERULARE

Glomerulul este o rețea de capilare modificate care eliberează un ultrafiltrat plasmatic în spațiul Bowman, porțiunea cea mai proximală a tubului renal. Aproximativ 1,6 milioane glomeruli sunt prezente în doi rinichi maturi (de la 0,5 până la 2,4 milioane) și se produc în comun 120-180 l de ultrafiltrat zilnic. Rata filtrării glomerulare (RFG) este dependentă de fluxul sanguin glomerular, de presiunea ultrafiltrării și aria suprafeței. Acești parametrii sunt bine reglați prin modificări ale tonusului arterial aferent și eferent (pentru fluxul sanguin și presiunea ultrafiltrării) și prin contractilitatea celulelor mezangiale (pentru aria suprafeței de filtrare). Tonusul arterial și contractilitatea celulelor mezangiale sunt, pe rând, modulate de factori neuroumorali, reflexe mienterice locale și substanțe vasoactive derivate din endoteliu, cum ar fi oxidul nitric, prostaciclina și endotelinele. La persoanele sănătoase, endoteliul glomerular este de asemenea antitrombotic și antiadeziv pentru leucocite și plachete, astfel prevenind trombozele vasculare nespecifice și inflamația din cursul procesului de filtrare. Filtrarea celor mai multe proteine plasmatice și a tuturor celulelor sanguine este împiedicată în mod normal ca o consecință a caracteristicelor fiziochimice și a încărcăturii electrostatice a barierei de filtrare glomerulară, ultima expunând endoteliul glomerular fenestrat, membrana bazală, piciorușele și diafragma de fantă a celulelor epiteliale viscerale (podocite). Epiteliul parietal facilitează filtrarea glomerulară prin menținerea integrității spațiului Bowman. În armonie cu funcțiile fiziologice ale glomerulului conturate anterior, toate leziunile glomerulare produc deteriorarea filtrării glomerulare sau apariția anormală a proteinelor plasmatice și a celulelor sanguine în urină.

CORELAȚII CLINICOMORFOPATOLOGICE ÎN BOALA GLOMERULARĂ

Glomerulopatiile majore sunt descrise în capitolul 274 și modelele morfologice majore ale bolii glomerulare și caracteristicile clinice sunt redate în tabelul 273-1. Aceste entități clinicopatologice pot fi induse de o varietate de mecanisme diferite patogenetic. Astfel, diagnosticul prompt, tratamentul optim și prognosticul precis constituie un proces în trei pași care necesită (1) recunoașterea sindromului clinic actual, (2) conturarea modelului morfologic de bază al lezării glomerulare și (3) elucidarea limitărilor renale specifice sau a bolii sistemice care declanșează disfuncția glomerulară.

NOMENCLATURĂ Termenii de *glomerulonefrită* și *glomerulopatie* sunt în general utilizați unul în locul celuilalt pentru a descrie leziunea glomerulară, deși unii specialiști rezervă primul termen pentru lezarea cu evidențierea inflamației, cum ar fi infiltrarea leucocitară, depozitele de anticorpi și activarea complementului. Bolile glomerulare sunt clasificate ca *primare* atunci când procesul patologic se limitează la nivelul rinichiului și orice trăsături sistemice sunt o consecință directă a disfuncției glomerulare (de ex.: edem pulmonar, hipertensiune, sindromul uremic). În general, dar nu întotdeauna, termenul primar este sinonim cu *idiopatic*. Bolile glomerulare sunt clasificate ca *secundare* când sunt parte a afectării multisistemice. În general, *acut* se referă la lezarea glomerulară apărută în zile sau săptămâni, *subacut* sau *rapid progresiv* în săptămâni sau câteva luni și *cronic* în mai multe luni sau ani. Leziunile sunt clasificate ca *focale* sau *difuze* când este afectat un număr mic (<50%) sau, respectiv, mare (≥50%) din glomeruli. Leziunile sunt denumite *segmentare* sau *globale* când implică o parte sau, respectiv, aproape tot glomerulul. *Proliferativ* este utilizat pentru a descrie o creștere a numărului

celulelor glomerulare, care poate fi determinat de infiltrarea cu leucocite sau proliferarea celulelor glomerulare permanente; proliferarea celulelor glomerulare propriu-zise este clasificată ca *intracapilară* sau *endocapilară* când se referă la celulele endoteliale sau mezangiale și *extracapilară* când se referă la celulele din spațiul Bowman. O *semilună* este o colecție în formă de jumătate de lună a celulelor din spațiul Bowman, compusă în general din proliferarea celulelor epileliale parietale și infiltrare monocitară. Deoarece glomerulonefrita semilunară este frecvent asociată cu insuficiență renală ce progresează rapid, în săptămâni sau luni, termenul clinic de *glomerulonefrită rapid progresivă* și termenul morfopatologic de *glomerulonefrită cu semilunare* sunt frecvent folosiți unul în locul celuilalt. Descrierea *membranoasă* este aplicată glomerulonefritei dominată de expansiunea membranei bazale glomerulare (MBG) prin depozite imune. *Scleroza* se referă la o creștere a cantității de material omogen, nefibrilar, extracelular cu același aspect exterior ultrastructural și compoziție clinică ca MBG și matricea mezangială. Acest proces este distinct de *fibroză*, care implică depozitare de colagen tip I și III și este mai frecvent o consecință a vindecării inflamației semilunare sau tubulo-interstițiale.

ENTITĂȚI CLINICOPATOLOGICE MAJORE Cele mai multe glomerulopatii sunt clasificate și denumite în raport cu caracteristicile lor morfologice (tabelul 273-1). *Glomerulopatiile inflamatorii* majore sunt glomerulonefritele focal proliferative (denumite mezangial proliferative dacă celulele care proliferează sunt predominant celule mezangiale), glomerulonefritele proliferative difuze și glomerulonefritele cu semilune. Aceste boli prezintă în mod tipic un sediment urinar „activ", de *tip nefritic,* caracterizat prin prezența hematiilor și cilindrilor hematici, leucocitelor și proteinurie subnefrotică de <3g/zi. Severitatea insuficienței renale variază în funcție de gradul proliferării și necrozei.

Modelele morfologice majore ce afectează bariera de filtrare glomerulară pentru proteine sunt constituite de MBG și celulele epiteliale viscerale, glomerulopatia membranoasă, boala cu modificări minime și glomeruloscleroza focală și segmentară. Aceste entități prezintă în mod tipic proteinurie de *tip nefrotic* de peste 3g/zi și câteva hematii, leucocite sau cilindri celulari. Ca o consecință a proteinuriei semnificative, sindromul nefrotic este asociat cu hipoalbuminemie, edem, hiperlipidemie și lipidurie. Glomerulonefrita membranoproliferativă, așa cum sugerează numele, este o leziune hibridă ce prezintă o combinație a trăsăturilor nefritice și nefrotice.

Bolile glomerulare de depozitare sunt un grup de afecțiuni caracterizate prin depozitare predominant extravasculară de paraproteine sau material fibrilar. Aceste boli pot, de asemenea, declanșa reațiile de tip nefritic și tip nefrotic (sau o combinație a celor două) și astfel arată suprapunerea marcată clinic și nefrologic a entităților descrise mai sus.

Microangiopatiile trombotice reprezintă o familie de boli a căror prezentare patologică este dominată de trombi în microvascularizația renală, frecvent conducând la insuficiență renală.

DETERMINANȚI MAJORI AI LEZĂRII GLOMERULARE

Factorii determinanți importanți ai severității lezării glomerulare includ (1) afecțiunea primară și sistemele mediatoare secundare care sunt implicate, (2) locul leziunii și (3) modalitatea de debut, extinderea și intensitatea bolii.

AFECTAREA PRIMARĂ Glomerulii sunt susceptibili la o varietate de factori inflamatori, metabolici, hemodinamici, toxici și infecțioși (tabelul 273-2). Cea mai mare parte a afecțiunilor glomerulare umane este declanșată prin atac imun, diabet zaharat sau hipertensiune. Diverse afecțiuni pot induce tablouri clinicopatologice similare, sugerând suprapunerea marcată a reacțiilor moleculare și celulare. De exemplu, infecțiile (de ex., faringita streptococică, endocardita bacteriană) și vasculitele (de ex., purpura Henoch-Schönlein, poliarterita microscopică) pot declanșa fiecare glomerulonefrita acută proliferativă cu sindrom nefritic. În mod similar, bolile metabolice (de ex., diabet zaharat) și cele prin depozitare (de ex., amiloidoză) pot induce fiecare glomeruloscleroza cu sindrom nefrotic. Un corolar important este faptul că agenții farmacologici care inhibă frecvent sistemele mediatoare secundare își pot dovedi eficiența în tratarea bolilor glomerulare de diverse etiologii (vezi mai jos).

LOCUL LEZIUNII Consecințele lezării diferitelor locusuri glomerulare pot fi prezise cunoscând funcția celulelor din mediul local (tabelul 273-3). Principalele urmări ale leziunii cu *aspect endotelial* și *subendotelial al MBG* sunt: (1) recrutarea leucocitelor conducând la glomerulonefrita inflamatorie, (2) perturbarea hemostazei conducând la microangiopatie trombotică și (3) vasoconstricție și contracția celulei mezangiale ducând la insuficiență renală acută. Este obișnuit ca unul din aceste fenotipuri să domine tabloul clinic al acestor boli specifice. Leziunea *mezangială* este, în general, imunologică la origine și, fiind mai localizată, induce deteriorări mai puțin dramatice ale filtrării glomerulare. În mod caracteristic, pacienții se prezintă cu anomalii asimptomatice ale sedimentului urinar și insuficiență renală ușoară. Proteinuria domină tabloul clinic al afecțiunii sub formă de *aspect subepitelial al MBG* și *celule epiteliale viscerale*. Ca și în lezarea mezangială, RFG este, frecvent, ușor compromisă în această situație. Manifestarea patologică clasică a lezării *celulei epiteliale parietale* este formarea de semilune. Semilunele pot constitui imaginea morfologică dominantă a bolii glomerulare sau se complică cu leziuni proliferative sau membranoase.

MODUL DE DEBUT, INTENSITATEA ȘI EXTINDEREA LEZIUNII Pentru ilustrarea importanței modului de debut, extinderii și intensității leziunii glomerulare este instructiv de comparat glomerulonefrita postinfecțioasă acută și nefropatia IgA, ultima fiind o boală mai lentă, cu etiologia nedeterminată. Glomerulonefrita postinfecțioasă se caracterizează prin formarea rapidă și extensivă a complexelor imune pretutindeni în peretele capilar glomerular, ceea ce provoacă frecvent insuficiență renală acută cu semne clasice de inflamație acută: activarea complementului, recrutarea leucocitelor, eliberarea enzimelor lizozomale, generarea radicalilor liberi și perturbarea tonusului vascular și a permeabilității. În contrast, nefropatia cu IgA se caracterizează prin formarea lentă, dar susținută, a complexelor imune limitate considerabil mezangial; activarea mai puțin dramatică a complementului și a altor sisteme mediatoare secundare și insuficiența renală progresivă în decurs de10-20 ani.

LEZIUNEA GLOMERULARĂ IMUNOLOGICĂ

Glomerulonefrita mediată imun (vezi capitolele 274 și 275) este răspunzătoare pentru o fracțiune largă a bolilor renale dobândite. Majoritatea cazurilor sunt asociate cu depuneri de anticorpi, frecvent autoanticorpi, în rețeaua glomerulară, indicând dereglări ale imunității umorale. Mecanismele celulare imune contribuie, de asemenea, la patogeneza glomerulonefritelor mediate de anticorpi prin modularea producției de anticorpi și prin citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (vezi mai jos). În plus, mecanismele imune joacă, probabil, un rol esențial în fiziopatologia glomerulonefritelor „pauci-imune", notabile pentru inflamația glomerulară persistentă în lipsa depunerii imunoglobulinelor.

LEZIUNEA MEDIATĂ DE ANTICORPI (vezi figura 273-1) Majoritatea glomerulonefritelor mediate de anticorpi la oameni sunt inițiate prin reactivitatea anticorpilor circulanți cu autoantigene sau antigene „plantate". Mecanismele majore

Tabelul 273-1

Aspecte clinicomorfopatologice majore ale bolii glomerulare

Model structural	Aspect clinic tipic	Caracteristici morfopatologice tipice	Etiologiile cele mai frecvente*
GN proliferativă difuză	Sindrom nefritic acut: insuficiență renală acută instalată în zile sau săptămâni, hipertensiune, edem, oligurie, sediment urinar activ, proteinurie subnefrotică	Creșterea difuză a celularității celor mai mulți glomeruli datorită infiltrării cu neutrofile și monocite și proliferării endoteliului glomerular și celulelor mezangiale	GN cu complexe imune: idiopatică, postinfecțioasă, LES, EBS, crioglobulinemie, purpura Henoch-Schönlein GN pauci-imună și boală anti-MBG (frecvent GN cu semilune – vezi mai jos)
GN cu semilune	GN rapid progresivă (GNRP): insuficiență renală subacută instalată în săptămâni sau luni, sediment urinar activ, valori variabile ale hipertensiunii, edem, oligurie și proteinurie	Majoritatea glomerulilor conțin arii de necroză fibrinoidă și semilune în spațiul Bowman, compuse din celule epiteliale parietale proliferate, infiltrare de macrofage și fibrină	GN cu complexe imune (ca mai sus) GN pauci-imună: granulomatoza Wegener, poliarterită nodoasă microscopică, GN cu semilune limitată renal Boală anti-MBG (sindrom Goodpasture dacă există hemoragii pulmonare)
GN proliferativă focală	Inflamație ușoară până la moderat: sediment urinar activ și reducerea ușoară până la moderată a RFG	Arii segmentare de proliferare și necroză la mai puțin de 50% din glomeruli, ocazional cu formațiuni semilunare	Forme timpurii și medii sau faza de redresare a celor mai multe boli care produc GN proliferativă difuză și semilunară Nefropatie cu IgA/PHS
GN proliferativă mezangială	Inflamația glomerulară cronică: proteinurie, hematurie, hipertensiune, efect variabil asupra RFG	Proliferarea celulelor mezangiale și a matricei	Nefropatie cu IgA/PHS Forme timpurii sau medii sau faze de redresare a majorității bolilor care produc GN difuză proliferativă și GN cu semilune În asociere cu modificări minime: glomerulopatie și GSFS
GN membrano-proliferativă	Combinație variabilă a trăsăturilor nefritice și nefrotice: scădere acută sau subacută a RFG, sediment urinar activ, frecvent proteinurie de tip nefrotic	Proliferare difuză a celulelor mezangiale și infiltrarea glomerulilor cu macrofage; creșterea matricei mezangiale și îngroșarea și dublarea membranei bazale glomerulare	GN cu complexe imune (ca pentru GN difuz proliferativă) În asociere cu microangiopatiile trombotice (vezi mai jos) În asocieri cu boli de depozitare (vezi mai jos) Posttransplant renal sau de măduvă
GN cu modificări minime	Sindrom nefrotic: proteinurie >3-3,5 g/zi, hipoalbuminemie, edem, hiperlipidemie, lipodurie, diateză trombotică, declin ușor al RFG cu 10-30%	Normal la microscopul optic, dar la microscopia electronică (ME) se evidențiază ștergerea piciorușelor	Idiopatic În asociere cu medicamentele ce induc nefrită interstițială, infecția HIV, heroină, limfom Hodgkin și alte limfoame
Glomeruloscleroză focală segmentară	Sindrom nefrotic proteinurie >3-3,5 g/zi, hipoalbuminemie, edem, hiperlipidemie, lipidurie, diateză, trombotică, declin ușor în RFG cu 10-30%	Colaps capilar segmentar afectând <50% din glomeruli cu reținerea materialului hialin amorf, ME evidențiază ștergerea piciorușelor	GSPS primară: idiopatică, HIV, heroină, boli lizozomale, boala Charcot-Marie-Tooth Răspuns secundar la reducerea numărului de nefroni de diferite cauze (lezarea hiperfiltrării)
Scleroză nodulară sau globală	Proteinurie și insuficiență renală cronică	Scleroza celor mai mulți glomeruli cu fibroză interstițială	Nefropatia diabetică Consecințele potențiale pe termen lung a celor mai multe glomerulopatii înregistrate mai sus
GN membranoasă	Sindrom nefrotic: proteinurie >3-3,5 g/zi, hipoalbuminemie, edem, hiperlipidemie, lipidurie, diateză trombotică, declin lent al RFG cu 10-30%	Îngroșare difuză a membranei bazale glomerulare cu proeminențe subepiteliale („spiculi“) în jurul depozitelor imune	Idiopatic Infecții (de ex. hepatite B și C, sifilis, schistosomiază, malarie, lepră) Medicamente (de ex. săruri de aur, penicilamina, captopril) Boli antoimune (LES, artrită reumatoidă) Paraneoplazic
Boli cu depozitare	Combinație de trăsături nefritice și nefrotice: insuficiență renală în luni sau ani, proteinurie, hematurie și hipertensiune	Expansiune mezangială și îngroșarea peretelui capilar glomerular; proliferare celulară variabilă și formațiuni semilunare	Amiloidoză Crioglobulinemie Boala lanțurilor ușoare GN fibrilară/imunotactoidă
Microangiopatie trombotică	Insuficiență renală acută sau subacută: grade variabile ale hipertensiunii, edem și proteinurie; sedimentul urinar conține în general hematii, dar mai puține decât la pacienții cu sindrom nefrotic sau GNRP	Microtrombi în capilarele glomerulare ± leziune endotelială	Idiopatic În asociere cu infecții gastro-intestinale sau medicamente, cum ar fi anovolulatorii, mitomicina C Alte boli: LES, sclerodermia, toxemia, hipertensiunea malignă
Anomalii neimune ale membranei bazale	Hematurie asimptomatică și insuficiență renală variabilă	Sindrom Alport - hipercelularitate mezangială cu scleroză focală și fibroză interstițială; ruperea MBG la ME	Sindrom Alport, boala membranei bazale subțiri, sindromul unghie-patelă, deficitul lecitino- colesterol aciltransferazei

* Include cele mai frecvente etiologii: pentru completarea listei, vezi Capitolul 274

NOTĂ: Difuză, afectând >50% din glomeruli; focal, afectând <50% din glomeruli; global, afectând ≥50% din structura glomerulară; segmental, afectând <50% din structura glomerulară; GN – glomerulonefrită; GSFS – glomeruloscleroză focală segmentară; PHS – Purpura Henoch-Schönlein; LES – lupus eritematos sistemic; HIV – virusul imunodeficienței umane; EBS – endocardită bacteriană subacută.

ale depunerii de anticorpi în glomerul sunt: (1) reactivitatea autoanticorpilor circulanți cu autoantigenele intrinseci ce sunt componente ale parenchimului glomerular normal, (2) formarea in situ a complexelor imune prin interacțiunea anticorpilor circulanți cu antigenele extrinseci ce au fost „plantate“ în glomerul și (3) așezarea intraglomerulară a complexelor imune ce se formează în circulația sistemică.

Generarea anticorpilor nefritogeni Expunerea gazdei la antigenul străin (de ex., infecția prodromală) a fost implicată ca factor declanșator în generarea autoanticorpilor nefritogeni în câteva forme de glomerulonefrită. Antigenele străine organismului pot provoca formarea autoanticorpilor prin câteva mecanisme. În primul rând, un antigen străin cu structura asemănătoare cu a antigenului propriu glomerular poate stimula producția de anticorpi ce reacționează încrucișat cu antigenul intrinsec glomerular („mimetism molecular“). În al doilea rând, antigenul străin poate declanșa exprimarea aberantă a moleculelor sistemului major de hipercompatibilitate clasa a II-a de pe celulele glomerulare care prezintă anterior autoantigene „invizibile“ pentru limfocitele T și astfel generează răspuns autoimun. În al treilea rând, antigenul străin poate declanșa activarea policlonală a limfocitelor B dintre care unele generează anticorpi nefritogeni. Ca alternativă, indivizii pot suferi o prăbușire a toleranței imune prin intermediul altor mecanisme (de ex., programate genetic). Celulele B autoreactive sunt în general îndepărtate din timus în timpul dezvoltării (deleție clonală) sau restituite sub formă anergică în țesutul limfoid periferic (anergie clonală). Similar, există mecanisme tolerogenice pentru deleția și anergia celulelor T helper autoreactive care modulează producția de imunoglobuline de către celulele B autoreactive. Perturbarea unuia din aceste mecanisme ar putea duce la producția de imunoglobuline în unele forme ale glomerulonefritei autoimune. Într-adevăr, deleția clonală defectuoasă a celulelor T autoreactive a fost demonstrată în nefrita lupică indusă experimental și se datorează sintezei defectuoase a Fas, un receptor celular de suprafață care modulează deleția celulei T prin apoptoză (moarte celulară programată) în timus.

Depunerea anticorpilor nefritogeni în interiorul glomerulului Boala anticorpilor anti-MBG – (p.1694) este o nefrită clasică inițiată prin interacțiunea autoanticorpilor cu antigenul intrinsec glomerular. Pacienții afectați au anticorpi circulanți direcționați către antigenul de 28Kda (antigenul Goodpasture) localizat pe domeniul necolagenic NC1 al lanțului $\alpha3$ din tipul IV de colagen. Acest tip de colagen este exprimat în mod preferențial în membranele bazale glomerulară și alveolară pulmonară. Autoanticorpii orientați împotriva antigenelor celulare mezangiale au fost detectați în serul pacienților cu nefropatie tip IgA, cea mai frecventă formă de glomerulonefrită la oameni; oricum, patogenitatea acestor autoanticorpi este în curs de a fi definită. Glomerulonefrita poststreptococică și nefrita lupică sunt exemple de glomerulonefrite care probabil sunt inițiate prin interacțiunea anticorpilor circulanți cu antigene „plantate“. Câteva antigene streptococice au fost izolate din depunerile imune ale rinichiului cu glomelonefrită poststreptococică, incluzând un un antigen de 46kDa asociat unei tulpini nefritice și o endostrepzină 46kDa. În plus, pacienții cu glomerulonefrită poststreptococică pot avea anticorpi circulanți orientați împotriva lamininei, tipului IV de colagen și proteoglicanilor heparan sulfat, sugerând că poate contribui, de asemenea, și mimetismul molecular. Constatări similare au fost raportate în nefrita lupică indusă experimental sau apărută la om. Aici, anticorpii anti-ADN circulanți induc glomerulonefrita cu complexe imune prin reacția cu ADN-ul destinat MBG sau cu complexul histone-ADN (nucleosomi). Crioglobulinemia datorată hepatitei cronice infecțioase cu virus C este un exemplu de glomerulonefrită inițiată prin captarea complexelor imune. Acești pacienți au complexe imune circulante și intraglomerulare compuse din antigenele hepatitei C, IgG policlonală antihepatită C și un anticorp secundar, în general IgM monoclonal, direcționat împotriva IgG. În sprijinul patogenității crioglobulinelor circulante este faptul că injectarea lor la șoareci de laborator induce o glomerulonefrită cu multe din caracteristicile bolilor umane.

Sediul depunerii anticorpilor Locul depunerilor de anticorpi în interiorul glomerulului este un determinant critic al aspectului clinicopatologic. Printre factorii ce determină sediul depozitării sunt evidențiate aviditatea, afinitatea și cantitatea anticorpilor; mărimea, sarcina și sediul antigenului; mărimea complexelor imune; eficiența mecanismelor de clearance pentru complexele imune și factorii hemodinamici locali. Antigenii anionici sunt respinși de MBG care este încărcată cu sarcină negativă și tind a fi captați în spațiul celular subendotelial și mezangial. În contrast, antigenele relativ cationice tind să treacă MBG și să se depoziteze în interiorul acesteia sau în spațiul subepitelial. Depunerile acute de anticorpi în spațiul celular subendotelial sau mezangial declanșează în mod obișnuit un răspuns de tip nefritic caracterizat

Tabelul 273-2

Principalele mecanisme ale lezării glomerulare

Mecanismul leziunii	Câteva afecțiuni/defecte renale	Boala glomerulară
Imunologic*	Imunologlobulina†	Glomerulonefrita mediată prin complexe imune
	Leziune mediată celular†	Glomerulonefrita pauci-imună
	Citokine (sau alt factor solubil)	Glomerulonefrita focală segmentară primară
	Persistența activării complementului	Glomerulonefrita membrano-proliferativă (tip II)
Metabolic*	Hiperglicemia†	Nefropatia diabetică
	Boală Fabry și sialidoza	Glomerulonefrita focală segmentară
Hemodinamic*	Hipertensiune sistemică†	Nefroscleroză hipertensivă
	Hipertensiune intraglomerulară†	Glomeruloscleroză focală segmentară secundară
Toxic	Nefrotoxina derivată din *E. coli*	Microangiopatie trombotică
	Medicamente (AINS)	Boala cu modificări minime
	Droguri pentru recreere (heroina)	Glomeruloscleroză focală segmentară
Depozitare	Fibrile de amiloid	Nefropatie amiloidă
Infecțios	Virusul imunodeficienței umane (HIV)	Nefropatia HIV
	Endocardită bacteriană subacută	Glomerulonefrita cu complexe imune
Ereditar	Defectul de pe lanțul α 5 al tipului IV de colagen	Sindrom Alport
	Membrană bazală anormal de subțire	Boala membranei bazale subțiri

* categoriile cele mai frecvente
† cele mai frecvente afectări din aceste categorii
NOTĂ: AINS – antiinflamatoare nesteroidiene

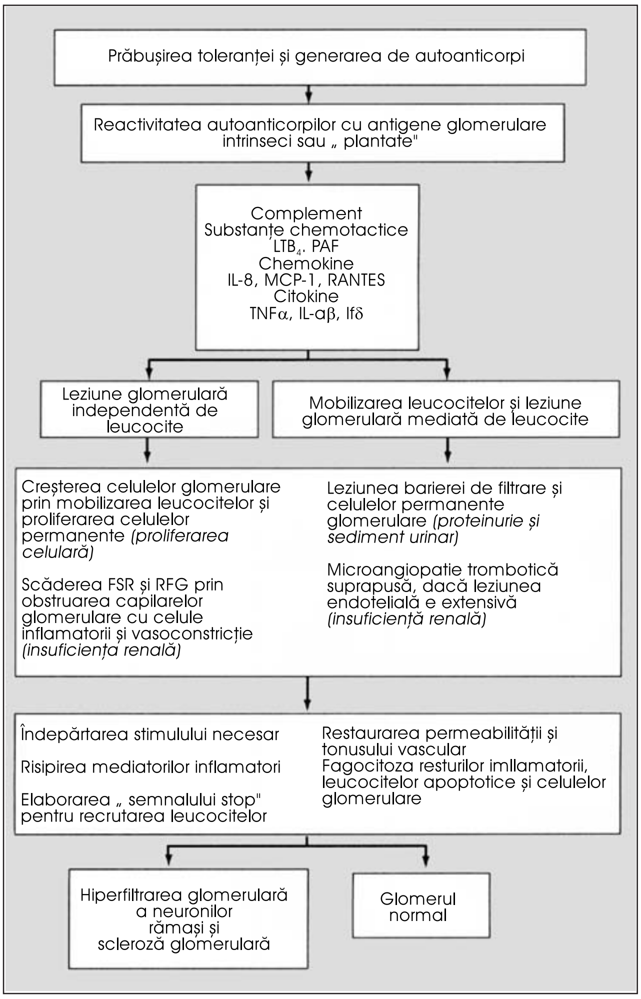


Figura 273-1 Sistemele mediatorii în glomerulonefrita mediată prin complexe imune: O paradigmă a inflamației renale. Abrevieri: LTB_4 – leucotriena B_4; PAF – factor de activare plachetar; IL – interleukină; MCP-1 – peptidul-1 chemotactic monocitar; TNFα – factor α de necroză tumorală; Ifγ – interferon γ; FSR – flux sanguin renal; RFG – rată de filtrare glomerulară.

prin mobilizarea rapidă a leucocitelor și plachetelor, probabil din cauză că mediatorii inflamației generați în aceste locuri sunt poziționați strategic pentru activarea endotelială și a celulelor hematogene. Inflamația este mai severă când anticorpii sunt depozitați în spațiul subendotelial prin comparație cu mezangiul, cel puțin din cauză că mezangiul se alătură cu doar 25-33% peretelui capilar. Depozitarea anticorpilor în spațiul celular subepitelial induce, în mod caracteristic, un răspuns de tip nefrotic caracterizat prin proteinurie fără un infiltrat inflamator celular pronunțat, probabil din cauza complexelor imune protejate de celulele inflamatorii circulante de către MBG și din cauza fluxului abundent de fluid din sânge în spațiul Bowman, ce minimalizează retrodifuzia mediatorilor inflamației spre endoteliu și lumenul vascular.

Recrutarea celulelor inflamatorii Leucocitele și plachetele sunt mediatori importanți ai leziunii în cele mai multe forme de glomerulonefrite acute sau cronice. Imunoglobulinele pot provoca acumularea leucocitelor prin câteva mecanisme. Multe subclase de anticorpi care acționează cascada complementului și proteinele complementului cum sunt C3a, C5a și C5b-9 (complexul membranar de atac) sunt stimuli potenți pentru mobilizarea leucocitelor. Contribuie și mecanismele independente de complement. Leucocitele exprimă receptorii Fc care pot lega direct porțiunea Fc a imunoglobulinei. Macrofagele glomerulare permanente, celulele endoteliale și celulele mezangiale exprimă, de asemenea, receptori Fc a căror angajare poate declanșa eliberarea în ordine a mediatorilor inflamației ce favorizează locomoția dirijată a leucocitelor (chemotaxis), legând leucocitele de endoteliul inflamat prin molecule de adeziune de pe suprafața celulară a leucocitelor. Urmează diapedeza leucocitelor spre spațiul extravascular.

Mecanismele recrutării plachetare în glomerulonefrită sunt mai puțin bine definite. Mecanismele potențiale includ legarea directă a receptorilor Fc plachetari cu imunoglobulina și interacțiunea plachetelor cu eudoteliu, colagen și alte componente ale MBG expus și cu produșii cascadei coagulării, cum ar fi fibrina.

Mediatorii leziunii glomerulare *Leziunea glomerulară de tip nefritic mediată prin anticorpi* este un exemplu viu de pierdere a apărării organismului gazdă. În apărarea normală a gazdei, leucocitele înglobează microorganismele în fagozomi care apoi fuzionează cu lizozomii intracelulari. Microorganismele sunt distruse în fagolizozomi prin acțiunea radicalilor liberi, enzimelor proteolitice și a altor molecule toxice. Acest proces facilitează distrugerea cu protejarea relativă și păstrarea țesutului gazdă. Când apărarea gazdei este activată nepotrivit, în bolile autoimune, frecvent antigenele inițiatoare se fixează în (antigene fixate) sau sunt componente ale țesutului gazdă (autoantigene). Ca rezultat, fagocitoza este mai puțin eficientă („fagocitoză frustrată“) și există o eliberare a componentelor toxice în parenchim, unde ele distrug celulele proprii și componentele matricei. În plus, limfocitele T citotoxice și celulele natural killer pot leza celulele glomerulare permanente prin eliberarea componentelor toxice cum ar fi perforinele, un proces ce este facilitat prin legarea acestor celule citotoxice la celulele glomerulare prin moleculele HLA, porțiunea Fc a imunoglobulinelor (citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi) și alte sisteme imune de recunoaștere. Plachetele favorizează leziunea nefritică prin stimularea acumulării leucocitelor și vasoconstricției intrarenale și prin formarea microtrombilor.

Leucocitele joacă un rol mai redus în *leziunea glomerulară de tip nefritic mediată de anticorpi* (capitolul 274). Glomerulopatia membranoasă este prototipul acestei entități și este inițiată de formarea complexelor imune subepiteliale; acestea provoacă producerea „spiculilor“ la nivelul noii membrane bazale, care eventual încercuiesc și încorporează complexele imune în

Tabelul 273-3

Corelația între sediul leziunii glomerulare și aspectul clinicopatologic

Ținta leziunii	Rolul fiziologic	Răspunsul la leziune	Boala glomerulară reprezentativă
Celula endotelială	Menținerea perfuziei glomerulare	Vasoconstricție	Insuficiență renală acută
	Prevenirea adeziunii leucocitelor	Infiltrare leucocitară	GN focală sau difuz proliferativă
	Prevenirea agregării plachetare și coagulării	Microtrombi intravasculari	Microangiopatie trombotică
Celula mezangială	Controlul ariei suprafeței de filtrare glomerulară	Proliferarea/creșterea matricei	GN mezangioproliferativă / glomeruloscleroză
Membrana bazală	Prevenirea filtrării proteinelor plasmatice	Proteinurie	Nefropatie membranoasă
Celula epitelială viscerală	Prevenirea filtrării proteinelor plasmatice	Proteinurie	Boală cu modificări minime și GSFS
Celula epitelială parietală	Menținerea spațiului Bowman	Formațiuni semilunare	GN cu semilune

MBG. Țintele antigenice din glomerulopatia membranoasă apărută la om nu au fost determinate. Frecventa asociere cu infecțiile, malignitatea și drogurile sugerează implicarea antigenelor fixate sau a mimetismului molecular (vezi mai sus); oricum, multe cazuri pot prezenta o pierdere adevărată a toleranței împotriva autoantigenelor.

PROLIFERAREA CELULARĂ ȘI ACUMULAREA DE MATRICE EXTRACELULARĂ Un semn al glomerulopatiilor proliferative de tip nefritic este creșterea numărului celulelor glomerulare. Inițial, această hipercelularitate este datorată predominant infiltrării structurii glomerulare cu leucocite. După aceea, celulele glomerulare permanente proliferează ca răspuns la factorii de creștere (de ex., factor de creștere epidermal, factor de creștere derivat din plachete, trombospondina) eliberați în mediul înconjurător printr-o inflamație locală. Celulele proliferative sunt, în mod caracteristic, mezangiale în glomerulonefrita mezangioproliferativă și atât endoteliale, cât și mezangiale în glomerulonefrita difuză proliferativă. Celula epitelială viscerală este, pentru cea mai mare parte, o celulă diferențiată terminal care nu proliferează rapid, chiar când e lezată.

În timp ce glomerulonefrita acută mediată prin anticorpi induce în mod caracteristic glomerulonefrita acută difuză proliferativă și insuficiența renală acută în zile sau săptămâni (sindrom nefritic), leziunea imună subacută induce frecvent formarea semilunelor glomerulare și insuficiența renală în săptămâni sau câteva luni (denumită *glomerulonefrită rapid progresivă*). Cum s-a discutat mai sus, semilunele sunt proliferări extracapilare ale celulelor din spațiul Bowman formate din monocite infiltrate, celulele epiteliale parietale proliferate și fibrină.

Depunerea susținută a complexelor imune în luni până la ani poate provoca o creștere marcată a membranei bazale sau a producției matricei mezangiale. Acumularea ușoară până la moderată din matrice, în general, se manifestă prin proteinurie datorată întreruperii barierei de filtrare glomerulară; totuși, în forma severă, acumularea matriceală produce glomeruloscleroză și insuficiență renală cronică.

REZOLUȚIA, REPARAREA ȘI CICATRIZAREA Inflamația glomerulară se poate rezolva cu refacerea completă a funcțiilor renale sau cu cicatrizare variabilă și insuficiență renală cronică. Glomerulonefrita acută poststreptococică (pagina 1692), de exemplu, se rezolvă în general spontan și total la copii, în timp ce adulții rămân frecvent cu deteriorare renală reziduală. Rezolvarea procesului necesită întreruperea producției de anticorpi și a formării complexelor imune, îndepărtarea complexelor imune circulante sau depozitate, inhibarea acumulării în continuare a celulelor inflamatorii, împrăștierea mediatorilor inflamației, refacerea adezivității și permeabilității normale ale endoteliului, normalizarea tonusului vascular și clearance-ul celulelor inflamatorii infiltrate și a celulelor glomerulare permanente proliferate (figura 273-1).

Din nefericire, faza de rezoluție a majorității glomerulopatiilor inflamatorii la adulți se termină cu cicatrizarea glomerulară. Acesta este un adevăr mai ales la pacienții cu glomerulopatii cu semilune, care rămân cu insuficiență renală, în stadiul final necesitând dializă sau transplant. Factorul transformator de creștere β (TGFβ), o citokină, stimulează producția matricei extracelulare de către majoritatea celulelor glomerulare, inhibă sinteza proteazelor tisulare care în mod normal degradează proteinele matricei și este un stimul puternic pentru formarea imediată a cicatricei care urmează leziunii.

Glomerulonefrita moderată până la severă este în general asociată cu un grad variabil de inflamație tubulointerstițială și, în plus, de cicatrizare a leziunii glomerulare. Într-adevăr, severitatea leziunii tubulointerstițiale se corelează în general strâns cu deteriorarea funcțiilor renale pe o perioadă lungă de timp. În această situație, patogeneza inflamației tubulointerstițiale nu este clară. Mecanismele potențiale includ implicarea primară a tubulointerstițiului în boala autoimună și inducția inflamației tubulointerstițiale prin mediatori generați din glomerulii afectați care difuzează în tubulointerstițiu pe cale sanguină, prin fluidul tubular sau prin spațiul interstițial.

ALTE MECANISME ALE LEZIUNII MEDIATE PRIN ANTICORPI Alți câțiva autoanticorpi au fost implicați ca mediatori ai leziunii renale la pacienții cu glomerulonefrită.

Anticorpi citoplasmatici antineutrofilici (ANCA) Imunoglobulina în general nu este detectată la aproximativ 40% din pacienții cu glomerulonefrită rapid progresivă („glomerulonefrita cu semilune pauci-imună"). Majoritatea acestor pacienți au granulomatoză Wegener, poliangeită nodoasă microscopică sau glomerulonefrită cu semilune limitată renal și prezintă în circulație autoanticorpi împotriva antigenelor citoplasmatice neutrofilice. ANCA stimulează principalele citokine neutrofilice umane pentru a genera specii reactive de oxigen și a leza endoteliul in vitro. Aceste constatări cresc posibilitatea ca ANCA să fie implicate patogenetic in vivo în prezența citokinelor circulante care pot apărea urmând unei infecții prodomale.

Anticorpi celulari antiendoteliali Anticorpii circulanți orientați împotriva antigenelor endoteliale au fost evidențiați în câteva vasculite inflamatorii și glomerulonefrite. Titrurile lor tind să se coreleze cu activitatea bolii și unii stimulează celulele endoteliale, crescând adezivitatea lor pentru leucocite și sugerând un rol patogenetic.

Factorul nefritic C3 Unii pacienți cu glomerulonefrită membranoproliferativă (pagina 1698) au depuneri mari de material electronodens în MBG care nu se colorează pentru imunoglobuline (boala cu depozite dense; glomerulonefrită membranoproliferativă tip II). În mod curios, majoritatea pacienților au IgG circulante denumite *factor C3 nefritic* orientat către C3bBb (C3 convertaza), factor al căii alternative a complementului.

LEZIUNE MEDIATĂ CELULAR Deși leziunea mediată celular este încă mai puțin bine definită ca leziunea glomerulară mediată prin anticorpi, celulele T sunt și ele implicate ca modulatori ai producției de anticorpi nefritogeni. Celulele T pot fi importante mai ales ca inițiatori ai leziunii în glomerulonefrita pauci-imună. Celulele T interacționează prin intermediul receptorului/complexului CD3 de pe suprafața lor celulară cu antigenele prezentate de moleculele complexului major de histocompatibilitate din endoteliul glomerular propriu și din celulele mezangiale și epiteliale, un proces ce este facilitat de adeziunea celulă-celulă și molecule costimulatoare. Citokinele și alți mediatori eliberați prin activarea celulelor T sunt stimuli puternici pentru recrutarea leucocitelor, citotoxicitate și fibrogeneză. Limfocitele T CD4 sunt stimulatori ai macrofagelor și declanșează expansiunea clonală a celulelor B autoreactive; ele favorizează lezarea celulelor glomerulare prin limfocitele T citotoxice CD8 și prin celulele natural killer și prin intermediul citotoxicității celulare anticorpodependente. Factorii solubili derivați din celulele T sunt de asemenea implicați în patogeneza proteinuriei în boala cu modificări minime și în glomeruloscleroza focal segmentară primară. Identitatea lor și caracteristicile moleculare rămân să fie determinate.

LEZIUNEA GLOMERULARĂ NEIMUNOLOGICĂ

METABOLICĂ **Nefropatia diabetică** (vezi și capitolele 275 și 334) Nefropatia complică aproximativ 30% și respectiv 20% din cazurile de diabet zaharat tip 1 și respectiv tip 2 și este caracterizată clinic prin proteinurie și insuficiență renală progresivă. Afectarea glomerulară caracteristică este glomeruloscleroza datorată îngroșării MBG și expansiunii mezangiului cu matricea extracelulară. Factorii implicați ce declanșează creșteri ale producției matricei în glomeruloscleroza diabetică includ hipertensiunea glomerulară; efectul direct al hiper-

glicemiei asupra celulelor mezangiale; produșii finali ai glicozării avansate care rezultă din glicozilarea nonenzimatică a proteinelor; factori de creștere cum sunt factorii de creștere hormonali, factor de creștere insulin-like 1 și angiotensina II; citokine cum sunt TGF β; hiperlipidemia; acumularea sorbitolului celular și deficitul de mioinozitol secundar activării aldozreductazei pe calea poliol. Constatările suplimentare clinice și de laborator sugerează rolul central al factorilor hemodinamici. RFG crește cu 20-30% în lunile de creștere a hiperglicemiei datorită, în mare parte, expansiunii volumului de fluid extracelular, dilatării arteriolelor aferente și creșterii presiunii de ultrafiltrare glomerulară.

Mecanismul prin care diabetul zaharat induce hiperfiltrare glomerulară nu este încă definit, dar apare implicarea peptidului natriuretic atrial. În acest cadru, glicozuria declanșează creșterea reabsorbției glucozei cuplată cu sodiu în tubul proximal, astfel crescând sodiul total din organism și volumul fluidului extracelular. Ca un răspuns compensator, peptidul natriuretic atrial este eliberat din miocitele cardiace și induce natriureza prin declanșarea dilatației aferente și astfel crește presiunea intraglomerulară și RFG. În timp ce acest răspuns compensator este adecvat pentru scurt timp, hipertensiunea glomerulară susținută provoacă îngroșarea MBG, crește producția matricei mezangiale și determină glomeruloscleroza și întrerupere în funcția barierei. În armonie cu rolul central al presiunii intraglomerulare în patogeneza nefropatiei diabetice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, care scad presiunea intraglomerulară, reduc progresia nefropatiei diabetice chiar și la pacienții normotensivi. Este posibil ca factorii hemodinamici și metabolici să acționeze împreună pentru generarea fenotipului glomerulosclerotic final la pacienții cu predispoziție genetică.

Alte boli metabolice Câteva defecte enzimatice lizozomale moștenite, rare, induc glomeruloscleroză focal segmentală, probabil prin permiterea acumulării metaboliților toxici în celulele renale. *Boala Fabry* (defect de α galactosidază, capitolul 346) și *sialidoza* (deficitul hidrolazei acidului N-acetilneuraminic, capitolul 346) sunt implicațiile majore din acest punct de vedere. Amândouă tind să inducă glomeruloscleroză focal segmentară sau globală prin afectare în mod preferențial a celulelor epiteliale, probabil din cauză că acestea sunt celule diferențiate, cu o rată scăzută de replicare. *Lipodistrofia parțială* (capitolul 352) este o afecțiune metabolică rară, caracterizată prin lipoatrofie, ce afectează brațele, gâtul și pieptul, frecvent cu redistribuția grăsimii spre șolduri și picioare. Aproximativ o treime din pacienți dezvoltă boală glomerulară, în general tipul II de glomerulopatie membranoproliferativă (boala depozitelor dense; vezi capitolul 274).

LEZIUNEA GLOMERULARĂ HEMODINAMICĂ Presiunea intraglomerulară crescută este o cauză majoră de leziune glomerulară la oameni și poate rezulta prin presiune sistemică crescută sau prin modificări locale în hemodinamica glomerulară (hipertensiunea glomerulară).

Hipertensiunea sistemică (vezi și capitolul 246) Deși rinichii au dezvoltat mecanisme sofisticate pentru autoreglarea fluxului sanguin glomerular și a presiunii, creșteri marcate și susținute ale presiunii sistemice pot copleși aceste sisteme compensatorii și să determine perturbarea funcției și morfologiei glomerulare. În cea mai dramatică formă, numită hipertensiune malignă, stressul hemodinamic cauzează necroză fibrinoidă masivă a arteriolelor aferente și glomerulilor, microangiopatie trombotică, insuficiență renală acută și sediment urinar nefritic. Hipertensiunea cronică susținută conduce în mod caracteristic la vasoconstricție arterială și scleroză care, în schimb, determină atrofia secundară și scleroza glomerulilor și tubulointerstițiului. O varietate de semnale moleculare apar cuplate cu creșteri ale presiunii intravasculare, cu proliferarea miointimală și eventuala scleroză a peretelui vascular. Acestea includ factori de creștere cum sunt angiotensina II, factor de creștere epidermal, factor de creștere derivat din plachete, citokine cum ar fi TGF β și stimularea canalelor ionice activate periodic și geneza unui răspuns precoce.

Hipertensiunea glomerulară Fiziopatologia nefropatiei diabetice, discutată mai sus, ilustrează importanța presiunii intraglomerulare ca stimul pentru producția matricei mezangiale și glomeruloscleroză. Hipertensiunea glomerulară este și un factor cheie în patogeneza glomerulosclerozei progresive și a insuficienței renale care complică răspunsul adaptativ al nefronilor restanți la creșterea debitului, ca urmare a pierderii altor nefroni din anumite cauze (vezi mai jos). Este important că aceste modificări ale hemodinamicii glomerulare și ale presiunii preced dezvoltarea hipertensiunii sistemice și sunt factori de risc independenți pentru leziunea renală.

GLOMERULOPATIILE TOXICE Microvascularizația renală ocupă un loc relativ puțin important în leziunea toxică, prin comparație cu interstițiul tubular; oricum, sunt câteva excepții importante. Verotoxina derivată din *Escherichia coli* în timpul crizelor de diaree infecțioasă este direct toxică pe endoteliul renal și induce sindromul hemolitic uremic. În aceste condiții, neurotoxina interacționează cu un receptor specific de membrană, perturbă fenotipul antitrombotic al endoteliului și declanșează dezvoltarea microangiopatiei trombotice. Iradierea, mitomicina și produsele antiovulatorii pot induce un sindrom similar prin intermediul mecanismelor ce definesc suferința. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, rifampicina, ampicilina și interferonul α pot produce o combinație neobișnuită între insuficiența renală acută și sindromul nefrotic. Corelațiile patologice caracteristice ale acestui sindrom sunt nefrita interstițială alergică și leziunea podocitelor celulelor epiteliale vicerale, ultima fiind cauza proteinuriei marcate. Nu este clar cum acești agenți structurali diferiți induc leziunea celulei epiteliale.

BOLI DE DEPOZITARE Bolile de depozitare glomerulară reprezintă un grup de situații în care proteine anormale sunt depozitate în glomeruli, unde determină o reacție inflamatorie și/sau glomeruloscleroză. Bolile de depozitare glomerulară majore sunt: crioglobulinemia, amiloidoza, boala depozitelor de lanțuri ușoare și grele și glomerulopatia fibrilară/ imunotactoidă. *Crioglobulinele* (capitolul 319) sunt imunoglobuline care precipită la frig și pot fi constituite fie din imunoglobulinele monoclonale, în general generate prin limfoproliferare malignă (tipul I); fie prin amestec de imunoglobuline policlonale (în general IgG) și imunoglobuline monoclonale (în general IgM) orientate spre epitopii IgG policlonale (tipul II) sau din amestec de anticorpi policlonali având unul sau mai multe activități anti-IgG (tipul III).După cum a fost prezentat mai sus, crioglobulinele pot induce leziune de tip nefritic și tip nefrotic, depinzând de rapiditatea, severitatea și locul depozitării imunoglobulinelor. *Amiloidoza glomerulară* (capitolul 275 și 309) este una din cele cinci cauze de sindrom nefrotic mai frecvent întâlnite la adulți și este caracterizată prin depunerea extracelulară de amiloid fibrilar ce compune, în parte, fragmentele lanțurilor ușoare de imunoglobuline (amiloid AL) sau amiloidul seric A, reactant de fază acută (amiloid AA). În boala cu depunere de lanțuri ușoare, lanțurile ușoare de imunoglobuline, intacte, în general kappa, sunt depozitate după un model granular, mai degrabă decât fibrilar. Compoziția depunerilor în *glomerulopatia fibrilară/imunotactoidă* nu este încă definită în prezent și poate include și imunoglobuline. Aceste tipuri diferite de depozite provoacă producția matricei mezangiale și glomeruloscleroza, în plus față de întreruperea în mod direct a arhitecturii glomerulare. Glomerulopatia fibrilară/ imunotactoidă se poate prezenta, de asemenea, ca o inflamație glomerulară acută sau subacută. Trebuie determinat modul în care aceste diverse depuneri declanșează producția matricei glomerulare și recrutarea celulelor inflamatorii.

CAUZE INFECȚIOASE ALE BOLILOR GLOMERULARE Microorganismele infecțioase pot induce boală

glomerulară prin câteva mecanisme diferite: (1) prin infecția directă a celulelor renale, (2) prin elaborarea nefrotoxinelor cum este verotoxina derivată din *E. coli*, (3) prin stimularea depunerilor intraglomerulare de complexe imune (de ex.: glomerulonefrita postinfecțioasă) sau crioglobuline (de ex.: în hepatita B sau C) și (4) prin măsuri de stimulare cronică a formării de amiloid fibrilar ca în amiloidoza AA. Infectarea directă a celulelor glomerulare este un mecanism relativ rar de lezare, dar este implicat în patogeneza nefropatiei asociată cu virusul imunodeficienței umane. Această entitate se caracterizează histologic prin glomeruloscleroză focal segmentară, dilatație microchistică tubulară și fibroză interstițială. Genomul viral și proteina p24 au fost detectate în această boală în celulele glomerulare și tubulare, iar infectarea celulelor glomerulare induce exprimarea TGF β, un stimul major pentru producția matricei mezangiale și pentru scleroză.

BOLILE GLOMERULARE EREDITARE *Sindromul Alport* (nefrită ereditară, capitolul 275), prototipul bolii glomerulare moștenite, este în general transmis ca trăsătură dominantă X linkată. Pacienții afectați au o mutație în gena COL4A5 ce codifică lanțul $\alpha5$ al tipului IV de colagen localizat pe cromozomul X. Ca rezultat, membrana bazală glomerulară este neregulată, cu straturi longitudinale, cu crăpături sau îngroșări și pacienții dezvoltă hematurie, glomeruloscleroză progresivă și insuficiență renală. *Boala cu membrană bazală subțire* este altă afecțiune relativ frecventă a MBG. În contrast cu sindromul Alport, această entitate este în general moștenită ca trăsătură autosomal dominantă sau recesivă și este benignă. Așa cum sugerează numele, membrana bazală este subțire, dar în rest normală ca ultrastructură. În mod caracteristic, pacientul prezintă hematurie benignă recurentă. Bazele moleculare ale acestei boli trebuie elucidate. Bolile glomerulare ereditare rare includ sindromul unghie-patelă (osteo-onicodisplazie) care se asociază cu o împestrițare relativ benignă a membranei bazale cu rarefacție strălucitoare; *lipodistrofia parțială* care este asociată cu tipul II de glomerulonefrită membranoproliferativă (boala depunerilor dense) și *deficitul familial de lecitin-colesterol aciltranferază* care se asociază cu deformarea membranei bazale prin zone neregulate, strălucitoare, circulare de creșteri ale producției matricei mezangiale și prin scleroză progresivă și insuficiență renală.

ADAPTAREA GLOMERULARĂ LA PIERDEREA MASEI NEFRONILOR

Pierderea nefronilor din diferite cauze este urmată de hiperfiltrare compensatorie în glomerulii funcționali rămași. Acest răspuns adaptativ este adecvat pe termen scurt și menține RFG. Peste ani, oricum, prin hiperfiltrarea nefronilor rămași se dezvoltă glomeruloscleroză focală și segmentară și, eventual, scleroză globală ce are ca manifestare clinică proteinuria, hipertensiunea și insuficiența renală progresivă. Hipertensiunea capilară glomerulară susținută a fost implicată ca stimul major în dezvoltarea glomerulosclerozei în aceste condiții. Creșterea fluxului sanguin glomerular și a presiunii de ultrafiltrare este o caracteristica timpurie a nefronilor restanți în majoritatea modelelor experimentale în care funcția a mai mult de 50% din masa nefronilor a fost pierdută prin ablație chirurgicală, leziune imunologică sau toxică susținută sau alte mecanisme. Hipertensiunea glomerulară susținută se crede că stimulează acumularea matricei extracelulare prin perturbarea fie a funcției celulelor epiteliului visceral și mezangiale, fie direct prin creșterea fluxului macromoleculelor circulante prin peretele capilarelor glomerulare. Ca în cele mai multe forme de glomeruloscleroză, TGF β poate fi un factor reglator important al acumulării de la nivelul matricei din nefronii rămași. Alți potențiali modulatori ai acestui proces sunt angiotensina II, factorul de creștere derivat din plachete și endotelina. Manevrele ce scad presiunea intraglomerulară, cum sunt dieta săracă în proteine sau tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, reduc dezvoltarea glomerulosclerozei și a insuficienței renale. Hipertrofia glomerulară, microtrombii intracapilari, acumularea macrofagelor și hiperlipidemia sunt alți stimuli potențiali pentru glomeruloscleroză. Într-adevăr, hipertensiunea capilară glomerulară și hipertrofia apar ca factori de risc independenți ce ar putea acționa sinergic pentru a determina insuficiență renală progresivă. Este interesant că angiotensina II poate stimula producția de TGF β în nefronii rămași, sugerând că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi renoprotectori prin efectele complementare asupra hemodinamicii glomerulare și producerii matricei.

BIBLIOGRAFIE

ADLER SG et al: Secondary glomerular diseases, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1498-1596

BRADY HR: Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. Kidney Int 45:1285, 1994

BRENNER BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of renal disease. Kidney Int 23:647, 1983

COTRAN R, RENNKE HG: Sites and the mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 309:1050, 1983

COUSER WG: Mediation of glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990

FALK RJ: ANCA-associated renal disease. Kidney Int 38:998, 1990

GLASSOCK RJ et al: Primary glomerular diseases, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1392-1497

KELLY PT, HAPONIK EF: Goodpasture's syndrome: Molecular and clinical advances. Medicine (Baltimore) 73:171, 1994

MEYER TW et al: Nephron adaptation to renal injury, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1995, pp 2011-2048

REES A: The immunogenetics of glomerulonephritis. Kidney Int 45:377, 1994

WILSON CB: Renal response to immunologic glomerular injury, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1253-1391

274

Hugh R. Brady, Yvonne M. O' Meara, Barry M. Brenner

PRINCIPALELE GLOMERULOPATII

Afectarea glomerulară se poate produce în diferite boli renale limitate sau sistemice și este principala cauză a bolii renale terminale necesitând dializă și transplant. În acest capitol vom descrie epidemiologia, tabloul clinic, patologia și tratamentul principalelor glomerulopatii. Vom insista asupra *glomerulopatiilor primare*, boli glomerulare în care procesul patologic este limitat la rinichi și în care manifestările sistemice sunt consecința directă a scăderii filtrării glomerulare (de ex., hipevolemie, hipertensiune, sindrom uremic). Sunt recunoscute cinci glomerulopatii clinice majore: sindromul nefritic acut, glomerulonefrita rapid progresivă (GRP), glomerulonefrita cronică, sindromul nefrotic și anomaliile asimptomatice ale sedimentului urinar (hematurie, proteinurie). Glomerulopatiile asociate bolilor sistemice (*glomerulopatii secundare*) sunt discutate în capitolul 275. Nomenclatura privind clasificarea și prezentarea clinicopatologică a bolii glomerulare și a mecanismelor patogenice ale lezării glomerulare este revăzută în capitolul 273.

SINDROMUL NEFRITIC ACUT ȘI GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

CARACTERISTICI CLINICE ȘI CORELAȚII CLINICOPATOLOGICE *Sindromul nefritic acut* este reprezentarea

clinică a inflamației glomerulare acute. În forma sa cea mai gravă, sindromul nefritic acut constă din debutul brusc (zile-săptămâni) al insuficienței *renale acute* și *oliguriei* (< 400 ml urină/zi). Fluxul sangvin renal și rata filtrării glomerulare (RFG) scad ca rezultat al obstrucției lumenului capilarului glomerular de către celulele inflamatorii infiltrative și prin proliferarea celulelor glomerulare intrinseci. Fluxul sanguin renal și rata filtrării glomerulare (RFG) sunt în plus compromise prin vasoconstricția intrarenală și contracția celulelor mezangiale care rezultă din dezechilibrul local între substanțele vasoconstrictoare (de ex., leucotriene, factorul de activare al trombocitelor, tromboxanii, endotelinele) din microcirculația renală și substanțele vasodilatatoare (de ex., oxidul nitric, prostaciclina). *Expansiunea lichidului extracelular*, *edemul* și *hipertensiunea* se dezvoltă din cauza afectării RFG și creșterii reabsorbției tubulare de apă și sare. Ca urmare a lezării peretelui capilarelor glomerulare, sumarul de urină evidențiază în mod caracteristic cilindrii hematici, hematii deformate, leucocite și proteinurie subnefrotică < 3,5g/24 h („sediment urinar nefritic"). *Hematuria* este frecvent macroscopică.

Corelația patologică clasică a sindromului nefritic este *glomerulonefrita proliferativă*. Proliferarea celulelor glomerulare este datorată inițial infiltrării glomerulare cu neutrofile și monocite și ulterior proliferării celulelor endoteliale glomerulare și mezangiale (proliferare endocapilară). În forma sa cea mai severă, sindromul nefritic se asociază cu inflamația acută a majorității glomerulilor, respectiv *glomerulonefrita proliferativă acută difuză*. În formele mai ușoare, respectiv *glomerulonefrita proliferativă focală* sub 50% din glomeruli pot fi afectați. În formele ușoare de afectare nefritică, *glomerulonefrita mezangioproliferativă*, proliferarea celulară poate fi limitată la mezangiu.

GNRP este reprezentarea clinică a *inflamației glomerulare subacute*. Pacienții dezvoltă insuficiență renală în săptămâni-luni în asociere cu un sediment urinar nefritic, proteinurie subnefrotică și oligurie variabilă, hipervolemie, edeme și hipertensiune. Corelația patologică clasică a GNRP este formarea semilunelor cu implicarea majorității glomerulilor (*glomerulonefrita cu semilune*), semilunele fiind leziuni ale spațiului Bowman compuse din proliferarea celulelor epiteliale parietale și infiltrat cu monocite (*proliferare extracapilară*). În practică, termenul clinic de *glomerulonefrită rapid progresivă* și termenul patologic de *glomerulonefrită cu semilune* se suprapun adesea. În plus față de glomerulonefrita cu semilune clasică în care semilunele domină patologia glomerulară, semilunele se pot dezvolta concomitent cu glomerulonefrita proliferativă sau ca o complicație a glomerulopatiei membranoase sau a altor forme mai ușoare de inflamație glomerulară.

Sindromul nefritic acut și GNRP sunt o parte a unui grup de glomerulonefrite proliferative mediate imun. Studii experimentale sugerează că sindromul nefritic și glomerulonefrita proliferativă difuză reprezintă un răspuns imun acut la o încărcare mare acută cu antigen, în timp ce GNRP și cea cu semilune reprezintă mai degrabă un răspuns imun subacut la o încărcare mai mică cu antigen la indivizi sensibilizați anterior. La celălalt pol, lezarea imună cronică ușoară se manifestă ca insuficiență renală lent progresivă sau hematurie asimptomatică în asociație cu glomerulonefrita proliferativă focală sau mezangioproliferativă. Aceste forme mai puțin active de glomerulonefrite mediate imun sunt discutate mai departe în acest capitol.

ETIOLOGIE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Sindromul nefritic acut și GNRP pot apărea în glomerulopatii *primare* cu afectare renală limitată sau în glomerulopatii *secundare* complicând boli sistemice. Figura 274-1 ilustrează trăsăturile histopatologice și serologice care ajută la diferențierea cauzelor majore de sindrom nefritic și GNRP. În general, diagnosticul precoce și tratamentul prompt sunt esențiale pentru a evita dezvoltarea insuficienței renale ireversibile. Biopsia renală rămâne „metoda de aur" pentru diagnostic. *Imunofluorescența microscopică* este în mod special utilă și identifică trei tipuri principale de dispoziție a imunoglobulinelor care definesc trei categorii mari de diagnostic: (1) depozite *granulare* de imunoglobuline, o trăsătură a *glomerulonefritelor cu complexe imune*; (2) depozite *lineare* de imunoglobuline de-a lungul membranei bazale glomerulare (MBG), caracteristice *bolii anti-MBG* și (3) reducerea sau absența imunoglobulinelor, tipică pentru *glomerulonefrita pauci-imună* (figura 274-2). Majoritatea pacienților (>70%) cu sindrom nefritic acut au glomerulonefrită cu complexe imune. Glomerulonefrita pauci-imună este mai rar întâlnită în această situație (<30%) și boala anti-MBG este rară (<1%). Printre pacienții cu GNRP, glomerulonefrita cu complexe imune și cea pauci-imună au o prevalență egală (~45% fiecare), în timp ce boala anti-MBG este întâlnită la o minoritate de cazuri (<10%).

Trei *markeri serologici* dau adesea indicații asupra trăsăturilor prezente la microscopia imunofluorescentă în sindromul nefritic și GNRP și pot impune necesitatea unei biopsii renale în cazurile clasice. Aceștia sunt nivelul C_3 seric, titrul anticorpilor anti-MBG și anticorpii citoplasmici antineutrofilici (ANCA) (figura 274-1). După cum s-a discutat în capitolul 273, rinichiul este expus atacului imun în glomerulonefritele cu complexe imune, în cele mai multe cazuri fiind inițiat de formarea in situ a complexelor imune sau, mai rar, prin atragerea complexelor imune circulante în glomerul. Acești pacienți au tipic hipocomplementemie (C_3 și CH_{50} scăzuți în 90%) și serologie negativă pentru anticorpii anti-MBG și ANCA. Glomerulul este ținta directă a atacului imun în boala anti-MBG, inflamația glomerulară fiind inițiată de un autoanticorp împotriva autoantigenului de 28 KDa din lanțul α_3 al colagenului de tip IV. Aproximativ 90-95% din pacienții cu boală anti-MBG au autoanticorpi circulanți anti-MBG detectabili prin tehnici radioimunologice; nivelurile serice de complement sunt tipic normale și ANCA de obicei nu se detectează. Patogenia glomerulonefritei pauci-imune rămâne să fie în continuare definită; totuși, majoritatea pacienților au anticorpi ANCA circulanți, expresie a dezechilibrului imunității umorale. Prezența leucocitelor mononucleare în glomeruli și sărăcia depozitelor imune glomerulare sugerează că mecanismele celulare sunt de asemenea implicate. În boala renală asociată cu ANCA nivelurile complementului seric sunt în mod caracteristic normale și titrurile de anti-MGB sunt de obicei negative.

GLOMERULONEFRITE CU COMPLEXE IMUNE Glomerulonefritele cu complexe imune pot (1) fi idiopatice, (2) reprezenta un răspuns la un stimul antigenic cunoscut (glomerulonefrite postinfecțioase) sau (3) reprezenta o manifestare a unei boli multisistemice cu complexe imune (nefrita lupică, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, endocardita bacteriană; figura 274-1). Aici ne vom concentra asupra *glomerulonefritei postinfecțioase*, cea mai tipică glomerulonefrită *primară* cu complexe imune. Cele mai importante glomerulonefrite *secundare* cu complexe imune sunt discutate în capitolul 275. Sindromul nefritic și GNRP complică ocazional alte două glomerulopatii primare și anume glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) și nefropatia cu IgA, când există o componentă proliferativă importantă. Deoarece sindromul nefrotic și hematuria asimptomatică sunt manifestări mai frecvente ale GNMP și ale nefropatiei cu IgA, aceste glomerulopatii sunt discutate mai departe la sindromul nefrotic și, respectiv, anomalii urinare asimptomatice.

GLOMERULONEFRITA POSTSTREPTOCOCICĂ Această tulburare este prototipul glomerulonefritei postinfecțioase și o cauză principală a sindromului nefritic acut. Cele mai multe cazuri sunt sporadice, deși boala poate apărea și în mod epidemic. Glomerulonefrita se dezvoltă în medie după 10 zile de la o faringită sau 2 săptămâni de la o infecție

cutanată (impetigo) cu o tulpină nefritigenă din grupul A al streptococului β-hemolitic. Tulpinile nefritigene cunoscute includ tipurile M 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 și 60. Imunitatea față de aceste tulpini este specifică de tip și de durată și infecțiile și nefritele repetate sunt rare. Apariția glomerulonefritei poststreptococice epidemice este mai comună la copiii de vârstă cuprinsă între 2 și 6 ani cu infecții faringiene. Această entitate pare să aibă o frecvență tot mai redusă, probabil datorită răspândirii și utilizării mai frecvente a antibioticelor. GN secundară infecției streptococice cutanate este de obicei asociată cu o igienă personală precară sau se datorează suprainfectării cu streptococ a unei alte boli cutanate.

Tabloul clasic al glomerulonefritei poststreptococice este sindromul nefritic clasic cu insuficiență renală acută oligurică; totuși, cei mai mulți pacienți au o boală mai ușoară. Într-adevăr, cazurile subclinice depășesc cazurile manifeste de 4-10 ori în cursul epidemiilor. Pacienții cu boală manifestă prezintă hematurie macroscopică (urina roșie sau „fumurie"), cefalee și simptome generale ca anorexie, greață, vărsături și stare de rău. Distensia capsulei renale poate determina dureri în flanc sau în spate. Examenul fizic evidențiază hipervolemie, edeme și hipertensiune. Sedimentul urinar este nefritic, cu hematii deformate, cilindri hematici, leucocite și uneori cilindrii leucocitari și proteinurie. Sub 5% din pacienți dezvoltă proteinurie cu nivel nefrotic. Aceasta din urmă se poate manifesta când nefrita acută este în rezoluție și fluxul sangvin renal și RFG revin la normal. Febra reumatică concomitentă este extrem de rară.

Creatinina serică este tipic crescută la debut (88-177μmol/l sau 1-2 mg/dl). Nivelurile serice ale C_3 și CH_{50} sunt scăzute în primele două săptămâni în 90% din cazuri. Nivelurile C_4 sunt caracteristic normale, indicând activarea complementului pe calea alternă. Nivelul complementului revine la normal, obișnuit în 6-8 săptămâni. Niveluri constant scăzute după această perioadă sugerează o altă cauză, ca prezența factorului nefritic C_3 (vezi „Glomerulonefritele membranoproliferative"). Majoritatea pacienților (>75%) au hipergamaglobulinemie și crioglobulinemie mixtă tranzitorie. Infecția streptococică anterioară mai poate fi încă evidentă sau poate să se fi rezolvat spontan sau ca rezultat al terapiei antibiotice. Cei mai mulți pacienți (>90%) au anticorpi circulanți împotriva unor exoenzime streptococice, incluzând antistreptolizina O (ASLO), anti-dezoxiribonucleaza B (anti-ADN-aza B), antistreptokinaza (ASK-aza), anti-nicotinil adenin dinucleotidaza (ANAD-ază) sau antihialuronidaza (AH-aza). Răspunsurile ASLO, anti-ADN-aza B, ANAD-ază și AH-ază sunt mai utile în infecțiile faringiene, iar răspunsurile AH și anti-ADN-azei sunt indicatori mai sensibili pentru infecția streptococică cutanată. Titrul anticorpilor tinde să crească după 7 zile, atinge un vârf la 1 lună și revine la normal după 3-4 luni. Aceste teste sunt relativ specifice, cu o rată fals-pozitivă <5%. Tratamentul precoce cu antibiotice poate să prevină dezvoltarea răspunsului în anticorpi.

Glomerulonefrita acută poststreptococică este de obicei diagnosticată pe baza datelor clinice și serologice, fără a recurge la biopsia renală, în special la copii cu istoric tipic. Leziunea caracteristică microscopică este glomerulonefrita proliferativă difuză. Semilunele sunt neobișnuite iar afectarea extraglomerulară este de obicei moderată. Prin microscopie imunofluorescentă se evidențiază depozite granulare difuze ale IgG și C3 dând impresia de „cer înstelat" (fig. 274-2). Depunerea extensivă a depozitelor de imunoglobuline în peretele capilarelor glomerulare („aspect de ghirlandă")este asociată cu un prognostic mai rezervat. Trăsătura caracteristică la microscopia electronică este prezența depozitelor imune mari electronodense cu localizare subendotelială, subepitelială și în zonele mezangiale. Este probabil ca reacția inflamatorie acută să fie inițiată în mare parte de depozitele subendoteliale și mezangiale care activează complementul și inițiază chemotactismul leucocitelor și lezarea glomerulară. Totuși, depozitele subepiteliale pot fi mai evidente la microscopia electronică, probabil fiindcă depozitele subendoteliale și mezangiale sunt îndepărtate mai eficient prin invazia fagocitelor. Depozitele imune extensive subepiteliale sau „cocoașe" tind să fie asociate cu proteinurie mai severă, fiind așezate pe bariera de filtrare glomerulară pentru proteine. → ***Patogenia glomerulonefritei cu complexe imune este discutată pe larg în capitolul 273.***

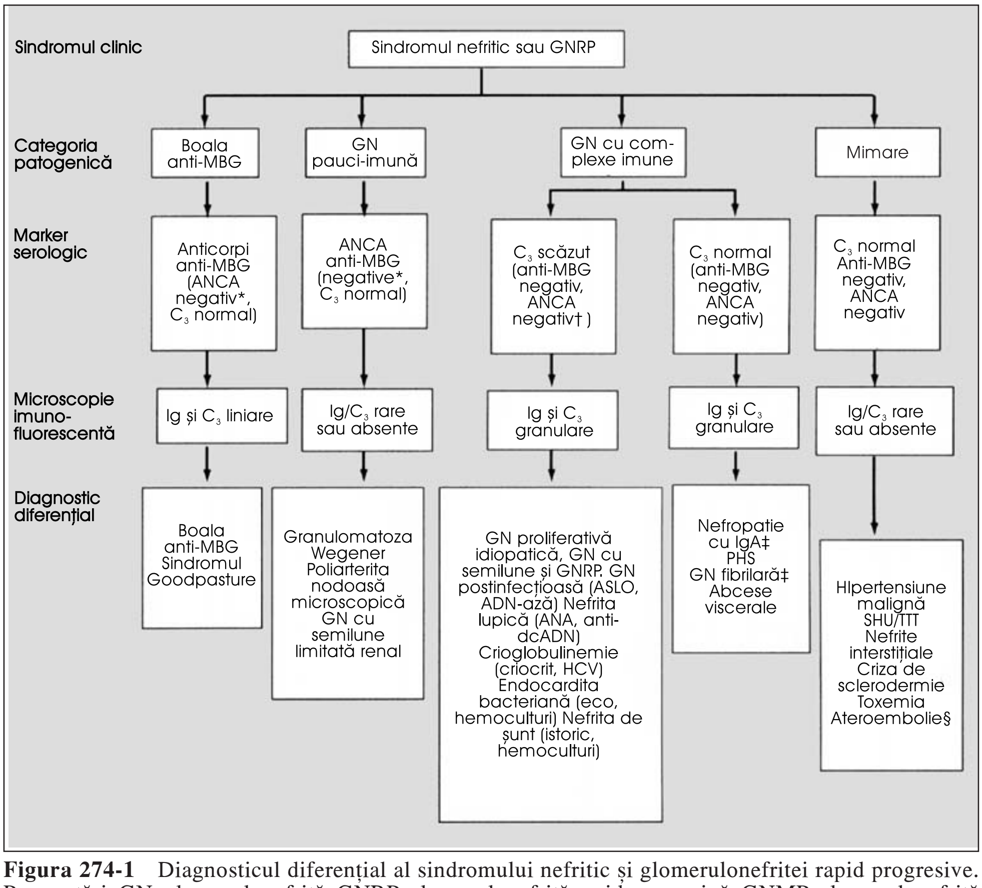


Figura 274-1 Diagnosticul diferențial al sindromului nefritic și glomerulonefritei rapid progresive. Prescurtări: GN, glomerulonefrită; GNRP, glomerulonefrită rapid progresivă; GNMP, glomerulonefrită membranoproliferativă; MBG, membrană bazală glomerulară; ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofilici; Ig, imunoglobulină; C_3, componenta a treia a complementului; ASLO anticorpi antistreptolizină O; ADN-ază, anticorpi antidezoxiribonuclează; ANA, anticorpi antinucleari; anti-dcADN, anticorpi anti-ADN dublu catenar; HCV, virusul hepatitei C; eco, ecocardiograma; PHS, purpura Henoch-Schönlein; SHU, sindrom hemolitic uremic; TTT, purpura trombotică trombocitopenică.
* Aproximativ 20% din pacienții cu boală anti-MBG au ANCA care pot fi un factor de prognostic bun.
† Sindromul nefritic și GNRP sunt manifestări rare ale nefropatiei cu IgA și ale GN fibrilare.
‡ Boala renală ateroembolică poate produce hipocomplementemie tranzitorie.
§ ANCA detectați ocazional în asociere cu nefrita lupică.

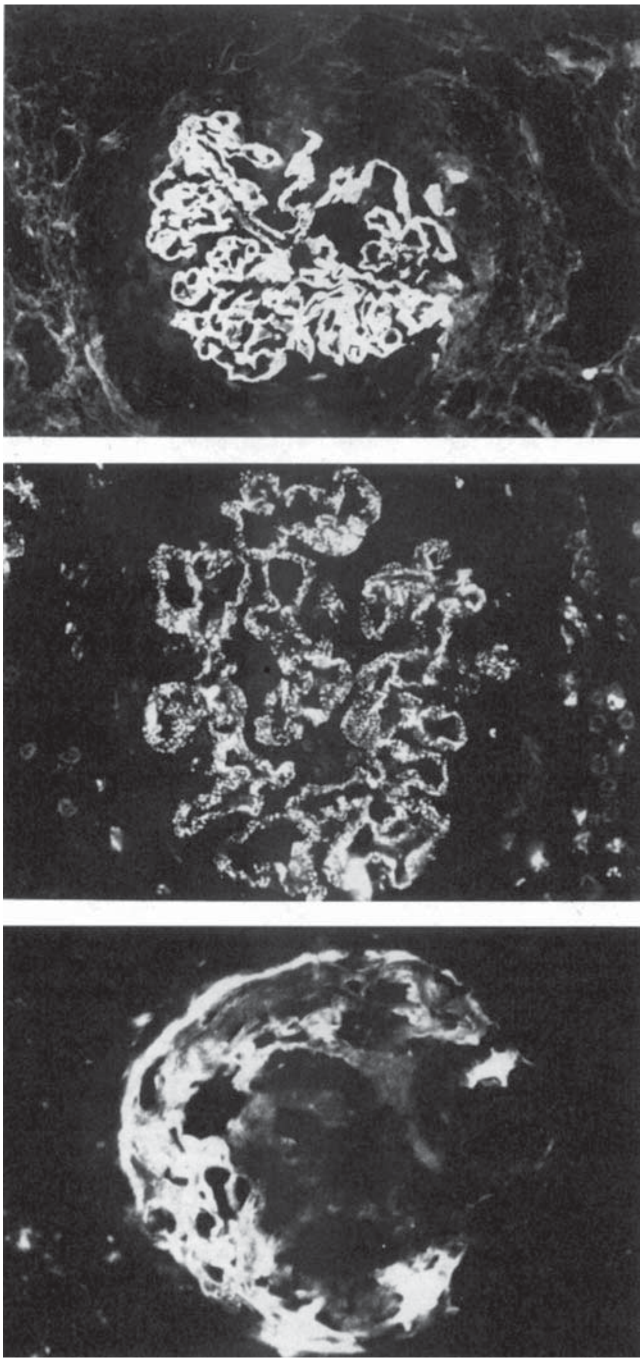


FIGURA 274-2 Semnele caracteristice la microscopia cu imunofluorescență ale unor probe de biopsie renală de la pacienți cu boală cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, cu glomerulonefrită mediată de complexe imune și glomerulonefrită pauci-imună. Probele din fotografia superioară și cea din mijloc au fost colorate pentru imunoglobulină și evidențiază modelul clasic linear „asemănător cu panglica" a bolii anti-MBG (*sus*) și modelul granular al glomerulonefritei mediate de complexe imune (*mijloc*). Imunoglobulina este rară sau absentă la pacienții cu glomerulonefrită pauci-imună; totuși, în semilune se evidențiază fibrină abundentă (*jos*) (*Micrografii prin amabilitatea Dr. Helmut Rennke*).

În plus față de glomerulonefrita poststreptococică, sindromul nefritic și GNRP pot complica glomerulonefritele acute cu complexe imune datorate altor infecții virale, bacteriene, fungice și parazitare. Câteva merită o atenție specială. Glomerulonefrita proliferativă difuză cu complexe imune este o complicație binecunoscută a endocarditei bacteriene acute și subacute și se asociază de obicei cu hipocomplementemie. Leziunea glomerulară se rezolvă tipic după eradicarea infecției cardiace. *Nefrita de șunt* este un sindrom caracterizat prin glomerulonefrită cu complexe imune secundară infectării șuntului ventriculoatrial inserat pentru tratamentul hidrocefaliei copilului. Cel mai frecvent microorganism implicat este stafilococul coagulazo-negativ. Afectarea renală este ușoară și asociată cu hipocomplementemie. Sindromul nefrotic complică 30% din cazuri. Glomerulonefrita proliferativă acută poate complica, de asemenea, *infecțiile supurative cronice* și *abcesele viscerale*. Pacienții se prezintă tipic cu febră de origine necunoscută și un sediment urinar activ. Deși complexele imune conținând IgG și C_3 sunt detectate la biopsia renală, nivelurile complementului seric sunt de obicei normale.

℞ TRATAMENT

Tratamentul glomerulonefritei poststreptococice se sprijină pe eliminarea infecției streptococice cu antibiotice și asigurarea unei terapii suportive până la rezoluția spontană a inflamației glomerulare. Pacienților li se recomandă odihnă la pat în timpul fazei inflamației acute. Diureticele și agenții antihipertensivi sunt folosiți pentru controlul volumului extracelular și al tensiunii arteriale. Dializa este rar necesară pentru controlul hipervolemiei și a sindromului uremic. Glomerulonefrita poststreptococică are un prognostic excelent și duce rar la boală renală terminală. Hematuria microscopică poate persista până la un an de la episodul acut, dar în final se remite. În timp ce vindecarea este regula la copii, adulții pot rămâne uneori cu afectare renală reziduală.

Boala anti-membrană bazală glomerulară Boala anti-MBG este o afecțiune autoimună în care autoanticorpii anti-colagen de tip IV induc GNRP și glomerulonefrita cu semilune. Sindromul nefritic acut este rar. Între 50 și 70% din pacienți au hemoragie pulmonară; complexul clinic format din nefrită anti-MBG și hemoragie pulmonară reprezintă *sindromul Goodpasture*. Boala anti-MBG este o afecțiune rară cu etiologie necunoscută, cu o incidență anuală de 0,5 la 1 milion. Există două vârfuri ale incidenței. Pacienții cu sindrom Goodpasture sunt tipic bărbați tineri (5-40 ani; raportul bărbați-femei de 6:1). La polul opus, pacienții celui de-al doilea vârf din decada a șasea prezintă rar hemoragie pulmonară și au o distribuție aproape egală între sexe. Antigenul țintă este o componentă a părții necolagenice (NCI) a lanțului α_3 al colagenului de tip IV, lanțul α_3 fiind exprimat preferențial în membrana bazală glomerulară și alveolară. Trigger-ul pentru pierderea autotoleranței față de acest antigen Goodpasture nu a fost bine definit. O predispoziție genetică este sugerată de asocierea cu HLA-DRw2 și de apariția ocazională la gemenii monozigoți. Pacienții cu hemoragie pulmonară sunt mai frecvent fumători și probabil au suferit recent o infecție respiratorie superioară sau o expunere la solvenți volatili de tip hidrocarburi. Aceste observații sugerează că diversele injurii care acționează asupra membranei bazale alveolare pot expune antigene Goodpasture ascunse interacțiunii cu autoanticorpi circulanți. Nu este clar dacă factorii de mediu inițiază, de aemenea, debutul nefritei. Legarea anticorpilor anti-MBG de MBG induce activarea complementului, atragerea leucocitelor, glomerulonefrită proliferativă necrotizantă, ruptura peretelui capilarelor glomerulare, atragerea fibrinei în spațiul Bowman și formarea de semilune (vezi capitolul 273). O secvență similară de evenimente în plămâni duce la ruptura pereților capilarelor alveolare și hemoragie pulmonară.

Boala anti-MBG se prezintă obișnuit cu hematurie, sediment urinar nefritic, proteinurie subnefrotică și insuficiență renală rapid progresivă în săptămâni, cu sau fără hemoragie pulmonară. Când apare hemoragia pulmonară, de obicei aceasta precede nefrita cu săptămâni sau luni. Hemoptizia variază de la infiltrate pulmonare șterse radiologic și dispnee moderată la efort până la hemoragie pulmonară potențial fatală. Hipertensiunea este neobișnuită și apare la mai puțin de 20% din cazuri.

Markerul serologic al diagnosticului este reprezentat de anticorpii circulanți anti-MBG cu specificitate pentru porțiunea

NCI a lanțului α_3 al colagenului tip IV (figura 274-1). Anticorpii anti-MBG sunt detectați în serul a peste 90% din pacienții cu nefrită anti-MBG prin tehnici specifice radioimune. Dacă nu se pot utiliza tehnicile radioimune, anticorpii circulanți anti-MBG pot fi detectați la 60-80% din pacienți prin imunofluorescență indirectă, adică prin incubarea serului pacientului cu secțiuni din rinichii umani normali. Nivelurile de complement sunt normale. Aproximativ 20% din pacienți au titruri scăzute de ANCA, de obicei ANCA perinucleari (vezi capitolul 275), a căror semnificație fiziopatologică este neclară. Ocazional, unii pacienți au ANCA citoplasmatici pozitivi, ceea ce poate indica coexistența unei vasculite renale extraglomerulare. Pacienții cu afectare pulmonară au frecvent anemie microcitară, hipocromă, hiposideremică prin hemoragii alveolare și opacități anormale bilaterale hilare și bazale interstițiale pe radiografia toracică care pot fi greu de diferențiat de edemul pulmonar sau infecție. Capacitatea de difuziune a dioxidului de carbon este utilă pentru diagnosticul diferențial al celor de mai sus, fiind crescută la pacienții cu hemoragie pulmonară datorată creșterii captării dioxidului de carbon de către sângele alveolar și redusă la cei cu infecție sau edem pulmonar.

Biopsia renală este metoda standard de bază pentru diagnosticul nefritei anti-MBG. Aspectul morfologic tipic la microscopia optică este de glomerulonefrită proliferativă difuză cu leziuni focale necrotizante și semilune în >50% din glomeruli (glomerulonefrită cu semilune). Imunofluorescența evidențiază depuneri de IgG liniare în panglică de-a lungul MBG (figura 274-2). C_3 este prezent cu aceeași distribuție la 70% din pacienți. Depuneri proeminente de IgG de-a lungul membranei bazale tubulare și inflamația tubulo-interstițială sunt găsite ocazional. Microscopia electronică arată modificări inflamatorii nespecifice fără depozite imune. Caracteristicile biopsiei pulmonare sunt hemoragia alveolară, rupturi ale septurilor alveolare, macrofage încărcate cu hemosiderină și depuneri liniare de IgG de-a lungul membranei bazale capilare alveolare.

Trebuie subliniat că sindromul Goodpasture nu este singura cauză de sindrom reno-pulmonar (respectiv insuficiența renală și hemoragia pulmonară). Alte cauze importante ale acestui complex clinic sunt insuficiența cardiacă severă complicată cu edem pulmonar (adeseori hemoragic) și azotemia prerenală; insuficiența renală de orice cauză complicată de hipervolemie și edem pulmonar; vasculitele mediate de complexe imune cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), purpura Henoch-Schönlein și crioglobulinemia; vasculitele pauci-imune cum ar fi granulomatoza Wegener și poliarterita nodoasă; infecțiile, cum ar fi boala legionarilor și tromboza venei renale cu embolie pulmonară. În general, aceste afecțiuni pot fi diferențiate prin analiza atentă a semnelor clinice, serologice și histopatologice.

Rx TRATAMENT

Înaintea introducerii terapiei imunosupresive peste 80% din pacienții cu nefrită anti-MBG dezvoltau boală renală terminală într-un an și mulți pacienți decedau prin hemoragie pulmonară sau complicații ale uremiei. Prin folosirea precoce și agresivă a plasmaferezei, glucocorticoizilor, ciclofosfamidei și azatioprinei, supraviețuirea pacienților renali s-a îmbunătățit evident. În general, plasmafereza de urgență se efectuează zilnic sau în zile alternative până când anticorpii anti-MBG nu mai sunt detectați în circulație (de obicei 1-2 săptămâni). Prednisonul (1 mg/kg/zi) este început simultan în asociere fie cu ciclofosfamida (2-3 mg/kg/zi), fie cu azatioprina (1-2 mg/kg/zi) pentru a inhiba sinteza de noi anticorpi anti-MBG. Precocitatea începerii tratamentului este determinantă pentru prognostic. Supraviețuirea renală la un an se apropie de 90% dacă tratamentul este început înainte ca nivelul creatininei serice să depășească 442 μmol/l (5 mg/dl) și scade la aproximativ 10% dacă insuficiența renală este mai avansată. Pacienții care necesită dializă în momentul prezentării la medic își recapătă arareori funcția renală. Titrurile seriate anti-MBG sunt monitorizate pentru a urmări răspunsul la tratament. Recăderile nu sunt rare și sunt adesea anunțate de creșterea titrului anticorpilor. La pacienți cu boală renală terminală (ESRD, end-stage renal disease) transplantul este o opțiune de tratament. Recurența nefritei anti-MBG pe o allogrefă este extrem de neobișnuită, demonstrând că titrul anticorpilor anti-MBG a fost constant negativ cu 2-3 luni înaintea transplantului.

Glomerulonefrita pauci-imună Principalele glomerulonefrite pauci-imune sunt *glomerulonefrita cu semilune idiopatică limitată renal*, *poliarterita nodoasă microscopică* și *granulomatoza Wegener* (figura 274-1). GNRP este o formă clinică mai frecventă decât sindromul nefritic acut și patologia obișnuită este de glomerulonefrită necrozantă cu semilune afectând >50% din glomeruli (glomerulonefrita cu semilune). Suprapunerea importantă a manifestărilor clinice și a histopatologiei glomerulare și prezența ANCA la majoritatea pacienților sugerează că aceste entități reprezintă o singură boală. Aici vom discuta glomerulonefrita cu semilune idiopatică limitată renal. Glomerulopatiile asociate cu ANCA și manifestări extrarenale, respectiv granulomatoza Wegener și poliarterita nodoasă microscopică, sunt discutate în capitolul 275.

Glomerulonefrita cu semilune idiopatică limitată renal Aceasta este mai frecventă la pacienții de vârstă medie și înaintată și are o ușoară preponderență masculină. Pacienții prezintă tipic GNRP, sindromul nefritic fiind rar. ANCA, de obicei ANCA perinucleari de tip IgG cu specificitate pentru mieloperoxidază (vezi capitolul 275), sunt detectați la 70-90% din pacienți (figura 274-1). Viteza de sedimentare a hematiilor și nivelurile proteinei C-reactive pot fi crescute; totuși, nivelurile C_3 sunt tipic normale, iar complexele imune circulante, crioglobulinele și anticorpii anti-MBG nu sunt detectați. Majoritatea pacienților prezintă semilune la microscopia optică, frecvent asociate cu glomerulonefrita necrozantă. Depozitele imune sunt rare sau absente. Imunofluorescența evidențiază depozite abundente de fibrină în semilune (figura 274-2). Cele mai multe cazuri sunt tratate agresiv cu glucocorticoizi, cu sau fără ciclofosfamidă sau azatioprină (vezi capitolul 275).

SINDROMUL NEFROTIC

CARACTERISTICI GENERALE ȘI COMPLICAȚII

Sindromul nefrotic este un complex clinic caracterizat printr-un număr de trăsături renale și extrarenale dintre care cele mai importante sunt proteinuria > 3,5g/1,73 m^2/24h (în practică > 3-3,5g/24 h), hipoalbuminemia, hiperlipidemia, edemul, lipiduria și hipercoagulabilitatea. Trebuie subliniat că principala modificare este *proteinuria* care rezultă din alterarea permeabilității barierei glomerulare de filtrare pentru proteine, respectiv MBG, podocitele și diafragmele lor discontinui. Celelalte componente ale sindromului nefrotic și complicațiile metabolice sunt toate secundare pierderii urinare de proteine și pot apărea la grade mai mici de proteinurie sau pot fi absente chiar la pacienții cu proteinurie masivă.

În general, cu cât proteinuria este mai mare, cu atât este mai scăzut nivelul albuminuriei serice. *Hipoalbuminemia* este urmată în continuare de creșterea catabolismului renal și sinteza hepatică inadecvată, în general crescută, de albumină. Fiziopatologia formării *edemelor* în sindromul nefrotic este puțin înțeleasă. *Ipoteza umplerii scăzute* postulează că hipoalbuminemia duce la scăderea presiunii oncotice plasmatice conducând la migrarea lichidului extracelular din sânge în țesutul interstițial. Volumul intravascular scade, stimulând astfel activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic, creșterea secreției de vasopresină (hormon antidiuretic) și determinând supresia secreției peptidul natriuretic atrial. Aceste

răspunsuri nervoase și hormonale conduc la retenția renală de sodiu și apă, astfel refăcându-se volumul intravascular și inițiind mai departe trecerea lichidului în interstițiu. Această ipoteză nu explică totuși apariția edemului la mulți pacienți cu volum crescut și cu sistemul renină-aldosteron deprimat. Ultima constatare sugerează că *retenția primară renală de apă și sare* poate contribui, de asemenea, la formarea edemelor în unele cazuri.

Hiperlipidemia se crede că este consecința sintezei hepatice crescute de lipoproteine care este inițiată de presiunea oncotică scăzută și poate fi determinată de pierderea urinară crescută de proteine care reglează homeostazia lipidelor. Lipoproteinele cu densitate joasă și colesterolul sunt crescute la majoritatea pacienților, în timp ce lipoproteinele cu densitate foarte joasă și trigliceridele tind să crească la pacienții cu boală severă. Deși nu este clar dovedit, hiperlipidemia poate accelera ateroscleroza și evoluția bolii renale.

Hipercoagulabilitatea este probabil multifactorială la origine și este determinată, cel puțin în parte, de pierderea urinară crescută de antitrombină III, nivelurile și/sau activitatea alterată a proteinelor C și S, hiperfibrinogenemia datorată sintezei hepatice crescute, fibrinoliza inadecvată și creșterea agregării plachetare. Ca o consecință a acestor perturbări pacienții pot dezvolta *tromboză arterială sau venoasă periferică* spontană, *tromboză de venă renală* și *embolie pulmonară*. Caracteristicile clinice care sugerează tromboza acută a venei renale includ debutul acut al durerii abdominale sau în flanc, hematurie macroscopică, varicocel stâng (vena testiculară stângă drenează în vena renală), proteinurie accentuată și scăderea acută a RFG. Tromboza cronică a venei renale este în mod special frecventă (peste 40%) la pacienții cu sindrom nefrotic datorat glomerulopatiei membranoase, glomerulonefritei membranoproliferative și amiloidozei.

Alte complicații metabolice ale sindromului nefrotic includ *malnutriția proteică* și *anemia hipocromă microcitară rezistentă la fier* datorată pierderii de transferină. *Hipocalcemia* și hiperparatiroidismul secundar pot să apară ca o consecință a deficitului de vitamină D datorat excreției urinare crescute a proteinei care leagă colecalciferolul, în timp ce pierderea globulinei ce leagă tiroxina poate avea ca rezultat *scăderea nivelurilor tiroxinei*. Creșterea susceptibilității la infecții poate reflecta scăderea nivelurilor de IgG care rezultă din pierderea urinară și catabolismul crescut. În plus, pacienții sunt predispuși spre modificări imprevizibile ale *farmacocineticii* agenților terapeutici care sunt în mod normal legați de proteinele plasmatice.

ETIOLOGIE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Proteinuria mai mare de 150 mg/24h este anormală și poate rezulta prin mai multe mecanisme. *Proteinuria glomerulară* rezultă din trecerea proteinelor plasmatice printr-o barieră de filtrare glomerulară alterată; *proteinuria tubulară* rezultă din insuficiența reabsorbției tubulare a proteinelor plasmatice cu greutate moleculară mică care normal sunt filtrate și apoi reabsorbite și metabolizate de epiteliul tubular; *proteinuria de exces* rezultă din filtrarea proteinelor, de obicei lanțuri ușoare de imunoglobuline, care sunt prezente în exces în circulație. Teoretic, proteinuria tubulară nu depășește niciodată 2 g/24h și astfel, prin definiție, nu determină niciodată sindrom nefrotic. Proteinuria de exces trebuie suspectată la pacienții cu modificări clinice sau paraclinice de mielom multiplu sau altă malignitate limfoproliferativă. Suspiciunea crește când există o discordanță între proteinuria evidențiată prin stickuri urinare care sunt sensibile la albumină, dar nu la lanțuri ușoare și reacția de precipitare cu acid sulfosalicilic care le detectează pe ambele.

Sindromul nefrotic poate complica orice boală care perturbă încărcătura electrică negativă sau arhitectura MBG și podocitele și diafragmele lor discontinui. Șase entități apar în peste 90% din cazurile de sindrom nefrotic la adulți: boală cu leziuni minime (BLM), glomeruloscleroză segmentară și focală (GSFS), glomerulopatia membranoasă, GMMP, nefropatia diabetică și amiloidoza. Nefropatia diabetică și amiloidoza fiind manifestări ale unor boli sistemice sunt discutate în capitolul 275. *Biopsia renală* este o metodă valoroasă la adulții cu sindrom nefrotic pentru stabilirea diagnosticului de certitudine, pentru orientarea tratamentului și formularea prognosticului. Biopsia renală nu este necesară la majoritatea copiilor cu sindrom nefrotic pentru că cele mai multe cazuri se datorează BLM și răspund la tratament empiric cu glucocorticoizi.

BOALA CU LEZIUNI MINIME Această glomerulopatie apare la 80% din cazurile de sindrom nefrotic la copiii sub 16 ani și la 20% din adulți (tabelul 274-1). Există un vârf al incidenței pentru vârsta de 6-8 ani. Tipic, pacienții prezintă un sindrom nefrotic și un sediment urinar benign. Hematuria microscopică este găsită în 20-30% din cazuri. Hipertensiunea și insuficiența renală sunt foarte rare.

BLM (numită, de asemenea, boala nulă, nefroza lipoidă sau boala podocitelor) este numită astfel deoarece dimensiunea și arhitectura glomerulară sunt normale la microscopia optică. Studiile de imunofluorescență sunt în mod caracteristic negative pentru imunoglobuline și C3. Hipercelularitatea mezangială ușoară și depozite rare de C3 și IgM pot fi detectate. Ocazional, proliferarea mezangială este asociată cu depozite rare de IgA similare celor evidențiate în nefropatia cu IgA. Totuși, istoria naturală a acestei variante și răspunsul la terapie se aseamănă cu BLM clasică. Microscopia electronică relevă *estomparea difuză a podocitelor celulelor epiteliale viscerale* (figura 274-3). Această caracteristică morfologică se referea, în literatura veche, ca fuziunea podocitelor.

Etiologia BLM este necunoscută și marea majoritate a cazurilor sunt idiopatice (tabelul 274-1). BLM se dezvoltă uneori după o infecție la nivelul tractului respirator superior, imunizare sau atacuri atopice. Pacienții cu boală cu leziuni minime asociată cu atopie au o incidență crescută a HLA-B12 sugerând o predispoziție genetică. BLM, adesea în asociere cu nefrita interstițială, este o reacție adversă rară a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), rifampicinei și interferonului α. Cazuri rare apar în asociație cu boli metabolice moștenite sau dobândite cum ar fi boala Fabry, sialidoza și diabetul zaharat (vezi capitolul 275). Asocierea ocazională cu boli limfoproliferative (ca limfomul Hodgkin), tendința BLM idiopatice de a se remite în cursul infecțiilor virale intercurente precum rujeola, ca și răspunsul bun al formelor idiopatice la agenții imunosupresori (vezi mai jos) sugerează o etiologie imună. La copii urina conține în special albumină și cantități mici de proteine cu greutate moleculară mare cum ar fi IgG și α_2-macroglobulina. Această *proteinurie selectivă* în asociere cu estomparea podocitelor sugerează lezarea podocitelor și pierderea *sarcinii negative* fixe din bariera de filtrare glomerulară pentru proteine. Proteinuria este în mod caracteristic neselectivă la adulți, sugerând o perturbare mai extinsă a permeabilității membranare.

Tabelul 274-1

Cauze de boală cu leziuni minime (boala nulă, nefroza lipoidă)
Idiopatice (majoritatea)
În asociere cu boli sistemice sau medicamente
Nefrita interstițială indusă de medicamente: AINS, rifampicina, interferon α
Boala Hodgkin și alte boli limfoproliferative
Infecția HIV
Nefropatia cu IgA
Diabet zaharat
Boala Fabry
Sialidoza
Utilizarea heroinei
Administrarea de dextran feros

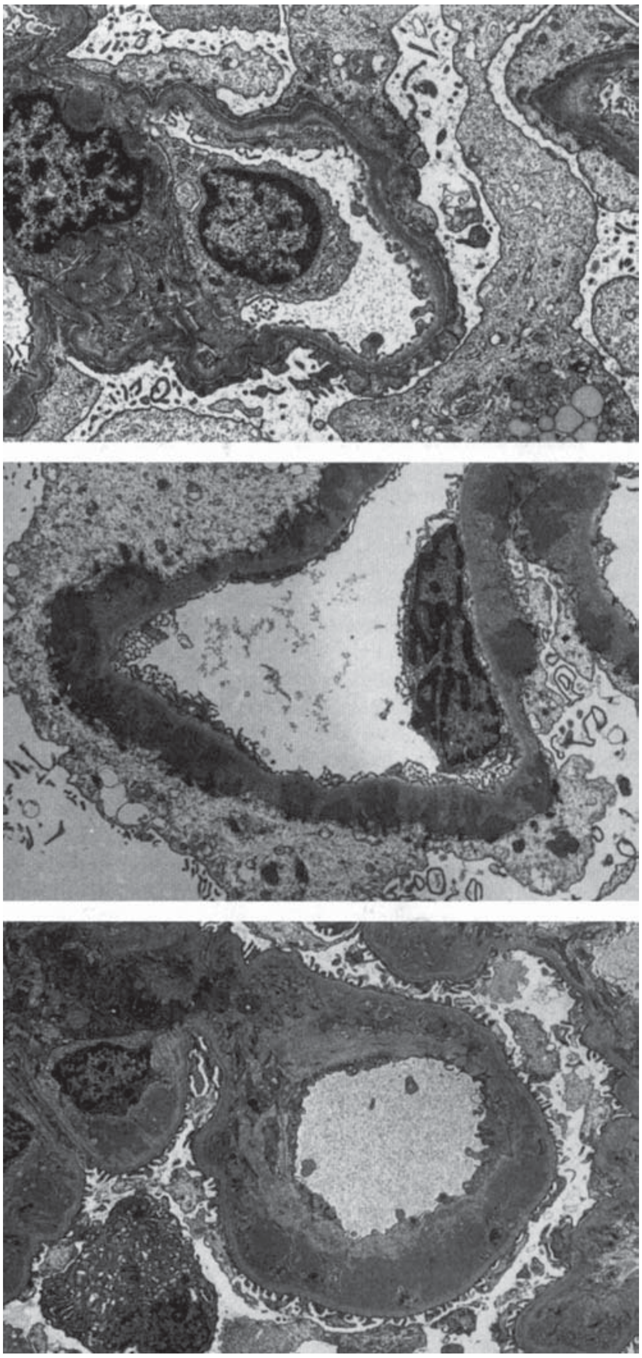


FIGURA 274-3 Modificările tipice la microscopia electronică ale biopsiei renale la pacienții cu glomerulopatie cu leziuni minime, glomerulopatie membranoasă și glomerulonefrită membranoproliferativă. Trăsătura patognomică din glomerulopatia cu leziuni minime (*sus*) este estomparea pedicelelor celulelor epiteliale viscerale (podocite), dând impresia fuzionării pedicelelor. Estomparea pedicelelor este de asemeni evidentă în glomeruloscleroza segmentară și focală (nu este figurată aici); în plus, există o detașare tipică a podocitelor de membrana bazală, arii de colaps glomerular, depozite de hialin și scleroză. Nefropatia membranoasă (*mijloc*) este caracterizată prin depozite imune în spațiul subepitelial. Aceste depozite imune electronodense stimulează producția de noi MBG care eventual înconjoară și încorporează depozitele imune în MBG. Caracteristica glomerulonefritei membranoproliferative tip I (*în figura de jos*) sunt celularitatea mezangială și a matricei crescute și îngroșarea și duplicarea MBG. Ultima este inițiată de formarea complexelor imune electrono-dense în stratul subendotelial al MBG, care sunt acoperite mai departe de un nou strat al MBG, produs probabil de regenerarea celulelor endoteliale. (*Microfotografii oferite de dr. Helmut Rennke*).

Rx TRATAMENT

BLM răspunde foarte bine la corticosteroizi și are un prognostic excelent. Remisiunile spontane apar în 30-40% din cazuri la copii, dar sunt mai rare la adulți. Aproximativ 90% dintre copii și 50% din adulții cu boală cu leziuni minime intră în remisiune în 8 săptămâni de la instituirea terapiei cu doze mari de glucocoticoizi oral. Într-un regim tipic, copiii primesc 60 mg de prednison/m^2 de suprafață corporală, zilnic, timp de 4 săptămâni, urmat de 40 mg/m^2 în zile alternative pentru încă 4 săptămâni. Adulții primesc 1-1,5 mg/kg/zi, urmat de 1 mg/kg/zi în zile alternative pentru încă 4 săptămâni. Până la 90% din adulți întră în remisiune dacă terapia este prelungită până la 20-24 săptămâni. Sindromul nefrotic recidivează la 50% din pacienți după încetarea terapiei cu glucocorticoizi. Agenții alchilanți sunt rezervați unui număr mic de pacienți la care nu se obțin remisiuni de durată. Aceștia sunt pacienți cu recăderi în timpul sau la scurt timp după întreruperea steroizilor (corticodependenți) și la cei cu mai mult de 3 recăderi pe an (recăderi frecvente). În aceste situații, ciclofosfamida (2 până la 3 mg/kg corp/zi) sau clorambucilul (0,1 până la 0,2 mg/kg corp/zi), este începută după remisiunea indusă de steroizi și continuată încă 8-12 săptămâni. Agenții citotoxici pot de asemenea să inducă remisiuni ocazional, în cazuri corticorzistente. Aceste beneficii trebuie comparate cu riscul infertilității, cistitei, alopeciei, infecțiilor și neoplasmelor secundare, în special la copii și adulții tineri. Azatioprina nu s-a dovedit a fi utilă în asociere cu corticoterapia. Ciclosporina determină remisiunea la 60-80% din pacienți; ea reprezintă o alternativă la agenții citotoxici și o opțiune la pacienții rezistenți la agenții citotoxici. Din păcate, sunt obișnuite recăderile după întreruperea acestui medicament și terapia prelungită se poate asocia cu riscul de nefrotoxicitate și alte efecte adverse. Prognosticul (renal și de supraviețuire) pe termen lung al pacienților cu BLM este excelent.

GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ CU HIALINOZĂ Leziunea morfologică patognomonică în GSFS este scleroza cu hialinoza unor porțiuni segmentară afectând mai puțin de 50% (focală) din glomeruli pe o secțiune din țesut. GSFS idiopatică (primară) apare la 10-15% din cazurile de sindrom nefrotic la copii și 15-25% la adulți. GSFS poate complica un număr de boli sistemice și hipertensiunea capilară glomerulară susținută secundară pierderii de nefroni de orice cauză (tabelul 274-2 și capitolul 273).

GSFS idiopatică se prezintă tipic ca sistem nefrotic (66%) sau proteinurie în limite non-nefrotice (33%) în asociere cu hipertensiune, insuficiență renală ușoară și sediment urinar anormal care conține leucocite și hematii. Proteinuria este neselectivă în majoritatea cazurilor.

La microscopia optică din biopsia renală se evidențiază GSFS cu înglobarea materialului hialin amorf, proces care are loc cu predilecție în glomerulii juxtamedulari. Cicatricile sclerotice conțin arii de colaps al capilarelor glomerulare și material hialin format din colagen de tip I, III și IV. Aderențele apar între ariile de colaps capilar și capsulele Bowman. Studiile de imunofluorescență sunt de obicei negative. Microscopia electronică arată leziuni ale celulelor epiteliale viscerale, incluzând umflarea și desprinderea podocitelor de pe MBG, ștergerea podocitelor, trecerea către celule spumoase și degenerarea și necroza celulelor.

Etiologia GSFS primare este neclară (tabelul 274-2). Suprapunerea trăsăturilor clinice și morfologice ale BLM și GSFS a determinat pe unii autori să speculeze că ele sunt un spectru de manifestări morfologice ale aceluiași proces patogenic. GSFS este o potențială consecință pe termen lung a pierderii de nefroni de orice cauză. Ea poate complica boli renale congenitale cum ar fi oligomeganefronia în care ambii rinichi au o reducere marcată a nefronilor și agenezia congenitală unilaterală. În plus, GSFS se poate dezvolta după pierderea dobândită de nefroni ca urmare a ablației chirurgicale extinse de tumori renale, nefropatiei de reflux, glomerulonefritelor,

Tabelul 247-2

Etiologia glomerulosclerozei focale și segmentare

Idiopatică (majoritatea)
În asociere cu boli sistemice sau medicamente
  Infecție cu HIV
  Diabet zaharat
  Boala Fabry
  Sialidoză
  Boala Charcot-Marie-Tooth
Consecința hipertensiunii capilare glomerulare susținute
  Oligonefropatii congenitale
    Agenezie renală unilaterală
    Oligomeganefronia
  Pierderi dobândite de nefroni
    Rezecție chirurgicală
    Nefropatii de reflux
    Glomerulonefrite sau nefrite tubulointerstițiale
  Alte răspunsuri adaptative
    Nefropatia din siclemie
    Obezitate cu sindrom de apnee în somn
    Disautonomia familială
Diverse
  Consumul de heroină

nefritelor interstițiale, siclemiei și efectelor combinate ale ischemiei, nefrotoxicității ciclosporinei și rejecția allogrefei renale (tabelul 274-2). Se pare că trebuie să se piardă >50% din nefroni pentru ca GSFS secundară să se dezvolte.

℞ TRATAMENT

Spre deosebire de BLM, remisiunea spontană în GSFS primară este rară și prognosticul renal este relativ sever. Proteinuria se remite la doar 20-40% dintre pacienții tratați cu glucocorticoizi timp de 8 săptămâni. Studii necontrolate sugerează că până la 70% răspund când corticoterapia este prelungită pentru 16-24 săptămâni. Ciclofosfamida și ciclosporina, când sunt folosite în dozele descrise mai sus la BLM, induc remisiuni parțiale sau complete în 50 până la 60% dintre pacienții sensibili la steroizi, dar sunt în general ineficiente la pacienții rezistenți la steroizi. Factorii de prognostic nefavorabil în momentul prezentării sunt: hipertensiunea, anomalii ale funcției renale, rasa neagră și proteinurie severă persistentă. Transplantul renal se complică cu recurențe ale GSFS în allogrefele renale la aproximativ 50% din cazuri și pierderea grefei la 10%. Factorii asociați cu un risc crescut de recurență includ intervalul scurt între debutul GSFS și boala renală terminală, vârsta mică la debut și, posibil, prezența hipercelularității mezangiale la biopsia renală.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ Această afecțiune este cea mai comună cauză de sindrom nefrotic idiopatic la adulți (30-40%), dar este rară la copii (<5%). Aceasta are un vârf de incidență între 30-50 ani și un raport bărbați-femei de 2:1 (tabelul 274-3). Denumirea glomerulopatiei membranoase derivă de la caracteristicile la microscopia optică ale biopsiei renale, respectiv îngroșarea difuză a MBG, mai evidentă după colorarea cu acid periodic Schiff (PAS). Majoritatea pacienților (>80%) se prezintă cu sindrom nefrotic, proteinuria fiind de obicei neselectivă. Hematuria microscopică este prezentă în până la 50% din cazuri, dar cilindrii hematici, hematuria macroscopică și leucocitele sunt extrem de rare. Hipertensiunea este documentată la numai 10-30% din pacienți la debut, dar este frecventă mai târziu la pacienții cu insuficiență renală progresivă. Testele serologice cum ar fi anticorpii antinucleari, ANCA, anticorpii anti-MBG, titrul crioglobulinelor și nivelurile complementului sunt normale în forma idiopatică.

La microscopia optică secțiunile de biopsie renală arată îngroșarea difuză a MBG fără evidențierea de inflamație sau proliferare celulară. Colorația argentică evidențiază *spiculi* caracteristici de-a lungul MBG care reprezintă proiecții ale noii membrane bazale înglobând depozite imune subepiteliale. Imunofluorescența relevă depozitarea granulară de IgG, C3 și de componente finale ale complementului (C_{5b-9}) de-a lungul peretelui capilar glomerular. Aspectul la microscopia electronică pare foarte dependent de stadiul bolii. Cea mai precoce modificare este prezența depozitelor imune subepiteliale (figura 274-3). Pe măsură ce aceste depozite se măresc, spiculii noii membrane bazale se extind în afară, între depozitele imune, și încep să le înglobeze. Cu timpul, depozitele sunt complet înconjurate și încorporate în membrana bazală.

Patogeneza glomerulopatiei membranoase idiopatice la om este incomplet înțeleasă. Prezența depozitelor imune electrono-dense care conțin IgG și C3 sugerează un proces imun. Aproximativ o treime din nefropatiile membranoase la adulți pot apărea în asociere cu boli sistemice ca lupusul eritematos sistemic, anumite infecții ca hepatita B, tumori maligne sau tratament cu medicamente ca penicilamină și aur (tabelul 274-3).

Sindromul nefrotic se remite spontan și complet la 40% dintre pacienții cu glomerulopatie membranoasă. Evoluția naturală a altor 30-40% din cazuri este caracterizată prin recăderi și remisiuni repetate. 10-20% suferă un declin lent progresiv al RFG care culminează tipic cu boală renală terminală în 10-15 ani. Trăsăturile la prezentare care indică un prognostic prost includ: sexul masculin, vârsta înaintată, hipertensiunea, proteinuria și hiperlipidemia severă și alterarea funcției renale. Studiile controlate cu glucocorticoizi nu au arătat îmbunătățirea evidentă a proteinuriei sau protecția renală. Ciclofosfamida, clorambucilul și ciclosporina au arătat fiecare că reduc proteinuria și/sau declinul RFG la pacienții cu boală progresivă în studii mici și necontrolate. Aceste observații necesită confirmarea prin studii prospective controlate. Transplantul este o opțiune bună de tratament pentru bolnavii care ajung în stadiu de boală renală terminală.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ Această entitate morfologică, cunoscută și ca glomerulonefrita mezangiocapilară, este caracterizată prin îngroșarea MBG și modificări proliferative la microscopia optică (tabelul 274-4). Incidența este egală la bărbați și femei și este mai mare la rasa albă. Se identifică două tipuri majore. Ambele sunt caracterizate prin creșterea difuză a celularității mezangiale și matricei și îngroșarea și duplicarea MBG așa încât aspectul lobular al ghemului glomerular este exagerat. Caracteristica tipului I de GNMP este prezența de depozite subendoteliale

Tabelul 274-3

Condiții asociate cu glomerulopatia membranoasă

Idiopatică (majoritatea)
În asociere cu boli sistemice sau medicamente
  Infecții
    Hepatita B și C, sifilis secundar și congenital, malarie, schistosomiaza, lepra, boala hidatică, filarioza, endocardita enterococică
  Boli sistemice autoimune
    LES, boala reumatoidă, sindromul Sjögren, boala Hashimoto, boala Graves, boala mixtă de țesut conjunctiv, ciroza biliară primitivă, spondilita anchilozantă, dermatita herpetiformă, pemfigus bulos, miastenia gravis
  Neoplasme
    Carcinom de sân, plămân, colon, stomac și esofag; melanom; carcinom renal; neuroblastom, tumoră de glomus carotidian
  Medicamente
    Aur, penicilamina, captopril, AINS, probenecid, trimetadionă, clormetiazol, mercur
  Diverse
    Sarcoidoza, diabet zaharat, siclemie, boala Crohn, sindrom Guillain-Barré, boala Weber-Christian, sindrom Franconi, deficiența de α_1-antitripsina, hiperplazia ganglionară angiofoliculară

Tabelul 274-4

Cauze de glomerulonefrită membranoproliferativă (mezangiocapilară)

Idiopatică	
Tipul I	Cu depozite imune subendoteliale și mezangiale
Tipul II	Cu depozite dense intramembranoase conținând rare Ig sau deloc; asociat cu factorul nefritic C3
Tipul III	Trăsăturile tipului I de GNMP sau nefropatiei membranoase
În asociere cu boli sistemice sau medicamente*	
Boli sistemice cu complexe imune	LES, crioglobulinemie mixtă, sindromul Sjögren
Infecții cronice	Hepatita B și C, virusul imunodeficienței umane, endocardita bacteriană, șunturi ventriculoatriale, abcese viscerale
Neoplasme	Leucemii, limfoame
Boli hepatice	Hepatita cronică activă și ciroza (de obicei asociată cu hepatita B sau C)
Diverse	Lipodistrofia parțială, abuzul de heroină, sarcoidoza, deficiența moștenită de C2, microangiopatie trombotică

* de obicei cu trăsăturile morfologice ale tipului I de GNMP idiopatică (vezi mai sus)

și mezangiale la microscopul electronic care conțin C3 și IgG sau IgM; arareori, depozite de IgA sunt evidențiate de microscopia electronică (figura 274-3). Caracteristica tipului II de GNMP (boala depozitelor dense) este prezența depozitelor electronodense în MBG și în alte membrane bazale renale (evidențiate de microscopia electronică) care se colorează pentru C_3 și puțin sau deloc pentru imunoglobuline.

Majoritatea pacienților cu tipul I de GNMP prezintă proteinurie severă sau sindrom nefrotic, sediment urinar activ și RFG normală sau ușor modificată. Nivelurile de C3 sunt de obicei scăzute și nivelurile de C1q și C4 sunt la limita normalului sau scăzute. Tipul I de GNMP este o glomerulonefrită cu complexe imune și poate fi asociat cu o varietate de infecții cronice (de ex. endocardite bacteriene, virusul imunodeficienței umane, hepatita B și C), boli sistemice cu complexe imune (de ex. LES, crioglobulinemia) și malignități (de ex. leucemia, limfoamele). Tipul I de GNMP este o boală relativ benignă și 70-85% din pacienți supraviețuiesc fără afectarea clinică semnificativă a RFG. Nu există nici o terapie dovedită pentru pacienții cu boală progresivă în plus față de eradicarea infecției, neoplasmului sau bolii sistemice subiacente, când este posibilă. Tipul II de GNMP se poate prezenta de asemeni cu proteinurie sau sindrom nefrotic; totuși, unii pacienți se prezintă cu sindrom nefritic, GNRP sau hematurie macroscopică recurentă. Tipul II de GNMP este o boală autoimună în care pacienții au un autoanticorp IgG denumit *factor nefritic* C3 care se leagă de convertaza C, enzimă ce metabolizează C3 și îl face rezistent la inactivare (vezi capitolul 273). Tipul II de GNMP are o evoluției variabilă; RFG rămâne stabilă la unii pacienți și scade gradat până la boală renală terminală în 5-10 ani la alții. Nu există o terapie eficientă pentru această boală.

GLOMERULOPATIA FIBRILARĂ-IMUNOTACTOIDĂ Această entitate clinicopatologică ocupă 1% din diagnostice în cele mai largi serii de biopsii. Teoretic, toți pacienții se prezintă cu proteinurie și >50% cu sindrom nefrotic. Majoritatea pacienților au, de asemenea, hematurie, hipertensiune și insuficiență renală. Aspectele la microscopul optic variază de la expansiune mezangială și îngroșarea membranei bazale cu material PAS-pozitiv până la glomerulonefrite proliferative și cu semilune. La microscopia elecronică acest material PAS-pozitiv este observat a fi compus din mănunchiuri dezordonate (glomerulopatie fibrilară) sau organizate (glomerulopatie imunotactoidă) de microfibrile și microtubuli a căror compoziție rămâne să fie definită. Etiologia glomerulopatiei fibrilare-imunotactoide rămâne să fie stabilită. Pacienții cu varianta imunotactoidă au o incidență crescută a bolilor maligne limfoproliferative. Nu s-a dovedit a exista o terapie eficientă pentru glomerulopatia fibrilară-imunotactoidă și mulți pacienți progresează spre boala renală terminală în 1-10 ani. Transplantul este o opțiune viabilă în ultima situație.

GLOMERULONEFRITA MEZANGIALĂ PROLIFERATIVĂ La 5-10% din pacienții cu sindrom nefrotic idiopatic biopsia renală arată o creștere difuză a celularității glomerulare, predominant prin proliferarea celulelor mezangiale endoteliale și infiltrării cu monocite. Prin imunofluorescență sunt observate o varietate de modele și includ depozite de IgA, IgM, IgG și/sau complement ori absența reactanților imuni. Este probabil ca această entitate morfologică să constituie, de fapt, un grup heterogen de boli care includ forme atipice de BLM și GSFS și forme ușoare sau remise de glomerulopatii cu complexe imune sau pauci-imune descrise anterior, după sindromul nefritic și GNRP. Având în vedere heterogenitatea acestui diagnostic, prognosticul este variabil. În general, proteinuria persistentă de nivel nefrotic semnifică un prognostic prost, cei mai mulți dintre pacienți evoluând spre insuficiență renală terminală în 10-20 ani în ciuda terapiei imunosupresoare.

Rx TRATAMENT

Sindromul nefrotic și complicațiile Tratamentul sindromului nefrotic include: (1) tratamentul specific al entității morfologice subiacente și, când este posibil, etiologic (vezi mai sus); (2) măsuri generale pentru controlul proteinuriei dacă remisiunea nu se obține cu terapie imunosupresoare și alte măsuri specifice și (3) măsuri generale pentru controlul complicațiilor nefrotice.

Măsurile generale se pot aplica pentru controlul proteinuriei în sindromul nefrotic dacă pacienții nu răspund la terapia imunosupresoare și la alte măsuri specifice și suferă o insuficiență renală progresivă sau complicații nefrotice severe. Măsurile nespecifice care pot reduce proteinemia includ *dieta cu restricția proteinelor, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)* și *AINS*. Primele două măsuri au ca scop reducerea proteinuriei și reducerea ratei de progresie a insuficienței renale prin scăderea presiunii intraglomerulare și prevenirea dezvoltării glomerulosclerozei focale și segmentare mediate hemodinamic. Există dovezi certe că inhibitorii ECA sunt renoprotectori în nefropatia diabetică la om (vezi capitolul 275) și că atât inhibitorii ECA, cât și restricția proteică reduc dezvoltarea GSFS la animale, experimental. Rolul lor în tratamentul sindromului nefrotic în alte situații nu este dovedit. AINS reduc, de asemenea, proteinuria la unii pacienți cu sindrom nefrotic, probabil prin alterarea hemodinamicii glomerulare sau a caracteristicilor permeabilității MBG. Acest potențial beneficiu trebuie comparat cu riscul inducerii insuficienței renale acute, hiperpotasemiei, retenției hidrosaline și altor reacții adverse.

Complicațiile sindromului nefrotic care pot necesita un tratament sunt edemul, hiperlipedemia, trombembolismul, malnutriția și deficitul de vitamina D. Edemul trebuie abordat cu precauție prin restricție sodată moderată, de obicei 1-2 g/zi, și utilizarea judicioasă a *diureticelor de ansă*. Nu este înțelept să se îndepărteze >1 Kg de edem pe zi deoarece diureza agresivă poate precipita depleția volumului intravascular și azotemia prerenală. Administrarea de albumină desodată nu este recomandată deoarece este, în cea mai mare parte, excretată în 24-48 de ore.În timp ce mulți nefrologi susțin *medicamentele hipolipemiante* pentru a scădea nivelurile de lipoproteine cu densitate joasă și de colesterol, pentru a preveni ateroscleroza accelerată și pentru a diminua viteza de declin a RFG, valoarea acestor intervenții în această situație nu a fost demonstrată convingător. *Anticoagularea* este indicată pentru pacienții cu tromboză venoasă profundă,

tromboză arterială și embolism pulmonar. Pacienții pot fi relativ rezistenți la heparină ca o consecință a declinului de antitrombină III. Angiografia venei renale și venei cave sunt, probabil, indicate doar când embolia apare sub anticoagulare și se intenționează inserția unui filtru în vena cavă. Nu există un consens cu privire la dieta optimă pentru pacienții cu sindrom nefrotic. Dietele bogate în proteine pentru a preveni malnutriția sunt acum în dizgrație deoarece suplimentele proteice au un efect mic chiar nici unul, asupra nivelurilor de albumină și pot agrava progresia bolii renale prin excreția crescută de proteine urinare. Valoarea potențială a restricției alimentare de proteine pentru reducerea proteinuriei și diminuarea declinului RFG este discutată mai sus. Suplimentarea cu *vitamină D* este recomandată la pacienții cu dovada clinică sau biochimică de deficit de vitamină D.

ANOMALII ASIMPTOMATICE ALE SEDIMENTULUI URINAR

HEMATURIA Majoritatea hematuriilor glomerulare asimptomatice se datorează *nefropatiei cu IgA* (boala Berger) sau *bolii cu membrană bazală subțire* (BMBS) (hematuria benignă). O cauză rară, dar gravă de hematurie izolată este *sindromul Alport*. Ultima este cea mai frecventă formă de nefrită interstițială; este de obicei transmisă ca o trăsătură dominantă X-linkată și se asociază cu surditate senzitivo-neuronală, anomalii oftalmologice și insuficiență renală progresivă (vezi capitolul 275). BMBS este uneori familială, dar, în contrast cu sindromul Alport, este o afecțiune benignă. Hematuria asimptomatică poate fi, de asemenea, caracteristica de prezentare a formelor lente ale majorității glomerulopatiilor proliferative primare sau secundare (vezi figura 274-1). Hematuria glomerulară trebuie diferențiată de o serie de hematurii de cauză renală și extrarenală. Este în mod special importantă excluderea malignităților rinichilor sau tractului urinar, în particular la pacienții de sex masculin, în vârstă (vezi capitolul 96). Alte diagnostice posibile includ bolile vasculare, chistice și tubulo-interstițiale; necroza papilară; hipercalciuria și hiperuricozuria; hipertrofia prostatică benignă și litiaza renală. Indicii importante pentru prezența hematuriei glomerulare sunt prezența cilindrilor hematici urinari, a celulelor hematice urinare dismorfice, a proteinuriei mai mari de 2g/24 ore și a semnelor clinice sau serologice de sindrom nefrotic, GNRP sau a unei boli sistemice compatibile.

Nefropatia cu IgA (Boala Berger) Nefropatia cu IgA este cea mai comună glomerulopatie din lume și apare în 10-40% din cazurile de glomerulonefrite (tabelul 274-5). Boala este mai frecventă în sudul Europei și Asia și la rasa neagră față de cea albă. Aglomerarea familială a fost raportată, dar este rară. Nici o asociere clară cu HLA nu s-a dovedit, deși HLA-B35 este mai frecvent la pacienții francezi. Cele mai multe cazuri sunt idiopatice. Anomaliile renale și serologice din nefropatia IgA și purpura Henoch-Schönlein (vezi capitolul 275) sunt identice și cei mai mulți autori le consideră ca fiind un spectru al aceleiași boli. Mai rar, nefropatia cu IgA se găsește în asociere cu boli sistemice cum ar fi boala hepatică cronică, boala Crohn, adenocarcinomul gastrointestinal, bronșiolita cronică obstructivă, pneumonia interstițială idiopatică, dermatita herpetiformă, mycosis fungoides, lepra, spondilita ankilozantă, policondrita recidivantă și sindromul Sjögren. În cele mai multe din aceste cazuri IgA se depozitează în glomeruli fără să determine inflamație și aceasta poate fi o consecință clinică nesemnificativă a perturbării homeostaziei IgA.

Pacienții cu nefropatie cu IgA prezintă în mod caracteristic hematurie macroscopică la 24-48 h după o infecție faringiană sau gastrointestinală, vaccinare sau exercițiu fizic intens. Alte cazuri sunt diagnosticate prin descoperirea hematuriei microscopice la un examen fizic de rutină. Hipertensiunea (20-30%) și sindromul nefrotic (~10%) sunt neobișnuite la prezentare. La microscopia optică, biopsia renală dezvăluie proliferarea mezangială prin creșterea matricelor și celulelor. Proliferarea difuză a semilunelor celulare, inflamația interstițială și ariile de glomeruloscleroză pot fi evidente în cazuri severe. Trăsătura distinctivă pentru care boala a fost denumită astfel este descoperirea la microscopia cu imunofluorescență a depozitelor mezangiale de IgA. C3 este detectat de obicei în ariile cu depozite imune și IgG este observat în 50% din cazuri. Microscopia electronică arată depozite electronodense în mezangiu și, în cazuri severe, acestea se extind în spațiul subendotelial paramezangial. Patogeneza nefropatiei cu IgA este incomplet înțeleasă.

Rx TRATAMENT

În prezent, nu există nici o terapie dovedită pentru nefropatia cu IgA. Un studiu randomizat recent a sugerat un beneficiu al uleiurilor de pește la pacienții cu boală progresivă și proteinurie importantă; totuși, această experiență nu a fost universală. Unii autori recomandă doze ridicate de imunosupresoare pacienților cu sindrom nefrotic sever, sindrom nefritic sau glomerulonefrită rapid progresivă și inflamație activă dovedită la biopsia renală.

Nefropatia cu IgA evoluează caracteristic lent, timp de decade, pacienții suferind exacerbări ale hematuriei și insuficienței renale în timpul infecțiilor intercurente.Mai mult de 20-50% din pacienți dezvoltă boală renală terminală în decurs de 20 de ani.

Factorii de predicție pentru un prognostic nefavorabil sunt vârsta înaintată, sexul masculin, hipertensiunea, proteinuria nefrotică și insuficiența renală la prezentare. Caracteristicile histologice care sugerează o evoluție severă includ boala severă difuză, proliferarea extracapilară (semilune), extensia procesului imun în spațiul subendotelial paramezangial, glomeruloscleroza, fibroza interstițială și hialinoza arteriolară.

Boala cu membrană bazală subțire (Hematuria benignă) Această afecțiune poate fi heredofamilială sau sporadică și este la fel de frecventă ca nefropatia cu IgA în unele serii de hematurii asimptomatice. Când este familială, de obicei este transmisă autosomal dominant. Boala cu MBS se manifestă tipic în copilărie ca hematurie persistentă. Au fost înregistrate hematurii intermitente și exacerbări ale hematuriei în cursul infecțiilor respiratorii superioare. Rinichiul este normal la microscopia optică și imunofluorescență. MBG este subțire (de obicei <275 nm la copii și <300 nm la adulți) în comparație cu indivizii sănătoși. Boala cu MBS este aproape întotdeauna benignă și insuficiența renală progresivă sau proteinuria ar trebui să îndrepte atenția spre un alt diagnostic. Baza moleculară a acestei boli nu a fost determinată.

Tabelul 274-5

Boli asociate cu nefropatia cu IgA

Idiopatică (majoritatea)	
Limitată renal sau ca o componentă a purpurei Henoch-Schönlein	
În asociere cu boli sistemice sau medicamente*	
Ficat	Boală cronică hepatică cu afectarea tractului biliar
Gastrointestinal	Boala celiacă, boala Crohn, adenocarcinom
Respiratorii	Pneumonie interstițială idiopatică, bronșiolita obstructivă, adenocarcinom
Piele	Dermatita herpetiformă, mycosis fungoides, lepra
Ochi	Episclerita, uveită anterioară
Diverse	Spondilita ankilozantă, policondrita recidivantă, sindromul Sjöngren, gamapatia monoclonală cu IgA, schistosomiaza

* Deși s-au evidențiat depozite proeminente de IgA în fiecare din aceste boli, inflamația și disfuncția glomerulară semnificative sunt rare.

PROTEINURIA Între 0,5 și 10% din populație are proteinurie izolată definită ca proteinurie în prezența unui sediment urinar altfel normal, unui tract urinar normal radiologic și în absența unei boli renale cunoscute. Majoritatea acestor pacienți excretă <2 g de proteine/zi și peste 80% au un prognostic excelent (*proteinurie izolată benignă*). O minoritate (10-25%) prezintă proteinurie persistentă (*proteinurie izolată persistentă*) unii dintre aceștia dezvoltând insuficiență renală progresivă în 10-20 ani.

Proteinuria izolată benignă Principalele tipuri de proteinurie izolată benignă sunt proteinuria tranzitorie idiopatică, proteinuria funcțională, proteinuria intermitentă și proteinuria ortostatică. *Proteinuria tranzitorie idiopatică* este observată de obicei la adulții tineri și se referă la proteinuria la indivizii altfel sănătoși care dispare spontan la următoarea vizită la medic. *Proteinuria funcțională* se referă la proteinuria tranzitorie din febră, expunerea la frig, stress emoțional, insuficiența cardiacă congestivă sau apneea obstructivă din somn. Acest fenomen este probabil mediat prin schimbări în presiunea de ultrafiltrare glomerulară și/sau permeabilitatea membranară. Pacienții cu *proteinurie intermitentă* au proteinurie în aproximativ jumătate din probele de urină în absența altor anomalii renale sau sistemice. *Proteinuria posturală* este proteinuria (de obicei >2g/24 ore) care este evidentă doar în poziție ortostatică. Această boală afectează 2-5% din adolescenți și poate fi tranzitorie (~80%) sau fixă (~20%). Proteinuria posturală fixă se remite în 10-20 de ani, în majoritatea cazurilor. În fiecare din aceste condiții, biopsia renală relevă fie parechim renal normal, fie modificări ușoare și nespecifice implicând podocitele și mezangiumul. Toate prezintă un prognostic excelent.

Proteinuria persistentă izolată Proteinuria izolată evidențiată la multiple consulturi ambulatorii atât în poziție culcată, cât și în ortostatism, semnalează, de obicei o leziune structurală renală. Teoretic, toate glomerulopatiile care determină sindrom nefrotic (vezi mai sus) pot produce proteinurie izolată pesistentă. Cea mai frecventă leziune la biopsia renală este glomerulonefrita mezangială proliferativă moderată cu sau fără glomeruloscleroză focală și segmentară (30-70%), urmată de glomerulonefrita proliferativă focală sau difuză (~15%) și nefrita interstițială (~15%). Deși această entitate clinică are un prognostic mai prost decât proteinuria izolată benignă, prognosticul este încă relativ bun, numai 20-40% din pacienți dezvoltând insuficiență renală după 20 ani. Mai departe, evoluția spre boala renală terminală este extrem de rară. Este bine să excludem o gamopatie monoclonală prin electroforeza urinii la pacienții mai în vârstă.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ

Acest sindrom este caracterizat prin proteinurie și/sau hematurie persistente și insuficiență renală care progresează lent, în ani. Identificarea GNC se produce de obicei prin (1) analiza de rutină a urinei; (2) când testele sanguine de rutină evidențiază anemie neexplicată sau creșterea ureei și creatininei; (3) evidențierea bilaterală a rinichilor mici la imagistica abdominală, (4) în timpul evaluării hipertensiunii secundare sau (5) în timpul exacerbării clinice a glomerulonefritelor inițiate de faringite (rinofaringite) sau alte infecții. Glomerulonefritele cronice pot fi teoretic o manifestare a tuturor glomerulopatiilor majore. Biopsia renală arată tipic o combinație de modificări proliferative, membranoase și sclerotice dependente de glomerulopatia cauzală. Arterioscleroza indusă de hipertensiunea secundară este o trăsătură frecventă a vascularizației renale. Inflamația și cicatricile tubulointerstițiale sunt trăsături frecvente și sugerează un prognostic prost. Hipertensiunea glomerulară și hiperfiltrarea prin nefronii funcționali rămași pot grăbi progresiunea spre boala renală terminală (vezi capitolul 273). Tratamentul este îndreptat către scăderea hipertensiunii sistemice și glomerulare, de obicei cu un inhibitor de ECA, controlul volumului lichidului extracelular, anemiei, anomaliilor metabolice și sindromului uremic prin folosirea rațională a diureticilor, eritropoietinei și modificarea dietei (vezi „Insuficiența renală cronică", capitolul 271). Unii pacienți dezvoltă boală renală terminală și necesită tratament de susținere renal cu dializă sau transplant.

BIBLIOGRAFIE

Bernard DB, Salant DJ: Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome, in *The Principles and Practice of Nephrology*, 2d ed, HR Jacobsen, GE Striker, S Klahr (eds). St. Louis, Mosby, 1995, pp 110-121

Cotran R, Rennke HG: Sites and the mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 309:1050, 1983

D'Amico G: Immunoglobulin A nephropathy, in *The Principles and Practice of Nephrology*, 2d ed, HR Jacobsen, GE Striker, S Klahr (eds). St. Louis, Mosby, 1995, pp 133-138

Falk RJ: ANCA-associated renal disease. Kidney Int 38:998, 1990

Glassock RJ et al: Primary glomerular diseases, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1392-1497

Kelly PT, Haponik EF: Goodpasture's syndrome: Molecular and clinical advances. Medicine (Baltimore) 73:171, 1994

Meyer TW et al: Nephron adaptation to renal injury, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 2011-2048

275

Yvonne M. O'Meara, Hugh R. Brady, Barry M. Brenner

GLOMERULOPATII ASOCIATE CU BOLI MULTISISTEMICE

Prezența bolilor multisistemice poate cauza afectare glomerulară cu glomerulopatie prezentând trăsături fie dominante, fie relativ benigne și manifestare clinică nesemnificativă ce este eclipsată de implicarea altor organe. Glomerulopatiile asociate cu boli multisistemice sunt frecvent clasificate drept glomerulopatii *secundare* pentru a fi deosebite de glomerulopatiile *primare* (capitolul 274) la care patologia este limitată la rinichi. Totuși, ar trebui subliniat că cele mai multe tipuri morfologice de leziune glomerulară pot evidenția un proces limitat la nivel renal (adică primar) sau ca parte a unei boli sistemice (adică secundar). Cel mai bine este să abordăm boala glomerulară prin identificarea, în primul rând, a prezenței sindromului clinic (de exemplu nefritic, nefrotic), apoi definirea trăsăturilor patologice (de ex. proliferative, semilunare, membranoase) și, în final, prin încercarea de a stabili boala specifică care a provocat leziunea glomerulară [de ex. lupus eritematos sistemic (LES), purpura Henoch-Schönlein].

În acest capitol se pune accent pe epidemiologia, trăsăturile clinico-patologice și tratamentul glomerulopatiilor majore asociate cu boli sistemice. Patogeneza leziunii glomerulare este discutată în capitolul 273, iar locul glomerulopatiilor majore în diagnosticul diferențial al sindroamelor renale majore este descris în capitolul 274.

NEFROPATIA DIABETICĂ

(Vezi și capitolul 273 și 334)

Nefropatia diabetică este principala cauză ce conduce la stadiul final al bolii renale (SFBR) în societățile vestice și este răspunzătoare pentru 30-35% din pacienții cu terapie de substituție renală din America de Nord. Diabetul zaharat insulino-dependent (DZID) și diabetul zaharat non-insulino-dependent (DZNID) afectează 0,5% și respectiv 4% din populație. Nefropatia complică 30% din cazurile de DZID și aproximativ 20% din

cazurile de DZNID. Totuși, majoritatea pacienților diabetici cu boală renală în stadiul final (BRSF) datorată DZNID din cauza prevalenței mai mari a DZNID în lumea întreagă (90% din toți diabeticii). Din motive ce sunt neclare, BRSF din nefropatia diabetică este mult mai frecventă în populația neagră cu DZNID decât în cea albă (raport 4:1), în timp ce reversul este adevărat pentru DZID.

Trăsăturile clinice și morfologice ale nefropatiei diabetice sunt similare în DZID și DZNID. Hipertensiunea glomerulară și hiperfiltrarea sunt cele mai timpurii anomalii renale ce apar în diabetul experimental și uman și sunt observate în zile până la săptămâni de la diagnostic. Microalbuminuria, numită așa din cauză că excreția anormală de albumină de 30-300 mg pe 24 h este sub limita detecției dipstickurilor standard, se dezvoltă după aproximativ 5 ani de hipertensiune glomerulară și de hiperfiltrare susținută. Microalbuminuria este prima manifestare a lezării barierei de filtrare glomerulară și prezice dezvoltarea nefropatiei evidente. Proteinuria pozitivă detectată cu ajutorul dipstickului atingând în final niveluri de tip nefrotic se dezvoltă în mod caracteristic după aproximativ 5 până la 10 ani de la debutul albuminuriei (respectiv 10-15 ani după debutul diabetului) și este asociată cu hipertensiune și pierderea progresivă a funcției renale. În plus, pacienții pot prezenta trăsături ale bolii tubulointerstițiale ca hiperkalemia și tipul IV de acidoză tubulară renală. În mod caracteristic, BRSF se dezvoltă în 5-10 ani după apariția nefropatiei evidente. Nefropatia diabetică este în general diagnosticată pe baze clinice, fără biopsie renală. Punctele cheie de susținere sunt prezența rinichilor de dimensiuni normale sau crescute, evidențierea retinopatiei diabetice proliferative și un sediment urinar ușor modificat. Retinopatia este găsită la 90% și respectiv 60% din pacienții cu DZID sau DZNID care dezvoltă nefropatie.

Cele mai timpurii anomalii morfologice în nefropatia diabetică sunt îngroșarea membranei bazale glomerulare (MBG) și expansiunea mezangială datorită acumulării din matricea extracelulară. Cu timpul, acumularea de la nivelul matricei devine difuză și este evidentă la biopsia renală, ca și glomeruloscleroza pozitivă la colorațiile eozinofilică și cu acid Schiff. Ariile proeminente ale expansiunii matriceale nodulare (glomeruloscleroză nodulară, leziunea clasică Kimmelsteel-Wilson) sunt frecvent suprapuse pe acest fond. Glomerulii și rinichii sunt în mod caracteristic de dimensiuni normale sau crescute, diferențiind nefropatia diabetică de alte forme de insuficiență renală cronică (amiloidoza renală și boala renală polichistică fiind alte excepții importante). Microscopia cu imunofluorescență poate dezvălui depozite de IgG de-a lungul MBG dispuse liniar, dar această situație nu pare a fi imunopatogenică ca în boala anti-MBG. Depozitele imune nu sunt întâlnite. Vascularizația renală prezintă în mod caracteristic evidențe ale aterosclerozei, ca o consecință a hiperlipidemiei și a aterosclerozei hipertensive.

℞ TRATAMENT

Terapia are ca scop întârzierea progresiei nefropatiei prin controlul glicemiei, presiunii sanguine sistemice și presiunii capilare glomerulare. Controlul glicemiei este realizat prin reglarea dietei și administrarea agenților hipoglicemici orali și a insulinei (vezi capitolul 334). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) sunt medicamentele preferate, controlând atât hipertensiunea sistemică, cât și hipertensiunea intraglomerulară prin inhibarea acțiunii angiotensinei II asupra vascularizației sistemice și arteriolelor eferente renale. De asemenea, IEC scad efectul stimulator al angiotensinei II asupra creșterii celulare glomerulare și asupra producției matriceale. Deoarece într-un studiu larg randomizat și controlat s-a observat că IEC au rol decisiv în întârzierea apariției BRSF la 50% din pacienții cu DZID, având de asemenea rol în împiedicarea semnificativă a progresiei în DZNID, s-a presupus că toți pacienții diabetici ar trebui să primească IEC înainte de dezvoltarea albuminuriei, chiar în absența hipertensiunii sistemice (figura 275-1).

Nefropatia diabetică este cea mai frecventă cauză a BRSF necesitând terapie de substituție renală și pacienții diabetici au cea mai înaltă mortalitate anuală (20-30%) din grupurile de dializă, în mare parte ca rezultat al aterosclerozei accelerate. Supraviețuirea la pacienții tineri este aceeași fie cu dializă peritoneală, fie cu hemodializă; totuși, pacienții diabetici vârstnici par a avea mortalitate mai mare la dializa peritoneală. Transplantul este modul preferat de terapie de substituție renală la pacienții la care, de altfel, terapia medicală este adecvată.

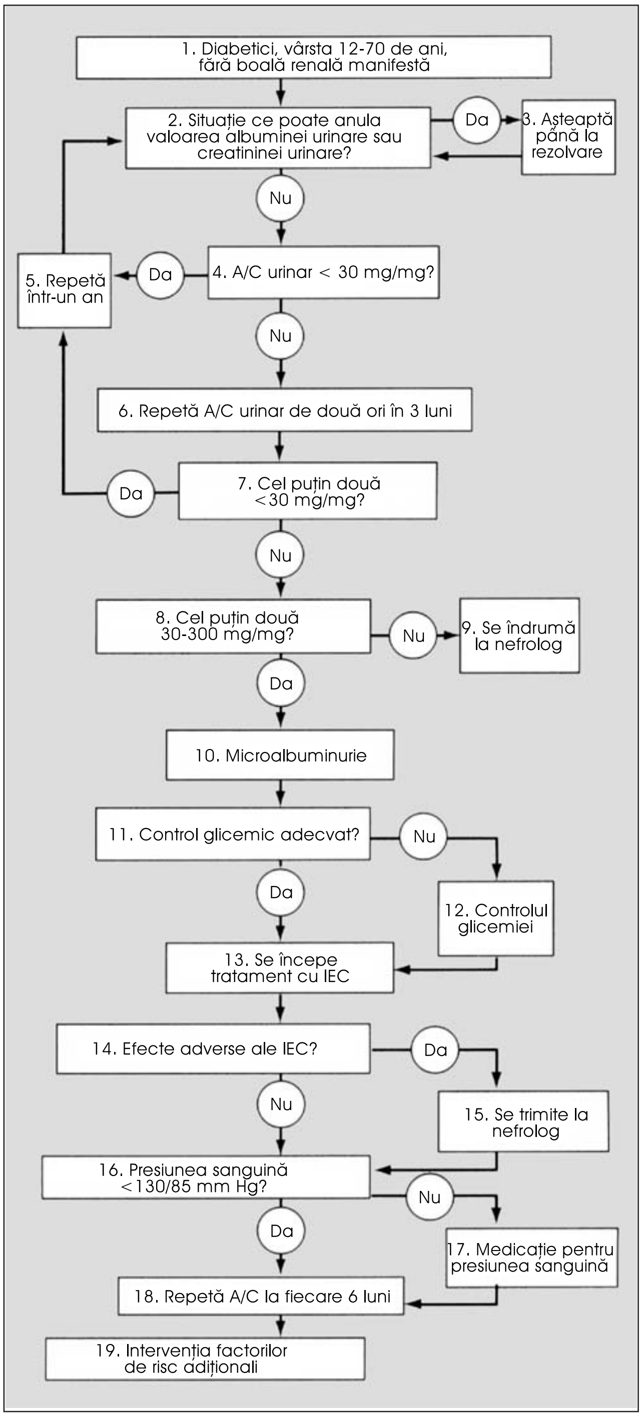


FIGURA 275-1 Algoritm pentru screeningul și tratamentul microalbuminuriei la pacienții cu diabet zaharat. A/C, albumină (în mg)/creatinină (în mg) dintr-o probă de urină. (*Reprodusă cu permisiune după Bennett et al*).

BOLI MULTISISTEMICE MEDIATE IMUNOLOGIC

Glomerulul este frecvent o țintă lezată într-o varietate de boli multisistemice mediate imunologic, mai ales vasculite sistemice și LES. Vasculitele sistemice sunt în general clasificate în raport cu mărimea vasului inflamat (vezi capitolul 319). Vasculitele *vaselor mari* sunt boala Takayasu și arterita cu celule gigante. Lezarea glomerulară este extrem de rară în aceste boli.

POLIARTERITA NODOASĂ CLASICĂ (vezi și capitolul 319) Leziunea glomerulară tipică în poliarterita nodoasă clasică (PAN) este colapsul ischemic și tendința spre atrofie. Trăsăturile caracteristice clinice și serologice sunt hipertensiunea, o modificare ușoară a sedimentului urinar cu proteinurie subnefrotică, insuficiență renală lent progresivă, niveluri normale ale complementului seric și absența anticorpilor citoplasmatici antineutrofilici (antineutrophil cytoplasmatic antibodies – ANCA). Tratamentul cu glucocorticoizi și agenți imunosupresori, ca de exemplu ciclofosfamidă, permite supraviețuirea la 5 ani a aproximativ 80% dintre pacienți în comparație cu 10% în situația cazurilor netratate.

VASCULITELE VASELOR MICI ASOCIATE CU ANCA Vasculitele vaselor mici asociate cu ANCA sunt granulomatoza Wegener, variantele microscopică și Churg-Strauss ale poliarteritei nodoase și glomerulonefrita pauci-imună limitată renal. Aceste boli participă la apariția unui număr de trăsături clinico-patologice și serologice și pot reprezenta un spectru de manifestări ale unei singure boli. Sunt mai frecvente la albi și pacienții vârstnici (în medie 57 de ani) și se observă o ușoară preponderență la bărbați. Incidența lor atinge vârful în lunile de iarnă și mulți pacienți au un prodrom asemănător virozelor, sugerând un rol patogenic al unui agent infecțios. În mod caracteristic, pacienții prezintă simptome și semne constituționale nespecifice cum sunt letargia, starea de rău general, scăderea ponderală, febra, artralgiile și mialgiile. Anomaliile de laborator nespecifice includ o rată rapidă de sedimentare, creșterea proteinei C reactive, leucocitoză, trombocitoză și anemie normocromă, normocitemică. Nivelurile complementului seric sunt în mod tipic normale.

Majoritatea pacienților cu aceste boli au ANCA circulanți. Nu este clar dacă ANCA sunt implicați în patogeneza vasculitelor sau reprezintă numai un epifenomen al procesului vasculitic și se discută dacă titrurile de ANCA sunt necesare pentru monitorizarea activității bolii și prezicerea recăderii. Unii ANCA activează neutrofilele pregătite de citokine in vitro și provoacă lezarea celulelor endoteliale, sugerând un rol patogenic (vezi capitolul 273). Ar trebui notat că ANCA nu sunt specifici în totalitate pentru vasculite ei fiind găsiți, deși la titruri joase, în unele cazuri (~20%) de boală anti-MBG și la pacienții cu boală inflamatorie a intestinului, ciroză primitivă și alte afecțiuni autoimune.

Pacienții cu boală renală asociată cu ANCA prezintă frecvent un sediment urinar de tip nefritic și proteinurie moderată. Disfuncția renală poate varia de la o scădere ușoară în rata de filtrare glomerulară (RFG) la glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP). Biopsia renală evidențiază în mod caracteristic glomerulonefrita necrotizantă focală segmentară cu depozite semilunare. Microscopia în imunofluorescență și cea electronică sunt remarcabile pentru evidențierea numărului mic sau absenței imunoglobulinelor, complementului și depozitelor imune: așa numita glomerulonefrită pauci-imună. Aceste caracteristici sunt în contrast puternic cu depozitele granulare de IgG și C3 evidente din glomerulonefritele cu complexe imune cum sunt purpura Henoch-Schönlein și nefrita lupică. Vasculita asociată cu ANCA răspunde în general la terapia combinată: glucocorticoizi și ciclofosfamidă și supraviețuirea la 5 ani depășește în general 75%. Trăsăturile distincte, individuale ale bolilor renale asociate cu ANCA sunt descrise sumar mai jos.

Granulomatoza Wegener (vezi capitolul 319) Afectarea renală apare la 80% din pacienții cu granulomatoză Wegener și variază de la inflamație ușoară până la insuficiența renală rapid progresivă. ANCA citoplasmatici sunt detectați la prezentare la 80% din pacienții cu boală renală și în continuare se mai adaugă 10%. În mod caracteristic, biopsia renală evidențiază glomerulonefrita necrotizantă pauci-imună focală, segmentară, cu depozite semilunare. În contrast cu plămânul, în rinichi granuloamele apar rar.

Rx TRATAMENT

Glucocorticoizii și ciclofosfamida constituie baza tratamentului și leziunea glomerulară se ameliorează spectaculos. În general, steroizii se administrează inițial prin pulsterapie intravenoasă trei zile consecutiv, urmată de administrarea zilnică orală de 1 mg/kg corp, scăzând doza la zero în 3-6 luni. Ciclofosfamida se administrează în mod caracteristic oral, în doză zilnică de 1-2 mg/kg sau ca pulsterapie intravenoasă lunară de 1 g/m^2 de suprafață corporală. Plasmafereza poate fi utilă ca accesoriu la pacienții cu nefrită severă ce necesită dializă. Nu mai puțin de 30% din pacienți prezintă recădere ce urmează după remisia indusă medicamentos. O creștere sau persistența a titrului de ANCA poate prezice recidiva la unii pacienti; totuși, acestă asociere nu este suficient de puternică pentru a justifica tratamentul doar pe baza titrurilor. Dializa și transplantul renal permit o excelentă supraviețuire pacienților cu BRSF. Recurența granulomatozei Wegener în cazul allogrefei este rară. IEC pot ajuta prin încetinirea progresiei spre stadiul final al insuficienței renale.

Poliarterita nodoasă (PAN) microscopică (vezi capitolul 319) PAN microscopică este o boală sistemică caracterizată prin vasculită leucocitoclastică implicând multiple organe, inclusiv plămânii, pielea, articulațiile și rinichii. Prezentarea clinică a bolii renale variază de la un sediment urinar de tip nefritic cu afectarea ușoară a RFG până la GNRP. Leziunea histopatologică obișnuită este glomerulonefrita necrotizantă focală segmentară și cu semilune. ANCA circulanți se întâlnesc la 70-80% din pacienți la prezentare, ANCA citoplasmatici și perinucleari având prevalență egală. Tratamentul PAN microscopice implică glucocorticoizi și ciclofosfamidă, ca pentru granulomatoza Wegener. De plasmafereză pot beneficia pacienții cu insuficiență renală acută severă sau hemoragie pulmonară masivă.

Sindromul Churg-Strauss (vezi capitolul 319) Implicarea renală manifestă clinic în sindromul Churg-Strauss este relativ puțin frecventă și în general limitată la proteinurie ușoară și hematurie. Evoluția spre insuficiență renală este rară. Cel mai frecvent, biopsia renală evidențiază patologie extraglomerulară, cu implicarea vascularizației renale și a tubulointerstițiului prin vasculită granulomatoasă. O mică parte din pacienți au glomerulonefrită necrotizantă focală segmentară.

Purpura Henoch-Schönlein (vezi capitolul 319) Nefrita este prezentă în 80% din cazurile de purpură Henoch-Schönlein și se manifestă ca un sediment urinar de tip nefritic și proteinurie moderată. Hematuria macroscopică și proteinuria de nivel nefrotic nu sunt frecvente. La microscopia optică aspectele pot varia de la proliferare mezangială și expansiune ușoară până la proliferare difuză cu semilune glomerulare. Leziunea glomerulară este identică cu cea găsită în nefropatia cu IgA (boala Berger; vezi capitolul 274), sugerând ca nefrita Henoch-Schönlein și nefropatia cu IgA sunt spectrul manifestărilor unei singure boli. Conditia s*ine qua non* pentru diagnostic este prezența depozitelor mezangiale de IgA la microscopia cu imunofluorescență. Sunt detectate, de asemenea, IgG și C3. Microscopia electronică evidențiază depozitele imune mezangiale. Complexele imune pot fi observate și în peretele capilarelor glomerulare periferice și în aria paramezangială. Biopsia pielii afectate relevă depozite cutanate de Ig A și

vasculită leucocitoclastică. Depunerea de IgA este observată, de asemenea, în suprafeţele cutanate neimplicate.

TRATAMENT

Deoarece nu există terapie specifică dovedită pentru nefrita Henoch-Schönlein, tratamentul este suportiv. Steroizii şi/ sau agenţii citotoxici au fost frecvent încercaţi la pacienţii cu boala severă, dar fără evidenţe ştiinţifice care să susţină utilizarea lor. În mod caracteristic, boala urmează un curs clinic cu exacerbări şi remisiuni în primul an, apoi intră într-o lungă perioadă de remisiune. Prognosticul este în general excelent, insuficienţa renală cronică şi hipertensiunea persistentă apărând la mai puţin de 10% din pacienţi.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTĂ ESENŢIALĂ (vezi capitolul 319) Implicarea renală este cea mai frecventă în crioglobulinemiile mixte (tipurile II şi III) care sunt mai des întâlnite la femei şi, în general, debuteaza în decada a şasea. Cei mai mulţi pacienţi se prezintă cu o combinaţie variabilă de vasculită leucocitoclastică, ulceraţie cutanată, artralgii, oboseală şi fenomen Raynaud. Boala renală complică 50% din cazuri şi, de obicei, se dezvoltă după 12-24 luni. Manifestările renale clinice tipice sunt proteinuria de nivel nefrotic, hematuria microcopică şi hipertensiunea. Sindromul nefrotic acut apare la 20-30% şi insuficienţa renală acută oligurică la aproximativ 5% din pacienţii cu boală renală. Leziunile morfologice caracteristice sunt de tip glomerulonefrită difuz proliferativă mezangială sau membranoproliferativă. Capilarele glomerulare conţin în mod frecvent „pseudotrombi" eozinofilici hialini compuşi din imunoglobuline precipitate. Depozitarea granulară de IgG, IgM şi C3 este, în mod obişnuit, proeminentă la microcopia cu imunofluorescenţă. În mod caracteristic, microscopia electronică evidenţiază depozitele subendoteliale ce conţin microfibrile şi microtubuli realizând un aspect caracteristic de „amprentă a degetului mare".

Nivelurile circulante ale C3, C4 şi CH50 sunt scăzute la circa 80% din pacienţii cu afectare renală şi un anticorp antinuclear tranzitor (antinuclear antibody-ANA) (aspect pestriţ) este detectat uneori. Teste funcţionale hepatice anormale se găsesc la circa 15% din pacienţi la prezentare şi cresc după aceea la 50%. Mulţi pacienţi cu crioglobulinemie mixtă esenţială (CME) (respectiv, idiopatică) sunt infectaţi cronic cu virusul hepatitei C (HCV). În concordanţă cu rolul patogenic al acestor virusuri, ARN-ul HCV a fost izolat din serul pacienţilor cu CME, indicând infecţia activă, iar anticorpii anti-HCV au fost determinaţi în ser şi crioprecipitate în asociaţie cu antigenele virale.

TRATAMENT

În mod tradiţional, glucocorticoizii cu sau fără ciclofosfamidă şi plasmafereza constituie tratamentul standard pentru CME. Rapoarte recente indică că interferonul alfa controlează replicarea virală şi stabilizează funcţia renală la majoritatea pacienţilor cu CME şi infecţie cu VHC. Din păcate, cei mai mulţi pacienţi prezintă recăderi când interferonul alfa este administrat discontinuu, o problemă majoră dată de costul prohibitiv al medicamentului. În general, supravieţuirea pacientului şi cea renală sunt bune în CME, cu 75% din pacienţi în viaţă la 10 ani.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (vezi capitolul 312) Implicarea renală este evidentă clinic la 40-85% din pacienţii cu LES; variază de la anomalii izolate ale sedimentului urinar până la sindrom nefrotic sau nefritic complet sau insuficienţă renală cronică. Cea mai mare parte a lezării glomerulare este declanşată prin formarea complexelor imune în peretele capilar glomerular; totuşi, microangiopatia trombotică poate fi cauza dominantă pentru disfuncţia renală la un număr redus de pacienţi cu sindrom de anticorp antifosfolipidic.

Nefrita lupică mediată prin complexe imune Biopsia renală s-a dovedit foarte utilă pentru identificarea tipurilor diferite de glomerulonefrite cu complexe imune din LES, care sunt variate, au prognostic diferit şi nu sunt în mod necesar corelate cu constatările clinice. Într-adevăr, nefrita lupică silenţioasă clinic este bine descrisă ca acea afecţiune în care analizele urinare sunt virtual normale, dar biopsia renală demonstrează grade variate de afectare.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasifică nefrita lupică în şase clase histologice. *Clasa I* prezintă o biopsie normală la microscopia optică, cu depozite mezangiale ocazionale observate la microscopia prin imunofluorescenţă. Pacienţii din această categorie nu au în general boală renală manifestă clinic. Pacienţii din *clasa II* sau cu nefrită lupică mezangială au depozite mezangiale importante de IgG, IgM şi C3 observate prin imunofluorescenţă şi la microcopia electronică. Nefrita mezangială lupică este desemnată în clasa II A când glomerulii sunt normali la microcopia optică şi clasa II B când există hipercelularitate mezangială. Hematuria microcopică este frecventă în această leziune şi 25-50% din pacienţi au proteinurie moderată. Sindromul nefrotic nu este observat şi supravieţuirea renală este excelentă (>90% la 5 ani). *Clasa III* descrie nefrita proliferativă focală segmentară cu necroză sau scleroză afectând mai puţin de 50% din glomeruli. Cam o treime din pacienţi au sindrom nefrotic şi filtrarea glomerulară este afectată în 15-25% din cazuri. În *clasa IV* sau nefrita lupică difuz proliferativă cei mai mulţi glomeruli prezintă proliferare celulară, frecvent cu formaţiuni semilunare. Alte caracteristici observate la microscopia optică includ necroza fibrinoidă şi „anse de sârmă" care sunt cauzate de îngroşarea membranei bazale glomerulare şi interpunerea mezangială între membrana bazală şi celulele endoteliale. Depozitele de IgG, IgM, IgA şi C3 sunt evidente la imunofluorescenţă şi semilunele se colorează pozitiv pentru fibrină. Microscopia electronică evidenţiază numeroase depozite imune în mezangiu, subepitelial şi subendotelial. Structurile tubuloreticulare sunt frecvent observate în celulele endoteliale. Acestea nu sunt specifice pentru nefrita lupică, fiind întâlnite şi în nefropatia asociată cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Microscopia electronică poate evidenţia, de asemenea, dispunerea curbilinie paralelă a microfibrilelor, măsurând aproximativ 10-15 nm în diametru, cu „amprentare digitală" similară cu cea observată în crioglobulinemie. Sindromul nefrotic şi insuficienţa renală sunt prezente la cel puţin 50% din pacienţii aflaţi în clasa IV de boală. Nefrita lupică difuz proliferativă este cea mai agresivă leziune renală din LES şi nu mai puţin de 30% din aceşti pacienţi progresează spre insuficienţă renală terminală. *Clasa V* este atribuită nefritei membranoase lupice din cauza similarităţii cu glomerulopatia membranoasă idiopatică. Îngroşarea MBG este evidentă la microscopia optică. Microscopia electronică evidenţiază depozite predominant subepiteliale ce se adaugă depozitelor subendoteliale şi mezangiale. Modificările proliferative sunt, de asemenea, evidente, dar aspectul predominant este al glomerulopatiei membranoase. Cei mai mulţi pacienţi se prezintă cu sindrom nefrotic (90%), dar scăderea semnificativă a RFG este relativ neobişnuită (10%). Modificările tubulointerstiţiale, cum sunt infiltrarea activă cu celule inflamatorii, atrofia tubulară şi fibroza interstiţială se observă în grade variabile în nefrita lupică şi sunt foarte severe în clasele III şi IV, în special la pacienţii cu o lungă evoluţie a bolii. *Clasa VI* reprezintă probabil stadiul final al nefritei proliferative lupice şi este caracterizată prin glomeruloscleroză difuză şi boală tubulointerstiţială avansată. Aceşti pacienţi sunt frecvent hipertensivi, pot avea sindrom nefrotic şi în general au RFG scăzută.

Trecerea dintr-o clasă în alta este relativ frecventă. De exemplu, clasa III progresează frecvent spre clasa IV şi spontan

și clasa IV se poate transforma în clasa II sau clasa V în urma tratamentului. Nefrita lupică din clasa II și clasa V poate preceda alte manifestări ale lupusului, în timp ce clasa III sau IV apar în mod obișnuit la pacientul care are manifestări sistemice de LES. O analiză semicantitativă poate fi realizată utilizând o varietate de caracteristici obținute prin biopsie renală, clasate de la 0 la 3+, pentru a obține indicii ale activității sau cronicizării bolii. Trăsturile ce sugerează inflamație activă includ proliferare endocapilară, infiltrare glomerulară leucocitară, depozite la nivelul anselor capilare cu aspect de sârmă, semilune celulare și inflamație interstițială. În contrast, trăsăturile ce sugerează cronicizarea includ glomeruloscleroză, semilune fibroase, atrofie tubulară și fibroză interstițială. În unele studii, dar nu în toate, acești indici au fost utilizați în prezicerea răspunsului la terapie și în prognoza renală.

Pacienții cu nefrită lupică activă au o serie de anomalii serologice. Complementul seric scăzut este întâlnit la 75-90% din pacienți și este cel mai izbitor în glomerulonefrita difuz proliferativă. ANA sunt evidențiați în general (90-99%), deși nu sunt specifici pentru LES. Titrurile de ANA au tendință la scădere prin tratament și ANA pot să nu fie detectați în timpul remisiei. Anticorpii anti-ADN dublu catenar (dcADN) sunt înalt specifici pentru LES și modificările titrurilor lor sunt corelate cu activitatea nefritei lupice. Ar trebui notat că aproape 100% din pacienții ce iau procainamidă și 65% din cei care iau hidralazină dezvoltă ANA; totuși, lupusul adevărat incluzând nefrita apare la mai puțin de 10% din acești pacienți și anticorpii antiADN nu sunt evidențiați în mod obișnuit. Alți anticorpi sunt găsiți la pacienții cu LES incluzând anti-Sm (17-30%; specificitate înaltă, dar fără sensibilitate); anti-RNP care se acompaniază frecvent cu anti-Sm la un titru scăzut; anti-Ro (35%); anti-La (15%) și anticorpi antihistone (70% în LES și 95% în lupusul indus medicamentos).

Rx TRATAMENT

Tratamentul nefritei lupice este controversat și se bazează în mare parte pe clasa leziunilor și pe activitatea bolii. Deoarece există o corelație relativ slabă între trăsăturile clinice (caracteristicile urinare, creatinina serică) și clasa histologică, aspectele obținute prin biopsia renală reprezintă un important ghid pentru terapie. Tratamentul nu este indicat pentru clasa I și pentru cele mai multe cazuri din clasa II de nefrită lupică deoarece aceste modele histologice prevestesc un prognostic excelent (100% și respectiv >90% supraviețuire la 5 ani). Manifestările extrarenale pot justifica tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați sau antimalarice. Glucocorticoizii și ciclofosfamida constituie baza terapiei pentru pacienții cu nefrită proliferativă (clasele III și IV). Dozele mari de steroizi administrate intravenos în bolus (pulsterapie) sunt în mod obișnuit eficiente, controlând rapid inflamația glomerulară acută. Ciclofosfamida și azatioprina sunt adjuvanți importanți ai terapiei steroidiene, permițând o conservare pe termen lung a funcției renale față de utilizarea numai a steroizilor. Ciclofosfamida administrată prin pulsterapie intravenoasă este la fel de eficace ca și terapia orală și pare a fi mai puțin toxică. Cei mai mulți specialiști susțin un program inițial de administrare lunară a ciclofosfamidei intravenos, în bolus, pentru 6 luni. Terapia ce urmează este ajustată în functie de activitatea bolii și în mod caracteristic implică dozări la fiecare 3 până la 6 luni pentru o perioadă totală de tratament de 18-24 luni. Doza inițială de ciclofosfamidă este 0,5 g/m^2 și aceasta este crescută în mod gradat până la maxim $1g/m^2$, afară de cazul în care pacienții dezvoltă leucopenie sau alte efecte secundare. În mod obișnuit, steroizii încep să se administreze simultan în doză de 1 mg/kg/zi și sunt reduși după primele 6 luni la o doză de întreținere de 5-10 mg/zi pe durata terapiei cu ciclofosfamidă. Supraviețuirea renală la 5 ani de 60-90% a fost obținută cu această schemă sau cu unele similare. Un larg trial randomizat, prospectiv, a indicat că plasmafereza nu oferă beneficii în plus la pacienții cu nefrită lupică proliferativă severă. Plasmafereza poate avea un rol, deși nedovedit, la pacienții cu sindrom antifosfolipidic și microangiopatie trombotică (vezi mai jos).

Tratamentul nefritei lupice membranoase este mai puțin bine definit. Ca în glomerulopatia membranoasă idiopatică, incidența remisiei spontane se apropie de 50% în nefrita membranoasă lupică și evoluția bolii este în general lentă, cu 70-90% supraviețuire renală la 5 ani. Unii specialiști susțin administrarea steroizilor și a IEC în timpul diagnosticării, în timp ce alții au rezerve pentru pacienții cu insuficiență renală progresivă sau sindrom nefrotic sever. Parametrii utilizați pentru monitorizarea răspunsului la terapie și prezicerea recăderii includ activitatea sedimentului urinar, proteinuria, RFG, nivelurile complementului seric și titrurile anticorpilor anti-ADN dublu catenar. În ciuda terapiei imunosupresive maximale, cam 20% din pacienții cu nefrită lupică agresivă dezvoltă BRSF necesitând dializă. LES tinde să devină blândă în uremia avansată și rareori pacienții dezvoltă accese sistemice imediat ce încep dializa. Recurența nefritei și accesele sistemice sunt de asemenea foarte reduse după transplant renal și supraviețuirea allogrefei este comparabilă cu cea a pacienților cu alte cauze de BRSF.

Sindromul anticorp antifosfolipidic și microangiopatia trombotică Pacienții cu acest sindrom pot dezvolta un grad variabil de deteriorare renală datorită microangiopatiei trombotice. Ultima afectează în mod caracteristic arterele interlobulare, arteriolele și capilarele glomerulare și se caracterizează prin microtrombi intravasculari și umflarea celulelor endoteliale. Scăderea nivelului activatorului tisular al plasminogenului și creșterea nivelului de alfa2-antiplasmină, ambele având tendința de favorizare a trombozei, au fost descrise în acest sindrom.

ARTRITA REUMATOIDĂ (vezi capitolul 313) Deși manifestările extraarticulare sunt prezente la 35% din pacienții cu artrită reumatoidă, implicarea directă a rinichiului în boala reumatoidă este rară și afectarea glomerulară este în mod obișnuit secundară amiloidozei AA sau un efect secundar al terapiei. Amiloidoza AA complică 10-20% din cazurile de artrită reumatoidă și implicarea renală este evidentă clinic la 3-10% din acești pacienți (sindrom nefrotic, insuficiență renală). Amiloidoza este mai frecventă la pacienții cu artrită reumatoidă și cu artropatie distructivă. Mai puțin frecvent, leziunile glomerulare includ glomerulonefrita proliferativă mezangială și îngroșarea membranei bazale prin depozite imune subepiteliale. Sărurile de aur și penicilamina pot cauza sindrom nefrotic prin inducerea glomerulopatiei membranoase, în timp ce medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot declanșa sindromul nefrotic prin inducerea nefropatiei cu modificări minime asociate, de obicei, cu nefrită acută interstițială (vezi mai jos).

SINDROMUL SJÖGREN (vezi capitolul 316) Afectarea tubulointerstițială este cea mai frecventă formă de implicare renală în sindromul Sjögren și în mod obișnuit se prezintă fie ca sindrom Fanconi, acidoză tubulară renală distală, fie ca deteriorare a capacității de concentrare renală. Glomerulonefrita este relativ rară și ar trebui să sugereze căutarea unei dovezi de cauză secundară. Glomerulopatia membranoasă și glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) sunt cele mai frecvente leziuni. Unele rapoarte descriu succesul terapiei cu glucocorticoizi și agenți citotoxici.

POLIMIOZITA ȘI DERMATOMIOZITA (vezi capitolul 315) Rare cazuri de glomerulonefrită proliferativă mezangială cu depozite mezangiale de IgG și complement au fost descrise

în polimiozită (dermatomiozită). Glomerulopatia membranoasă a fost de asemenea evidenţiată, în special când polimiozita/dermatomiozita se asociază cu malignitatea.

BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV (vezi capitolul 314) Boala mixtă a ţesutului conjunctiv este un sindrom ce include trăsături ale LES, sclerodermiei şi polimiozitei şi se asociază cu titruri crescute de anticorpi antiribonucleoproteinici şi lipsa anticorpilor antimuşchi neted. Implicarea renală apare la mai puţin de 10% din pacienţi şi se manifestă ca hematurie şi proteinurie subnefrotică. În mod obişnuit, leziunea patologică este membranoasă sau GNMP. Prognosticul este în general excelent şi terapia steroidică poate fi utilă la rarii pacienţi cu boală renală progresivă.

BOLI GLOMERULARE DE DEPOZIT

Bolile glomerulare de depozit se caracterizează prin depozitarea proteinelor anormale, în mod obişnuit imunoglobuline şi fragmente ale acestora, în glomerul. Ele includ amiloidoza, boala lanţurilor uşoare şi grele, crioglobulinemia şi glomerulonefrita fibrilară/imunotactoidă. În acest capitol ne concentrăm asupra amiloidozei şi bolii de depozit a lanţurilor uşoare (BDLU). Nefropatia crioglobulinemică este descrisă mai sus la vasculitele sistemice. → ***Glomerulopatia fibrilară şi cea imunotactoidă sunt discutate în capitolul 274.***

AMILOIDOZA (vezi capitolul 309) Amiloidoza se clasifică în funcţie de componentele majore ale fibrilelor sale; de exemplu: lanţuri uşoare de imunoglobuline în amiloidoza AL, serum-amiloid A în amiloidoza AA, beta2 microglobulina în amiloidoza asociată cu dializă şi proteina amiloidică beta în boala Alzheimer şi sindromul Down. Depozitele de amiloid conţin de asemenea o componentă nonfibrilară denumită componenta P, o glicoproteină serică α1 cu o mare afinitate pentru componentele fibrilare ale tuturor formelor de amiloid. Amiloidoza AL şi AA implică frecvent rinichii, pe când afectarea în alte forme de amiloidoză este foarte rară.

Există o suprapunere parţială substanţială a caracteristicilor clinicopatologice din amiloidoza AL şi AA. Glomerulii sunt afectaţi în 75-90% din cazuri, în general în asociere cu afectarea altor organe. Corelaţia clinică a depozitării glomerulare de amiloid este proteinuria cu aspect nefrotic. În plus, peste 50% din pacienţi prezinta deteriorarea filtrării glomerulare la diagnostic. Hipertensiunea apare într-un procent de 20-25%. Mărimea rinichilor este în general normală sau uşor crescută. O mică parte din pacienţi se prezintă cu insuficienţă renală datorată depozitului amiloid din vascularizaţia renală sau cu sindrom Fanconi, diabet insipid nefrogen sau acidoză tubulară renală datorită implicării interstiţiului tubular. Biopsia rectală şi biopsia din zona grăsoasă abdominală relevă depozite de amiloid la aproximativ 70% din pacienţi şi pot înlătura necesitatea biopsiei renale.

Biopsia renală furnizează informaţii importante dacă există evidenţe clinice ale implicării renale. Cele mai timpurii modificări patologice sunt expansiunea mezangială prin materialul amorf hialin şi îngroşarea MBG. În continuare, depozitarea amiloidului are ca rezultat dezvoltarea unei mase nodulare eozinofilice extinse. Când se colorează cu roşu de Congo aceste depozite prezintă birefringenţă verde ca merele. În lumina polarizată imunofluorescenţa este în general doar slab pozitivă pentru lanţurile uşoare de imunoglobuline deoarece fibrilele de amiloid derivă în mod obişnuit din regiunile variabile ale lanţurilor uşoare. Microscopia electronică evidenţiază fibrile de amiloid exratracelulare neramificate, cu diametrul de 7,5-10 nm. Depozitele de amiloid tubulo-interstiţiale şi vasculare se întâlnesc şi ele şi pot fi ocazional mai bogate decât depozitele glomerulare.

Rx TRATAMENT

Cei mai mulţi pacienţi cu afectare renală în amiloidoza AL dezvoltă BRSF în 2 până la 5 ani. Nici un tratament nu s-a demonstrat a fi compatibil cu îmbunătăţirea acestui prognostic; cu toate acestea, au fost obţinute unele succese prin combinarea melfalanului cu prednison. Colchicina împiedică debutul nefriopatiei la pacienţii cu febră familială mediteraneană, dar nu pare a fi utilă la pacienţii cu boală instalată sau cu alte forme de amiloid. Remisiunea poate fi obţinută în amiloidoza AA prin eradicarea cauzei. Terapia de substituţie renală se administrează pacienţilor care ajung la BRSF; totuşi, supravieţuirea la 1 an cu dializă este scăzută (~66%) în comparaţie cu alte cauze de BRSF. Cei mai mulţi pacienţi decedează prin complicaţii extrarenale, în special boală cardiovasculară. Transplantul renal este o opţiune viabilă la pacienţii cu amiloidoză AA a căror boală primară a fost eradicată. Transplantul este de asemenea o opţiune pentru pacienţii cu amiloidoză AL, deşi cu prognostic modest datorită afectării organelor extrarenale, ceea ce îi poate exclude ca şi candidaţi. Astfel, supravieţuirea este mai redusă prin comparaţie cu alte cauze de BRSF, cea mai mare mortalitate fiind datorată infecţiilor şi complicaţiilor cardiovasculare. Recurenţa amiloidozei în allogrefă este frecventă, dar rareori duce la pierderea grefei.

BOALA DE DEPOZIT A LANŢURILOR UŞOARE (BDLU) (vezi capitolul 114) Afectarea renală complică 90% din cazurile de BDLU şi este frecvent trăsătura dominantă. Sindromul nefrotic şi deteriorarea renală sunt trăsături caracteristice la debut. Hematuria microscopică apare în aproximativ 20% din cazuri. Excreţia defectuoasă de ioni de hidrogen şi potasiu şi concentrarea urinară pot fi evidente dacă lanţurile uşoare se depozitează predominant la nivelul tubilor. Cea mai frecventă leziune patologică la biopsia renală este îngroşarea asemănătoare unei panglici a membranei bazale tubulare datorită depozitării lanţurilor uşoare. Expansiunea mezangială şi glomeruloscelroza nodulară se găsesc la aproximativ 33% din pacienţi. Aspectul la microscopia optică seamănă cu al GNMP idiopatice şi al nefropatiei diabetice. Suprapunerea modificărilor semilunare se observă în mod ocazional. Studiile de imunofluorescenţă sunt puternic pozitive pentru lanţurile uşoare monoclonale, în contrast cu amiloidul de tip AL, deoarece regiunea constantă a imunoglobulinei este depozitată în mod caracteristic. Depozitele tisulare în BDLU sunt granulare mai degrabă decât fibrilare la microscopia electronică, apar mai amorfe, nu se colorează cu roşu de Congo şi par a avea o afinitate crescută pentru membrana bazală.

Prognosticul BDLU este prost când se asociază cu mielom multiplu şi cei mai mulţi pacienţi evoluează rapid spre BRSF. S-a constatat că tratamentul cu melphalan şi prednison reduce proteinuria şi stabilizează funcţia renală. În absenţa mielomului prognosticul este oarecum mai variabil, la câţiva pacienţi având succes transpantul renal.

MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM (vezi capitolul 114) Această tulburare se caracterizează prin proliferare monoclonală a clonei secretoare de IgM din celulele plasmatice. Paraproteina circulantă IgM duce frecvent la dezvoltarea sindromului de hipervâscozitate care poate compromite fluxul sanguin renal şi RFG. Afectarea renală directă este rară şi, când este prezentă, implică depozitarea unei mari cantităţi de material eozinofilic amorf în capilarele glomerulare. Poate apărea şi amiloidoza renală.

BOALA GLOMERULARĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE

O varietate de medicamente deteriorează bariera de filtrare glomerulară şi induce proteinurie şi sindrom nefrotic. În contrast, glomerulonefrita proliferativă indusă de medicamente este rară. Glomerulopatiile induse medicamentos mai frecvente

sunt discutate aici. Asociațiile suplimentare sunt incluse în tabelul 275-1 și în tabelul 69-1.

AINS au o serie de efecte secundare renale incluzând insuficiența renală acută mediată hemodinamic, retenția de sare și apă, hiponatremia, hiperkalemia, necroza papilară, nefrita interstițială acută, sindromul nefrotic și BRSF. Sindromul nefrotic și insuficiența renală acută coexistă în mod frecvent datorită unei combinații între nefrita interstițială acută și leziunea glomerulară ce este identică cu cea din boala cu modificări minime. Această entitate apare cel mai frecvent la pacienții ce au utilizat derivați de acid propionic cum sunt fenoprofen, ibuprofen și naproxen, dar poate apărea și la alte AINS, ampicilină, rifampicină și interferon alfa. În mod obișnuit, întreruperea medicamentului determină rezoluția bolii renale.

Terapia cu *săruri de aur* administrate prin injectare sau oral induce proteinurie la 5-25% din pacienții cu artrită reumatoidă. Proteinuria se dezvoltă după 4-6 luni de terapie și până la 33% din pacienți dezvoltă sindrom nefrotic evident. În mod caracteristic, biopsia renală relevă glomerulopatie membranoasă, deși boala cu modificări minime sau leziunile proliferative mezangiale au fost de asemenea descrise. Deteriorarea renală progresivă este rară. Sindromul nefrotic este mai frecvent la pacienții cu HLA-B8/DR3 pozitiv, sugerând o susceptibilitate genetică. Întreruperea administrării medicamentului duce la rezoluția gradată a proteinuriei.

Penicilamina induce de asemenea proteinurie la 5-30% din pacienți. Ca și la sărurile de aur, leziunea glomerulară de bază este în mod obișnuit glomerulopatia membranoasă și proteinuria dispare gradat în urma înlăturării medicamentului.

Utilizarea *heroinei* pe cale intravenoasă este asociată cu creșterea incidenței glomerulosclerozei focale segmentare (nefropatia asociată heroinei). Nu este clar dacă nefrotoxina în acest caz este heroina însăși sau o impuritate. Nefropatia asociată heroinei apare predominant la populația neagră și este caracterizată prin sindrom nefrotic, hipertensiune și o evoluție gradată către BRSF după o perioadă de 3-5 ani. Trăsăturile patologice sunt similare cu cele din glomeruloscleroza focala segmentară idiopatică, cu toate că depozitele de IgM și C3 pot fi mai proeminente. Incidența acestei boli pare a fi în scădere constantă. Cauzele posibile pentru acestă scădere includ creșterea purității heroinei și tendința de a atribui glomeruloscleroza focala segmentară infecției HIV, când coexistă ambii factorii de risc. Abuzul de *amfetamină* administrată intravenos este o cauză rară de vasculită necrotizantă sistemică.

Tabelul 275-1

Boala glomerulară indusă de medicamente

Leziuni morfologice	Agentul cauzal
Boală cu modificări minime (în general cu nefrită interstițială)	Agenți antiinflamatori nesteroidieni Interferon alfa recombinant Rifampicină Ampicilină
Nefropatie membranoasă	Penicilamina Aur Mercur Trimetadionă Captopril Clormetiazol
Glomeruloscleroză focală segmentară	Heroină
GN necrotizantă pauci-imună	Ciprofloxacin Hidralazină
GN proliferativă cu vasculită	Allopurinol Penicilină Sulfonamide Tiazide Amfetamine intravenos
GNRP	Rifampicină Warfarină Carbimazol Amoxicilină Penicilamină

NOTĂ: GN, glomerulonefrită; GNRP, glomerulonefrită rapid progresivă

BOLI EREDITARE CU IMPLICARE GLOMERULARĂ

SINDROMUL ALPORT (vezi capitolul 348) Sindromul Alport este cea mai frecventă nefrită ereditară și se transmite în mod obișnuit ca o trăsătură dominantă X linkată. Defectul genetic este localizat la nivelul genei pentru lanțul alfa5 al tipului IV de colagen situată pe brațul lung al cromozomului X, tipul IV de colagen fiind o componentă structurală majoră a MBG. Numeroase mutații genetice au fost evidențiate, variind de la deleții majore la mutații punctiforme și acestă heterogenitate genetică este reflectată în diferitele fenotipuri ale bolii. În formele X linkate bărbații se prezintă în general cu hematurie microscopică, proteinurie (de tip nefrotic în 30% din cazuri) și insuficiență renală progresivă. Manifestările extrarenale obișnuite includ pierderea neurosenzorială a auzului (~60%) și lenticonus bilateral anterior (~15-30%). Se descriu și defecte plachetare, dar ele sunt rare. Femeile purtătoare au în mod obișnuit boală ușoară și nu dezvoltă insuficiență renală. Există, de asemenea, o formă autosomal recesivă în care au loc mutații la nivelul genei pentru lanțul alfa3 al tipului IV de colagen, iar femeile și bărbații sunt afectați în mod egal.

Trăsăturile caracteristice la microscopia optică pe piesa de biopsie renală includ hipercelularitate mezangială, glomeruloscleroză focală și segmentară, fibroză tubulointerstițială cronică, atrofie și acumulare de celule spumoase. Microscopia electronică evidențiază îngroșarea, fragmentarea și lamelarea laminei densa de la nivelul MBG. Subțierea MBG poate fi observată și ea, în special devreme în evoluția bolii și la femeile purtătoare.

Bărbații care prezintă boala au tendință de evoluție către BRSF și sunt candidați potriviți pentru dializă și transplant. Cam 5% din primitorii de transplant dezvoltă boală de tip antiMBG în allogrefa renală; sistemul lor imun recunoaște MBG normală din rinichiul transplantat ca antigen străin. Acești pacienți pot avea anticorpi anti-alfa3 (antigen Goodpasture) sau împotriva lanturilor alfa5 din tipul IV de colagen, probabil din cauza sintezei sau orientării defectuoase a lanțului alfa3 în MBG.

SICLEMIA (vezi capitolul 107) Boala glomerulară este obișnuită (15-30%) la homozigoții cu siclemie. Hiperfiltrarea glomerulară și hipertrofia apar în primii 5 ani de viață. Aproximativ 15-30% din pacienți dezvoltă proteinurie în primele 3 decade și 5% dezvoltă BRSF. Patologia glomerulară este în mod obișnuit glomeruloscleroză focală segmentară, probabil datorită hipertensiunii susținute în capilarele glomerulare sau GNMP. Factorii de prognostic pentru insuficiența renală cronică sunt anemia severă, proteinuria, sindromul nefrotic și hipertensiunea. IEC pot încetini evoluția bolii renale prin scăderea tensiunii sistemice și cea capilară glomerulară.

BOALA FABRY (vezi capitolul 346) La pacienții cu boală Fabry biopsia renală arată acumulare de glicosfingolipide neutre cu partea terminală alfa-galactozil în lizozomii celulelor glomerulare, tubulare, vasculare și interstițiale. Glomeruloscleroza focală și globală reprezintă trăsăturile mai târzii. Microscopia electronică evidențiază formațiuni concentrice, lamelare, cunoscute sub denumirea de „corpi mieloizi", care sunt caracteristice. Boala renală se manifestă între sfârșitul primei și începutul celei de-a doua decade cu lipidurie, proteinurie, cu minimă hematurie, sindrom nefrotic, hipertensiune și insuficiență renală progresivă. Cele mai întâlnite manifestări sistemice sunt leziunile cutanate (angiokeratoame), opacitățile corneene și lenticulare, disestezia chinuitoare a extremităților și artropatia articulațiilor interfalangiene terminale. Diagnosticul bolii Fabry poate fi pus adesea printr-o examinare fizică atentă, în special dacă sunt prezente multe din trăsăturile clinice caracteristice. Măsurarea glicosfingolipidelor urinare și estimarea nivelurilor de α galactozidază leucocitară ajută

la confirmarea diagnosticului. Leziunea renală este progresivă și acești pacienți suportă prost modificările hemodinamice din timpul dializei din cauza bolii vasculare progresive. Succesul transplantului renal a fost evidențiat în ciuda recurenței la nivelul allogrefei.

SINDROMUL UNGHIE-PATELĂ Sindromul unghie-patelă este o tulburare ereditară rară ce se transmite autosomal dominant. Se caracterizează prin multiple anomalii osoase, în primul rând fiind afectate cotul și genunchiul, și displazie unghială. Aproximativ 50% din cazuri au nefropatie evidentă clinic. Caracteristicile microscopice ale biopsiei renale includ îngroșarea locală a MBG, atrofie tubulară, fibroză interstițială și variate grade de scleroză glomerulară. Microscopia electronică evidențiază îngroșarea neregulată a MBG cu arii strălucitoare dând un aspect caracteristic de „mâncat de molii". Fibrilele striate ce străbat cu periodicitate colagenul pot fi identificate în membrana mezangială și bazală. În mod obișnuit, boala se manifestă clinic ca hematurie asimptomatică și proteinurie, uneori de tip nefrotic, dar poate fi silențioasă. Leziunea renală este în general benignă și evoluția spre BRSF este rară (<10%).

LIPODISTROFIA (vezi capitolul 352) GNMP tip II (boala depozitelor dense) este cea mai frecventă leziune glomerulară (80%) în această boală, în timp ce GNMP tip I afectează restul (20%). Boala apare cel mai adesea la femei între 5-15 ani, iar manifestarea clinică și evoluția sunt similare cu cele din GNMP idiopatică, adică proteinurie de tip nefrotic și insuficiență renală progresivă. Nivelurile scăzute de C3 sunt obișnuite în asociere cu factorul nefritic C3 (vezi capitolul 274)

DEFICITUL DE LECITIN-COLESTEROL ACIL-TRANSFERAZĂ (vezi capitolul 341) Manifestările renale ale acestei boli includ proteinurie, hematurie microscopică și insuficiență renală progresivă. În mod caracteristic, biopsia renală evidențiază glomeruloscleroză focală și segmentară. Caracteristicile electronomicroscopice includ lacune rotunde neregulate, strălucitoare ce conțin structuri solide sau laminate în MBG, matricea mezangială și capsula Bowman și membrana bazală tubulară renală. Desprinderea celulelor endoteliale este de asemenea evidentă și lumenele capilare pot fi ocluzionate prin celule spumoase vacuolizate. Recurența bolii a fost întâlnită pe allogrefa renală, dar fără deteriorarea marcată a funcționării grefei.

LEZIUNI GLOMERULARE ASOCIATE CU BOLI INFECȚIOASE

INFECȚII VIRALE Hepatita B, hepatita C și HIV se asociază frecvent cu boala glomerulară (tabelul 275-2). Leziunile glomerulare asociate cu infecția cu virusul hepatitei B (HBV) includ glomerulopatia membranoasă, GNMP, nefropatia cu IgA, crioglobulinemia mixtă esențială și poliarterita nodoasă. Cea mai obișnuită este glomerulopatia membranoasă. În zonele endemice cum sunt cele din Asia și Africa, 80-100% din copiii și 30-40% din adulții cu glomerulopatie membranoasă au antigenemie HBV. Antigenele HBV au fost identificate în depozitele imune renale, sugerând formarea complexelor imune in situ ca urmare a atașării antigenelor HBV sau a formării complexelor imune circulante conținând antigene HBV. În mod caracteristic, pacienții prezintă sindrom nefrotic și hematurie microscopică. Deteriorarea renală și hipertensiunea sunt rare. Cea mai obișnuită leziune hepatică asociată este hepatita cronică persistentă sau hepatita cronică activă. Există o preponderență la bărbați și mulți pacienți au primit administrări intravenoase de medicamente sau au avut alți factori de risc pentru apariția HBV. Starea de purtător asimptomatic de HBV este frecvent asociată cu GNMP în zonele endemice. Hipertensiunea și azotemia sunt mai obișnuite cu acest aspect morfologic decât cu glomerulopatia membranoasă. Copiii cu glomerulonefrită membranoasă asociată cu HBV au un prognostic bun și aproape două treimi intră în remisie spontană în 3 ani. BRSF este rară. În opoziție, 30% din adulți dezvoltă insuficiența renală progresivă în 5 ani, cu 10% atingând BRSF. Steroizii și agenții citotoxici sunt contraindicați deoarece conduc la creșterea replicării virale și înrăutățesc boala hepatică. Interferonul alfa poate reduce proteinuria și stabiliza funcția renală la pacienții cu boală progresivă.

Infecția hepatică cu *virus C* (capitolul 295) ar trebui să fie considerată la toți pacienții cu glomerulonefrită proliferativă crioglobulinemică, GNMP și glomerulopatie membranoasă. Aceste trei entități clinicopatologice pot reprezenta un spectru al manifestărilor morfologice ale aceluiași proces patogenic numit boala imuno-infecțioasă indusă de HCV. Până la 30% din pacienții cu infecție cronică cu HCV au un sediment urinar anormal. Infecția cu HCV este apreciată a reprezenta 10-20% din cazurile cu tipul I de GNMP și este o cauză majoră a crioglobulinemiei mixte esențiale. Biopsia renală evidențiază trăsăturile caracteristice tipului I de GNMP și depozite de IgG, IgM, C3 și/sau crioglobuline. Cei mai mulți pacienți se prezintă cu sindrom nefrotic și hematurie microscopică și pot avea cilindrii hematici. Testele funcționale hepatice sunt în mod obișnuit anormale și nivelurile de C3 sunt scăzute în mod caracteristic. Anticorpii antiHCV sunt evidențiați la cei mai mulți pacienți și prezența ARN-ului viral a fost demonstrată în sânge și crioglobuline. O varietate de terapii au fost prezentate ca fiind utile în boala renală indusă de HCV, incluzând steroizii, agenții citotoxici și plasmafereza; cu toate acestea, lipsesc studiile controlate care să susțină utilizarea lor. Mai recent, a fost demonstrat că interferonul alfa înlătură antigenemia, scade nivelurile de crioglobuline și stabilizează funcția renală. Din păcate, recăderea este obișnuită odată ce medicamentul este întrerupt.

Tabelul 275-2

Leziuni glomerulare asociate cu boli infecțioase

Leziuni morfologice	Boli obișnuite sau stimulând organismul
Glomerulonefrită difuz proliferativă (glomerulonefrită postinfecțioasă clasică)	Faringită streptococică Endocardită bacteriană acută/subacută Sepsis visceral Febră tifoidă Sifilis Leptospiroză (*Mycobacterium leprae*) Toxoplasmoză Malaria falciparum *Plasmodium falciparum* Varicelă, oreion, echovirus, virus coxsackie, rujeolă Mononucleoză infecțioasă Hepatită B și C
Glomerulonefrită membrano-proliferativă	Endocardită bacteriană subacută Infecția șuntului ventriculoatrial Sepsis visceral Infecția hepatică C Infecția hepatică B *P. falciparum* Schistosomiază
Glomerulonefrită proliferativă mezangială	Faza de recuperare a glomerulonefritei postinfecțioase
Nefropatie membranoasă	Infecție hepatică cu virus C Infecția hepatică cu virus B Sifilis Filarioză Boala hidatică Schistosomiază *Plasmodium malariae* Lepră Endocardită enterococică
Glomeruloscleroză focală segmentară	Infecția HIV Schistosomiază
Amiloidoză renală	Orice infecție cronică

Infecția HIV (capitolul 308) a fost asociată cu glomeruloscleroza focală segmentară, glomerulonefrita difuz proliferativă acută și cu glomerulonefrita mezangio-proliferativă, incluzând nefropatia cu IgA, GNMP și glomerulopatia membranoasă. Clasica și cea mai obișnuită glomerulopatie asociată HIV este glomeruloscleroza focală segmentară, o entitate denumită *nefropatie asociată cu virusul imunodeficienței umane* (human immunodeficiency virus-associated nephropathy – HIVAN). Aceasta din urmă poate fi prima manifestare a infecției la pacienții altfel asimptomatici. HIVAN este cel mai frecvent întâlnita la rasa neagră față de alte grupuri etnice și este mai frecventă la cei cu HIV care utilizează în exces droguri intravenoase decât la homosexuali. Cu toate acestea, boala a fost descrisă la toate grupurile cu risc crescut, incluzând copiii mamelor HIV pozitive. În mod caracteristic, biopsia renală evidențiază colaps glomerular, inflamație tubulo-interstițială severă și dilatații microchistice ale tubilor renali. La microscopia electronică s-au notat o serie de anomalii caracteristice, incluzând incluzii tuburoreticulare în celulele endoteliale glomerulare, celulele tubulare și leucocitele infiltrate, degenerare fibrilogranulară a nucleilor tubulari și prezența corpilor nucleari. Trăsăturile morfologice deosebesc HIVAN de glomeruloscleroza focala segmentară idiopatică. Mecanismul lezării celulei renale este încă studiat. ADN-ul viral a fost găsit în epiteliul renal al pacienților infectați HIV cu sau fără nefropatie, sugerând că factori patogenici alții decât infecția celulară sunt răspunzători pentru inducerea bolii. Corelațiile clinice caracteristice ale HIVAN sunt sindromul nefrotic sever și evoluția rapidă spre BRSF care apare în săptămâni până la luni. Supraviețuirea cu dializă este modestă pentru pacienții cu SIDA clinică, în timp ce purtătorii asimptomatici au un prognostic mai bun. Nu există terapie dovedită pentru HIVAN. Unele rapoarte sugerează un beneficiu al steroizilor, al IEC și zidovudinei (AZT) în reducerea proteinuriei, dar nu există studii controlate care să susțină utilizarea acestora.

INFECȚII BACTERIENE (vezi tabelul 275-2) Glomerulonefrita cu complexe imune este o complicație relativ frecventă a *endocarditei* infecțioase (capitolul 126). Alte mecanisme ale afectării renale în endocardita bacteriană includ infarctul renal embolic, abcese septice, necroză tubulară acută secundară septicemiei și terapiei medicamentoase, coagulare intravasculară diseminată și nefrită interstițială acută indusă medicamentos. În mod caracteristic, pacienții prezintă hematurie microscopică, cilindrii urinari hematici, piurie și proteinurie modestă (de tip nefrotic la 25% din pacienți) și insuficiență renală ușoară, dacă apare. Factorul reumatoid este prezent în 10-70% din cazuri și complexele imune circulante în 90%. Nivelurile de complement seric sunt în general scăzute. Biopsia renală evidențiază glomerulonefrita proliferativă focală ușoară cu depozite de IgG și C3 mezangiale și în peretele capilarelor, ce se văd la imunofluorescență, și depozite subendoteliale, mezangiale și subepiteliale electrono-dense, ce se văd la microscopia electronică. Uneori, pacienții dezvoltă glomerulonefrită necrotizantă difuză cu formațiuni semilunare și prezintă sindrom nefrotic sau GNRP. Glomerulonefrita asociată endocarditei, în mod caracteristic, are un prognostic bun și se rezolvă prin eradicarea infecției de bază.

Glomerulonefrita cu complexe imune complică 1-4% din cazurile de *șunturi ventriculoatriale infectate*. Nefrita se poate manifesta la săptămâni-ani după inserția șuntului și în mod obișnuit se prezintă cu hematurie microscopică. Sindromul nefrotic apare în 50-60% din cazuri. Patologia renală obișnuită este de aspect membranoproliferativ, deși poate apărea și o proliferare difuză. Imunofluorescența arată IgM și C3 în peretele capilar și în aria mezangială, în timp ce depozitele subendoteliale și interpoziția mezangială se văd la microscopia electronică. O treime din pacienți poate avea deteriorare renală reziduală, în ciuda îndepărtării șuntului infectat și a rezolvării infecției.

Infecțiile supurative cum sunt abcesele intratoracice și intraabdominale, osteomielita și abcesele dentare sunt asociate cu glomerulonefrită. Manifestările obișnuite sunt hematuria, cilindrii hematici, proteinuria și insuficiența renală acută. Oliguria și hipertensiunea sunt obișnuite. Leziunile patologice renale includ glomerulonefrită proliferativă, membranoproliferativă și difuz proliferativă cu semilune. Imunofluorescența arată depozitele mezangiale și la nivelul peretelui capilar, predominant cu C3, deși pot fi observate și IgG și IgM.

Sindromul nefrotic complică 0,3% din cazurile cu *sifilis* secundar și 8% din sifilisul congenital. Patologia obișnuită este glomerulopatia membranoasă; totuși, poate apărea și proliferare mezangială medie și endocapilară. IgG și IgM sunt evidente în regiunile afectate la imunofluorescență, iar antigenele treponemei au fost identificate în glomerulii afectați. C3 și C4 sunt scăzute în mod tipic în siflisul congenital. Tratamentul constă în administrarea de penicilină pentru eradicarea infecției.

Lepra cauzează cel mai obișnuit amiloidoză de tip AA; totuși, a fost descris și un sindrom asemănător glomerulonefritei acute poststreptococice.

INFECȚII CU PROTOZOARE ȘI PARAZIȚI Proteinuria tranzitorie (50% din cazuri) și sindromul nefrotic (<10% din cazuri) sunt complicații ale infecției cu *Plasmodium falciparum*. Glomerulonefrita membranoproliferativă este leziunea patologică obișnuită și poate răspunde la eradicarea infecției. *Plasmodium malariae* a fost asociată cu glomerulonefrită proliferativă difuză sau focală, glomerulopatie membranoasă și boală cu modificări minime. Eradicarea infecției malarice nu induce în mod consecvent remisiunea sindromului nefrotic. *Schistosoma mansoni* cauzează sindrom nefrotic în 5-10% din cazuri. Patologia obișnuită este GNMP sau glomerulonefrita proliferativă mezangială, deși sunt observate uneori glomerulonefrită membranoasă și amiloidoză. *Filarioza* poate declanșa glomerulonefrita membranoasă (*Loa loa*) și uneori induce glomerulonefrita proliferativă (*Onchocerca volvulus*). *Toxoplasmoza congenitală* induce uneori glomerulonefrita cu complexe imune caracterizată prin depozite imune mezangiale și subendoteliale și conțin antigen *Toxoplasma*. Glomerulopatia membranoasă și glomerulonefrita proliferativă complică uneori *boala hidatică* și respectiv *trichineloza*.

LEZIUNI GLOMERULARE ASOCIATE CU NEOPLAZIA

Glomerulopatiile asociate neoplaziei includ glomerulopatia membranoasă, boala cu modificări minime, glomeruloscleroza focală segmentară, glomerulonefrita cu complexe imune, glomerulonefrita fibrilară/imunotactoidă, boala depozitelor de lanțuri ușoare (BDLU) și amiloidoza. Proteinuria ușoară este obișnuită la pacienții cu tumori solide, dar glomerulonefrita manifestă este rară. Pacienții cu tumori solide ale plămânului, tractului gastro-intestinal, sânului, rinichiului și ovarului au o incidență crescută a sindromului nefrotic, frecvent datorat unei glomerulopatii membranoase. Estimarea incidenței malignității oculte la pacienții prezentând glomerulopatie membranoasă variază între 0,1-10%. Cei mai mulți specialiști sunt de acord că o investigare extinsă pentru evidențierea malignității nu este indicată dacă nu există și alte trăsături clinice sugestive. Mai puțin de 35% din pacienții cu carcinom al celulei renale au depozite mezangiale de IgG și C3 vizibile la imunofluorescență; cu toate acestea, anomaliile morfologice sunt găsite la doar 50% din acești pacienți și glomerulopatia semnificativă clinic este rară. Amiloidoza glomerulară a fost de asemenea descrisă în asociere cu această tumoră.

O prezentare a bolii glomerulare a fost comunicată la pacienții cu malignitate limfoproliferativă. Sindromul nefrotic este o complicație recunoscută a *limfomului Hodgkin*, 70% din cazuri fiind datorate bolii cu modificări minime. Aceasta din urmă

poate apare simultan cu (40-45%), poate precede (10-15%) sau urmează (40-50%) diagnosticul de malignitate. Este stipulat că eliberarea limfokinelor și a altor mediatori de către limfocitele T maligne perturbă funcția podocitelor și alterează permeabilitatea glomerulară la acest nivel. În mod caracteristic, sindromul nefrotic se rezolvă cu tratamentul și reapare odată cu recurența bolii. Asocieri mai puțin frecvente cu limfomul Hodgkin includ glomeruloscleroza focală segmentară, glomerulopatia membranoasă, GNMP, glomerulonefrita proliferativă și glomerulonefrita cu semilune. Boala cu modificări minime, glomerulopatia membranoasă, GNMP și glomerulonefrita cu semilune au fost descrise, de asemenea, la pacienții cu *limfom non-Hodgkin*. În contextul leucemiei glomerulopatia este rară. GNMP poate complica *leucemia limfatică cronică* și este în legătură cu *limfomul cu celulă B*, mai ales când se asociază cu crioglobulinemia. Alte leziuni glomerulare asociate cu *paraproteinemia* includ amiloidul primar, BDLU, glomerulonefrita proliferativă indusă de crioglobulinemie și glomerulopatia fibrilară/imunotactoidă. În mod similar, leziunea renală se ameliorează sau dispare prin tratarea cu succes a neoplaziei de bază.

BIBLIOGRAFIE

Adler SG et al: Secondary glomerular diseases, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp. 1498-1596
Balow J: Lupus nephritis. Ann Intern Med 79:106, 1987
Bennett PH et al: Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 25:107, 1995
Falk RJ: ANCA-associated renal disease. Kidney Int 38:998, 1990
Gregory MC, Atkin CL: Alport syndrome, in *Diseases of the Kidney*, 5th ed, RW Schrier, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 1992, pp 571-592
Humphreys MH: Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. Kidney Int 48:311, 1995
Johnson R et al: Renal manifestations of hepatitis C virus infection. Kidney Int 46:1265, 1994
Parving HH et al: Diabetic nephropathy, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1864-1892
Sealy FD et al: Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. Am J Kidney Dis 16:1, 1990

276

Barry M. Brenner, Elliott Levy, Thomas H. Hostetter

AFECȚIUNI RENALE TUBULOINTERSTIȚIALE

Un grup de boli renale distincte din punct de vedere etiologic poate fi diferențiat de bolile descrise în capitolele 274 și 275 deoarece anomaliile histologice și funcționale implică în mai mare măsură tubii și interstițiul renal decât glomerulii și vascularizația renală (vei tabelul 276-1). Din punct de vedere clinic și histologic aceste tulburări pot fi împărțite în forme acute și cronice. Grupul de tulburări cronice poate fi datorat acțiunii unuia sau mai multor factori care determină un debut acut al bolii sau unei acțiuni progresive, cumulative, fără existența unui episod acut identificabil în antecedente. Din punct de vedere morfopatologic, formele acute ale acestor tulburări sunt caracterizate de edem interstițial, frecvent asociat cu infiltrat cu leucocite polimorfonucleare în corticală și medulară și zone de necroză tubulară. În multe forme cronice predomină fibroza interstițială, celulele inflamatorii sunt mononucleare, iar anomaliile tubulare tind să fie mult mai diseminate, fiind exprimate prin atrofie, dilatări ale lumenului

Tabelul 276-1

Principalele cauze ale bolilor renale tubulointerstițiale

TOXINE
Toxine exogene
Nefropatia determinată de analgezice *
Nefropatia saturnină (vezi capitolul 397)
Nefrotoxice diverse (de exemplu antibiotice, ciclosporina, substanțele de contrast de uz radiologic, metale grele)*†
Toxine metabolice
Nefropatia urică acută (vezi capitolul 344)
Nefropatia gutoasă (vezi capitolul 344)*
Nefropatia hipercalcemică (vezi capitolul 354)
Nefopatia hipokalemică (vezi capitolul 49)
Toxine metabolice diverse (de exemplu hiperoxaluria, cistinoza, boala Fabry, vezi cap. 346)
NEOPLAZII
Limfoamele (vezi capitolul 113)
Leucemiile (vezi capitolul 112)
Mielomul multiplu (vezi capitolul 114)*
AFECȚIUNI IMUNOLOGICE
Nefropatia de hipersensibilizare *†
Sindromul Sjögren (vezi capitolul 316)
Amiloidoza (vezi capitolul 309)
Rejetul de transplant (vezi capitolul 272)†
Anomalii tubulointerstițiale asociate cu glomerulonefrite (vezi capitolele 274 și 275)
Nefropatia asociată cu HIV (vezi capitolul 278)
AFECȚIUNI VASCULARE (vezi capitolele 270 și 277)
Nefroscleroza arteriolară*
Boala ateroembolică
Nefropatia din siclemie
Necroza tubulară acută *†
BOLI RENALE EREDITARE
Nefrita ereditară (sindromul Alport) (vezi capitolele 275 și 348)
Boala chistică medulară (vezi capitolul 278)
Rinichi spongios medular (vezi capitolul 278)
Rinichiul polichistic (vezi capitolul 278)
LEZIUNI INFECȚIOASE (vezi capitolul 131)
Pielonefrita acută*†
Pielonefrita cronică
TULBURĂRI DIVERSE
Obstrucție cronică a tractului urinar (vezi capitolul 280)*
Refluxul vezico-ureteral*
Nefrita de iradiere

* Obișnuit
† Acut în mod caracteristic

și îngroșarea membranei bazale tubulare. Datorită aspectului histologic nespecific, mai ales în bolile tubulointerstițiale cronice, probele biopsice furnizează rareori un diagnostic specific. De asemenea, nici sedimentul urinar nu pune diagnosticul cu excepția formelor alergice de boală tubulointerstițială acută, în care în sedimentul urinar pot predomina eozinofilele.

Aceste modificări ale structurii tubulare și interstițiale sunt însoțite frecvent de alterări ale funcției renale (vezi tabelul 276-2). Disfuncția tubului contort proximal se poate manifesta ca un defect selectiv de reabsorbție ducând la hipokalemie, aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie, uricozurie sau bicarbonaturie (acidoză tubulară proximală sau de tip II; vezi capitolul 278). Combinate, aceste defecte constituie *sindromul Fanconi*. Excreția de proteine este de obicei redusă, rareori depășind 2 g/zi.

Defectele de acidifiere urinară și ale capacității de concentrare reprezintă cele mai supărătoare disfuncții tubulare ce apar la pacienții cu afectare tubulointerstițială. Acidoza metabolică hipercloremică se dezvoltă frecvent în stadii precoce ale evoluției. Pacienții cu acidoză metabolică hipercloremică produc

Tabelul 276-2

Disfuncții de transport existente în boala tubulointerstițială

Defect	Cauze
Reducerea RFG*	Obliterarea microvaselor sanguine și obstrucția tubilor renali
Sindromul Fanconi	Afectarea reabsorbției glucozei, aminoacizilor, fosfaților și bicarbonaților în tubul contort proximal
Acidoza hipercloremică*	1. Producție scăzută de amoniac 2. Incapacitate de acidifiere a lichidului din tubul colector (acidoza tubulară renală distală) 3. Pierdere de bicarbonat în tubul contort proximal
Proteinurie tubulară sau cu greutate moleculară mică*	Insuficiența reabsorbției de proteine în tubul contort proximal
Poliuria, izostenuria*	Lezarea tubilor și vascularizației medulare
Hiperkalemia*	Defecte de secreție a potasiului incluzând rezistența la aldosteron
Pierderea de sare	Leziune a tubilor distali cu insuficiența reabsorbției sodiului

* Obișnuit

în general o urină de aciditate maximă (pH de 5,3 sau mai puțin). La acești pacienți defectul de excreție a acizilor este provocat de obicei de o capacitate redusă de generare și excreție a amoniacului datorită reducerii masei renale. Lezarea preferențială a ductelor colectoare, ca în amiloidoză sau uropatia cronică obstructivă, poate predispune de asemenea la acidoză tubulară renală distală sau de tip I, caracterizată prin pH urinar crescut (>5,5) în timpul acidozei metabolice spontane sau induse cu NH_4Cl. Pacienții cu boli tubulointerstițiale ce afectează predominant structurile medulare și papilare pot avea și defecte de concentrare, rezultând nicturie și poliurie. Nefropatia determinată de analgezice și siclemia sunt prototipurile acestei forme de leziune.

TOXINE

Deși rinichii constituie mai puțin de 1% din greutatea totală corporală, ei primesc aproximativ 20% din debitul cardiac, iar 90% sau mai mult din fluxul sanguin renal este distribuit spre cortexul renal. Expunerea tubilor și a interstițiului din cortexul renal la toxinele circulante este astfel mai mare față de majoritatea celorlalte țesuturi. Procesele de transport din tubii renali contribuie în continuare la acumularea intrarenală a toxinelor crescând concentrațiile locale ale agenților toxici. Mecanismele de concentrare a urinei pot realiza de asemenea niveluri crescute de toxine în regiunile medulare și papilare ale rinichiului, predispunând aceste zone la lezare chimică. În cele din urmă, pH-ul relativ acid al lichidului din majoritatea segmentelor nefronului poate afecta caracteristicile de ionizare ale compușilor potențial toxici și poate influența astfel concentrația locală și solubilitatea. Deși aceste procese fac rinichiul mai vulnerabil la acțiunea toxinelor, rolul nefrotoxinelor în afectarea renală este deseori nedetectat deoarece manifestările unei astfel de leziuni sunt frecvent nespecifice ca natură și insidioase ca debut. Diagnosticul depinde în mare măsură de cunoașterea antecedentelor de expunere la un anumit toxic. O atenție specială trebuie acordată antecedentelor profesionale, ca de altfel și unei evaluări a expunerii – curente și în trecut – la medicamente, mai ales antibiotice și analgezice. Recunoașterea unei asocieri potențiale între boala renală și expunerea la o substanță nefrotoxică este crucială deoarece, față de alte forme de boală renală, evoluția anomaliilor funcționale și morfologice asociate cu nefropatiile induse de toxine poate fi prevenită sau chiar stopată prin oprirea expunerii suplimentare.

TOXINE EXOGENE **Nefropatia determinată de analgezice** Un sindrom clinicopatologic a fost descris în cazul utilizării considerabile a mixturilor de analgezice conținând fenacetină în combinație cu aspirină, acetaminofen sau cafeină. Aceste persoane au un risc de aproximativ 20 de ori mai mare de boală renală stadiu final (BRSF). Nefropatia analgezică este o cauză importantă de insuficiență renală cronică în Australia, Elveția, Suedia, Belgia și sud-estul Statelor Unite.

Din punct de vedere *morfologic*, nefropatia determinată de analgezice este caracterizată de necroză papilară și inflamație tubulointerstițială. Într-un stadiu precoce, afectarea vascularizației medularei interne (vasa recta) conduce la o reacție inflamatorie interstițială locală și, eventual, la ischemie papilară, necroză, fibroză și calcificare. Sensibilitatea papilelor renale la acțiunea fenacetinei se crede că este legată de stabilirea unui gradient renal al metabolitului său, acetaminofenul, rezultând concentrații de 10 ori mai mari la vârful papilelor față de cortexul renal. Hidratarea anulează acest gradient și poate explica efectul protector al acestei manevre în prevenirea necrozei papilare induse de fenacetină la animale. Aspirina din acești compuși analgezici contribuie la lezarea rinichiului prin decuplarea fosforilării oxidative în mitocondriile renale și prin inhibarea sintezei prostaglandinelor renale care sunt hormoni vasodilatatori endogeni renali puternici.

Nefropatia determinată de analgezice survine de trei până la cinci ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Există o relație directă între cantitatea totală de analgezice ingerate și gradul afectării renale. Consumul de 1 g fenacetină pe zi timp de 1-3 ani sau ingestia unei cantități totale de 2 kg fenacetină în combinație cu alte analgezice pare a reprezenta necesarul minim pentru apariția nefropatiei determinate de analgezice. La astfel de pacienți funcția renală se deteriorează treptat în asociere cu necroza papilară cronică și afectarea difuză tubulointerstițială a cortexului renal. Uneori, necroza papilară se poate asocia cu hematurie și chiar colică renală datorită obstrucției ureterului prin țesut necrotic. Mai mult de jumătate din pacienții cu nefropatie determinată de analgezice prezintă piurie care, dacă este persistent asociată cu urini sterile, furnizează un indiciu important pentru diagnostic. Nu în ultimul rând, la unii pacienți cu nefropatie determinată de analgezice poate apărea pielonefrita acută. Proteinuria, dacă este prezentă, este în mod caracteristic redusă cantitativ (mai puțin de 1 g/zi). Pacienții cu nefropatie determinată de analgezice sunt de obicei incapabili de a produce o urină de concentrație maximă, aceasta reflectând afectarea medulară și papilară existentă. O formă dobândită de acidoză renală tubulară distală poate contribui la apariția *nefrocalcinozei*. Apariția unei anemii disproporționate în raport cu gradul de azotemie poate de asemenea să furnizeze un indiciu diagnostic pentru nefropatia determinată de analgezice. Când nefropatia determinată de analgezice a progresat până la insuficiență renală, rinichii apar micșorați bilateral la urografia intravenoasă, iar calicele sunt deformate. „Semnul inelului" pe pielogramă este patognomonic pentru necroza papilară și reprezintă papila detașată, radiotransparentă, înconjurată de substanța de contrast radioopacă din calice. Ecografia renală poate evidenția calcificări ale papilelor în jurul complexului central sinusal cu aspect de „ghirlandă". Carcinomul cu celule tranziționale poate apărea în bazinete sau uretere ca o complicație tardivă a abuzului de analgezice.

Rx TRATAMENT

Trebuie depus orice efort pentru a convinge pacientul care consumă cantități excesive de analgezice să întrerupă această practică periculoasă. Când afectarea renală este într-o fază precoce, încetarea abuzului oprește de obicei evoluția procesului nefrotoxic; nu rareori, funcția renală globală se ameliorează cu timpul. Dacă abuzul continuă, afectarea renală progresivă conduce invariabil la insuficiență renală cronică.

Dacă se utilizează un singur produs analgezic, determinarea bolii renale este controversată. Rapoarte recente au sugerat o creștere de 2 până la 3 ori a riscului de BRSF prin utilizarea regulată a acetaminofenului și probabil și a medicamentelor antiinflamatorii nestoridiene (AINS), dar nu și prin utilizarea repetată a aspirinei. Până ce concluziile sunt disponibile, medicii ar trebui să aibă în vedere utilizarea cu regularitate a acetaminofenului și a medicamentelor AINS în determinarea bolii renale. La pacienții cu boală renală preexistentă utilizarea aspirinei ar trebui analizată.

Nefropatia saturnină (vezi și capitolul 396) Intoxicația cu plumb poate produce o boală tubulointerstițială renală cronică. Copiii care ingeră în mod repetat vopsele pe bază de plumb pot dezvolta starea renală ca adulții. Expunerea ocupațională semnificativă poate apărea în diverse situații: la locul de muncă unde metale sau vopsele ce conțin plumb se înfierbântă la temperaturi crescute, ca de exemplu în fabricile de baterii, oțelării, șantiere. O altă cauză de intoxicație cu plumb este consumul de alcool distilat ilegal în dispozitive construite din radiatoare de automobile. Expunerea la plumbul din mediul înconjurător, în special în regiunile industriale, poate fi destul de puternică pentru a produce modificări ale funcției renale.

Procesele de transport tubular amplifică acumularea plumbului în celulele renale, mai ales în tubul contort proximal, conducând la degenerare celulară, tumefacție mitocondrială și incluziuni eozinofilice intranucleare bogate în plumb. În plus față de degenerarea și atrofia tubulară, nefropatia saturnină este asociată și cu modificări ischemice ale glomerulilor, fibroza adventicei arteriolelor renale mici și insule de cicatrizare corticală. În final rinichii devin atrofici. Excreția urinară de plumb, pigmenți biliari și precursori porfirinici ca acidul δ aminolevulinic, coproporfirina și urobilinogenul poate fi crescută. Pacienții cu nefropatie saturnină cronică prezintă în mod caracteristic *hiperuricemie*, o consecință a reabsorbției crescute a uraților filtrați. Artrita gutoasă acută (așa-numita gută saturnină) survine la aproximativ 50% din pacienții cu nefropatie saturnină, în contrast cu alte forme de insuficiență renală cronică în care guta de novo este rară (vezi și capitolul 344). Hipertensiunea este de asemenea o complicație. De aceea, la orice pacient cu insuficiență renală lent progresivă, rinichi atrofici, gută și hipertensiune diagnosticul de intoxicație cu plumb trebuie luat în considerație. Trăsăturile intoxicației acute cu plumb (colică abdominală, anemie, neuropatie periferică și encefalopatie) sunt în mod obișnuit absente.

Diagnosticul poate fi suspectat prin descoperirea unor niveluri serice crescute de plumb. Totuși, deoarece nivelurile sanguine se poate să nu fie crescute chiar în prezența unei încărcături toxice de plumb în tot organismul, dozarea excreției de plumb după o perfuzie cu un agent chelator ca edetatul disodic monocalcic este un indicator mai fiabil al expunerii la plumb. Excreția urinară de plumb de mai mult de 0,6 mg/zi indică intoxicație manifestă sau potențială.

℞ TRATAMENT

Tratamentul include scoaterea pacientului din mediul cu plumb și sporirea excreției cu ajutorul agenților chelatori, ca de exemplu edetatul disodic de calciu.

Nefrotoxine diverse Utilizarea *sărurilor de litiu* pentru boala maniaco-depresivă a fost asociată cu poliurie și polidipsie cauzate de boala tubulointerstițială. Există doar rare raportări de cazuri cu insuficiență renală cronică atribuibilă acestui agent. În orice caz, funcția renală trebuie supravegheată la pacienții ce iau acest medicament și trebuie luate anumite precauții dacă litiul este utilizat la pacienți cu o potențială boală renală.

Ciclosporina, un agent imunosupresor, provoacă atât leziuni renale acute, cât și cronice. Leziunea acută și utilizarea ciclosporinei în transplant sunt discutate în capitolul 272. Leziunea cronică este caracterizată printr-o scădere progresivă a RFG cu proteinurie ușoară și hipertensiune arterială. Hiperkalemia este o complicație relativ frecventă și se datorează în parte rezistenței tubulare la aldosteron. Hipomagnezemia datorată pierderilor urinare de magneziu este mai puțin frecventă, dar poate provoca hipocalcemie. Modificările histologice ale țesutului renal cuprind fibroza interstițială parcelară și atrofia tubulară. În plus, vascularizația intrarenală prezintă frecvent hialinoză, precum și glomeruloscleroză focală și segmentară în egală măsură. Fibroza poate fi rezultatul creșterii producției de colagen renal indusă de ciclosporină. Mediatorii vasoconstrictori cum este angiotensina II sau vasocontricția însăși pot juca un rol în toxicitatea cronică a ciclosporinei. La pacienții care primesc acest medicament pentru transplant renal, rejetul cronic și recurența bolii primare pot coincide cu leziunea cronică indusă de ciclosporină, iar diferențierea acestora pe baza elementelor clinice poate fi dificilă. Reducerea dozei pare a ameliora fibroza renală indusă de ciclosporină, dar poate crește riscul rejetului și pierderii grefei. Doza optimă de ciclosporină în transplantul renal rămâne controversată. În plus, tratamentul hipertensiunii arteriale asociate poate reduce afectarea renală.

Mulți agenți care conduc de obicei la insuficiență renală acută sunt capabili să producă și afectare tubulointerstițială (vezi capitolul 270). Aceștia sunt reprezentați de antibiotice (aminoglicozide, amfotericina B), substanțele de contrast de uz radiologic, diverse hidrocarburi (tetraclorura de carbon) și metale grele (mercur, cadmiu și bismut).

TOXINE METABOLICE **Nefropatia urică acută** (vezi și capitolul 344) Supraproducția acută de acid uric și hiperuricemia extremă conduc frecvent la o insuficiență renală rapid progresivă, așa-numita nefropatie urică acută. Această boală tubulointerstițială este observată de obicei la pacienți cărora li se administrează medicamente citotoxice pentru tratamentul tulburărilor limfo- sau mieloproliferative, dar poate surveni la acești pacienți și înainte de instituirea tratamentului. Modificările patologice sunt în mare măsură rezultatul depozitării de cristale de acid uric în rinichi și sistemele colectoare, ducând la obstrucția parțială sau completă a ducturilor colectoare, a pelvisului renal sau a ureterului. Deoarece obstrucția apare frecvent bilateral, pacienții prezintă în mod caracteristic o evoluție clinică de insuficiență renală acută caracterizată de oligurie și creștere rapidă a nivelului creatininei serice. În faza precoce cristalele de acid uric pot fi identificate în urină în asociere cu hematurie microscopică sau macroscopică. Nivelurile serice maxime ale acidului uric variază, dar sunt aproape întotdeauna peste 1200 μmol/l (20 mg/dl) și pot chiar depăși 3500 μmol/l (60 mg/dl).

Prevenirea hiperuricemiei la pacienții cu risc se face cu allopurinol în doze de 200-800 mg/zi înainte de începerea terapiei citotoxice, reducând pericolul de nefropatie urică acută. O dată ce s-a instalat hiperuricemia, eforturile trebuie îndreptate spre prevenirea depozitării acidului uric în tractul urinar. Creșterea volumului urinar cu diuretice puternice (furosemid sau manitol) scade în mod eficient concentrația intratubulară de acid uric, iar alcalinizarea urinei la un pH mai mare sau egal cu 7 cu bicarbonat de sodiu și/sau inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă) crește solubilitatea acidului uric. Dacă aceste măsuri împreună cu tratamentul cu allopurinol sunt ineficiente în prevenirea insuficienței renale acute, trebuie instituită dializa pentru a scădea concentrația serică de acid uric și, în același timp, pentru a trata manifestările acute ale uremiei.

Nefropatia gutoasă (vezi și capitolul 344) Pacienții cu forme mai puțin severe, dar mai prelungite de hiperuricemie

sunt predispuși la o afectare tubulointerstițială mai degrabă cronică, frecvent cunoscută sub denumirea de *nefropatie gutoasă*. Severitatea afectării renale se corelează cu durata și amplitudinea creșterii concentrațiilor serice de acid uric. Din punct de vedere histopatologic, trăsătura distinctivă a nefropatiei gutoase este prezența depozitelor cristaline de acid uric și săruri de urat monosodic în parenchimul renal. Aceste depozite nu determină numai obstrucție intrarenală, ci provoacă și un răspuns inflamator ducând la infiltrație limfocitară, reacție cu celule gigante de corp străin și eventual fibroză, mai ales în medulară și regiunile papilare ale rinichiului. Bacteriuria și pielonefrita survin în aproximativ o pătrime din cazuri, probabil ca o complicație a stazei urinare intrarenale. Deoarece pacienții cu gută suferă frecvent de hipertensiune și hiperlipidemie, modificările degenerative ale arteriolelor renale pot constitui o caracteristică remarcabilă a anomaliilor histologice, fiind frecvent disproporționate față de alte modificări morfologice. Din punct de vedere clinic, nefropatia gutoasă este o cauză insidioasă de insuficiență renală. În fazele precoce ale evoluției RFG poate să fie frecvent aproape normală în pofida modificărilor morfologice focale din medulară și interstițiul cortical, proteinuriei și diminuării capacității de concentrare a urinei. Rămâne să se demonstreze în ce măsură reducerea concentrației plasmatice de acid uric cu allopurinol exercită un efect favorabil asupra rinichiului. Deși astfel de consecințe nedorite ale uricemiei, cum sunt guta și litiaza urică, răspund bine la allopurinol, utilizarea acestui medicament în hiperuricemia asimptomatică nu a dus la o ameliorare considerabilă a funcției renale. Pe de altă parte, agenții uricozurici ca probenecidul, care pot crește producția de calculi de urat, cu siguranță nu au nici un rol în tratamentul bolii renale asociate cu hiperuricemie.

Nefropatia hipercalcemică (vezi și capitolul 354) Hipercalcemia cronică ce apare în hiperparatiroidismul primar, sarcoidoză, mielom multiplu, intoxicația cu vitamina D sau neoplazii cu metastaze osoase poate provoca afectare tubulointerstițială și insuficiență renală progresivă. Cea mai precoce leziune renală indusă de hipercalcemie este o modificare degenerativă focală a epiteliilor renale, în principal în ductele colectoare, tubii contorți distali și ansa Henle. Necroza tubulară conduce la obstrucția nefronului cu stază urinară intrarenală ce favorizează precipitarea locală a sărurilor de calciu și infecția. Poate apărea și atrofie și dilatare a tubulilor, ca și fibroză interstițială, infiltrat leucocitar cu mononucleare și depozite interstițiale de calciu (nefrocalcinoză). Depozitarea calciului poate avea loc în glomeruli și pereții arteriolelor renale.

Din punct de vedere clinic, cel mai remarcabil defect este incapacitatea de concentrare urinară maximă, rezultând poliurie și nicturie. Perturbarea transportului de clor în porțiunea ascendentă a ansei Henle este responsabilă, cel puțin în parte, pentru acest defect de concentrare. În plus, la această anomalie mai poate contribui și responsivitatea scăzută a ductelor colectoare la acțiunea vasopresinei. Atât în hipercalcemia acută severă, cât și în hipercalcemia prelungită de severitate mai mică pot surveni reduceri ale RFG și ale fluxului sanguin renal. În aceste stări cronice s-au mai descris acidoza tubulară distală renală și pierderi de sodiu și potasiu. Hipercalcemia necontrolată conduce la afectare tubulointerstițială severă și insuficiență renală manifestă. Radiografiile abdominale pot evidenția atât nefrocalcinoza, cât și nefrolitiaza, ultima fiind datorată calciuriei ce însoțește frecvent hipercalcemia.

Rx TRATAMENT

Tratamentul nefropatiei hipercalcemice constă în reducerea concentrațiilor serice de calciu până aproape de normal și corectarea anomaliei primare a metabolismului calciului. Tratamentul hipercalcemiei este descris în capitolul 354. Prognosticul recuperării funcției renale depinde de severitatea leziunilor renale în momentul în care este corectată hipercalcemia. Disfuncția renală din hipercalcemia acută poate fi complet reversibilă. Insuficiența renală progresivă corelată cu hipercalcemia cronică poate totuși să nu se amelioreze odată cu corectarea tulburărilor metabolismului calcic. În orice caz, trebuie depuse toate eforturile pentru a normaliza concentrația serică a calciului în scopul de a reduce la minim deteriorarea în continuare a funcției renale.

Nefropatia hipokalemică (vezi și capitolul 49) Modificări ale structurii și funcției renale survin frecvent la pacienții cu hipokalemie moderată sau severă ce durează de mai multe săptămâni. Din punct de vedere histopatologic, celulele epiteliale renale conțin frecvent numeroase vacuole, mai ales în tubul contort proximal. Glomerulii sunt de dimensiuni reduse și pot deveni sclerotici. Nu se știe în ce măsură deficitul prelungit sau repetat de potasiu determină fibroză, cicatrizare și atrofie tubulointerstițială ireversibilă. Pierderea capacității de concentrare urinară etse defectul funcțional cel mai frecvent întâlnit și este datorat, cel puțin parțial, funcționării defectuoase a sistemului de multiplicare în contra-curent. La acest defect poate concura și rata crescută de sinteză a prostaglandinelor. Nicturia, poliuria și polidipsia sunt frecvent întâlnite la pacienții cu depleție cronică de potasiu. Polidipsia este probabil datorată atât tulburării capacității de concentrare renală, cât și unei afectări primare a mecanismului setei, care se crede că ar fi o trăsătură frecventă a depleției cronice de potasiu. Pacienții cu nefropatie hipokalemică pot avea o susceptibilitate crescută pentru dezvoltarea unei pielonefrite. Examenul de urină nu relevă nici o anomalie, cu excepția unei proteinurii ușoare. Creatinina și ureea sanguine rămân de obicei în limite normale.

Rx TRATAMENT

Tratamentul trebuie îndreptat spre reîncărcarea depozitelor de potasiu ale organismului și corectarea procesului primar responsabil de pierderea de potasiu. Odată cu corectarea deficitului de potasiu anomaliile renale funcționale și histologice dispar de obicei, deși capacitatea de concentrare urinară maximă se poate să nu revină la normal timp de mai multe luni.

Toxine metabolice diverse Oxalatul urinar derivat din metabolismul glicinei și, într-o măsură variabilă, din oxalatul ingerat se poate depozita sub formă de cristale insolubile intratubulare de oxalat de calciu și să determine leziuni tubulointerstițiale cronice la pacienții cu forme ereditare sau dobândite de *hiperoxalurie*. *Cistinoza* și *boala Fabry* sunt alte boli ereditare de depozitare ce afectează tubii și interstițiul renal (vezi capitolele 275, 278 și 279).

BOLI ALE PARENCHIMULUI RENAL ASOCIATE CU TUMORI EXTRARENALE

Cu excepția glomerulopatiilor asociate cu limfoamele și cu câteva tumori solide (vezi capitolul 275), manifestările renale ale proceselor neoplazice primare extrarenale sunt limitate frecvent la nivelul interstițiului și tubilor renali. Deși afectarea rinichiului de către metastaze ale unor tumori solide este neobișnuită, rinichii sunt frecvent invadați de către celule neoplazice în diverse limfoame, leucemii și în mielomul multiplu. În studii efectuate postmortem la pacienții cu *limfoame*, implicarea renală este întâlnită la aproape jumătate din cazuri. Afectarea poate fi focală, sub formă de noduli multipli discreți, sau difuză, cu infiltrat limfomatos în tot parenchimul renal. Infiltrația difuză este observată cel mai frecvent în limfoamele non-Hodgkiniene. Poate apărea durere cu localizare în flancuri legată de infiltrația renală masivă, iar radiografiile evidențiază creșterea dimensiunilor unuia sau ambilor rinichi. Insuficiența

renală survine într-un număr mic de cazuri, iar uremia manifestă este rară. În aceste cazuri, tratamentul bolii primare poate îmbunătăți funcția renală.

Rinichii sunt de asemenea implicați frecvent în forme variate de *leucemie*. La examinarea postmortem, afectarea renală bilaterală este prezentă în aproximativ 50% din cazuri. Ca și în limfoame, uremia este rareori, sau niciodată, o consecință a infiltrării leucemice renale. Rinichii pot fi de asemenea afectați în leucemie ca urmare a incidenței ridicate a asocierii hiperuricemiei, hipercalcemiei și lizozimuriei. Leucemiile mieloide, mai ales cea de tip monocitar, se pot complica cu defecte tubulare ce implică pierderi de potasiu și magneziu.

Infiltrarea rinichilor cu celule *mielomatoase* este însă rară (vezi și capitolul 114). Când survine, procesul este de obicei focal, insuficiența renală de această cauză fiind de asemenea rară. Cea mai frecventă leziune este *rinichiul mielomatos* caracterizat din punct de vedere histologic de tubi atrofici, mulți cu lumenul obstruat de cilindri eozinofilici, și numeroase celule gigante multinucleate în pereții tubilor și în interstițiu. Prezența frecventă a rinichiului mielomatos la pacienții cu proteinurie Bence Jones a sugerat o relație cauzală. Se crede că proteinele Bence Jones determină apariția rinichiului mielomatos prin toxicitate directă asupra celulelor tubulare renale. În plus, proteinele Bence Jones pot precipita în nefronul distal unde concentrațiile înalte ale acestor proteine și compoziția acidă a conținutului tubular poate favoriza formarea de cilindri intraluminali și obstrucția intrarenală. Ocazional, după urografie poate surveni o insuficiență renală acută la pacienții cu mielom multiplu care se crede că s-ar datora precipitării suplimentare a proteinelor Bence Jones indusă de deshidratarea pacienților cu mielom multiplu înainte de urografia intravenoasă. De aceea, la pacienții cu mielom trebuie evitată deshidratarea ca măsură pregătitoare pentru urografia intravenoasă. Mielomul multiplu poate afecta rinichiul și indirect. Hipercalcemia sau hiperuricemia pot conduce la nefropatiile descrise mai sus. Tulburări ale tubilor proximali pot fi de asemenea observate ocazional, incluzând acidoza renală tubulară proximală de tip II și sindromul Fanconi. În plus, depozitele intrarenale de *amiloid* (vezi mai jos) pot contribui la afectarea funcției de excreție.

AFECȚIUNI IMUNOLOGICE

NEFROPATIA DE HIPERSENSIBILIZARE O reacție tubulointerstițială difuză acută poate rezulta din hipersensibilitatea la o serie de medicamente incluzând sulfonamide, multe peniciline și cefalosporine, fluorochinolone (ciprofloxacin și nofloxacin) și medicamente antituberculoase ca izoniazida și rifampicina. Afectarea tubular interstițială acută apare și după utilizarea de tiazide și diuretice de ansă, terapie antiulceroasă (cimetidină, ranitidină și omeprazol) și AINS. De notat că nefropatia tubulointerstițială apărută la unii pacienți cărora li se administrează antiinflamatoare nesteroidiene se poate asociat cu proteinurie masivă ca în sindromul nefrotic și aspect histologic de glomerulopatie cu leziuni minime. Macroscopic, rinichii sunt de obicei măriți de volum. Din punct de vedere histopatologic, glomerulii apar normali. Principalele anomalii histopatologice sunt situate în interstițiul renal, care prezintă edem pronunțat și infiltrat cu leucocite polimorfonucleare, limfocite, plasmocite și, în unele cazuri, un număr crescut de eozinofile. Dacă procesul este sever, pot apărea, de asemenea, necroze ale celulelor tubulare însoțite de regenerare. Studiile de imunofluorescență sunt fie irelevante, fie evidențiază un aspect liniar al depozitelor de imunoglobuline și complement de-a lungul membranelor bazale ale tubilor. În câteva cazuri de boală tubulointerstițială acută indusă de meticilină au fost găsiți și anticorpi circulanți antimembrană bazală tubulară, sugerând că producția de autoanticorpi poate fi indusă de haptena peniciloil a meticilinei (prin conjugarea haptenei cu proteine ale membranei bazale tubulare, alterând astfel antigenitatea nativă a membranei bazale).

Mulți pacienți dezvoltă semne de afectare renală după câteva săptămâni de administrare a medicamentului. Rare cazuri apar după doar câteva doze sau după un an sau mai mult de utilizare a medicamentului. Azotemia este în general prezentă; triada diagnostică cu febră, rash cutanat și eozinofilie în sângele periferic este înalt sugestivă pentru nefrită tubulointerstițială acută, dar de obicei este absentă. Examinarea sedimentului urinar evidențiază hematurie și frecvent piurie; uneori poate fi prezentă eozinofilia. Proteinuria este de obicei ușoară sau moderată, exceptând cazurile de nefrită tubulointerstițială indusă de AINS și glomerulopatie cu leziuni minime. Tabloul clinic poate fi confundat cu glomerulonefrita acută, dar când azotemia acută și hematuria sunt asociate cu eozinofilie, erupții cutanate și antecedente de expunere la medicamente trebuie luată în considerare ca posibilitate principală de diagnostic o reacție de hipersensibilitate care conduce la nefrită tubulointerstițială acută. Întreruperea administrării medicamentului determină de obicei remisiunea completă a leziunii renale; rareori, leziunea renală poate fi ireversibilă. Au fost utilizați glucocorticoizi, dar valoarea lor nu a fost încă stabilită.

SINDROMUL SJÖGREN (vezi și capitolul 316) Când sunt implicați rinichii, caracteristicile histologice predominante sunt cele ale unei boli cronice tubulointerstițiale. Infiltratele interstițiale sunt alcătuite în principal din limfocite, ceea ce face ca aspectul histologic al parenchimului renal să semene la acești pacienți cu cel al glandelor salivare și lacrimale. Tulburările funcției renale includ scăderea capacității de concentrare urinară și acidoza tubulară renală distală (tip I). Examenul de urină poate indica piurie (predominant limfociturie) și proteinurie ușoară.

AMILOIDOZA (vezi și capitolele 275 și 309) De obicei predomină afectarea glomerulară și conduce la proteinurie masivă și azotemie. Totuși, funcția tubulară poate fi și ea tulburată, ducând la un diabet insipid nefrogen și la o acidoză tubulară renală distală (tip I). În anumite cazuri, aceste anomalii funcționale sunt corelate cu prezența de depozite peritubulare de amiloid, mai ales în zonele ce înconjoară vasa rectae, ansele Henle și ductele colectoare. Mărirea dimensiunilor ambilor rinichi, în special la pacienții cu proteinurie masivă și disfuncție tubulară, crește posibilitatea existenței unei amiloidoze renale.

INFECȚIA CU HIV (vezi și capitolul 308) La o parte din pacienții infectați cu HIV apare o boală cronică renală. Această complicație se manifestă de obicei cu proteinurie de tip nefrotic și o deteriorare rapidă a funcției renale și poate precede SIDA manifestă. Cei mai mulți pacienți au o leziune renală caracteristică, nefropatia asociată cu HIV, cuprinzând glomeruloscleroză focală și segmentară cu colaps al glomerului, dilatări tubulare cu modificări chistice, vacuolizarea celulară epitelială și un infiltrat dens de celule mononucleare în interstițiu. Un număr redus de pacienți au o glomerulonefrită cu complexe imune, cu complexe imune antigen-HIV specifice. Nu se știe cu certitudine dacă boala renală este cauzată de infectarea directă a celulelor renale de către virus sau de o reacție imună indirectă. În plus la aceste boli renale specifice HIV, diverse boli micobacteriene, fungice și virale pot afecta rinichii. Anomaliile renale suplimentare pot rezulta prin expunere repetată la antibioticele nefrotoxice. A fost raportată de asemenea o microangiopatie trombotică. Pacienții de rasă neagră cu HIV par a avea un risc crescut pentru nefropatia asociată cu HIV. Odată BRSF dezvoltată, supraviețuirea depinde în principal de statusul imunologic și funcțional al individului. Valoarea terapiei antiretrovirale sau steroidiene în încetinirea progresiei către BRSF nu a fost dovedită, în timp ce IEC par a avea un anume beneficiu.

ANOMALII TUBULOINTERSTIȚIALE ASOCIATE CU GLOMERULONEFRITA O serie de glomerulopatii

primare pot fi de asemenea asociate cu afectarea tubilor și interstițiului. De exemplu, la mai mult de jumătate dintre pacienții cu nefropatie datorată lupusului eritematos sistemic pot fi identificate în membranele bazale ale tubilor depozite de complexe imune însoțite de obicei de o reacție inflamatorie interstițială cu mononucleare. În același fel, la mulți pacienți cu glomerulonefrită asociată cu prezența de anticorpi antimembrană bazală, aceiași anticorpi reacționează în egală măsură și cu membrana bazală tubulară.

TULBURĂRI DIVERSE

REFLUXUL VEZICOURETERAL (vezi și capitolele 131 și 280) Când funcția joncțiunii vezico-ureterale este afectată, urina poate reflua în uretere datorită presiunii intravezicale crescute care apare în timpul micțiunii. Din punct de vedere clinic, refluxul este detectat frecvent pe radiografii micționale și postmicționale obținute în timpul urografiei intravenoase, deși pentru un diagnostic definitiv poate fi necesară cistouretrografia micțională. Infecțiile de la nivelul vezicii urinare pot migra ascendent prin tractul urinar spre rinichi datorită sfincterelor uretero-vezicale incompetente. De aceea, nu este surprinzător faptul că refluxul este frecvent descoperit la pacienți cu infecții urinare acute și/sau cronice. Pe măsura agravării refluxului, caracterizată prin dilatarea ureterelor și bazinetelor renale, apare frecvent o afectare renală progresivă și, deși poate fi prezentă simultan o infecție activă, nu se știe sigur dacă infecția este absolut necesară pentru apariția rinichiului cicatriceal din nefropatia de reflux. Protenuria importantă este prezentă adesea și leziuni glomerulare similare celor din glomeruloscleroza focală idiopatică sunt găsite frecvent (capitolul 274), aceste leziuni asociindu-se modificărilor de boală tubulointerstițială cronică. Corectarea chirurgicală a refluxului este necesară de obicei doar în cazurile de reflux sever, deoarece afectarea renală este corelată cu gradul refluxului. Evident, dacă există deja o glomeruloscleroză extensivă, corecția urologică nu mai este recomandată.

NEFRITA DE IRADIERE Ne putem aștepta să survină o disfuncție renală dacă este efectuată o iradiere cu raze X în doze de 23 Gy (2300 rad) sau mai mult la nivelul ambilor rinichi pe durata a 5 săptămâni sau mai puțin. Examinarea histologică a rinichilor evidențiază glomeruli hialinizați, tubi atrofici, fibroză interstițială extensivă și hialinizarea mediei arteriolelor renale. Se crede că ischemia renală indusă de radiații ar fi principalul factor patogen responsabil de leziunea tubulointerstițială care se poate să nu fie evidentă clinic timp de câteva luni după oprirea iradierii. Manifestările nefritei acute de iradiere includ azotemie rapid progresivă, hipertensiune moderată până la malignă, anemie și proteinurie care poate atinge proporții nefrotice. Mai mult de 50% din pacienți evoluează spre insuficiență renală cronică. O formă mai insidioasă este caracterizată de progresiunea mai lentă a azotemiei, anemiei și sindromului nefrotic. Hipertensiunea malignă se poate produce în urma iradierii renale unilaterale și se soluționează prin nefrectomie ipsilaterală. Nefrita de iradiere practic a dispărut datorită conștientizării patogenezei sale de către radioterapeuți.

BIBLIOGRAFIE

ADLER SG et al: Hypersensitivity phenomena and the kidney: Role of drugs and environmental agents. Am J Kidney Dis 5:75, 1985
ARANT BS: Reflux nephropathy. Kidney 21:19, 1989
BENNET WM: Lead nephropathy. Kidney Int 28:218, 1985
BENNET WM, DEBROE ME: Analgesic nephropathy. A preventable renal disease. N Engl J Med 320, 1269, 1989
KELLY CJ , NEILSON EG: Tubulointerstitial diseases, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996 pp 1655-1679
BOTON R et al: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am J Kidney Dis 10:329, 1987
CAMERON JS: Immunologically mediated interstitial nephritis: Primary and secondary. Adv Nephrol 18:207, 1989

LUKE RG: New issues in therapy after renal transplantation. N Engl J Med 331:393, 1994
MYERS BD et al: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. Kidney Int 33:590, 1988
PERNEGER TV et al: Risk of renal failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 331:1675, 1994
RAO TKS: Clinical features of human immunodeficiency virus associated nephropathy. Kidney Int 40(Suppl 35):S-13, 1991

277

Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

VASCULOPATII RENALE

Aportul adecvat de sânge la nivelul rețelei capilare glomerulare este esențial pentru filtrarea glomerulară și pentru echilibrul hidroelectrolitic global. Astfel, pe lângă afectarea viabilității țesuturilor renale, alterarea vascularizației rinichiului poate compromite homeostazia hidro-electrolitică a organismului. Lezarea vaselor renale prin tulburări aterosclerotice, hipertensive, embolice, inflamatorii și hematologice este de obicei inclusă într-o patologie vasculară generalizată. Modificările morfologice și clinice la acțiunea acestor factori și vasculopatia renală specifică asociată cu toxemia gravidică sunt tratate în acest capitol.

BOLILE TROMBOEMBOLICE ALE ARTERELOR RENALE Tromboza arterelor renale majore sau a ramurilor acestora este o cauză importantă de deteriorare a funcției renale în special la vârstnici. Adesea este dificil de diagnosticat și, de aceea, necesită un grad crescut de suspectare. Tromboza poate surveni ca rezultat al patologiei intrinseci a vaselor renale (posttraumatică, aterosclerotică sau inflamatorie) sau ca urmare a unor embolii grăsoase, embolii cu origine în cavitățile cardiace stângi (trombi murali după infarct miocardic, endocardită bacteriană sau vegetații aseptice) sau embolii „paradoxale“ care ajung printr-un foramen ovale permeabil sau printr-un defect septal atrial din circulația dreaptă în cea stângă. Emboliile sunt bilaterale în 15-30% din cazuri.

Manifestările clinice sunt variabile, în funcție de momentul evolutiv și de severitatea evenimentului ocluziv. Tromboza acută și infarctul renal survenite de exemplu în urma embolizării pot debuta brusc, cu durere în flancuri, sensibilitate la palpare, febră, hematurie, leucocitoză, greață și vărsături. Dacă s-a produs un infarct, enzimele renale pot fi crescute, anume aspartat aminotransferaza (AST), lactat dehidrogenaza (LDH – constant modificată) și fosfataza alcalină, care cresc și scad în ordinea enumerării. LDH și fosfataza alcalină urinare pot crește, de asemenea, după un infarct renal. Funcția renală se deteriorează acut în tromboza bilaterală a arterelor renale, ducând la insuficiență renală acută oligurică. Ocluzia progresivă (aterosclerotică) a unei singure artere renale poate evolua fără a fi descoperită. Între aceste două extreme se întinde un întreg spectru de tablouri clinice (tabelul 277-1). Hipertensiunea urmează de obicei infarctului renal și se datorează eliberării de renină în zona de infarct. Ea este de obicei tranzitorie, dar poate fi persistentă. Diagnosticul se stabilește prin arteriografie renală.

Rx TRATAMENT

Tratamentul trombozei arteriale renale *acute* include intervenția chirurgicală, terapia anticoagulantă, tratamentul conservator și suportiv și controlul hipertensiunii. Alegerea tratamentului depinde în principal de (1) starea pacientului, în special de capacitatea lui de a suporta o intervenție chirur-

Tabelul 277-1

Manifestări clinice ale ischemiei renale
Insuficiență renală acută
Azotemie progresivă la un pacient cu hipertensiune renovasculară cunoscută (de obicei tratată medicamentos)
Azotemie progresivă inexplicabilă la un pacient vârstnic cu sau fără hipertensiune refractară
Hipertensiune și azotemie la un pacient care a suferit un transplant renal

gicală majoră și (2) severitatea ocluziei renovasculare și extinderea țesutului renal infarctizat. În general, tratamentul suportiv și terapia anticoagulantă sunt indicate în afectarea unilaterală. În tromboza bilaterală, tratamentul medical și chirurgical dau rezultate comparabile. 25% din pacienți mor în timpul episodului acut, de obicei din cauza complicațiilor extrarenale. În ischemia cronică, revascularizația chirurgicală este cea mai indicată pentru conservarea și îmbunătățirea funcției renale și pentru controlul hipertensiunii (vezi mai jos).

BOALA ATEROEMBOLICĂ A ARTERELOR RENALE Boala ateroembolică se produce prin microemboli multipli alcătuiți din colesterol, dizlocați din plăcile ateromatoase ale arterelor mari. Astfel de emboli ocluzionează vasele mici ale rinichiului (150-200 µm diametru) și ale altor organe (retină, creier, pancreas, mușchi, piele și extremități). Survine de obicei la indivizi vârstnici cu boală aterosclerotică a oricărui vas și de obicei este consecutivă unei intervenții chirurgicale pe aortă sau arteriografiei renale sau coronariane. Au fost raportate și cazuri de afectare ateroembolică spontană. Manifestările includ deteriorarea funcției renale (imediată sau progresivă), proteinurie ușoară, hematurie microscopică și leucociturie. Volumul urinar poate rămâne normal sau poate scădea până la oligurie, în funcție de severitatea bolii. Ischemia renală poate induce sau exacerba hipertensiunea preexistentă.

Diagnosticul antemortem al emboliei renale aterosclerotice este dificil. Demonstrarea existenței embolilor de colesterol în retină este utilă, dar un diagnostic de certitudine poate fi stabilit doar prin evidențierea cristalelor de colesterol în arterele mici și arteriole în probele de biopsie renală sau la autopsie. Aceste aspecte pot fi observate și în afectarea asimptomatică a mușchilor scheletici și a pielii. Nu există un tratament specific.

TROMBOZA VENELOR RENALE Tromboza uneia sau a ambelor vene renale principale (TVR) survine într-o multitudine de situații (tabelul 277-2). Patogeneza nu este întotdeauna clară, mai ales când survine în așa-numitele stări de hipercoagulabilitate apărute mai frecvent la femei gravide, la cele ce utilizează contraceptive orale, la pacienți cu sindrom nefrotic sau la sugari deshidratați. Sindromul nefrotic ce însoțește glomerulopatia membranoasă și anumite carcinoame pare a predispune la TVR, care apare la 10-50% din pacienții cu aceste afecțiuni. TVR poate exacerba proteinuria preexistentă, dar este rar cauza unui sindrom nefrotic.

Manifestările clinice depind de severitatea și rapiditatea instalării. Cazurile acute sunt caracteristice copiilor și sunt caracterizate de deteriorarea bruscă a funcției renale însoțită frecvent de febră, frisoane, sensibilitate la palpare în zona lombară (cu mărirea de volum a rinichiului), leucocitoză și hematurie. Infarctul hemoragic și ruptura renală pot duce la șoc hipovolemic. La adulții tineri, TVR este suspectată de obicei în contextul unei deteriorări relativ acute sau subacute a funcției renale și/sau al exacerbării proteinuriei și hematuriei într-o situație clinică specifică (sindrom nefrotic subiacent, traumatism, sarcină, utilizare de contraceptive orale). În cazurile de tromboză progresivă, care de obicei survin la vârstnici, singura manifestare poate fi embolia pulmonară recurentă sau apariția hipertensiunii. Au fost descrise și un sindrom Fanconi-like și o acidoză tubulară renală proximală.

Diagnosticul de certitudine poate fi stabilit doar prin venografie renală selectivă cu vizualizarea trombului ocluziv.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă în anticoagulante, cu scopul principal de prevenire a emboliei pulmonare, deși unii autori susțin că se produce și o ameliorare a funcției renale și a proteinuriei. Au apărut și rapoarte încurajatoare în ceea ce privește utilizarea streptokinazei. S-a observat recanalizarea spontană cu ameliorare clinică. Terapia anticoagulantă este mai eficientă în tromboza acută produsă la tineri. La sugari cu infarct renal potențial letal este necesară nefrectomia. Trombectomia este eficientă în unele cazuri.

STENOZA ARTEREI RENALE/BOALA RENALĂ ISCHEMICĂ Stenoza arterei renale principale și/sau a ramurilor sale majore este responsabilă de 2-5% din cazurile de hipertensiune. Cea mai frecventă cauză la vârstele medii și la vârstnici este o placă ateromatoasă situată la originea arterei renale. Într-o serie largă de autopsii neselectate, stenozele care produc reducerea >50% din diametrul arterei renale au fost găsite în 18% din cazuri între 65-74 de ani și în 42% la cei mai vârstnici de 75 de ani. Implicarea bilaterală a fost găsită în jumătate din cazuri în ambele grupe de vârstă. La femeile tinere stenoza se datorează unei anomalii structurale intrinseci a peretelui arterial, determinată de un grup de leziuni denumite generic *displazie fibromusculară*.

Stenoza arterei renale trebuie suspectată când hipertensiunea apare la un individ peste 50 de ani sau tânăr (sub 30 ani) anterior normotensiv, cu manifestări sugestive: simptome de insuficiență vasculară în alte organe, suflu epigastric de tonalitate înaltă la examenul fizic, simptome de hipokalemie secundară hiperaldosteronismului (slăbiciune musculară, tetanie, poliurie) și alcaloză metabolică. Dacă se suspectează hipertensiune renovasculară, un test la captopril pozitiv, care are o sensibilitate și specificitate de peste 95%, constituie o procedură optimă, menită a evalua necesitatea unor investigații radiologice invazive. Testul se bazează pe creșterea exagerată a activității reninei plasmatice (ARP) după administrarea de captopril la pacienții cu hipertensiune renovasculară, în comparație cu cei cu hipertensiune esențială. Testul este considerat pozitiv când sunt satisfăcute toate criteriile următoare: ARP stimulată de 12 (mg/l)/oră, creșterea absolută a ARP cu 10 (mg/l)/oră sau mai mult și o creștere a ARP cu mai mult de 150% sau chiar 400% dacă ARP inițială este mai mică de 3(mg/l)/oră. Într-un context clinic adecvat, mai ales în prezența unui test la captopril pozitiv, trebuie efectuată arteriografia renală cu substracție digitală. Această procedură necesită cateterizare arterială și are o incidență scăzută a rezultatelor fals pozitive (5%) și fals negative (10%). Deoarece inhibitorii ACE amplifică deteriorarea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (RFG) cauzate de stenoza funcțională semnificativă a arterei renale, utilizarea acestor medicamente în asociere cu ^{99m}Tc-DTPA sau ^{99m}MAG$_3$ crește valoarea predictivă a renografiei cu radionuclide (>90% sensibilitate și specificitate). Cea mai sigură procedură de diagnostic este arteriografia bilaterală cu determinări repetate ale reninei în ambele vene

Tabelul 277-2

Afecțiuni asociate cu tromboza de venă renală
Traumatisme
Compresiune extrinsecă (ganglioni limfatici, anevrism aortic, tumori)
Invazie printr-un carcinom renal
Deshidratare (frecventă la sugari)
Sindrom nefrotic
Sarcină sau utilizarea de contraceptive orale

renale și în sângele sistemic. Dacă nivelurile reninei în venele renale ale celor doi rinichi diferă și raportul lor este de 1,5:1 sau mai mult (valoarea mai mare aparținând rinichiului mai afectat) la un pacient cu stenoză unilaterală a arterei renale vizibilă radiografic, șansa de vindecare a hipertensiunii prin reconstrucție chirurgicală este de aproape 90%, mai ales dacă nivelul reninei în vena renală a rinichiului neafectat este egal sau mai mic decât nivelul sistemic al acesteia. Un raport mai mic de 1,5:1 nu exclude diagnosticul de hipertensiune renovasculară, mai ales în prezența afectării bilaterale. Două modalități de evaluare neinvazivă a stenozei semnificative a arterei renale sunt scanarea duplex (sensibilitate 95%, specificitate 90%) și angiografia RMN (sensibilitate 100% pentru leziuni cu peste 50% stenoză, specificitate 92%).

Rx TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt controlul tensiunii arteriale și restabilirea perfuziei rinichiului ischemic. În general, este clar stabilit că terapia intervențională (chirurgia și angioplastia) este superioară terapiei medicale care, deși poate controla tensiunea arterială, are un aport redus la recuperarea masei renale pierdute prin leziune ischemică. Rata de succes în angioplastia transluminală percutană la pacienții tineri cu displazie fibromusculară este de 50% vindecare și 30% ameliorare a controlului tensiunii arteriale. Angioplastia este indicată mai ales în leziuni de întindere mică, segmentare, necalcificate și este, de asemenea, utilă la unii pacienți vârstnici care au risc chirurgical crescut. Aproape 50% din pacienții vârstnici cu funcție renală redusă ca urmare a stenozei arterei renale au o evoluție favorabilă după angioplastie sau intervenție chirurgicală, chiar dacă arteriografia efectuată preoperator indica o perfuzie corticală mult diminuată. În pofida riscurilor asociate intervenției chirurgicale, studiile de urmărire pe termen lung au demonstrat un avantaj al chirurgiei asupra angioplastiei atât în privința incidenței restenozării, cât și în conservarea sau ameliorarea RFG.

Stenoza arterei renale, mai ales dacă este aterosclerotică, este o boală progresivă ce duce la pierderea gradată și silențioasă a țesutului renal funcțional. Progresia îngustării aterosclerotice ipsilaterale poate fi așteptată la aproximativ 50% din indivizi, rezultând ocluzia completă la aproximativ 10%. Astfel, acești pacienți necesită urmărirea atentă a îngustării, inițial nesemnificativă clinic (<70%), pentru posibilitatea dezvoltării mai departe a ocluziei sau a bolii contralaterale (30%). Hipertrofia compensatorie contralaterală poate menține funcția renală până când intervin procese patologice supraadăugate, moment în care azotemia devine evidentă. Boala ischemică renală este acum recunoscută drept o cauză importantă a stadiului final al bolii renale la pacienții peste 50 ani (aproximativ 15%). Chiar dacă angioplastia sau intervenția chirurgicală nu reușesc să restabilească tensiunea arterială normală, aceste proceduri facilitează acțiunea terapiei medicamentoase.

SINDROMUL HEMOLITICO-UREMIC (SHU) ȘI PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ (PTT) (vezi și capitolul 117) SHU și PTT, coagulopatii de consum caracterizate prin anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie, au predilecție pentru rinichi și sistemul nervos central, ultimul fiind afectat mai ales în PTT. Rinichii pacienților cu SHU și PTT prezintă frecvent un aspect de „pișcătură de purice", rezultat al infarctelor hemoragice corticale multiple. Sediile principale ale leziunilor histopatologice sunt arterele renale mici și arteriolele aferente care sunt aproape obstruate datorită hiperplaziei marcate a intimei (mai ales în PTT) și depozitelor de fibrină din regiunile subintimale. Atunci când procesul ocluziv este extensiv, poate surveni necroza corticală bilaterală. În plus, pot fi observate microanevrisme arteriolare, infarcte glomerulare și modificări focale nespecifice. În concordanță cu natura focală a leziunilor vasculare apar insule de edem interstițial, necroză tubulară și eventual fibroză. Prin imunofluorescență se pot evidenția componente ale complementului și imunoglobuline în arteriole, precum și depozite de fibrinogen în artere, arteriole și ansele capilare glomerulare.

Mai multe mecanisme au fost implicate în etiologia coagulopatiei intravasculare observată în SHU și PTT, inclusiv inducția unui fenomen Shwartzman generalizat de către microorganisme sau endotoxine, predispoziția genetică sau deficitul substanțelor antiagregante plachetare (de exemplu, prostaciclina). Unii pacienți au o evoluție favorabilă în urma exsanguinotransfuziei sau plasmaferezei, sugerând patogeneza prin acumularea unei toxine încă neidentificate.

Insuficiența renală este frecventă atât în SHU, cât și în PTT, manifestându-se de obicei prin azotemie, proteinurie ușoară, hematurie microscopică și/sau macroscopică și cilindrurie. Pacienții cu SHU au o formă de insuficiență renală mai severă, marcată frecvent de oligoanurie și hipertensiune, care progresează de obicei spre insuficiență renală cronică. Prognosticul SHU este mai bun la copii decât la adulți. În PTT, boala poate dura zile sau luni, iar insuficiența renală este de obicei mai puțin severă.

Rx TRATAMENT

Tratamentul PTT cu glucocorticoizi în doze mari și plasmafereză duce de obicei la remisiune completă sau vindecare. Plasmafereza trebuie inițiată cât mai devreme posibil, iar ciclurile de tratament trebuie repetate dacă trombocitopenia reapare. Au mai fost utilizate splenectomia și terapia antiplachetară, cu diferite rezultate la pacienții cu PTT. Succesul plasmaferezei la adulții cu SHU este mai puțin bine determinat decât în PTT.

NEFROSCLEROZA ARTERIOLARĂ (vezi și capitolul 242) Indiferent dacă hipertensiunea este „esențială" sau secundară, expunerea prelungită a circulației renale la presiuni intraluminale crescute determină apariția leziunilor intrinseci ale arteriolelor renale (arterioscleroza hialină) ce poate duce la pierderea funcției renale (nefroscleroză). Nefroscleroza este împărțită în două entități distincte: „benignă" și „malignă" (accelerată).

Nefroscleroza arteriolară benignă Nefroscleroza arteriolară benignă este observată la pacienții care prezintă hipertensiune o perioadă lungă de timp (tensiune arterială mai mare de 150/90 mmHg) fără ca aceasta să progreseze spre o formă malignă (descrisă mai jos). Astfel de pacienți, situați de obicei într-o grupă de vârstă avansată, sunt frecvent diagnosticați cu hipertensiune arterială la un examen clinic de rutină sau ca urmare a unei simptomatologii nespecifice (cefalee, astenie, palpitații).

Dimensiunile rinichiului sunt normale sau reduse, cu pierdere corticală ce duce la un aspect fin granular. Deși arterele mai mari pot prezenta modificări aterosclerotice, leziunea specifică este localizată la nivelul arteriolelor aferente, acestea având pereții îngroșați datorită depozitării de material eozinofilic omogen (arterioloscleroză hialină). Acest material este alcătuit din proteine plasmatice și lipide depozitate în peretele arteriolar datorită lezării endoteliului, probabil secundar presiunii hidrostatice intraluminale crescute. Se produce îngustarea lumenului vascular cu lezarea consecutivă a glomerulilor și a tubilor.

Nefroscleroza ce însoțește hipertensiunea areterială sistemică de lungă durată este doar o manifestare a unui proces generalizat ce afectează sistemul cardiovascular. De aceea, examenul obiectiv poate evidenția modificări ale vaselor retiniene (îngustarea arteriolelor și/sau hemoragie „în flacără"), hipertrofie cardiacă și posibile semne de insuficiență cardiacă congestivă.

Boala renală se poate manifesta printr-o creștere ușoară sau moderată a creatinei serice, prin hematurie microscopică și/sau proteinurie ușoară. În general, evaluarea clinică nu evidențiază anomalii renale semnificative. Examene mai specifice pot descoperi o excreție urinară crescută a albuminei, reducerea calibrului sau dispariția vaselor intrarenale la arteriografie și o natriureză exagerată ca răspuns la încărcarea lichidiană. Pacienții cu nefroscleroză benignă au o RFG în limite normale în ciuda reduceri fluxului sanguin renal.

Nefroscleroza arteriolară malignă Pacienții cu hipertensiune benignă de lungă durată sau pacienții care nu sunt cunoscuți anterior cu hipertensiune pot dezvolta o hipertensiune malignă caracterizată printr-o creștere bruscă (accelerată) a tensiunii arteriale (TA diastolică mai mare de 130 mmHg), însoțită de edem papilar, manifestări neurologice centrale, decompensare cardiacă și deteriorare acută, progresivă, a funcției renale. Absența edemului papilar nu exclude diagnosticul la pacienții cu tensiune arterială mult crescută și funcție renală cu deteriorare rapidă. Rinichii prezintă un aspect de „pișcături de purice“ determinat de hemoragiile de suprafață capilare. Din punct de vedere histologic se pot evidenția două tipuri distincte de leziuni vasculare. Prima afectează arteriolele și constă în necroză fibrinoidă, adică infiltrarea pereților arteriolari cu un material eozinofilic care conține fibrină. Există o îngroșare a pereților vasculari și, ocazional, un infiltrat inflamator (arteriolita necrozantă). A doua leziune, implicând arterele interlobulare este o proliferare hiperplazică, concentrică, a elementelor celulare ale peretelui vascular, cu depozite de colagen ce duc la arteriolita hiperplazică (leziune în „foi de ceapă“). Necroza fibrinoidă se extinde ocazional la glomeruli, care pot suferi modificări proliferative sau necroză totală. Cele mai multe modificări glomerulare și tubulare sunt secundare ischemiei și infarctului. Succesiunea evenimentelor care duc la hipertensiune malignă nu este clar stabilită. Două mecanisme fiziopatologice par a avea rol central în inițierea și/sau perpetuarea acestui fenomen: (1) permeabilitatea crescută a pereților vasculari pentru componentele plasmatice, în special fibrina, care activează mecanismele de agregare conducând la anemie hemolitică microangiopatică, perpetuându-se astfel patologia vasculară și (2) activarea la un moment dat, în timpul procesului patologic, a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care contribuie la accelerarea și menținerea hipertensiunii arteriale și, implicit, la lezarea vasculară.

Hipertensiunea malignă apare cel mai probabil la un individ anterior hipertensiv, în al treilea sau al patrulea deceniu de viață. Există o incidență mai crescută la bărbați, mai ales la cei de rasă neagră. Manifestările clinice sunt de obicei neurologice (amețeli, cefalee, tulburări de vedere, stare de conștiență alterată și crize convulsive focale sau generalizate). Decompensarea cardiacă și insuficiența renală apar mai târziu. Anomaliile renale includ o creștere rapidă a creatininei serice, hematurie (uneori macroscopică), proteinurie, cilindri hematici și leucocitari în sedimentul urinar. Sindromul nefrotic poate fi prezent. Nivelurile crescute ale aldosteronului plasmatic determină alcaloză metabolică hipokalemică în fazele precoce. Acidoza uremică și hiperkalemia pot masca aceste semne precoce. Sunt frecvent observate modificări hematologice caracteristice pentru anemia hemolitică microangiopatică (adică schizocite).

Rx TRATAMENT

Controlul hipertensiunii este principalul obiectiv al tratamentului atât în forma malignă, cât și în cea benignă. Momentul inițierii tratamentului, eficacitatea acestuia și complianța bolnavului sunt factori cruciali în stoparea progresiei nefrosclerozei benigne. Netratați, majoritatea acestor pacienți decedează în urma complicațiilor extrarenale ale hipertensiunii. Hipertensiunea malignă este însă o urgență medicală, evoluția sa naturală include o rată a decesului de 80-90% în primul an de la debut, aproape întotdeauna datorită uremiei. Trebuie instituite măsuri suportive pentru controlul complicațiilor neurologice, cardiace și a altor complicații ale insuficienței renale, dar obiectivul principal al terapiei este reducerea promptă și energică a tensiunii arteriale care, dacă este realizată cu succes, poate reduce toate complicațiile la majoritatea pacienților. În prezent, supraviețuirea la 5 ani este de 50% și unii pacienții prezintă semne de regresie parțială a leziunilor vasculare și revenirea funcției renale la niveluri apropiate de normal.

SCLERODERMIA (SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ) (vezi și capitolul 314) Afectarea vaselor renale în sclerodermie este caracterizată de o leziune specifică a arterelor mici (cu diametrul de 150-500 mm) constând în proliferarea intimei, îngroșarea mediei și depunerea crescută de colagen în adventice. Modificările fibrinoide ale pereților arteriolelor aferente și microinfarctizările sunt posibile. Modificările glomerulare sunt în general nespecifice și secundare leziunii ischemice. Tubii renali sunt frecvent atrofiați. Un fenomen vasospastic (asemănător fenomenului Raynaud) poate apărea la nivelul vaselor renale în cadrul creșterii generalizate a tonusului vasomotor, contribuind la insuficiența renală. Reducerea fluxului sanguin renal este mecanismul major al deteriorării funcției renale, fiind prezent la 80% din pacienți, chiar în absența altor anomalii clinice. Pe măsură ce îngustarea vasculară avansează pot apărea hipertensiunea, azotemia și proteinuria. Renina plasmatică este crescută ca răspuns la ischemia renală prelungită. Hipertensiunea rezultată provoacă leziuni renale suplimentare și poate avea rol în distrugerea nefronilor. Pe măsură ce sunt distruși mai mulți nefroni ca urmare a leziunilor asociate ischemice și hipertensive, apariția azotemiei implică un prognostic foarte rezervat. Proteinuria, de obicei ușoară, este o consecință a afectării glomerulare ischemice și hipertensive.

Deși majoritatea pacienților se prezintă la medic pentru simptome extrarenale, afectarea renală se manifestă la jumătate din pacienții monitorizați timp de până la 20 de ani după diagnosticare. Ea se poate prezenta sub unul din cele două aspecte descrise mai jos, în funcție de prezența sau absența suprapunerii hipertensiunii maligne peste patologia renală preexistentă: (1) *Anomalii urinare persistente*, cu sau fără hipertensiune, tind să evolueze insidios, cu proteinurie ușoară, cilindri rari, elemente celulare în sedimentul urinar și predispoziție pentru dezvoltarea hipertensiunii. Azotemia este inițial absentă, dar, când survine, dializa devine necesară în decurs de un an. (2) *Criza renală din sclerodermie* este o deteriorare rapidă a funcției renale însoțită de obicei de hipertensiune malignă, oligurie, retenție lichidiană, anemie hemolitică microangiopatică și afectarea sistemului nervos central. Ea poate surveni la pacienți cu boală renală lent progresivă anterior nedemonstrabilă. Netratată, duce la insuficiență renală cronică în interval de zile sau luni.

Prognosticul bolii renale din sclerodermie este în general nefavorabil, mai ales după debutul azotemiei. Tratamentul antihipertensiv energic poate fi eficient în încetinirea progresiei insuficienței renale. În criza renală din sclerodermie, tratamentul prompt cu β-blocante, minoxidil și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) poate rezolva insuficiența renală acută. Efectul acestor intervenții asupra funcției renale pe termen lung este nesigur.

NEFROPATIA DIN SICLEMIE (vezi și capitolele 107 și 275) Siclemia duce la complicații renale ce survin în principal ca urmare a siclizării hematiilor în microvascularizație. Mediul hiperton și relativ hipoxic al medularei renale asociat cu fluxul sanguin lent din vasa recta favorizează siclizarea hematiilor, cu apariția infarctelor locale (necroză papilară).

Defectele funcționale tubulare la pacienți cu siclemie rezultă, probabil, din ischemia parțială a tubilor renali.

Pe lângă modificările patologice ale microvascularizației intrarenale descrise mai sus, pacienții tineri cu siclemie prezintă hiperperfuzie renală, hipertrofie glomerulară și hiperfiltrare. Mulți dintre acești indivizi pot prezenta în evoluție o glomerulopatie ce duce la proteinurie (prezentă la 30% din cazuri) sau un sindrom nefrotic. Pot apărea și o azotemie ușoară și hiperuricemie, dar uremia și insuficiența renală avansată sunt rare. Examenele patologice relevă leziunea caracteristică de „nefropatie cu hiperfiltrare“, anume scleroză glomerulară focal segmentară. Aceasta sugerează că hiperfiltrarea indusă de anemie în copilărie este principala cauză a glomerulopatiei adultului. Pierderea de nefroni, secundară leziunii ischemice contribuie, de asemenea, la dezvoltarea azotemiei la acești pacienți.

Complicațiile renale ale siclemiei includ, pe lângă glomerulopatiile descrise mai sus, următoarele: *Infarctele corticale* pot provoca pierderea funcției renale, hematurie persistentă și hematoame perinefretice. *Infarctele papilare* evidențiate radiografic la 50% din pacienții cu tară de siclemie reprezintă un risc crescut de infecție bacteriană la nivelul țesuturilor renale cicatriceale și de anomalii funcționale tubulare. Hematuria macroscopică nedureroasă survine cu o frecvență mai crescută în prezența tarei de siclemie decât în cazurile de siclemie homozigotă și probabil se datorează episoadelor de infarctizare a medularei renale. *Anomaliile funcționale tubulare*, cum ar fi diabetul insipid nefrogen, rezultă în urma reducerii marcate a fluxului sanguin în vasa recta și a lezării ischemice a tubulilor renali. Alterarea concentrării urinare plasează acești pacienți într-o grupă de risc crescut pentru deshidratare, predispuși astfel la crize de siclizare. Deficitul de concentrare apare și la indivizii cu siclemie heterozigotă. Alte defecte tubulare includ excreția de potasiu și hidrogen, uneori ducând la acidoză metabolică hiperkalemică și un defect de excreție a acidului uric care, combinat cu sinteza purinică crescută în măduva osoasă, provoacă hiperuricemie.

Tratamentul nefropatiei din siclemie nu este separat de tratamentul pacienților în general (vezi capitolul 107). În plus, utilizarea inhibitorilor de ACE a fost asociată cu îmbunătățirea glomerulopatiei de hiperfiltrare.

TOXEMIA GRAVIDICĂ (vezi și capitolul 7) Funcția renală este adaptată unor cerințe crescute în timpul sarcinii normale. Fluxul plasmatic renal (FPR) și rata filtrării glomerulare (RFG) cresc cu 30-50%. De aceea, niveluri serice ale creatininei mai mari de 70 mmol/l (0,8 mg/dl) sau azotul ureic sanguin mai mare de 4,6 mmol/l (13 mg/dl) sunt anormale la femeile gravide și trebuie investigate. Tensiunea arterială sistolică și diastolică scad sub valorile de dinainte de sarcină în medie cu 10-15 mmHg. O presiune diastolică mai mare de 75 mmHg în al doilea trimestru și mai mare de 85 mmHg în al treilea trimestru de sarcină sunt anormale. Vasodilatația în paturile vasculare uterin, renale și cutanat, eliberarea de prostaglandine vasodilatatoare din unitatea uteroplacentară și scăderea sensibilității arteriolare la angiotensina II au rol în reducerea tensiunii arteriale în sarcină.

Preeclampsia – eclampsia Sindromul toxemic apare de obicei la primipare în al treilea trimestru al sarcinii și include hipertensiune, proteinurie, edeme, coagulopatie de consum, retenție de natriu, hiperreflexie (preeclampsia) și, dacă aceste manifestări nu sunt controlate, convulsii (eclampsia). În preeclampsia pură (adică în lipsa unei boli hipertensive sau renale anterioare supraadăugate), localizarea primară a modificărilor patologice este la nivelul celulelor endoteliale glomerulare. Aceste celule prezintă o tumefiere marcată datorată creșterii volumului intracitoplasmatic cu vacuolizare (endotelioză) și micșorează lumenul vascular, provocând ischemia glomerulilor hipertrofiați. Membrana bazală glomerulară și vasele sanguine extraglomerulare sunt intacte. Patogeneza este necunoscută. Au fost implicate anomalii de coagulare, factori hormonali, ischemia uteroplacentară și mecanisme imune. Constatări recente sugerează că intensificarea reactivității microvasculare este un rezultat al modificării celulare endoteliale care, de fapt, modifică echilibrul substanței vasodilatatoare derivate din endoteliu/substanțe vasoconstrictoare. Aceasta include reducerea sintezei de oxid nitric și alterarea echilibrului eicosanoid (tromboxan/prostacicline). În ciuda retenției de sodiu, există o contracție a volumului intravascular în comparație cu valorile anterioare sarcinii. Sensibilitatea crescută la acțiunea angiotensinei II stă la baza testului „roll-over“ (o creștere a tensiunii arteriale diastolice de 20 mmHg sau mai mult în timpul schimbării poziției pacientei din decubit lateral în decubit dorsal, probabil datorită modificării nivelului angiotensinei circulante). În decubit dorsal, reducerea întoarcerii venoase datorită compresiei venei cave de către uterul gravid crește nivelurile circulante de angiotensină II. Aceasta determină un răspuns hipertensiv la pacientele preeclamptice care sunt hiperresponsive la angiotensina II, dar nu și la femeile normale, la care sarcina produce o rezistență relativă la efectele vasopresoare ale acestui hormon.

Diagnosticul de hipertensiune produsă de preeclampsie poate fi pus când determinări repetate timp de 4-6 ore indică o tensiune arterială de 140/85 mmHg sau mai mult. Creșterea tensiunii arteriale tinde a fi mai severă noaptea. Când preeclampsia survine la o pacientă anterior hipertensivă, o creștere rapidă a tensiunii arteriale este însoțită de creșterea proteinuriei, oligurie, edeme și coagulopatie. Acesta este un sindrom cu potențial letal și tinde să reapară la sarcinile ulterioare. În plus față de proteinurie, care se corelează cu severitatea leziunilor renale, RFG și FPR sunt scăzute. Față de nivelurile crescute preexistente, RFG la femeile cu preeclampsie rămâne frecvent la valori care le depășesc pe cele din afara sarcinii. Clearance-ul acidului uric scade, determinând hiperuricemie. În perioada postpartum, aceste paciente sunt susceptibile la dezvoltarea „insuficienței renale postpartum“ care se crede că ar fi o formă de SHU de tip adult.

℞ TRATAMENT

Tratamentul constă în repaus la pat într-un mediu liniștit și controlul manifestărilor neurologice și al tensiunii arteriale, primele cu sulfat de magneziu și ultima de obicei cu vasodilatatoare ca hidralazina și metildopa. Diureticele sunt evitate. „Tratamentul“ final este nașterea, care trebuie indusă dacă maturitatea fetală este adecvată sau dacă au apărut coagulopatia amenințătoare de viață sau insuficiența renală. Prognosticul pe termen lung este în general favorabil.

Dezvoltarea unei insuficiențe renale acute/preeclampsie la o femeie gravidă trebuie să alarmeze medicul cu privire la o potențială boală renală și/sau hipertensiune preexistente. Hipertensiunea preexistentă este probabilă dacă tensiunea arterială sistolică este mai mare de 200 mmHg. Hipertensiunea și proteinuria preexistente tind să se agraveze la 50% din femei în timpul sarcinii. În plus, aceste tulburări pot demasca în timpul sarcinii o glomerulopatie subiacentă. În schimb, pacientele cu boală renală subiacentă cunoscută trebuie urmărite îndeaproape în timpul sarcinii prin determinări lunare ale excreției proteice urinare pe 24 de ore și ale RFG. Deteriorarea bruscă poate ridica suspiciunea unei preeclampsii supraadăugate. Nu există dovezi convingătoare că sarcina influențează negativ evoluția pe termen lung a bolilor glomerulare imune sau a nefropatiei diabetice. În toate situațiile controlul tensiunii arteriale trebuie să fie obiectivul terapeutic principal datorită efectelor sale benefice asupra progresiei leziunilor renale.

Necroza corticală bilaterală Necroza corticală bilaterală acută este asociată cu avorturile septice, dezlipirea de placentă

normal inserată și preeclampsia. Coagularea în vasele corticale și în arteriole conduce la necroză tubulară renală. Survin anuria și insuficiența renală ce pot fi ireversibile. În alte cazuri, funcția renală se recuperează parțial, dar monitorizarea pe termen lung indică faptul că majoritatea pacientelor progresează lent spre uremie.

BIBLIOGRAFIE

BARRE P et al: Successful treatment with streptokinase of renal vein thrombosis associated with oral contraceptive use. Am J Nephrol 6:316, 1986

BAYLIS C: Nitric oxide and preeclampsia, in *Nitric Oxide and the Kidney: Physiology and Pathophysiology*, MS Goligorsky (ed). London, Chapman Hall, in press

BREYER JA, JACOBSON HR: Ischemic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2:216, 1993

EKNOYAN G, RIGGS SA: Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Nephrol 6:117, 1986

GUASCH A et al: Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. Kidney Int 49:786-791, 1996

HARDING MB et al: Renal artery stenosis: Prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol 2:1608, 1992

KASHGARIAN M: Pathology of small blood vessels in hypertension. Am J Kidney Dis 5:A104, 1985

LLACH F: *Renal Vein Thrombosis*. New York, Futura, 1983

MANN SJ, PICKERING TG: Screening for renovascular hypertension. Ann Intern Med 118:906, 1993

MCLEAN AG et al: Screening for renovascular disease with captopril-enhanced renography. Nephrol Dial Transplant 7:211, 1992

REDMAN CWG: Hypertension in pregnancy, in *Medical Disorders in Obstetric Practice*, M DeSwiet (ed). Oxford, Blackwell Scientific, 1995

RIMMER JM, GENNARI FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med 118:712, 1993

SYMPOSIUM ON ISCHEMIC RENAL DISEASE: Am J Kidney Dis 24:614, 1994

WILCOX CS: Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. Kidney Int 44:1379, 1993

WORKING GROUP ON RENOVASCULAR HYPERTENSION: Final Report: Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension. Arch Intern Med 147:820, 1987

278

John R. Asplin, Fredric L. Coe

TUBULOPATII RENALE EREDITARE

Afecțiunile renale tubulare ereditare și anomaliile lor morfologice și funcționale, modul de transmitere și anomaliile asociate sunt redate sumar în tabelul 278-1. Afecțiunile individuale sunt discutate în detaliu mai jos.

BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ AUTOSOMAL DOMINANTĂ

ETIOLOGIE ȘI PATOLOGIE Boala renală polichistică autosomal dominantă (BRPAD) are o prevalență de 1:300 până la 1:1000 și este răspunzătoare pentru aproximativ 10% din stadiile finale ale bolii renale (SFBR) în Statele Unite. 90% din cazuri sunt moștenite ca o trăsătură autosomal dominantă și aproximativ 10% sunt mutații spontane. Trei forme de BRPAD au fost identificate. BRPAD-1 răspunde de 90% din cazuri și gena a fost localizată pe brațul scurt al cromozomului 16. Gena a fost recent secvențializată și găsită o formă implicată în codificarea unei proteine formate din 4300 aminoacizi; funcția proteinei este necunoscută la această dată. Gena pentru BRPAD-2 a fost atribuită brațului scurt al cromozomului 4 și pare a determina un debut al simptomelor și al insuficienței renale la o vârstă mai târzie decât BRPAD-1. A treia formă a fost documentată, dar nu a fost atribuită nici o genă până acum.

Rinichii sunt măriți în totalitate, cu multiple chisturi distribuite pe suprafață. Chisturile conțin un lichid de culoarea paiului ce poate deveni hemoragic, sunt sferice, variază în dimensiuni de la câțiva milimetri la centimetri și sunt distribuite pretutindeni, chiar și în corticală și medulară. Doar 1-5% din nefroni vor dezvolta chisturi. Polipii hiperplastici și adenomul renal sunt găsiți frecvent. Parenchimul renal rămas dezvăluie grade variate de atrofie renală, fibroză interstițială și nefroscleroză.

CARACTERISTICI CLINICE Boala poate fi prezentă la orice vârstă, dar cel mai frecvent produce simptome în decada a treia sau a patra. Pacienții pot dezvolta durere în flanc datorată efectului rinichilor măriți în volum. Durerea acută indică obstrucție de tract urinar prin cheag sau calcul sau hemoragie bruscă într-un chist. Hematuria macro- și microscopică este frecventă și deteriorarea capacității renale de concentrare conduce frecvent la nicturie. Nefrolitiaza apare la 15-20% din pacienți, calculii de oxalat de calciu și acid uric fiind cei mai frecvenți. pH-ul urinar scăzut, citratul urinar scăzut și staza urinară datorată sistemului colector deformat prin chisturi, toate au rol în formarea calculilor. La copii hipertensiunea este găsită într-un procent de 20-30%, crescând la 75% la adulți. Ea este secundară ischemiei intrarenale prin deformarea arhitecturii renale, conducând la activarea sistemului renină-angiotensină. Infecția tractului urinar este frecventă și poate implica vezica sau interstițiul renal (pielonefrită) sau infectează un chist (piochist). Piochisturile pot fi dificil de diagnosticat, dar probabil că sunt prezente dacă pacientul are hemoculturi pozitive, durere renală nou apărută sau eșec în ameliorarea clinică după o cură corespunzătoare de antibioterapie.

Declinul progresiv al funcției renale este frecvent, aproximativ 50% din pacienți dezvoltând SFBR la vârsta de 60 de ani. Totuși, există variații considerabile în ceea ce privește vârsta insuficienței renale, chiar și în cadrul aceleași familii. Hipertensiunea, infecțiile recurente, sexul masculin și vârsta timpurie de diagnostic sunt în legătură cu debutul precoc al insuficienței renale care în general progresează încet. Dacă apare brusc o deteriorare a funcției renale, cauza probabilă este obstrucția ureterală prin calcul, cheag sau compresiune prin chist. În general, pacienții au hematocrit crescut pentru nivelul funcției lor renale și producție crescută de eritropoietină. Supraîncărcarea lichidiană este puțin frecventă din cauza tendinței de pierdere renală a sării.

Manifestările extrarenale ale acestei boli sunt frecvente și subliniază natura sistemică a defectului. Chisturile hepatice apar la 50-70% din pacienți. Sunt în general asimptomatice și funcția ficatului este normală, dar femeile pot dezvolta la ocazie boala chistică hepatică masivă. Formarea chisturilor a fost observată și în splină, pancreas și ovar. Anevrismele intracraniene sunt prezente la 5-10% din pacienții asimptomatici, cu potențial de leziune neurologică permanentă sau deces prin hemoragie subarahnoidiană. Screeningul tuturor pacienților cu BRPAD pentru anevrisme nu este recomandat, dar pacienții cu istoric familial de hemoragie subarahnoidiană pot fi studiați cu ajutorul metodelor neinvazive prin angiografie cu rezonanță magnetică. Boala diverticulară colonică este cea mai comună anomalie extrarenală și pacienții pot dezvolta mai frecvent perforație decât populația generală cu diverticuloză colonică. Prolapsul valvei mitrale este găsit la 25% din pacienți și prevalența insuficienței valvelor aortice și tricuspide este în creștere.

DIAGNOSTIC Ultrasonografia reprezintă tehnica preferată pentru diagnosticul pacienților simptomatici și pentru screeningul membrilor asimptomatici ai familiei. Capacitatea de a detecta chisturile crește cu vârsta subiectului: 80-90% din pacienții cu BRPAD peste vârsta de 20 de ani vor avea

chisturi detectabile și aproape 100% peste vârsta de 30 de ani vor avea chisturi. Cel puțin trei până la cinci chisturi în fiecare rinichi constituie criteriul standard de diagnostic pentru BRPAD. Tomografia computerizată poate fi mai sensibilă decât ecografia în detectarea chisturilor mici. Analizele genetice linkate sunt acum disponibile pentru diagnosticul BRPAD-1, dar sunt rezervate pentru cazurile unde imaginile radiografice sunt negative și este nevoie de diagnostic definitiv, cum ar fi screeningul membrilor familiei pentru potențial donor de rinichi.

Rx TRATAMENT

Scopurile tratamentului sunt încetinirea ratei de progresie a bolii renale și minimalizarea simptomelor. Hipertensiunea și infecția renală ar trebui tratate agresiv pentru menținerea funcției renale. Inhibitorii enzimei de conversie sunt agenți antihipertensivi eficienți, totuși pacienții ar trebui riguros monitorizați, ca și cei care dezvoltă insuficiență renală și hiperkalemie. Infecția urinară este tratată după modul standard, mai puțin în cazul în care e suspectat un piochist și când ar trebui utilizate antibiotice ce penetrează chistul cum sunt trimetroprim-sulfametoxazol, ciprofloxacin și cloramfenicol. Durerea cronică datorată chisturilor poate fi tratată prin puncționarea chisturilor și sclerozarea cu etanol.

BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ AUTOSOMAL RECESIVĂ

ETIOLOGIE ȘI PATOLOGIE Boala renală polichistică autosomal recesivă (BRPAR) este o boală genetică rară, cu

Tabelul 278-1

Defecte tubulare renale

Boala	Anomalii morfologice renale	Anomalii funcționale renale	Mod de transmitere*	Anomalii asociate
Boala polichistică autosomal dominantă	Chisturi corticale și medulare	Insuficiența renală cronică, >20 ani	AD	Chisturi hepatice, anevrisme intracraniene, diverticuloză colonică
Boala polichistică autosomal recesivă	Chisturi ale tubilor distali și ale ductelor colectoare	Insuficiență renală cronică, <20 ani	AR	Fibroză hepatică congenitală
Scleroză tuberoasă	Chisturi renale și angiomiolipoame	Nu există	AD	Leziuni cutanate, hematoame ale sistemului nervos central
Boala Von Hippel-Lindau	Chisturi renale, creșterea riscului de cancer celular renal	Nu există	AD	Hemangioblastoame retiniene și ale sistemului nervos central
Rinichiul spongios medular	Ducte colectoare dilatate	Nefrocalcinoză, hematurie	AD, S	Nu există
Nefronoftizia juvenilă	Chisturi medulare, rinichi mici	Insuficiență renală cronică, <20 ani, poliurie, pierdere de sare	AR	Fibroză hepatică, anomalii retiniene
Boala chistică medulară	Chisturi medulare, rinichi mici	Insuficiență renală cronică, >20 ani, poliurie, pierdere de sare	AD	Nu există
Sindromul Liddle	Nu există	Hipokalemie, alcaloză, niveluri scăzute de aldosteron	AR	Hipertensiune
Sindromul Bartter	Hiperplazia aparatului juxtaglomerular	Hipokalemie, alcaloză, niveluri scăzute de aldosteron	AR, S	Nu există
Diabet insipid nefrogen congenital	Nu există	Defect renal de concentrare a vasopresinei	XL, AR	Nu există
Acidoză tubulară renală tip 1	Nefrocalcinoză	Deteriorarea secreției protonice în tubul distal, acidoză metabolică fără gaură anionică	AD, AR, XL, S, DOB	Rahitism, osteomalacie, nefrolitiază
Acidoză tubulară renală tip 2	Nu există	Reducerea reabsorbției de bicarbonat, acidoză metabolică fără gaură anionică	AR, AD, XL, DOB	Sindrom Fanconi, rahitism
Acidoză tubulară renală tip 4	Insuficiență renală cronică	Reducerea secreției de protoni și potasiu	DOB	Insuficiență renală
Hipofosfatemia x-linkată	Nu există	Reducerea reabsorbției de fosfat	XL	Rahitsm, osteomalacie, 1,25 $(OH)_2D_3$ seric normal
Rahitismul dependent de vitamina D tip 1	Nu există	Sinteză renală deficitară a 1,25 $(OH)_2D_3$	AR	Rahitism, osteomalacie, 1,25 $(OH)_2D_3$ seric scăzut
Rahitismul dependent de vitamina D tip 2	Nu există	Rezistență renală la 1,25 $(OH)_2D_3$	AR,S	Rahitism, osteomalacie, 1,25 $(OH)_2D_3$ seric crescut
Osteomalacia oncogenă	Nu există	Reducerea reabsorbției de fosfat	DOB	Osteomalacie, tumori mezenchimale
Nefrolitiază X-linkată recesivă	Fibroză interstițială, calcificări medulare	Hipercalciurie, proteinurie cu greutate moleculară mică	XL	Insuficiență renală
Hiperuricemia izolată	Nu există	Reducerea reabsorbției de urat	AR	Hipercalciurie variabilă
Boala Hartnup	Nu există	Reducerea reabsorbției aminoacizilor neutri	AR	Dermatită, diaree, demență
Cistinuria	Calculi de cistină	Reducerea reabsorbției aminoacizilor dibazici	AR	Statură mică
Iminoglicinuria	Nu există	Reducerea reabsorbției de prolină, hidroxiprolină și glicină	AR	Nu există
Sindrom Fanconi	Deformare în gât de lebădă a tubului proximal	Reducerea reabsorbției bicarbonatului, glucozei, fosfatului, acidului uric și aminoacizilor	AR	Rahitism, osteomalacie, hipokalemie, acidoză metabolică

* AD, autosomal dominant; AR, autosomal recesiv; XL, X-linkat; DOB, dobândit; S, sporadic

o incidență între 1:10.000 și 1:40.000. Gena pentru BRPAR a fost localizată pe cromozomul 6. În trecut, BRPAR a fost considerată o afecțiune familială, categorisită ca formă neonatală infantilă și a copilăriei, depinzând de vârsta debutului și de gradul relativ de implicare a rinichiului și ficatului. Totuși, aspectele clinice variate la frații și surorile din aceeași familie și localizarea genei afecțiunii pe cromozomul 6 în multiple familii, susțin premiza că există o singură boală genetică cu aspecte fenotipice variate.

La naștere rinichii sunt măriți în volum, cu o suprafață externă netedă, fără asperități. Tubii distali și ductele colectoare sunt dilatate în chisturile alungite care sunt așezate în formă radială. Odată cu vârsta pacientului, chisturile pot deveni mai sferice și pot fi confundate cu BRPAD. Fibroza interstițială este, de asemenea, observată pe măsura deteriorării funcției renale. Implicarea ficatului include proliferarea și dilatarea ductelor biliare intrahepatice mici și fibroza periportală.

CARACTERISTICI CLINICE Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în primul an de viață, rinichii fiind prezenți ca mase abdominale bilaterale. Decesul în perioada neonatală este foarte frecvent datorită hipoplaziei pulmonare. Hipertensiunea și deteriorarea capacității de concentrare urinare sunt frecvente. Timpul până la SFBR este variabil, totuși, mulți copii își mențin funcția renală adecvată ani de zile. Copiii mai mari prezintă complicații secundare până la fibroză hepatică congenitală și în general au boală renală mai puțin severă. Hepatosplenomegalia, hipertensiunea portală și varicele esofagiene sunt complicații frecvente ale BRPAR.

DIAGNOSTIC Ultrasunetele reprezintă cea mai frecventă tehnică utilizată pentru diagnosticul BRPAR, prenatal și în copilărie. Examinarea ecografică relevă rinichii măriți, cu creșterea ecogenității. Când se pot vedea chisturile sferice, există posibilitatea unei diagnosticări incorecte ca BPRAD. Un istoric familial amănunțit și imaginile rinichilor părinților ajută în diferențierea față de alte boli chistice. Identificarea recentă a localizării genelor ar trebui să permită utilizarea în diagnostic a studiilor de linkaj.

Rx TRATAMENT

Tratamentul agresiv al hipertensiunii și al infecției de tract urinar sunt obiectivele majore ale terapiei pentru menținerea funcției renale native cât mai mult posibil. Dializa și transplantul sunt potrivite când apare insuficiență renală. Fibroza hepatică poate conduce la hemoragie din varice amenințătoare de viață și care necesită scleroterapie sau șunt porto-cav.

SCLEROZA TUBEROASĂ

Pacienții cu această boală multisistemică frecvent se prezintă cu leziuni cutanate și tumori benigne ale sistemului nervos central (capitolul 375). Implicarea renală este frecventă; cele mai frecvente anomalii sunt angiomiolipoamele care în mod obișnuit sunt bilaterale. Chisturile renale pot fi la fel de bine prezente și pot da un aspect asemănător cu BRPAD. Din punct de vedere histologic, chisturile sunt unice; celulele ce delimitează chistul sunt mari, cu citoplasmă eozinofilică și pot forma noduli hiperplastici ce pot umple spațiul chistic. Boala este moștenită ca trăsătură autosomal dominantă; totuși, pot apărea mutații spontane. Mutațiile genice au fost identificate la nivelul cromozomilor 9 și 16. Scleroza tuberoasă poate fi confundată cu BRPAD dacă manifestările extrarenale sunt minime.

BOALA VON HIPPEL-LINDAU

Această boală autosomal dominantă se caracterizează prin hemangioblastoame la nivelul retinei și al sistemului nervos central (capitolul 375). Chisturile renale apar în majoritatea cazurilor și de obicei sunt bilaterale. Studiile linkate au localizat gena pe brațul scurt al cromozomului 3 și a fost identificată ca o genă supresoare tumorală. Carcinomul celulelor renale poate fi găsit la mai mult de 25% din pacienți și este frecvent multifocal. Screeningul anual al adulților utilizând tomografia computerizată a fost recomandat în încercarea de a diagnostica cancerul celulelor renale în stadiul precoce.

RINICHIUL SPONGIOS MEDULAR (RSM)

ETIOLOGIE ȘI PATOLOGIE RSM este o afecțiune congenitală. Deși unele cazuri apar ca fiind moștenite autosomal dominant, cele mai multe sunt sporadice. A fost găsit în 0,5-1% din toate pielogramele intravenoase. Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal. Leziunea patologică este dilatarea chistică din interiorul ductelor colectoare medulare și papilare cu diametre între 1-5 mm. Afectarea renală bilaterală este prezentă în 70% din cazuri, dar nu toate papilele sunt afectate egal. Ductele dilatate sunt mărginite de epiteliu cuboidal cu arii de epiteliu pseudostratificat și stratificat scuamos. În ductele colectoare dilatate sunt găsiți frecvent calculi.

CARACTERISTICI CLINICE În general, pacienții prezintă în decada a treia sau a patra calculi renali, infecție sau hematurie recurentă. Boala este cel mai frecvent diagnosticată prin pielogramă intravenoasă care arată striații liniare ce radiază în papila renală sau colecții chistice mici, de contrast în ductele dilatate (figura 278-1). Aproximativ 60% din pacienții cu RSM au calculi și 12% din cei care au avut anterior calculi

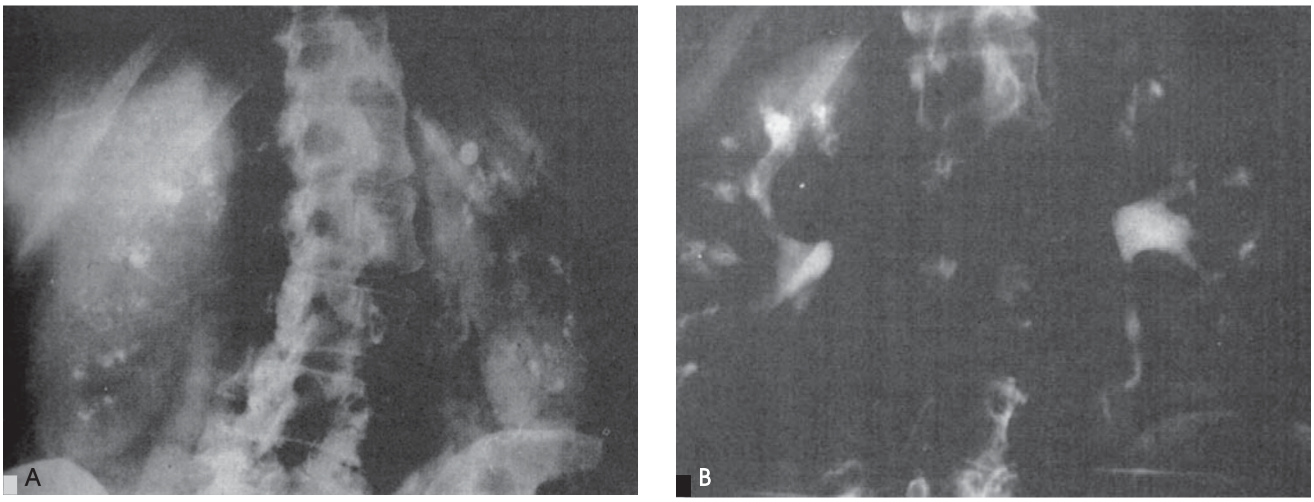


FIGURA 278-1 A. Aspectul radiologic al rinichiului spongios. Radiografia abdominală simplă evidențiază calcificări bilaterale. B. Substanța de contrast se acumulează în ductele colectoare terminale dilatate chistice și maschează calcificările.

vor avea RSM. Hipercalciuria apare cu aceeași frecvență în RSM ca și la cei ce prezintă în mod întâmplător calculi. Nefrocalcinoza papilară apare mai frecvent la pacienții cu RSM decât la cei cu litiază întâmplătoare. Proteinuria este minimă dacă e prezentă și funcția renală este în mod normal conservată, mai puțin când există afectare renală prin infecții recurente sau litiază severă.

℞ TRATAMENT

Pacienții asimptomatici nu necesită terapie specifică, cu excepția menținerii unui aport lichidian crescut pentru a reduce riscul nefrolitiazei. Dacă sunt prezenți calculii, ar trebui efectuate evaluările de laborator standard și anomaliile metabolice trebuie tratate ca în orice formă de litiază (vezi capitolul 279). Infecția ar trebui tratată agresiv și instrumentarea tractului urinar ar trebui minimalizată pentru a evita introducerea germenilor.

NEFRONOFTIZIA JUVENILĂ/BOALA CHISTICĂ MEDULARĂ

ETIOLOGIE ȘI PATOLOGIE Nefronoftizia juvenilă (NJ) și boala chistică medulară (BCM) prezintă trăsături patologice similare, dar diferă modul de transmitere și vârsta debutului. NJ este o boală moștenită autosomal recesiv; studiile linkate au evidențiat că 90% din cazuri au localizat gena pe brațul scurt al cromozomului 2. BCM apare ca o boală autosomal dominantă. În ambele cazuri rinichiul are tendința să se micșoreze, cu chisturi localizate pretutindeni în medulară; corticala și papila au rareori chisturi. Chisturile au originea în ductele colectoare, în tubii contorți distali și ansa Henle și variază ca mărime de la 1 la 10 mm. La biopsie apar frecvent glomeruli sclerotici, atrofie tubulară și fibroză interstițială.

CARACTERISTICI CLINICE Pacienții cu NJ prezintă în perioada copilăriei simptome ca poliurie, retardul creșterii, anemie și insuficiență renală progresivă. Cei mai mulți pacienți dezvoltă SFBR înainte de vârsta de 20 ani; NJ răspunde de 2-10% din cazurile de insuficiență renală la copii. Fibroza hepatică, anomaliile retiniene și retardul mental au fost raportate în asociere cu NJ. BCM este prezentă în decada a treia sau a patra; totuși, unele cazuri pot fi diagnosticate la populația vârstnică. Simptomele din BCM sunt aceleași cu cele prezente în NJ exceptând retardarea creșterii. În plus, BCM nu are anomalii extrarenale. Poate fi observată o pierdere de sare severă, deși obișnuit aceasta este o fază tranzitorie care se rezolvă pe măsura progresiei bolii către SFBR. Alte trăsături ale afectării tubulare sunt găsite frecvent, incluzând hiperkalemia și acidoza metabolică hipercloremică. Proteinuria este ușoară iar hematuria este rară.

DIAGNOSTIC Diagnosticul este sugerat de un istoric familial de boală renală. Tipul de transmitere și vârsta debutului ajută la diferențierea NJ/BCM de alte boli moștenite. Studiile radiologice arată rinichi mici, pierderea joncțiunii corticomedulare și multiple chisturi în medulară. Tomografia computerizată este mai sensibilă decât ultrasonografia în stabilirea diagnosticului. Biopsia renală deschisă cuprinzând țesut medular poate fi necesară pentru diagnostic în unele cazuri.

℞ TRATAMENT

Tratamentul este mai cu seamă suportiv deoarece nu există terapie specifică pentru prevenirea pierderii funcției renale. Pacienții cu pierdere de sare necesită un aport oral mărit de sare și apă pentru menținerea volumului extracelular adecvat. Înlocuirea alcalinelor și eritropoietina sunt necesare pentru acidoză și respectiv anemie. Transplantul renal a fost efectuat la numeroși pacienți și boala nu a reapărut.

SINDROMUL LIDDLE

Sindromul Liddle este o boală familială rară manifestă clinic prin hiperaldosteronism constând din hipertensiune, hipokalemie și alcaloză metabolică. Totuși, nivelurile de aldosteron nu sunt detectabile la acești pacienți și nu a fost izolat un mineralocorticoid nonaldosteronic. Creșterea reabsorbției sodiului în tubul distal datorită mutației în subunitatea β a canalului de sodiu sensibil la amiloid a fost descrisă la multiple familii. Agenții farmacologici care blochează aportul de sodiu în tubul distal cum sunt amiloidul și trianiterenul sunt eficiente în tratamentul hipertensiunii și anomaliilor electrolitice. Cum era de așteptat, spironolactona nu este eficientă deoarece boala nu este mediată prin receptorul aldosteronic.

SINDROMUL BARTTER

CARACTERISTICI CLINICE Trăsăturile clinice ale sindromului Bartter sunt hipokalemia secundară pierderii renale de potasiu, alcaloza metabolică și presiunea sangvină normală spre scăzută. Renina și producția de aldosteron sunt crescute și există o hiporesponsivitate la efectul presor al perfuziei de angiotensină II. Prostaglandina E_2, prostaciclina, kalicreina și producția de bradikinină sunt frecvent crescute. Hipomagneziemia cu hipermagneziurie pot fi prezente. Cele mai multe cazuri sunt diagnosticate în copilărie, cu prezența simptomelor cum ar fi poliurie și slăbiciune, ce sunt atribuite hipokalemiei. Modul de transmitere este autosomal recesiv, deși pot apărea și cazuri sporadice. Retardarea creșterii și dezvoltării poate fi asociată cu sindromul Bartter. Deși biopsia renală este rar necesară pentru diagnostic, ea relevă hiperplazia aparatului juxtaglomerular și proeminența celulelor interstițiale medulare cu grade variate de fibroză interstițială.

PATOGENEZĂ Patogeneza sindromului Bartter este un subiect de dezbatere în ceea ce privește distincția între fenomenul primar și secundar care este dificilă. Hiperplazia juxtaglomerulară este cel mai probabil un epifenomen, ca orice formă de hiperreninemie cronică care-o cauzează. Rezistența la efectul presor al angiotensinei II poate fi secundară nivelurilor crescute de prostaglandine vasodilatatoare. Inhibarea secreției de prostaglandine poate reface hiporesponsivitatea vasculară. Producția excesivă de prostaglandine a fost implicată ca eveniment primar, dar răspunsul clinic variabil la inhibitorii prostaglandinici sugerează că aceasta nu este o etiologie frecventă. Producția excesivă de prostaglandine poate fi secundară hipokalemiei sau depleției de volum. Deteriorarea reabsorbției clorurii în ramura groasă, ascendentă, a ansei Henle pare a fi cea mai probabilă etiologie. Reabsorbția inadecvată a clorului în porțiunea ascendentă a ansei Henle ar cauza depleție volemică și activarea sistemului renină-angiotensină. Eliberarea distală de sare sau apă ar fi crescută în prezența aldosteronului crescut, stimulând secreția de potasiu și ioni de hidrogen. Sinteza de prostaglandine ar fi crescută de contracția volemică și de hipokalemie. Nivelurile crescute de aldosteron ar crește producția de kalicreină și bradikinină.

Totuși, sindromul Bartter poate fi o afecțiune cu un singur fenotip cauzat de multe anomalii fiziologice, complicând investigațiile despre patogeneza sa. Antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot produce în studii experimentale unele din trăsăturile sindromului Bartter. Gena pentru receptorul angiotensinei II este anormală la unul din cinci pacienți cu sindrom Bartter. Dacă aceasta va fi o constatare frecventă în sindromul Bartter, rămâne de văzut.

DIAGNOSTIC Cele mai frecvente cazuri de sindrom Bartter sunt prezente în copilărie. Simptome ca slăbiciunea și crampele sunt secundare hipokalemiei. Poliuria și nicturia

sunt frecvent datorate hipokalemiei indusă de diabetul insipid nefrogen (DIN). Boala este transmisă autosomal recesiv, deși apar și cazuri sporadice. Diagnoticul diferențial include vărsăturile, abuzul de diuretice și deficitul de magneziu. Starea cronică de vomă poate fi diagnosticată prin concentrația scăzută a clorurii în urină. Deficitul de magneziu determină kaliureză și alcaloză, simulând sindromul Bartter. Magneziul seric și urinar vor fi scăzute în acest caz. Abuzul diuretic produce anomalii metabolice greu de distins de cele din sindromul Bartter. La pacienții fără istoric familial de boală diureticele trebuie dozate în urină cu mult timp înainte ca diagnosticul sindromului Bartter să fie stabilit.

TRATAMENT

Aportul alimentar de sodiu și potasiu ar trebui să fie liber. Suplimentarea potasiului este de obicei necesară. Suplimentările magneziului sunt necesare la acei pacienți cu magneziurie. Spironolactona va reduce pierderea de potasiu. Inhibitorii sintezei prostaglandinice sunt utili la unii pacienți. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au fost de asemenea utili.

DIABETUL INSIPID NEFROGEN CONGENITAL

Această afecțiune genetică rară este cea mai frecventă boală moștenită X-linkat cu expresie completă la bărbați și apariție variabilă la femei. Vasopresina acționează prin doi receptori: receptorii tip 1 sunt localizați în țesutul vascular, în timp ce tipul 2 sunt găsiți la ductele colectoare ale rinichilor. În DIN numai acțiunile ce necesită tipul 2 de receptori sunt anormale. Analizele genetice au localizat gena pentru DIN pe brațul lung al cromozomului X în regiunea 28 (Xq 28), același loc ca pentru receptorul de tip 2 al vasopresinei. Mutații la nivelul genei ce codifică receptorii de tip 2 ai vasopresinei separați de DIN o confirmă ca genă responsabilă. Cu frecvență mai mică, DIN poate fi transmis autosomal recesiv, în care caz mutațiile în gena pentru canelele de apă din celulele ductelor colectoare (acvaporina 2) conduc la expresia anormală în celule a acvaporinei 2.

Prezentarea clinică constă în poliurie persistentă, deshidratare și urină hipotonică în prezența hipernatriuriei. Nivelurile de vasopresină sunt în mod specific crescute în starea hipertonică, dar răspunsul renal este absent. Debutul afecțiunii este în perioada de sugar. Hipernatremia recurentă poate conduce la convulsii sau retardare mintală. Odată ce devine suficient de mare pentru a-și satisface setea, copilul va fi stabil clinic, deși cu o stare cronică de poliurie și polidipsie. Funcția renală este normală și studiile radiologice ale sistemului urinar relevă dilatarea ureterelor și a vezicii secundară fluxului urinar cronic crescut. Deoarece cea mai frecventă formă a bolii este X-linkată, cei mai mulți pacienți sunt bărbați. Femeile heterozigote au în general defecte de concentrare ușoare, deși câteva au expresie fenotipică similară bărbaților datorită inactivării cromozomului X distorsionat. În forma autosomal recesivă bărbații și femeile sunt afectați în mod egal.

TRATAMENT

Tratamentul are ca scop menținerea adecvată a hidratării. La sugar, în general, este adecvată administrarea soluțiilor hipotone și aportul crescut de apă.În plus, diureticele tiazidice reduc fluxul urinar prin inhibarea reabsorbției sodiului în tubul contort distal. Scăderea producției de apă liberă și contracția volumului extracelular cresc reabsorbția proximală de sare și apă, reducând aportul la nivelul nefronului distal. Administrarea vasopresinei și a analogilor săi este ineficientă în tratamentul acestei afecțiuni.

ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ (ATR)

ATR este o afecțiune a acidifierii renale inadecvată față de reducerea ratei de filtrare glomerulară. ATR se caracterizează prin acidoză metabolică hipercloremică cu deficit anionic seric normal $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$. Sunt multiple forme de ATR depinzând de ce aspect al procesului acidifierii renale a fost afectat. Reabsorbția deficitară de bicarbonat în tubul proximal, amoniogeneza renală inhibată și secreția inadecvată de protoni în tubul distal sunt anomaliile ce produc ATR. Există trei tipuri de ATR (tabelul 278-2). Tipurile 1 și 2 pot fi moștenite sau dobândite. Tipul 4 este dobândit și se asociază fie cu hipoaldosteronism, fie cu hiporesponsivitate tubulară la mineralocorticoizi. Tipul 3 era utilizat în trecut la definirea ATR distală cu pierdere de bicarbonat la copii; totuși, bicarbonaturia se rezolvă cu vârsta și nu este cu adevărat o parte a procesului patologic. Termenul de ATR *tip 3* nu a fost utilizat mult.

ATR TIPUL 1 (DISTALĂ) În această afecțiune nefronul distal nu scade pH urinar în mod normal, fie pentru că ductele colectoare permit retrodifuzarea excesivă a ionilor de hidrogen din lumen în sânge, fie deoarece există un transport inadecvat al ionilor de hidrogen. Excreția acidității titrabile este scăzută în timp ce secreția inadecvată de protoni previne titrarea sistemelor de tampon urinar cum ar fi fosfatul. Excreția amoniului urinar este scăzută în mod nepotrivit pentru nivelul acidozei, în timp ce defectul în acidifiere reduce captarea ionică necesară pentru excreția de amoniu. Concentrarea urinară și conservarea potasiului tind să fie, de asemenea, afectate.

Acidoza cronică scade reabsorbția tubulară a calciului cauzând hipercalciurie renală și hiperparatiroidism secundar ușor. Tamponarea zilnică a osului prin încărcătura metabolică acidă contribuie la hipercalciurie. Excreția citratului urinar este scăzută în timp ce acidoza și hipokalemia stimulează reabsorbția tubulară proximală de citrat. Hipercalciuria, urina alcalină și nivelurile scăzute de citrat urinar care în mod normal formează complexe cu aproape 40% din calciul urinar determină formarea calculilor de fosfat de calciu și nefrocalcinoză. Creșterea copiilor este oprită din cauza rahitismului; acest defect de creștere răspunde la ameliorarea acidozei cu alcaline. La adult apare osteomalacia. Atât la copii, cât și la adulți poate surveni afectarea osoasă datorată parțial pierderii de material osos indusă de acidoză

Tabelul 278-2

Comparație între acidozele cu deficit normal de anioni

Parametru	ATR tip 1	Atr tip 2	ATR tip 4	Pierderea gastrointestinală de bicarbonat
Acidoză cu deficit normal de anioni	Da	Da	Da	Da
pH urinar minim	>5,5	<5,5	<5,5	5-6
% de excreție a bicarbonatului filtrat	<10	>15	<10	<10
Potasiul seric	Scăzut	Scăzut	Crescut	Scăzut
Sindrom Fanconi	Nu	Da	Nu	Nu
Calculi/Nefrocalcinoză	Da	Nu	Nu	Nu
Excreția zilnică de acizi	Scăzută	Normală	Scăzută	Crescută
Deficitul urinar de anioni	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	Negativ
Necesarul zilnic de substituire a bicarbonatului	<4 mmol/kg	>4 mmol/kg	<4 mmol/kg	variabil

și datorată producției inadecvate de 1,25-dihidroxivitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Deoarece rinichii nu conservă potasiul și nu concentrează urina în mod normal, apar poliuria și hipokalemia. Dacă se suprapune stress-ul unei boli intercurente, acidoza și hipokalemia pot avea potențial letal.

Tipul 1 de ATR poate fi familial, cel mai frecvent transmisă autosomal dominant. Au fost evidențiate și cazuri X-linkate, autosomal recesive și sporadice. Alte boli ereditare care cauzează tipul 1 de ATR includ galactozemia, sindromul Ehler-Danlos, boala Fabry, rinichiul spongios medular, boala Wilson și eliptocitoza ereditară. Majoritatea cazurilor în tipul 1 de ATR sunt secundare unei afecțiuni sistemice cum ar fi sindromul Sjögren, hipergamaglobulinemia, hepatita cronică activă sau lupusul.

Diagnosticul ATR tip 1 este sugerat de o acidoză metabolică cu deficit normal de anioni, simultan cu o urină cu pH mai mare de 5,5. Osteomalacia sau rahitismul și calculii de fosfat de calciu sau nefrocalcinoza susțin diagnosticul, deși nu sunt prezenți în toate cazurile. Bicarbonaturia nu este prezentă, ceea ce diferențiază această afecțiune de ATR tip 2. Dacă acidoza nu este severă și pH-ul urinar e echivoc, se execută testul de încărcare orală cu clorură de amoniu; se administrează 0,1 g (1,9 mmol) NH_4Cl pe kilogram de greutate corporală, iar pH-ul sangvin și urinar se măsoară repetat pentru următoarele 6 ore. Deși acidoza sistemică se agravează, pH-ul urinar nu scade sub 5,5. Infecția tractului urinar trebuie să nu fie prezentă în timpul acestui test deoarece bacteriile pot conține urează care hidrolizează ureea la amoniac și produc o urină alcalină.

Starea diareică cronică produce acidoză cu deficit anionic normal și hipokalemie; pH-ul urinar poate fi mai mare de 5,5 dacă producția de amoniu este foarte crescută. Deficitul urinar de anioni ($Na^+ + K^+ - Cl^-$) poate fi utilizat la estimarea reducției renale de anioni și poate să diferențieze ATR de pierderea gastrointestinală de bicarbonat. În mod normal, deficitul urinar de anioni este pozitiv, în timp ce excesul de anioni depășește excesul de cationi. Dacă nivelurile urinare de amoniu sunt crescute, concentrația urinară de cloruri crește pentru a echilibra încărcarea. Excesul de cationi (predominant amoniu) depășește acum excesul anionic și deficitul urinar de anioni este negativ. În timpul acidozei metabolice, un deficit anionic negativ sugerează o cauză extrarenală de acidoză, în timp ce un deficit anionic pozitiv sugerează ATR. Deficitul urinar de anioni nu poate fi utilizat dacă există cantități mari de anioni în exces în urină cum sunt bicarbonatul sau cetonele.

Rx TRATAMENT

Terapia standard este suplimentarea de alcaline. O cantitate suficientă de alcaline este prescrisă pentru titrarea producției metabolice acide zilnice, de obicei în doze de 0,5-2 mmol/kg de greutate corporală, în patru până la șase doze pe zi. Bicarbonatul de sodiu și soluția Shohl (1 mmol citrat de sodiu și 1 mmol acid citric pe ml) sunt tratamente frecvente. Sărurile alcaline de potasiu pot fi utilizate dacă hipokalemia este o problemă persistentă. Citratul necesită mai puțin frecvent dozarea decât sărurile de bicarbonat pentru că este metabolizat la bicarbonat după absorbție. Dozele de alcaline ar trebui crescute până când acidoza și hipercalciuria sunt eliminate și pacienții ar trebui urmăriți prin măsurători ale potasiului seric, ale clorurii și conținutului de CO_2 de aproximativ 2 ori pe an. Necesitățile de alcaline cresc de obicei în timpul bolilor intercurente, dar, sub 4 mmol/kg/zi. Rudele pacienților cu ATR tip 1 idiopatică ar trebui investigate pentru afecțiunea lor pentru că tratamentul precoce poate preveni retardarea creșterii la copii. ATR incompletă secundară hipercalciuriei idiopatice este tratată cel mai bine utilizând diureticele tiazidice în conjuncție cu citratul de potasiu (capitolul 279).

ATR TIPUL 2 (PROXIMALĂ) ATR tipul 2 apare de obicei ca parte a afectării generalizate a funcției tubului proximal, prezentând acidoză hipercloremică cu alte trăsături ale sindromului Fanconi. Reabsorbția bicarbonatului în tubul proximal este deficitară. La o concentrare normală a bicarbonatului plasmatic, cantități mari de bicarbonat sunt eliberate în tubul distal depășind capacitatea de reabsorbție a tubului distal și rezultă bicarbonaturie. În timp ce bicarbonatul scade, cantitatea filtrată mai scăzută de bicarbonat poate fi reabsorbită în tubul proximal, rezultând eliberarea distală normală a bicarbonatului. La acest nivel, nefronul distal poate acidifia urina în mod normal, ceea ce are ca rezultat excreția normală a producției metabolice zilnice de acid cu toate că bicarbonatul seric este scăzut. Hipofosfatemia și nivelurile scăzute de calcitriol sunt frecvente și pot conduce la rahitism sau osteomalacie. Hipercalciuria apare, dar formarea calculilor este neobișnuită deoarece nivelurile de citrat urinar sunt normale sau crescute din cauza reducerii reabsorbției în tubul proximal. ATR tip 2 poate fi moștenită ca afecțiune autosomal dominantă, autosomal recesivă sau X-linkată. Poate fi dobândită în asociere cu alte boli (vezi sindromul Fanconi) sau poate fi secundară medicamentelor care inhibă activitatea anhidrazei carbonice cum este acetazolamida.

ATR tip 2 poate fi diferențiată de tipul 1 prin capacitatea de a acidifia urina în mod normal în timpul acidozei spontane sau indusă de clorura de amoniu. Corectarea acidozei cu bicarbonat va determina bicarbonaturie în tipul 2 de ATR, dar nu în ATR tip 1. Fracțiunea excretată de bicarbonat este mai mare de 15% din nivelul de bicarbonat seric normal sau în vecinătatea normalului. În ATR distală este mai mică de 10%. Este neobișnuit ca nivelurile de bicarbonat seric să scadă sub 15 mmol/l în ATR proximală. Deficitul urinar de anioni va fi pozitiv în timp ce excreția de amoniu este normală până la coordonarea zilnică a producției acide, dar nu este crescută ca în cauzele nerenale de acidoză.

Rx TRATAMENT

Copiii ar trebui tratați pentru prevenirea retardării creșterii. Alcalinele trebuie administrate în cantități mari, zilnice, 5-15 mmol/kg greutate corporală/zi din cauză că bicarbonatul este rapid excretat în urină. Un diuretic tiazidic poate fi utilizat împreună cu o dietă săracă în sare pentru reducerea cantității de bicarbonat necesară. Frecvent este necesară suplimentarea potasiului.

ATR TIP 4 În ATR tip 4, denumită și ATR hipernatriemică distală, secreția tubului distal pentru potasiu și ionii de hidrogen este anormală, rezultând acidoză hipercloremică cu hiperkalemie. ATR tip 4 este o efecțiune dobândită; la majoritatea pacienților este prezent un grad moderat de insuficiență renală. Pacienții cu ATR tip 4 pot fi diferențiați de pacienții cu tipul 1 deoarece ei au o urină acidă (pH < 5,5) în timpul perioadei de acidoză (vezi tabelul 278-2) și hiperkalemie. Ei diferă de pacienții din ATR tip 2 printr-o excreție fracționată a bicarbonatului mai mică de 10% și un necesar zilnic de bicarbonat între 1-3 mmol/kg/zi. Deoarece excreția de potasiu și hidrogen este anormală, asemenea pacienți sunt considerați a avea disfuncție generalizată de nefron distal datorată fie producției insuficiente de aldosteron, fie bolii renale intrinseci cauzând rezistență la aldosteron. Hiperkalemia rezultată reduce producția tubulară proximală de amoniac în plus față de secreția inadecvată de protoni, conducând la excreție necorespunzătoare de sarcini metabolice protonice zilnice. Acești pacienți au o urină acidă în ciuda reducerii secreției de protoni din cauză că este un amoniac necorespunzător pentru tamponarea protonilor din tubul distal. Dacă eliberarea sistemului tampon la nivelul nefronului distal este crescută, pH-ul urinar va crește în ciuda persistenței acidozei.

ATR tip 4 datorată sintezei inadecvate de aldosteron are multiple etiologii. Cea mai frecventă este hipoaldosteronismul hiporeninemic. Nivelurile plasmatice de renină și aldosteron sunt subnormale chiar și în cursul depleției volemice extracelulare și cele mai frecvente cauze sunt nefropatia diabetică și nefropatia tubulointerstițială. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, inhibitorii enzimei de conversie și heparina pot reduce sinteza de aldosteron și să determine ATR tip 4. ATR tip 4 indusă de medicamente este în mod obișnuit observată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Producția redusă de aldosteron se poate datora bolii adrenale apărută fie ca un defect izolat, fie ca o parte a afecțiunii suprarenale mai generalizată (capitolul 332).Nivelurile de renină în bolile suprarenalei sunt normale până la crescute.

Pacienții cu rezistență tubulară la aldosteron prezintă aceleași trăsături clinice ca și cele din hipoaldosteronismul hiporeninemic. Procesul tubulointerstițial afectează tubul distal determinând restricția excreției ionilor de potasiu și hidrogen în ciuda nivelurilor corespunzătoare de aldosteron. Uropatia obstructivă și siclemia sunt cele mai frecvente cauze dobândite ale rezistenței tubulare la aldosteron. Hipoaldosteronismul hiporeninemic poate fi evidențiat pe lângă rezistența tubulară la aldosteron, la mulți pacienți. Spironolactona, un inhibitor competitiv al receptorilor aldosteronici, produce o stare de rezistență la aldosteron. Amiloridul și triamterenul sunt diuretice ce blochează transportul de sodiu în nefronul distal, șuntând efectul aldosteronului asupra tubului distal.

TRATAMENT

Are ca scop menținerea potasiului seric redus, în timp ce acidoza va crește de obicei de îndată ce blocarea hiperkalemică a producției de amoniu este îndepărtată. Toți pacienții ar trebui să fie supuși unei diete săracă în potasiu. Orice medicament care inhibă producția de aldosteron sau blochează efectul aldosteronului ar trebui întrerupt. Suplimentarea mineralocorticoizilor cu fludrocortizon, 0,1-0,2 mg/zi, va ameliora hiperkalemia și acidoza; totuși, pacienții care au o rezistență tubulară parțială la mineralocorticoizi vor necesita doze mari. Administrarea mineralocorticoizilor nu este potrivită la pacienții cu hipertensiune sau istoric de insuficiență cardiacă. În asemenea situații, un tratament diuretic asociat cu aportul larg de sodiu poate promova de obicei excreția adecvată de potasiu. Rășinile schimbătoare de ioni vor reduce nivelurile de potasiu, dar obișnuit nu sunt tolerate destul de bine pentru a fi utilizate ca tratament pe termen lung.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMUL IDIOPATIC Această afecțiune rară moștenită se transmite fie ca trăsătură autosomal dominantă, fie recesivă. Se datorează unui defect în afinitatea crescută a receptorilor aldosteronici, rezultând hiperkalemie și acidoză metabolică neresponsivă la suplimentarea cu mineralocorticoizi. Boala este prezentă în timpul copilăriei și este de obicei complicată cu pierderea de sare și depleția volemică. Renina plasmatică și nivelurile de aldosteron sunt crescute. Tratamentul include suplimentarea sării, alcaline și restricție de potasiu.

BOLILE ASOCIATE VITAMINEI D

RAHITISMUL HIPOFOSFATEMIC X-LINKAT (vezi și capitolul 355) Această afecțiune, denumită și rahitismul rezistent la vitamina D, este o boală dominant X-linkată caracterizată prin hipofosfatemie cu pierdere renală de fosfat, rahitism și statură mică. Hipofosfatemia este prezentă curând după naștere; arcuirea rahitică a picioarelor se dezvoltă când copilul începe să meargă. Copiii au retardul creșterii care este limitat aproape în întregime la extremitățile inferioare. Dentiția este întârziată și anomaliile craniului sunt frecvente. La sexul feminin boala este în general mai puțin severă decât la sexul masculin. Aspectul la adulți se întinde de la durere osoasă infirmizantă la lipsa simptomelor active, dar în general sunt prezente unele semne fizice din boala apărută în copilărie, ca de exemplu statură mică sau picioare arcuite. Creșterea excesivă a osului la nivelul articulațiilor sau la nivelul locului de atașare a mușchiului poate reduce mobilitatea articulației sau poate produce „capturarea“ nervilor.

Hipofosfatemia secundară reducerii reabsorbției fosfatului renal este trăsătura caracteristică a acestei boli. Absorbția intestinală de potasiu este scăzută înrăutățind hipofosfatemia. Nivelurile de calciu seric sunt obișnuit normale, cu absorbție interstițială scăzută și excreție renală a calciului. Fosfataza alcalină și nivelurile de osteocalcină sunt crescute. Nivelurile de hormoni paratiroidieni sunt normale, cum ar trebui la un calciu seric normal. Nivelurile de $1,25(OH)_2D_3$ sunt de obicei normale, deși orientate în condiții de hipofosfatemie. Nivelurile de $1,25(OH)_2D_3$ ar trebui să fie crescute. Activitatea inadecvată a α1-hidroxilazei pare a juca un rol în boală. Analizele genetice au localizat gena în regiunea Xp22,1 de pe cromozomul X. O genă candidată a fost identificată și pare a fi în relație cu o familie de gene care codifică endopeptidaze.

TRATAMENT

Scopul terapiei este creșterea fosforului seric la normal sau în apropiere de normal, cu îmbunătățirea mineralizării osului. Fosfatul neutru administrat osos, 1-4 g/zi, în 4-6 doze, combinat cu calcitriol este o terapie eficientă care îmbunătățește rata creșterii, reduce durerea osoasă și conduce la evidente progrese radiologice ale bolii osoase. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați în timpul terapiei pentru că pot dezvolta nefrocalcinoză și insuficiență renală.

RAHITISMUL TIP I DEPENDENT DE VITAMINA D Este o afecțiune autosomal recesivă în care nivelurile de $1,25(OH)_2D_3$ sunt foarte scăzute, dar nivelul 25-hidroxivitaminei D este normal. Pare a fi un defect al activității 1α-hidroxilazei, conducând la sindromul clinic de deficit de vitamina D. De obicei simptomele apar înainte de 2 ani, incluzând rahitism și retardarea creșterii. Nivelurile de calciu și fosfat seric sunt scăzute, dar fosfatul alcalin este crescut. Sunt scăzute absorbția intestinală de calciu și excreția urinară de calciu. Hormonul paratiroidian este crescut ca răspuns la hipercalcemie, rezultând creșterea pierderii urinare de fosfat.

TRATAMENT

Calcitriolul (0,5-1 μg/zi) conduce la corecția rapidă a anomaliilor biochimice și la rezoluția bolii osoase. Suplimentarea calciului și fosforului nu este necesară de obicei.

RAHITISMUL TIP II DEPENDENT DE VITAMINA D (vezi și capitolul 355) Rezistența finală a organului la $1,25(OH)_2D_3$ constituie patogeneza acestei afecțiuni. Nivelurile serice de calciu și fosfat sunt scăzute, hiperparatiroidismul secundar este prezent și nivelurile de $1,25(OH)_2D_3$ sunt crescute. Transmiterea este de obicei autosomal recesivă, deși au fost evidențiate și cazuri sporadice. Cei mai mulți pacienți prezintă în copilărie rahitism, deși unii au o formă mai ușoară de boală, care nu este recunoscută până la perioada de adult. Alopecia este frecventă și tinde să fie asociată cu forma mai severă de boală în copilărie. Au fost găsite multiple defecte în interacțiunea receptorului $1,25(OH)_2D_3$, incluzând absența legării hormonului de receptor, scăderea afinității receptorului, localizarea deficientă a receptorului hormonal și anomalii ale domeniului de legare a ADN pe receptor. Dozele farmacologice de calcitriol (5-30 μg/zi) împreună cu suplimentarea

minerală vor îmbunătăţi afecţiunea biochimică şi boala osoasă, deşi unii pacienţi nu răspund la doze masive de calcitriol.

OSTEOMALACIA ONCOGENĂ În general, acest sindrom apare la adulţii cu tumori vasculare mezenchimale mari. Pacienţii prezintă durere osoasă şi slăbiciune musculară. Simptomele pot fi prezente cu ani înainte de punerea diagnosticului corect. Peste 90% din tumori sunt benigne şi cele mai multe sunt găsite la extremităţi sau în regiunea maxilofacială. Hipofosfatemia secundară pierderii renale de fosfat şi nivelurile scăzute de $1,25(OH)_2D_3$ sunt anomaliile biochimice majore. Nivelurile serice de calciu şi hormon paratiroidian sunt normale. Se pare că tumora produce un agent umoral care reduce reabsorbţia fosfatului în tubul proximal şi activitatea α hidroxilazei. Extirparea tumorii conduce la rapida rezoluţia a bolii.

NEFROLITIAZA RECESIVĂ X-LINKATĂ

Această afecţiune se prezintă ca nefrolitiază calcică, la băieţi şi progresează către nefrocalcinoză şi insuficienţă renală. Proteinuria cu greutate moleculară mică şi hipercalciuria sunt, de asemenea, trăsături proeminente ale bolii. Biopsia renală relevă atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi calcificări medulare. Gena a fost identificată pe braţul scurt al cromozomului X şi codifică un canal pentru clor dependent de voltaj. Boala Dent este codificată de aceeaşi genă şi are manifestări similare, cu excepţia creşterii incidenţei rahitismului.

HIPOURICEMIA IZOLATĂ (vezi şi capitolul 350)

Această afecţiune este în general moştenită ca trăsătură autosomal recesivă. Cel mai frecvent apare un deficit în reabsorbţia de urat în tubul proximal, deşi la unii pacienţi s-a demonstrat o hipersecreţie de urat. Acidul uric seric este obişnuit sub 120 µmol/l (2mg/dl) şi hiperuricozuria este frecventă, posibil datorită scăderii excreţiei intestinale de urat. Hipouricemia este de obicei o constatare întâmplătoare, în timp ce pacienţii sunt asimptomatici exceptând riscul crescut pentru nefrolitiază. Alte afecţiuni asociate cu hipouricemia includ sindromul Fanconi, boala Wilson, boala Hodgkin şi boala Hartnup. Nici un tratament nu este necesar, exceptând aportul crescut de lichide pentru prevenirea calculilor renali. Alcalinele şi allopurinolul pot fi utilizate pentru prevenirea calculilor dacă doar lichidele nu sunt suficiente. Hipercalciuria se asociază cu hipouricemia izolată la anumite familii.

AFECŢIUNI ALE TRANSPORTULUI SELECTIV DE AMINOACIZI

BOALA HARTNUP Această afecţiune este caracterizată prin reducerea absorbţiei intestinale şi reabsorbţiei renale de aminoacizi neutri. Defectul implică un transport de aminoacizi la nivelul marginii în perie a jejunului şi la nivelul tubului proximal. Absorbţia intestinală de aminoacizi liberi este redusă, totuşi aminoacizii neutri pot fi absorbiţi când sunt prezenţi în di- şi tripeptide. Degradarea triptofanului neabsorbit de către bacteriemia intestinală produce acizi indolici care sunt absorbiţi şi apoi excretaţi la niveluri înalte în urina acestor pacienţi. Afecţiunea este transmisă autosomal recesiv, afectând femei şi bărbaţi în mod egal. Screeningurile întinse ale noilor născuţi au estimat o incidenţă de 1 la 24.000 născuţi vii.

Majoritatea subiecţilor cu această afecţiune sunt asimptomatici. Aproximativ 10-20% prezintă simptome clinice similare cu cele observate în pelagră, incluzând un rash eritematos, solzos, fotosensibil, ataxie cerebrală intermitentă, delir şi diaree. Statura mică este notată la unii pacienţi. Se crede că simptomele se datorează deficitului în triptofan, un aminoacid esenţial, şi rezultatul unei secreţii inadecvate de nicotinamidă. Deşi transmiterea afecţiunii este de tip mendelian autosomal recesiv, dezvoltarea bolii simptomatice pare a fi multifactorială. Dieta, mediul înconjurător şi trăsăturile poligenice care controlează nivelurile de aminoacizi plasmatici contribuie la dezvoltarea simptomelor.

Pacienţii afectaţi din punct de vedere clinic pot fi diferenţiaţi de pacienţii cu pelagră prin antecedentele legate de dietă şi prezenţa aminoaciduriei. Diagnosticul se realizează prin găsirea în mod caracteristic a unei mari cantităţi de aminoacizi neutri în urină. Poate fi uşor de făcut diferenţa faţă de aminoaciduria generalizată prin excreţia normală de proline. Nu există alte defecte tubulare renale ca în sindromul Fanconi. Heterozigoţii au excreţie normală de aminoacizi urinari.

Rx TRATAMENT

Indivizii simptomatici ar trebui să primească nicotinamidă oral, 40-20 mg/zi, şi o dietă bogată în proteine pentru compensarea absorbţiei sărace de aminoacizi. Unii pacienţi care nu răspund la nicotinamidă pot avea o îmbunătăţire cu ester etilic de triptofan, care este liposolubil şi poate fi absorbit fără un sistem de transport activ.

SINDROMUL FANCONI Sindromul Fanconi este un defect generalizat de transport la nivelul tubului proximal implicând aminoacizi, glucoză, fosfat, acid uric, sodiu, potasiu, bicarbonat şi proteine. Sindromul Fanconi idiopatic poate fi moştenit autosomal dominant, autosomal recesiv sau X-linkat. Cazuri sporadice au fost, de asemenea, observate. O varietate de afecţiuni sistemice sunt asociate cu sindromul Fanconi, incluzând boala Wilson, galactozemia, tirozinemia, cistinoza, intoleranţa la fructoză şi sindromul oculocerebral Lowe. Sindromul poate fi dobândit în mielomul multiplu, amiloidoză şi toxicitate prin metale grele.

Pacienţii pot prezenta o etalare largă de anomalii de laborator incluzând acidoza tubulară renală proximală, glicozuria cu glicemie normală, hipofosfatemia, hipouricemia, hipokalemia, aminoaciduria generalizată şi proteinuria cu greutate moleculară mică. Unii pacienţi nu au anomalii în transportul la nivelul tubului proximal şi pot prezenta doar câteva trăsături de laborator. Rahitismul şi osteomalacia sunt constatări frecvente, secundare hipofosfatemiei; producţia de calcitriol poate fi, de asemenea, anormală. Acidoza metabolică contribuie, de asemenea, la boala osoasă. Poliuria, pierderea de sare şi hipokalemia pot fi foarte severe.

Rx TRATAMENT

Tratamentul include suplimentarea potasiului şi calcitriolului pentru vindecarea leziunilor osoase, alcalinele pentru acidoză şi aportul larg de sare şi apă. Alcalinele în forma sărurilor de potasiu pot fi în mod caracteristic utile la pacienţii cu ATR şi hipokalemie. Aminoaciduria, glicozuria, hipouricemia şi proteinuria cu greutate moleculară mică nu necesită tratament.

BIBLIOGRAFIE

BUCKALEW VM JR: Calcium nephrolithiasis and renal tubular acidosis, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FL Coe, MJ Favus (eds). New York, Raven Press, 1992, p 729

CANTANI A et al: Familial juvenile nephronophthisis: A review and differential diagnosis. Clin Pediatr 25:90, 1986

CLIVE DM: Bartter's syndrome: The unsolved puzzle. Am J Kidney Dis 25:813, 1995

ECONS MJ, DREZNER MK: Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FL Coe, MJ Favus (eds). New York, Raven Press, 1992, p 935

GABOW PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 329:332, 1993

GINALSKI JM et al: Does medullary sponge kidney cause nephrolithiasis. AJR 155:299, 1990

HALPERIN ML et al: Urine ammonium: The key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. Nephron 50:1, 1988
INTERNATIONAL POLYCYSTIC KIDNEY DISEASES CONSORTIUM: Polycystic kidney disease: The complete structure of the PKD1 gene and its protein. Cell 81:289, 1995
LLOYD SE et al: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature 379:445, 1996
MORRIS RC, IVES HE: Inherited disorders of the renal tubule, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1764
SCHILD L: A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the *Xenopus laevis* oocyte expression system. Proc Natl Acad Sci 92:5699, 1995
SCRIVER CR et al: The Hartnup phenotype: Mendelian transport disorder, multifactorial disease. Am J Hum Genet 40:401, 1987
SIRIS ES et al: Tumor-induced osteomalacia. Am J Med 82:307, 1987
VERGE CF et al: Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med 325:1843, 1991
WELLING LW, GRANTHAM JJ: Cystic and developmental diseases of the kidney, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1828
YOSHIDA H et al: Angiotensin II type 1 receptor gene abnormality in a patient with Bartter's syndrome. Kidney Int 46:1505, 1994

279

John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus

NEFROLITIAZA

TIPURI DE CALCULI

La baza majorității calculilor renali întâlniți la pacienții din emisfera vestică stau sărurile de calciu, acid uric, cistină și struvit ($MgNH_4PO_4$). Calculii cu oxalat de calciu și fosfat de calciu alcătuiesc împreună 75-85% din total (tabelul 279-1) și pot fi micști în unele cazuri. Fosfatul de calciu din compoziția pietrelor este de obicei hidroxiapatita [$Ca_5(PO_4)_3OH$] sau, mai rar, brushitul ($CaHPO_4 \cdot H_2O$).

Litiaza calcică este mai frecventă la bărbați; vârsta medie de apariție este deceniul al treilea. Aproximativ 60% din persoanele cu un singur calcul calcic vor prezenta în următorii 10 ani și alții, intervalele între formarea lor scurtându-se sau rămânând constante. Rata medie a apariției unei noi formațiuni litiazice la pacienții care au avut anterior o asemenea afecțiune este de 2-3 ani. Litiaza calcică este frecvent familială.

În urină, cristalele de oxalat de calciu monohidrat (whewellite) au de obicei formă ovală, biconcavă, asemănătoare cu hematiile, însă pot apărea și forme mai mari, cu aspect „de halteră". În lumină polarizată cristalele apar luminoase pe un fond întunecat, cu o intensitate dependentă de orientare, această proprietate fiind cunoscută drept birefringență. Cristalele de oxalat de calciu dihidrat (wheddellit) sunt bipiramidale și slab birefringente. Cristalele de apatită nu sunt birefringente și sunt amorfe deoarece sunt prea mici pentru a putea fi vizualizate prin microscopia optică. Brushitul produce cristale alungite, în formă de bară (înguste, lungi, rectangulare).

Litiaza urică (vezi tabelul 279-1) este radiotransparentă și este, de asemenea, mai frecventă la bărbați. Jumătate dintre pacienții cu litiază urică au gută, afecțiunea fiind de obicei familială, indiferent dacă guta este prezentă sau nu. În urină, cristalele de acid uric apar de culoare roșu-portocalie deoarece ele absorb un pigment – uricina. Acidul uric anhidru formează cristale mici care apar amorfe la microscopie. Ele nu pot fi diferențiate de cristalele de apatită decât prin birefringența lor. Acidul uric dihidrat are tendința de a forma cristale în formă de lacrimă, precum și cristale plate, pătrate; ambele sunt puternic birefringente. Nisipul format din acid uric apare ca o pulbere roșiatică, pietrele fiind uneori roșii sau portocalii.

Litiaza cistinică este puțin frecventă (vezi tabelul 279-1), calculii sunt de culoare galbenă și strălucitori; opacitatea radiologică se datorează conținutului de sulf. Cristalele urinare de cistină sunt plate și hexagonale.

Litiaza de struvit ($MgNH_4PO_4$) este frecventă (vezi tabelul 279-1) și potențial periculoasă. Apare de obicei la femei care necesită catetereze vezicale cronice din cauza infecțiilor de tract urinar cu bacterii producătoare de urează, de obicei *Proteus*. Calculii pot atinge dimensiuni mari, umplând pelvisul renal și calicele, având formă de „coarne de cerb"; sunt radiologic opaci și au densitate internă variabilă. În urină, cristalele de struvit au formă de prisme rectangulare asemănătoare capacelor de sicriu.

MANIFESTĂRILE LITIAZEI

Creșterea calculilor pe suprafața papilelor renale sau în interiorul sistemului colector nu produce obligatoriu simptome. Calculii asimptomatici pot fi descoperiți pe radiografiile efectuate în alte scopuri. Litiaza, alături de tumorile benigne și maligne, chisturile renale și tuberculoza genitourinară, face parte din principalele cauze ale hematuriei izolate. De cele mai multe ori calculii se mobilizează, intră pe traiectul ureterului sau ocluzionează joncțiunea ureteropelvică, producând durere și obstrucție.

MIGRAREA CALCULILOR Un calcul poate traversa ureterul fără a produce vreun simptom, însă pasajul calculilor determină de obicei durere și sângerare. Durerea începe gradat, întâi în flanc, însă crește în următoarele 20-60 minute, devenind atât de severă încât poate necesita administrarea narcoticelor. Durerea poate rămâne localizată în flanc sau iradiază în jos și anterior, la nivelul lombei ipsilaterale, testiculelor sau vulvei. Durerea care migrează inferior indică faptul că piatra a ajuns în treimea inferioară a ureterului, însă, dacă durerea nu se deplasează, poziția calculului nu poate fi stabilită. Un calcul aflat în porțiunea intravezicală a ureterului determină polakiurie și disurie, putând fi confundat cu o infecție de tract urinar. Hematuria este frecventă în timpul migrării calculului.

ALTE SINDROAME **Calculi în formă de coarne de cerb (Litiaza coraliformă)** Calculii de struvit, cistină și acid uric cresc de multe ori excesiv și nu pot migra. Ei umplu gradat pelvisul renal și se pot extinde până la nivelul infundibulului sau până la calice.

Nefrocalcinoza Calculii calcici se dezvoltă la nivelul papilelor renale. Majoritatea migrează și produc colici, însă ei pot rămâne pe loc determinând calcificări papilare multiple evidențiate radiografic, această entitate fiind numită nefrocalcinoză. Nefrocalcinoza papilară este frecventă în acidoza renală tubulară distală (ATR) și în alte tipuri de hipercalciurie severă. În rinichiul spongios medular (vezi capitolul 278) calcificarea se poate produce în ductele colectoare distale dilatate.

Capacitate de obstrucție O cantitate suficientă de acid uric sau cistină în urină poate obstrua ambele uretere prin precipitare. Cristalele de oxalat de calciu nu pot produce aceasta deoarece prin urină se elimină de obicei mai puțin de 100 mg oxalat pe zi, chiar și în stările cu hiperoxalurie severă, comparativ cu cele 1000 mg de acid uric secretate la pacienții cu hiperuricozurie și 400-800 mg de cistină excretate de pacienții cu cistinurie. Cristalele de fosfat de calciu pot determina un aspect lăptos al urinei, însă nu blochează tractul urinar.

INFECȚIA Deși infecția tractului urinar nu este o consecință directă a afecțiunii litiazice, ea poate apărea după o intervenție chirurgicală la nivelul tractului urinar, care se efectuează frecvent în cazul tratării bolii litiazice. Litiaza poate agrava infecția urinară și invers, ambele putând interfera cu tratamentul. Obstrucția calculoasă a unui rinichi infectat poate produce sepsis și distrugerea extinsă a țesutului renal deoarece transformă tractul urinar situat proximal de obstrucție într-o zonă închisă sau parțial închisă, în acest spațiu putându-se forma un abces. Calculii pot capta bacterii în matrice, conducând la infecția recurentă

de tract urinar. Pe de altă parte, infecția determinată de o bacterie ureazo-pozitivă poate genera calculi alcătuiți din struvit.

STAREA DE ACTIVITATE A BOLII LITIAZICE *Boala activă* semnifică formarea unor noi calculi sau dezvoltarea unor calculi preexistenți. Pentru a evidenția calculii nou-formați este necesară efectuarea unor radiografii secvențiale la nivelul regiunii renale.

PATOGENEZA LITIAZEI

Calculii urinari se formează de obicei din cauza distrugerii unei balanțe delicate. Rinichii trebuie să conserve apa, însă ei trebuie să și excrete substanțe slab solubile. Aceste necesități opuse trebuie echilibrate în timpul adaptării la dietă, climat și activitate. Această problemă este atenuată în parte de faptul că urina conține substanțe care inhibă cristalizarea sărurilor de calciu sau care fixează calciul în complexe solubile. Aceste mecanisme de protecție sunt aproape perfecte. Când urina devine suprasaturată cu substanțe insolubile deoarece rata de excreție este excesivă și/sau conservarea apei este maximă se formează cristale care pot crește și se pot agrega, generând un calcul.

SUPRASATURAREA Într-o soluție aflată la echilibru ce conține cristale de oxalat de calciu, produsul activităților chimice ale ionilor de calciu și oxalat se numește *solubilitate de echilibru*. Dacă se îndepărtează cristalele și se adaugă în soluție fie ioni de calciu, fie ioni de oxalat, echilibrul se modifică, însă soluția poate rămâne clară; nu se formează

Tabelul 279-1

Cauzele principale ale litiazei renale

Tipul calculilor și cauze	Procent din totalul calculilor*	Procentul reprezentat de cauze specifice*	Raportul bărbați/ femei	Etiologie	Diagnostic	Tratament
Litiaza calcică	75-85		2:1-3:1			
Hipercalciurie idiopatică		50-55	2:1	Ereditară (?)	Normocalcemie, hipercalciurie inexplicabilă†	Diuretice tiazidice
Hiperuricozurie		20	4:1	Dietă	Acid uric urinar > 750 mg/24h (femei), >800 mg/24h (bărbați)	Allopurinol sau dietă
Hiperparatiroidism primar		5	3:10	Neoplasme	Hipercalcemie inexplicabilă	Intervenție chirurgicală
Acidoză tubulară renală distală		Rară	1:1	Ereditară	Acidoză hipercloremică, pH urinar minim >5,5	Substituție alcalină
Hiperoxalurie intestinală		~ 1-2	1:1	Intervenții chirurgicale la nivelul intestinului	Oxalat urinar >50 mg/24h	Colestiramină sau încărcare orală cu calciu
Hiperoxalurie ereditară		Rară	1:1	Ereditară	Creșterea oxalatului urinar și a acidului glicolic sau 1-gliceric	Lichide și piridoxină
Hipocitraturia		15-60	2:1-5:1	Ereditară(?), Dietă	Citrat urinar <320 mg/24 h	Suplimentare de alcaline
Boala litiazică idiopatică		20	2:1	Necunoscută	Nici una dintre modificările de mai sus nu este prezentă	Administrare orală de fosfați, lichide
Litiaza urică	5-8					
Gută		~ 50	3:1 - 4:1	Ereditară	Diagnostic clinic	Administrare de alcaline pentru creșterea pH-ului urinar
I diopatică		~ 50	1:1	Ereditară (?)	Calculi de acid uric fără gută	Allopurinol dacă acidul uric urinar este >1000 mg/24h
Deshidratare		?	1:1	Intestinală, obișnuință	Istoric, pierdere intestinală de lichide	Substanțe alcaline, lichide, înlăturarea cauzei
Sindrom Lesch-Nyhan		Rar	Bărbați	Ereditar	Nivel scăzut de hipoxantinguaninfosforibozil-transferază	Allopurinol
Tumori maligne		Rar	1:1	Neoplazii	Diagnostic clinic	Allopurinol
Litiază cistinică	1		1:1	Ereditară	Tipul calculului; creșterea excreției de cistină	Cantități mari de lichide, substanțe alcaline, D-penicilamină dacă este necesar
Litiază cu struvit	10-15		2:10	Infecții	Tipul calculului	Agenți antimicrobieni și intervenție chirurgicală la nevoie

* Valorile exprimă procentual pacienții la care se formează un anumit tip de calcul de cauză determinată.
† Calciul urinar peste 300 mg/24h (bărbați), 250 mg/24h (femei) sau 4 mg/kg corp/24h indiferent de sex. Pentru diagnosticarea hipercalciuriei idiopatice trebuie excluse hipertiroidismul, sindromul Cushing, sarcoidoza, tumorile maligne, imobilizarea, intoxicația cu vitamina D, afecțiunile osoase rapid progresive și boala Paget, care toate determină hipercalciurie.

noi cristale. Această soluție este *suprasaturată metastabilă*. Dacă se adaugă în aceste condiții alte cristale de oxalat de calciu, dimensiunile acestora vor crește. În final, echilibrul solubil atinge o valoare critică la care începe să se dezvolte spontan o fază solidă. Această valoare se numește *limita superioară a metastabilității* (sau *produsul format*). Creșterea calculilor în tractul urinar necesită o urină cu un nivel superior celui necesar menținerii echilibrului solubilității. Persistența unui calcul presupune o valoare medie a activității de formare a cristalelor cel puțin egală cu cea a solubilității. Suprasaturația excesivă este comună în formarea calculilor.

Calciul, oxalatul și fosfatul formează multe complexe solubile, stabile atât între ele, cât și cu alte substanțe din urină cum ar fi citratul. Astfel, activitatea ionilor lor liberi este mai scăzută decât concentrația chimică și poate fi măsurată doar prin tehnici indirecte. Scăderea cantității de liganzi precum citratul poate crește activitatea ionică fără a modifica cantitatea totală de calciu din urină. Suprasaturația urinară poate fi accentuată prin deshidratare sau prin creșterea excreției calciului, oxalatului, fosfatului, cistinei sau acidului uric. De asemenea, este important și pH-ul urinei; fosfatul și acidul uric sunt acizi slabi care disociază cu ușurință la pH-ul urinar fiziologic. Urina alcalină conține mai mulți urați și fosfați disociați, favorizând depozitarea uratului hidrogenat de sodiu, brushitului și apatitei. La un pH urinar mai mic de 5,5 predomină cristalele de acid uric (pK 5,47), în timp ce cristalele de fosfat sunt rare. Pe de altă parte, solubilitatea oxalatului de calciu nu este influențată de modificările pH-ului urinar. Determinarea suprasaturației dintr-o probă de urină colectată timp de 24 de ore subestimează, probabil, riscul de precipitare. Deshidratarea tranzitorie, variația pH-ului urinar și creșterea marcată a excreției postprandiale pot produce valori ale saturației situate mult peste medie.

NUCLEAȚIA **Nucleația omogenă** În urina suprasaturată cu oxalat de calciu, acești doi ioni formează aglomerări. Majoritatea acestora, dacă au dimensiuni reduse, sunt în final dispersate deoarece forțele interne care le țin unite sunt prea slabe pentru a face față tendinței de mișcare dezordonată a ionilor. Aglomerările de peste 100 de ioni pot rămâne însă stabile deoarece forțele de atracție echilibrează pierderile de la suprafață. Dacă acestea rămân stabile, nucleii pot crește la un nivel de suprasaturație mai mic decât cel necesar pentru producerea lor. Se atinge un punct la care nucleii stabili devin îndeajuns de numeroși pentru a produce o fază solidă permanentă.

Nucleația heterogenă Dacă în urina suprasaturată apar nuclei preformați ai cristalelor cu structură similară oxalatului de calciu, ionii de calciu și de oxalat din soluție se vor fixa pe suprafața acestora ca și cum s-ar lega de cristalele proprii. Dezvoltarea organizată a unui cristal pe suprafața altuia se numește *creștere epitaxială*, iar însămânțarea unei soluții suprasaturate cu nuclei străini se numește *nucleație heterogenă*. Cristalele de urat hidrosodic, de acid uric și de hidroxiapatită pot servi drept nuclei heterogeni care permit formarea calculilor de oxalat de calciu, deși concentrația acestuia nu depășește limita de metastabilitate pentru nucleația omogenă.

INHIBITORII FORMĂRII CRISTALELOR Nucleii stabili trebuie să crească și să formeze agregate pentru a produce un calcul cu semnificație clinică. Urina conține inhibitori potenți ai ambelor procese pentru oxalatul și fosfatul de calciu, dar nu și pentru acidul uric, cistină și struvit. Pirofosfatul anorganic este un inhibitor potent, care pare a influența mai mult cristalele de fosfat de calciu decât pe cele de oxalat de calciu. Alte componente urinare, care par a fi glicoproteine, inhibă dezvoltarea cristalelor de oxalat de calciu. Încetinirea dezvoltării cristalelor crește limita superioară aparentă a metastabilității, deoarece transformarea aglomerărilor de ioni în nuclei stabili este oprită. Consecutiv prezenței acestor inhibitori, este încetinită creșterea cristalelor în urină față de cea în soluții saline simple și limita superioară a metastabilității este crescută. Citratul urinar poate inhiba și dezvoltarea cristalelor sau nucleația, deși cea mai importantă activitate inhibitorie a citratului se datorează scăderii suprasaturației urinare prin intermediul formării complexelor de calciu.

EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU NEFROLITIAZĂ

Majoritatea pacienților cu nefrolitiază prezintă tulburări metabolice tratabile care determină apariția calculilor și care pot fi evidențiate prin analiza biochimică a serului și urinei. O bună evaluare ambulatorie se realizează prin recoltarea a două sau trei probe de urină pe 24 h, fiecare cu câte o probă corespunzătoare de sânge; trebuie efectuată determinarea serică și urinară a calciului, acidului uric, creatininei și a electroliților serici, a pH-ului și a volumului urinar, dozarea oxalatului și citratului urinar. Deoarece riscul formării calculilor variază cu dieta, activitatea și mediul, cel puțin o probă de urină ar trebui efectuată în weekend, când pacientul este acasă, și alta într-o zi de lucru. Când este posibil, se va stabili compoziția calculilor renali deoarece tratamentul depinde de tipul de calcul (vezi tabelul 279-1). Indiferent de modificarea detectată, pacientul trebuie sfătuit să evite deshidratarea și să bea suficientă apă, astfel încât să elimine cel puțin 2 l de urină în fiecare zi. Deoarece tratamentul este de durată, utilizarea medicației trebuie să fie justificată de activitatea și severitatea bolii litiazice și de importanța prevenirii apariției unor noi calculi.

Rx TRATAMENT

Tratarea calculilor deja prezenți în rinichi sau în tractul urinar necesită o abordare combinată, medicamentoasă și chirurgicală. Tratamentul specific depinde de localizarea calculilor, de importanța obstrucției, de funcționarea rinichilor afectați sau neafectați, de prezența sau absența infecțiilor de tract urinar, de mobilitatea calculilor și de riscurile intervenției chirurgicale și anesteziei, în funcție de starea clinică a pacientului. În general, obstrucția severă, infecția, durerea refractară și sângerarea serioasă sunt indicații pentru extirparea calculului.

În trecut, calculii erau extirpați chirurgical sau prin introducerea unei sonde cu coșuleț flexibilă retrograd în ureter, în timpul cistoscopiei. Acum există trei alternative. *Litotriția extracorporeală* produce fragmentarea in situ a calculilor din rinichi, din pelvisul renal sau din ureterul proximal prin expunerea lor la unde de șoc. Rinichiul afectat este poziționat în punctul focal al reflectoarelor parabolice și se generează unde de șoc cu intensitate crescută. Undele sunt transmise la pacient utilizând ca mediu de conducere apa fie plasând pacientul într-un bazin cu apă, fie plasând perne cu apă între pacient și generator. Undele sunt focalizate, astfel încât fragmentează calculii. După mai multe descărcări, majoritatea calculilor sunt transformați în pulbere care poate străbate ureterul până la nivelul vezicii urinare. *Litotriția ultrasonică percutană* necesită introducerea unui instrument asemănător unui cistoscop rigid în pelvisul renal printr-o mică incizie la nivelul flancului. Calculii pot fi distruși de către un mic transductor ultrasonic, iar fragmentele pot fi extirpate direct. Cea din urmă metodă este *litotriția laser prin intermediul unui uretroscop*, utilizată pentru îndepărtarea calculilor ureterali. Aceste variante de litotriție au înlocuit în mare parte pielolitotomia și ureterolitotomia.

LITIAZA CALCICĂ **Hipercalciuria idiopatică** (vezi și capitolul 354) Această afecțiune pare a fi ereditară și diagnosticarea ei este simplă (vezi tabelul 279-1). La unii pacienți, creșterea absorbției intestinale a calciului determină hipercalcemie tranzitorie postprandială care inhibă secreția

hormonului paratiroidian. Tubii renali sunt lipsiți de stimulii necesari pentru reabsorbția calciului în situațiile în care cantitatea de calciu filtrată este crescută. La alți pacienți pare a exista un defect la nivelul reabsorbției calciului în tubii renali, hiperparatiroidismul secundar fiind consecutiv pierderilor urinare de calciu. Sinteza renală a 1,25-dihidroxivitaminei D este crescută, mărind absorbția intestinală a calciului. În trecut, separarea formelor „absorbtivă“ și „renală“ de hipercalciurie era folosită pentru alegerea tratamentului. Totuși, acestea pot să nu fie entități distincte, ci doar extreme ale unui comportament. Hiperactivitatea vitaminei D fie prin nivele crescute de vitamină D, fie prin exces de receptori ai vitaminei D este o explicație probabilă pentru hipercalciurie la mulți dintre acești pacienți. Hipercalciuria contribuie la formarea calculilor prin creșterea saturației urinare, care nu afectează oxalatul și fosfatul de calciu.

TRATAMENT

Diureticele tiazidice scad nivelul urinar de calciu în hipercalciuria idiopatică și sunt eficiente în prevenirea formării calculilor. Două studii randomizate pe o perioadă de trei ani au o scădere de 50% în formarea calculilor în grupul tratat cu tiazide comparativ cu cel tratat cu placebo. Pentru a se produce efectul medicamentelor, este necesară o ușoară contracție a volumului lichidelor extracelulare, utilizarea unor cantități crescute de NaCl reducând efectul lor terapeutic. Hipokalemia indusă de tiazide trebuie tratată agresiv deoarece va reduce citratul urinar, crescând nivelurile urinare ale ionilor de calciu.

Hiperuricozuria Aproximativ 20% dintre pacienții cu calculi de oxalat de calciu sunt hiperuricozurici, în primul rând din cauza unui aport excesiv de purine provenite din produși de carne, pește și pui. Mecanismul formării calculilor este probabil nucleația heterogenă a oxalatului de calciu cu cristale de urat hidrogen-sodic sau de acid uric. O dietă cu o cantitate scăzută de purine este indicată, însă este dificil de respectat de către mulți pacienți. Alternativa este administrarea allopurinolului, de obicei 100 mg pe zi.

Hiperparatiroidismul primar (vezi și capitolul 354) Diagnosticul acestei afecțiuni se stabilește prin dovedirea faptului că hipercalcemia care nu poate fi altfel explicată este asociată cu creșteri serice inadecvate ale hormonului paratiroidian. Hipercalciuria prezentă mărește de obicei suprasaturația urinară a fosfatului și/sau oxalatului de calciu (vezi tabelul 279-1). Diagnosticarea promptă este importantă deoarece paratiroidectomia trebuie efectuată înaintea apariției afectării renale și osoase.

Acidoza tubulară renală distală (vezi și capitolul 278) Tulburarea în această afecțiune pare a fi situată la nivelul nefronului distal care nu poate stabili un gradient normal al pH-ului între sânge și urină, determinând producerea unei acidoze hipercloremice. Diagnosticul este sugerat printr-un pH urinar minim mai mare de 5,5 în prezența acidozei sistemice. Dacă există dubii din cauză că anomaliile metabolice sunt ușoare, un test de provocare orală cu 1,9 mmol/kg de NH_4Cl nu va scădea pH-ul urinar sub 5,5 la pacienții cu ATR. Hipercalciuria, existența unei urini alcaline și nivelul scăzut de citrat urinar determină suprasaturarea cu acumulare de fosfat de calciu. Se formează calculi de fosfat calcic, nefrocalcinoza este comună și poate apărea osteomalacie sau rahitism. Afectarea rinichiului este frecventă, rata de filtrare glomerulară diminuând progresiv. Tratamentul cu substanțe alcaline împiedică apariția hipercalciuriei și limitează apariția unor noi calculi. Doza uzuală de bicarbonat de sodiu este de 0,5-2 mmoli/kg corp/zi, divizată în 4-6 prize. O alternativă este suplimentarea cu citrat de potasiu administrat în aceleași doze pe zi, dar necesitând administrarea de doar trei sau patru ori pe zi. În acidoza tubulară renală (ATR) incompletă, acidoza sistemică este absentă, însă pH-ul urinar nu poate fi diminuat sub 5,5 după o încărcare cu acid exogen, de exemplu cu clorură de amoniu. ATR incompletă poate apărea la unii pacienți la care se formează calculi de oxalat de calciu din cauza hipercalciuriei idiopatice; importanța ATR în producerea calculilor în această situație nu este clară, tratamentul cu tiazide fiind o alternativă rezonabilă. La unii pacienți cu ATR incompletă se formează calculi de fosfat de calciu din cauza diminuării citratului urinar și a existenței unei urini alcaline, tratamentul cel mai bun fiind substanțele alcaline, ca și în ATR completă.

Hiperoxaluria Absorbția crescută a oxalatului din dietă și producerea oxaluriei (așa-numita oxalurie intestinală) este una dintre consecințele malabsorbției lipidelor (capitolul 285). Aceasta poate avea multiple cauze cum sunt sindroamele de dismicrobism intestinal, afecțiunile cronice ale pancreasului și tractului biliar, bypass-ul jejunoileal folosit în tratamentul obezității sau rezecția ileonului în afecțiunile inflamatorii ale intestinului. În malabsorbția lipidelor, calciul din lumenul intestinal este legat de acizii grași în locul oxalatului, care rămâne liber și poate fi absorbit în colon. Prezența acizilor grași neabsorbiți și a sărurilor biliare la nivelul colonului poate afecta mucoasa acestuia crescând absorbția de oxalat. Excesul de oxalat din dietă la pacienții cu funcție normală intestinală este o cauză frecventă a creșterii ușoare de oxalat urinar, dar rareori la nivelul oxalatului urinar observat la pacienții cu hiperoxalurie enterală. Starea de hiperoxalurie ereditară este o cauză rară de hiperoxalurie severă; pacienții prezintă de obicei calculi de oxalat de calciu recurenți în timpul copilăriei. Hiperoxaluria ereditară tip I este transmisă autosomal recesiv și se datorează deficitului de enzimă peroxizomală alanin-glioxilat aminotranferaza. Tipul II se datorează deficitului de D-gliceric dehirogenază. Intoxicația cu etilenglicol și metoxifluran poate, de asemenea, cauza producție crescută de oxalat și hiperoxalurie. Indiferent de cauză, hiperoxaluria poate produce nefropatie tubulointerstițială (capitolul 276) și contribuie la formarea calculilor.

TRATAMENT

Administrarea unei rășini care fixează oxalatul – colestiramina în doze de 8-16 g/zi –, corecția malabsorbției lipidelor și o dietă hipolipidică sunt eficiente în oxaluria determinată de creșterea absorbției intestinale. O formă alternativă de tratament este administrarea de lactat de calciu, 8-14 g/zi, acesta precipitând oxalatul în lumenul intestinal. Tratamentul pentru hiperoxaluria ereditară include un aport crescut de lichide, fosfat neutru și piridoxină (25-200 mg/zi). Suplimentarea cu citrat poate avea, de asemenea, unele beneficii. Chiar și cu terapie agresivă, insuficiența renală ireversibilă, secundară formării calculilor recurenți apare frecvent. Transplantul segmentar de ficat pentru corectarea deficitului enzimatic combinat cu transplantul de rinichi a avut succes, fiind utilizat la pacienții cu hiperoxalurie ereditară.

Hipocitraturia Citratul urinar previne formarea calculilor de calciu prin crearea unui complex solubil cu calciu, reducând în mod eficient calciul urinar liber. Hipocitraturia este găsită în 15-60% din cazurile cu formare de calculi fie ca o afecțiune unică, fie în combinație cu alte anomalii metabolice. Poate fi secundară afecțiunilor sistemice cum sunt ATR, boala diareică cronică, hipokalemia sau poate fi o afecțiune primară, caz în care este denumită hipocitraturia idiopatică.

TRATAMENT

Tratamentul constă în administrarea alcalinelor care cresc excreția de citrat urinar; sunt utilizate în general săruri de bicarbonat sau citrat. Sărurile de potasiu sunt preferate, deoarece încărcarea cu sodiu crește excreția urinară de calciu, reducând eficacitatea tratamentului. Un studiu recent, randomizat, sub control placebo a demonstrat eficacitatea citratului de potasiu în hipocitraturia idiopatică.

Litiaza calcică idiopatică La unii dintre pacienți nu se evidențiază nici o cauză generatoare a calculilor (vezi tabelul 279-1). Cel mai bun tratament pare a fi un aport crescut de lichide, astfel încât densitatea specifică a urinei să fie de maxim 1.005 atât ziua, cât și noaptea. Administrarea orală de fosfat sub formă de 2 g fosfor zilnic scade calciul urinar și crește pirofosfatul din urină, reducând astfel rata de recurență. Ortofosfatul determină greață moderată și diaree la început, însă, prin continuarea administrării, toleranța se poate îmbunătăți. Poate fi de ajutor și tratamentul cu tiazide, menit a reduce excreția de calciu, și cel cu allopurinol, în scopul diminuării producției de acid uric.

LITIAZA URICĂ Calculii cu acid uric se formează când urina devine suprasaturată cu acid uric nedisociat, acid uric care este protonat în poziția N-9. În gută, litiază urică idiopatică și deshidratare, pH-ul mediu este de obicei sub 5,4 și frecvent sub 5,0. De aceea, predomină acidul uric nedisociat solubil în urină doar la concentrații de 100 mg/l. Concentrațiile mai mari reprezintă o suprasaturare care determină producerea de cristale sau calculi. Când este prezentă și hiperuricozuria, aceasta crește suprasaturația, însă urina cu pH scăzut poate fi suprasaturată cu acid uric nedisociat chiar și atunci când rata zilnică de excreție este normală. Sindroamele mieloproliferative, chimioterapia din tumorile maligne și sindromul Lesch-Nyhan determină o producție crescută de acid uric și hiperuricozurie consecutivă, astfel încât nisipul și calculii urici se formează chiar și la un pH normal al urinei. Umplerea tubilor renali colectori cu cristale de acid uric poate duce la insuficiență renală acută.

Rx TRATAMENT

Cele două obiective terapeutice sunt creșterea pH-ului urinar și diminuarea excreției urinare de acid uric sub un gram pe zi. Substanțele alcaline, 1-3 mmoli/kg corp/zi, trebuie administrate în 3-4 doze divizate la intervale egale de timp, dintre care o doză trebuie administrată la culcare. Forma de substanță alcalină poate fi importantă. Citratul de potasiu poate reduce riscul cristalizării sărurilor de calciu la creșterea pH-ului urinar, în timp ce citratul de sodiu sau bicarbonatul de sodiu pot crește acest risc. Dacă pH-ul urinei nocturne este mai mic de 5,5, seara poate fi crescută doza de bicarbonat sau se adaugă 250 mg acetazolamidă la culcare. O dietă săracă în purine ar trebui instituită la pacienții cu calculi de acid uric cu hiperuricozurie. La pacienții care continuă să formeze calculi de acid uric în ciuda tratamentului cu lichide, alcaline și dietă săracă în proteine, ar trebui adăugat allopurinol. Dacă hipercalciuria este, de asemenea, prezentă, ar trebui să fie tratată în mod specific deoarece alcalinele singure pot conduce la formarea calculilor de fosfat de calciu.

CISTINURIA ȘI LITIAZA CISTINICĂ (vezi și capitolul 349) În această afecțiune există o modificare a transportului tubular proximal și jejunal al aminoacizilor dibazici: cistină, lisină, arginină și ornitină, pierzându-se cantități crescute prin urină. Manifestările clinice sunt determinate doar de cistină, care este insolubilă și formează calculi.

Patogeneză Cistinuria apare probabil din cauza unei tulburări a transportului aminoacizilor la nivelul marginii în perie a tubilor renali și a celulelor epiteliale intestinale. Cistina, lisina, arginina și ornitina par a avea aceeași cale de transport renal deoarece administrarea de lisină scade reabsorbția tubulară a celorlalte trei. Cistina este totuși transportată și printr-un mecanism separat deoarece cistinuria și aminoaciduria dibazică pot să apară independent. Defectele la nivelul intestinului nu sunt similare la toți pacienții care sunt homozigoți pentru cistinurie, iar nivelul aminoaciduriei la indivizii care sunt purtători heterozigoți ai defectului diferă de la o familie la alta. Au fost descrise trei tipuri de transmitere (vezi capitolul 349).

Diagnostic Calculii de cistină se formează doar la pacienții cu cistinurie, însă 10% dintre calculii acestora nu conțin cistină, de aceea orice calcul apărut la acești pacienți trebuie investigat. Sedimentul urinar obținut din prima urină de dimineață evidențiază cristale tipice de cistină, de formă plată, hexagonale. Cistinuria poate fi evidențiată și prin testul urinar cu nitroprusiat sodic. Testul este pozitiv la 75-125 mg cistină/gram de creatinină, o concentrație mai mică decât cea din urina pacienților cu cistinurie, dar mai mare decât cea din urina normală. Deoarece testul este sensibil, el este pozitiv la mulți heterozigoți asimptomatici cu cistinurie. Un test pozitiv la nitroprusiat sau evidențierea cristalelor de cistină în sedimentul urinar trebuie evaluate prin determinarea zilnică a excreției de cistină. Adulții normali excretă 40-60 mg cistină/gram de creatinină, heterozigoții excretă de obicei mai puțin de 300 mg/gram, iar homozigoții, aproape întotdeauna peste 250 mg/gram.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă într-un aport crescut de lichide, chiar și în timpul nopții. Volumul zilnic de urină trebuie să depășească 3 litri. Creșterea pH-ului urinar prin alcalinizare este folositoare, rezultând un pH urinar de peste 7,5. O dietă săracă în sare (100 mmol/zi) poate reduce excreția de cistină cu peste 40%. Deoarece efectele adverse sunt frecvente, penicilamina și tioprina, care formează un complex disulfuric solubil cisteino-medicament, trebuie utilizate doar atunci când creșterea aportului de lichide, reducerea sării și tratamentul cu substanțe alcaline sunt ineficiente. Captoprilul, care are un grup sulfhidril liber ce leagă cisteina, a fost utilizat la un număr limitat de pacienți cu unele succese. Dietele cu reducerea metioninei nu s-au dovedit practice în clinică, dar pacienții ar trebui să evite abuzul de proteine.

LITIAZA CU STRUVIT Acești calculi sunt rezultatul unor infecții urinare bacteriene, de obicei cu *Proteus* care posedă urează, o enzimă care degradează ureea în NH_3 și CO_2. NH_3 este hidrolizat la NH_4^+ și crește pH-ul, de obicei la 8-9. CO_2 se transformă în H_2CO_3 și apoi disociază în CO_3^{2-} care precipită cu calciul sub formă de $CaCO_3$. NH_4^+ precipită PO_4^{3-} și Mg^{2+} formând $MgNH_4PO_4$ (struvit). Rezultatul este un calcul de carbonat de calciu amestecat cu struvit. Struvitul nu se formează în urină în absența infecției deoarece concentrația NH_4^+ este scăzută în urina care este alcalină ca răspuns la stimuli fiziologici. Infecția cronică cu *Proteus* poate apărea din cauza alterării drenajului urinar, cateterizării ureterale sau intervențiilor chirurgicale și în special din cauza tratamentului cronic cu antibiotice care poate predomina specia *Proteus* în tractul urinar.

Rx TRATAMENT

Completa îndepărtare a calculilor cu sterilizarea în continuare a tractului urinar este tratamentul de elecție la pacienții care pot tolera procedurile. Când obstrucția e prezentă, chirurgia deschisă este un succes în îndepărtarea calculilor și îmbunătățirea funcției renale; totuși, există o recurență a calculilor la 25% din pacienți. Irigarea pelvisului renal și caliceal cu hemiacidrin, o soluție care dizolvă struvitul, poate reduce recurența după intervenția chirurgicală. Procedee mai noi, cum sunt litotriția și nefrolitotomia percutană singure sau în combinație, au înlocuit în mod extins chirurgia deschisă. După aceste proceduri, rata cazurilor fără calculi a fost de 50-90%. Tratamentul antibiotic este rezervat pentru tratarea infecțiilor acute și pentru menținerea unei urini sterile după intervenția chirurgicală în speranța prevenirii recurenței sau diminuării dezvoltării calculilor. Culturile urinare și cele din fragmentele de calculi extirpate chirurgical constituie un ghid în alegerea antibioticului. Mandelatul de metenamină,

care scade pH-ul urinar și eliberează formaldehidă, poate fi utilizat pentru supresia cronică a infecției când calculul este prezent. Pentru pacienții care nu sunt candidați la îndepărtarea chirurgicală a calculilor, acidul acetohidroxamic, un inhibitor de urează, poate fi utilizat. Deși eficient în tratamentul calculilor, acidul acetohidroxamic are multe efecte secundare cum sunt cefaleea, tremorul și tromboflebitele, care-i limitează utilizarea. Scăderea pH-ului urinar prin administrarea cronică de NH_4Cl poate întârzia creșterea calculilor, dar, de asemenea, poate crește nivelul calciului urinar și stimula formarea calculilor de oxalat de calciu.

BIBLIOGRAFIE

BATAILLE P et al: Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. Kidney Int 39:1193, 1991.

BARCELO P et al: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol 150:1761, 1993

COE FL et al: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 327:1141, 1992

CONSENSUS CONFERENCE: Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 260:977, 1988

GLEESON MJ, GRIFFITH DP: Struvite calculi. Br J Urol 71:503, 1993

LEMANN J JR: Pathogenesis or idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FL Coe, MJ Favus (eds). New York, Raven Press, 1992, p 685

LINGEMAN JE: Mechanisms of stone disruption and dissolution, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FL Coe, MJ Favus (eds). New York, Raven Press, 1992, p 625

NEWMAN DM et al: Long-term follow-up of 1,900 ESWL treatments, in *Shock Wave Lithotripsy*, JE Lingeman, DM Newman (eds). New York, Plenum, 1988

RESNICK MI, PAK CYC: *Urolithiasis*. Philadelphia, Saunders, 1991

280 OBSTRUCȚIA TRACTULUI URINAR

Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

Împiedicarea fluxului urinar asociată cu stază și creșterea presiunii la nivelul tractului urinar alterează funcțiile aparatului renal, fiind o cauză frecventă de insuficiență renală acută și cronică. Dacă obstrucția se ameliorează rapid, funcția renală se restabilește de obicei complet. Obstrucția cronică poate produce o pierdere permanentă de masă renală (atrofie renală), scăderea capacității de excreție și creșterea susceptibilității la infecție locală și la formare de calculi. De aceea, diagnosticarea rapidă și tratamentul prompt sunt esențiale pentru minimizarea efectelor, altfel devastatoare, ale obstrucției asupra structurii și funcției rinichiului.

ETIOLOGIE Obstrucțiile tractului urinar pot fi determinate de un *blocaj mecanic intrinsec* sau *extrinsec*, ca și de *defecte funcționale* neasociate cu o ocluzie constantă a sistemului urinar de drenaj. Obstrucția mecanică se poate produce la orice nivel al tractului urinar, de la calicele renale la meatul uretral extern. Zonele în care se produce obstrucția sunt frecvent cele în care există o îngustare fiziologică, de exemplu joncțiunile uretero-pelvică și uretero-vezicală, colul vezicii urinare și meatul uretral. Când obstrucția este situată deasupra vezicii urinare, se produce dilatarea ureterală unilaterală (*hidroureter*) și a sistemului pielo-caliceal (*hidronefroza*); leziunile situate la nivelul sau mai jos de vezica urinară determină patologie bilaterală.

Formele comune de obstrucție sunt enumerate în tabelul 280-1. În copilărie predomină *malformațiile congenitale*, cuprinzând îngustarea marcată la nivelul joncțiunii uretero-pelvice, localizarea anormală a ureterului (retrocavă) și valvele uretrale posterioare. Ultimul defect este cea mai frecventă cauză de hidronefroză bilaterală la băieți. Copiii pot avea, de asemenea, disfuncții vezicale secundare stricturii uretrale, stenozei meatului uretral sau obstrucției colului vezicii. La adulți, obstrucțiile tractului urinar se datorează în special *defectelor dobândite*, prodominând tumorile pelvine, calculii și stricturile uretrale. Ligaturarea ureterelor sau leziunile ureterale survenite în timpul intervențiilor chirurgicale la nivelul pelvisului sau colonului pot produce hidronefroză care, dacă este unilaterală, poate rămâne relativ silențioasă și nu este detectată. *Schistosoma haematobium* și tuberculoza genito-urinară sunt cauze infecțioase ale obstrucției ureterale. Uropatia obstructivă poate fi determinată și de neoplasme extrinseci (cancerul de col uterin sau de colon, limfomul retroperitoneal) sau de afecțiuni inflamatorii. Una dintre acestea este fibroza retroperitoneală, un proces de etiologie necunoscută întâlnit cel mai frecvent la bărbați de vârsă medie, care uneori produce obstrucție ureterală bilaterală. Fibroza retroperitoneală trebuie diferențiată de alte cauze retroperitoneale ale obstrucției ureterale, în special de limfoame și neoplasme pelvine.

Alterarea funcțională a fluxului urinar este determinată de obicei prin afecțiuni care interesează atât ureterul, cât și vezica urinară. Leziunile funcționale comune includ vezica neurologică, frecvent asociată cu ureter adinamic și reflux vezico-ureteral. Refluxul urinei din vezica urinară în uretere este mai frecvent la copii decât la adulți și poate determina hidroureter sau hidronefroză bilaterală severe. Inserția anormală a ureterului în vezica urinară este cea mai frecventă cauză de reflux vezico-ureteral la copii. În absența infecției de tract urinar sau a obstrucției colului vezical, refluxul nu determină de obicei alterarea parenchimului renal și se rezolvă deseori

Tabelul 280-1

Cauze mecanice frecvente ale obstrucției de tract urinar

Ureter	Vezică	Uretră
CONGENITALE		
Îngustarea sau obstrucția joncțiunii ureteropelvice Îngustarea sau obstrucția joncțiunii ureterovezicale Ureterocel Ureter retrocav	Obstrucția colului vezical Ureterocel	Valve uretrale posterioare Valve uretrale anterioare Stricturi Stenoză de meat Fimoză
AFECȚIUNI INTRINSECI DOBÂNDITE		
Calculi Inflamații Traumatisme Exfoliere papilară Tumori Cheaguri de sânge Cristale de acid uric	Hiperplazie prostatică benignă Cancer de prostată Cancer de vezică urinară Calculi Neuropatie diabetică Afecțiuni medulare Medicamente anticolinergice și antagoniști a adrenergici	Stricturi Tumori Calculi Traumatisme Fimoză
AFECȚIUNI EXTRINSECI DOBÂNDITE		
Sarcină Fibroză retroperitoneală Anevrism de aortă Leiomiomatoza uterină Cancer uterin, prostatic, de vezică urinară, colon și rect Limfom, boală pelvină inflamatorie Ligatură chirurgicală accidentală	Cancer cervical sau colonic Traumatisme	Traumatisme

spontan, odată cu creșterea copilului. Dacă refluxul este sever și este improbabilă ameliorarea sa spontană, dacă funcția renală se deteriorează sau dacă infecțiile de tract urinar reapar în ciuda unui tratament antimicrobian cronic, se indică reinserția chirurgicală a ureterului în vezica urinară. În sarcină se produce frecvent hidronefroză, de obicei mai marcată în dreapta, atât din cauza compresiei ureterale de către uterul mărit, cât și din cauza efectelor progesteronului.

MANIFESTĂRI CLINICE Fiziopatologia și manifestările clinice ale obstrucției tractului urinar sunt rezumate în tabelul 280-2. *Durerea* este simptomul care determină cel mai frecvent prezentarea la medic. Durerea din obstrucțiile tractului urinar se datorează distensiei sistemului colector sau capsulei renale. Severitatea durerii este influențată mai mult de rata cu care se dezvoltă distensia decât de gradul acesteia. Obstrucția supravezicală acută, cum este cea produsă prin inclavarea unui calcul în ureter (capitolul 279), se asociază cu durere severă, chinuitoare, denumită de obicei *colică renală*. Durerea este relativ constantă și continuă, cu mici fluctuații în intensitate și iradiază deseori la nivelul abdomenului inferior, în testicule sau labii. Cauzele mai insidioase de obstrucție, cum ar fi îngustarea cronică a joncțiunii ureteropelvice, pot produce o durere de intensitate mică; durerea poate chiar lipsi când există o distrucție totală a rinichiului afectat. Durerea în flancuri care survine doar în momentul micțiunii este patognomonică pentru refluxul vezico-ureteral.

Azotemia apare în obstrucțiile tractului urinar când funcția excretorie dispare în întregime. Aceasta se poate produce în obstrucțiile colului vezicii urinare, în obstrucția renală sau ureterală bilaterală sau în afecțiunile unilaterale la un pacient cu un singur rinichi funcțional. Obstrucția bilaterală completă trebuie suspectată atunci când insuficiența renală acută este asociată cu anurie. Orice pacient cu o insuficiență renală inexplicabilă sau cu un istoric de nefrolitiază, hematurie, diabet zaharat, mărire de prostată, intervenții chirurgicale la nivelul pelvisului, traumatisme sau tumori trebuie evaluat pentru depistarea obstrucției de tract urinar.

Tabelul 280-2

Fiziopatologia obstrucției ureterale bilaterale

Efecte hemodinamice	Efecte la nivelul tubilor renali	Manifestări clinice
ACUTĂ		
↑ Fluxului sanguin renal ↓ RFG ↓ Fluxului sanguin medular ↑ Prostaglandinelor vasodilatatoare	↑ Presiunii în ureter și tubii renali ↑ Reabsorbției Na^+, ureei, apei	Durere (distensie capsulară) Azotemie Oligurie
CRONICĂ		
↓ Fluxului sanguin renal ↓ RFG ↑ Prostaglandinelor vasoconstrictoare ↑ Producției de renină-angiotensină	↓ Osmolarității medulare ↓ Capacității de concentrare Alterare structurală; atrofie parenchimatoasă ↓ Transportului de Na^+, K^+, H^+	Azotemie Hipertensiune arterială Poliurie neinfluențată de ADH Natriureză Acidoză hiperkalemică, hipercloremică
ÎNLĂTURAREA OBSTRUCȚIEI		
↑ Lentă a RFG (variabilă)	↓ Presiunii din tubii renali ↑ Încărcării nefronice cu solviți (uree, NaCl) Prezența factorilor natriuretici	Diureză postobstructivă Posibilitate de depleție lichidiană și dezechilibrare electrolitică datorită pierderii de Na^+, K^+, PO_4^{2-}, Mg^{2+} și apă

În situațiile acute, obstrucția bilaterală poate determina retenție de sodiu și apă care pot mima azotemia prerenală. *Poliuria* și *nicturia* acompaniază frecvent obstrucțiile cronice parțiale ale tractului urinar și rezultă din alterarea capacității renale de concentrare. De obicei nu se ameliorează la administrarea vasopresinei și, de aceea, este o formă dobândită de diabet insipid nefrogen. Afectarea transportului clorurii de sodiu în porțiunea ascendentă a ansei Henle și, la pacienții cu azotemie, diureza osmotică (uree) pe nefron determină scăderea hipertonicității medularei și astfel un defect de concentrare. De aceea, obstrucția parțială este asociată mai degrabă cu creșterea decât cu scăderea excreției de urină. Într-adevăr, fluctuațiile mari ale excreției urinare la un pacient cu azotemie trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea de obstrucție intermitentă sau parțială a tractului urinar. Dacă aportul lichidian este inadecvat, pot apărea deshidratarea severă și hipernatremia. În obstrucțiile situate la nivelul sau sub vezica urinară există frecvent dificultate și efort la inițierea micțiunii, modificarea jetului urinar, polakiurie și incontinență (prin preaplin) (vezi capitolul 47).

Alături de pierderea capacității de concentrare a urinei și de azotemie, în obstrucțiile bilaterale parțiale de tract urinar se produc și alte tulburări ale funcției renale cum sunt *acidoza tubulară renală distală dobândită, hiperkalemia* și *pierderea renală de sare*. Aceste alterări ale funcției tubulare sunt deseori acompaniate de afectare renală tubulointerstițială. Anomaliile morfologice apar timpuriu în cursul obstrucției; inițial, interstițiul devine edematos și infiltrat cu celule inflamatorii mononucleare. Dacă obstrucția persistă, interstițiul se fibrozează; inițial se produc cicatrice și atrofie papilară și medulară, precedând apariția acestor procese în corticală.

Posibilitatea unei obstrucții de tract urinar trebuie întotdeauna luată în considerare la pacienții cu infecție de tract urinar sau cu urolitiază. Staza urinară favorizează creșterea microorganismelor și formarea cristalelor, în special a celor de fosfat amoniaco-magnezian (struvit). *Hipertensiunea arterială* este frecventă în obstrucția unilaterală acută și subacută și este de obicei consecința creșterii eliberării de renină de către rinichiul interesat. Hidronefroza cronică unilaterală sau bilaterală poate determina hipertensiune arterială severă în prezența expansiunii volumului lichidelor extracelulare sau a altor afecțiuni renale. *Policitemia*, o complicație rară în uropatia obstructivă, este probabil secundară creșterii producției de eritropoietină în rinichiul interesat.

DIAGNOSTIC Un istoric cu dificultăți la micțiune, dureri, infecții sau modificări ale volumului urinar este frecvent. Evidențierea distensiei rinichiului sau a vezicii urinare se face prin palparea și percuția abdomenului. Un tușeu rectal realizat cu atenție poate releva mărirea sau nodularitatea prostatei, existența unui tonus anormal a sfincterului rectal sau o tumoră rectală sau pelvină. Penisul trebuie examinat pentru evidențierea unei stenoze de meat sau a fimozei. La femei leziunile vaginale, uterine și rectale responsabile pentru obstrucțiile de tract urinar sunt de obicei evidențiate la inspecție și palpare.

Analiza urinei și examinarea sedimentului urinar pot evidenția hematurie, piurie și bacteriurie. Deseori sedimentul urinar este normal chiar și atunci când obstrucția determină azotemie marcată și o alterare structurală extinsă. Trebuie efectuată o radiografie abdominală fără substanță de contrast pentru a evalua posibilitatea existenței nefrocalcinozei sau a unui calcul radiologic opac situat la orice nivel al sistemului colector urinar. După cum este prezentat în figura 280-1, dacă se suspectează prezența obstrucției de tract urinar, trebuie inserat un cateter vezical. Dacă nu apare diureza, trebuie efectuată o ecografie abdominală pentru a evalua dimensiunile rinichiului și ale vezicii urinare, ca și conturul pielocaliceal. Ultrasonografia este, în aproximativ 90% din cazuri, specifică și sensibilă pentru detectarea hidronefrozei. Rezultate fals pozitive se

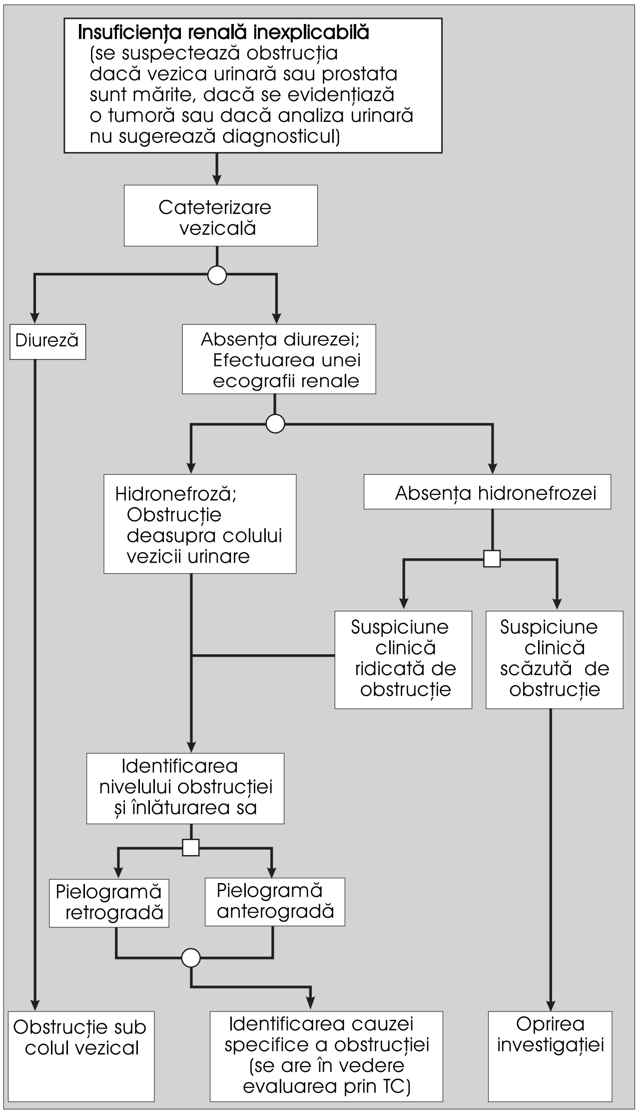


FIGURA 280-1 Abordarea diagnosticului obstrucțiilor de tract urinar în insuficiența renală inexplicabilă. Cercurile reprezintă proceduri de diagnostic și pătratele indică deciziile clinice bazate pe datele disponibile. TC, tomografia computerizată.

asociază cu *diureză*, chisturi renale sau prezența unui pelvis extrarenal, o variantă congenitală normală. Hidronefroza poate fi absentă la ecografie când obstrucția se asociază cu contracție de volum, calculi în formă de coarne de cerb sau fibroză retroperitoneală.

În unele cazuri, urografia intravenoasă poate preciza locul obstrucției. În prezența obstrucției timpul de apariție a nefrogramei este deseori crescut, însă aceasta poate fi mai densă decât este normal datorită încetinirii fluxului de curgere a lichidelor la nivelul tubilor care determină creșterea reabsorbției apei de către nefroni și concentrația mai mare a substanței de contrast în interiorul tubilor. Rinichiul afectat de către un proces obstructiv acut este de obicei ușor mărit și există o dilatație a calicelor, bazinetului și ureterului deasupra obstrucției. Totuși, ureterul nu este tortuos ca în cazul obstrucției cronice. Comparativ cu nefrograma, urograma poate fi ștearsă, în special dacă dilatarea bazinetului este marcată, producând diluția substanței de contrast. Investigația radiologică trebuie continuată până la determinarea sediului obstrucției sau până când substanța de contrast este excretată. Studiul cu radioizotopi evidențiază mai puține detalii anatomice decât urografia intravenoasă și, la fel ca urograma, are o valoare limitată atunci când funcția renală este foarte afectată. Cu toate acestea, aceste studii sunt sensibile în evidențierea obstrucției și pot înlocui pielografia la unii pacienți cu risc crescut de reacții adverse la administrarea intravenoasă de substanță de contrast.

Pentru a facilita vizualizarea unei leziuni suspecte la nivelul ureterului sau bazinetului trebuie încercată efectuarea unei *urografii retrograde* sau *anterograde*. Aceste investigații pot fi preferabile pielografiei intravenoase la pacienții cu azotemie la care alterarea funcției excretorii împiedică vizualizarea adecvată a sistemului colector. Mai mult, urografia intravenoasă are riscul de a induce insuficiență renală prin substanța de contrast la pacienții cu insuficiență renală moderată, diabet zaharat și mielom multiplu, în special când se efectuează în condiții de deshidratare. Abordarea retrogradă implică cateterizarea ureterului interesat sub control cistoscopic, în timp ce tehnica anterogradă necesită amplasarea unui cateter în bazinet prin introducerea percutană a unui ac sub ghidaj ecografic sau radiologic. Deși abordarea anterogradă are avantajul suplimentar de a asigura decompresia imediată a unei leziuni obstructive unilaterale, mulți urologi încearcă întâi o abordare retrogradă și recurg la metoda menționată doar atunci când încercarea de cateterizare retrogradă este nereușită sau când cistoscopia sau anestezia generală sunt contraindicate. Pacienții la care se suspectează o obstrucție ureteropelvină intermitentă (funcțională sau mecanică) trebuie evaluați radiologic în timpul crizei dureroase deoarece în timpul perioadelor asimptomatice se întâlnesc frecvent pielograme normale. Hidratarea ajută deseori la provocarea unui atac simptomatic. Cistoureterografia micțională are o mare valoare în diagnosticarea refluxului vezicoureteral și a obstrucțiilor de col vezical sau de uretră. La pacienții cu obstrucții la nivelul sau sub vezica urinară se produce îngroșarea, trabecularea și apariția diverticulilor la nivelul pereților vezicii urinare. Filmele postmicționale evidențiază existența de urină reziduală. Dacă aceste studii radiologice nu aduc informații adecvate pentru diagnosticare, vizualizarea endoscopică de către un urolog permite deseori identificarea certă a leziunilor ce interesează uretra, prostata, vezica urinară și orificiile ureterale.

Tomografia computerizată este folositoare în diagnosticul cauzelor specifice intraabdominale și retroperitoneale de obstrucție, însă este mai puțin practică utilizarea sa drept investigație inițială pentru stabilirea prezenței obstrucției. Rezonanța magnetică nucleară poate fi folositoare în identificarea cauzelor obstructive specifice.

Rx TRATAMENT

La un individ care are orice formă de obstrucție de tract urinar complicată cu o infecție este necesară ameliorarea obstrucției cât mai rapid pentru a preveni apariția sepsisului generalizat și distrugerea renală progresivă. În funcție de locul obstrucției, drenajul obținut prin nefrostomie, ureterostomie sau cateterizare ureterală, uretrală sau suprapubiană este deseori o metodă temporară satisfăcătoare. Pacientului cu infecție acută de tract urinar și obstrucție trebuie să i se administreze antibiotice corespunzătoare în funcție de sensibilitatea in vitro a bacteriilor și de capacitatea de concentrare a agentului antimicrobian în rinichi și în urină. Durata tratamentului poate fi de 3-4 săptămâni. Infecțiile cronice sau recurente la nivelul unui rinichi obstruat cu funcție intrinsecă alterată pot necesita nefrectomie. Când nu se evidențiază o infecție, deseori nu este necesară intervenția chirurgicală imediată, chiar și în prezența unei obstrucții complete și a anuriei (datorită posibilității de dializare), cel puțin până la normalizarea balanței acidobazice, a nivelului hidro-electrolitic și a stării aparatului cardiovascular. Locul obstrucției trebuie stabilit cât mai curând posibil, parțial din cauza posibilității apariției sepsisului care necesită o intervenție urologică rapidă. Cura electivă a obstrucției este de obicei recomandată la pacienții cu retenție urinară, infecții recurente de tract urinar, dureri persistente sau pierderea

progresivă a funcției renale. Obstrucția mecanică poate fi rareori ameliorată prin metode nechirurgicale cum ar fi radioterapia pentru limfomul retroperitoneal. De asemenea, obstrucția funcțională secundară vezicii neurologice poate fi ameliorată prin combinația între micțiuni frecvente și medicamente colinergice. → **Abordarea obstrucției secundare litiazei renale este prezentată în capitolul 279.**

PROGNOSTIC Prin înlăturarea obstrucției, prognosticul de refacere a funcțiilor renale depinde în mare parte de existența unei afectări renale ireversibile. Când obstrucția nu este înlăturată, prognosticul afecțiunii depinde în special de existența unei obstrucții complete sau incomplete, bilaterale sau unilaterale și de prezența unei infecții de tract urinar. Obstrucția completă asociată cu infecție poate determina distrucția totală a rinichiului în câteva zile. La câini, tratarea obstrucției complete după 1 sau 2 săptămâni determină refacerea ratei de filtrare glomerulară în proporție de 60% și respectiv 30%; după 8 săptămâni de obstrucție, aceasta nu mai apare. Cu toate acestea, în absența unei dovezi clare de ireversibilitate, trebuie făcut orice efort pentru decompresie în speranța unei recuperări cel puțin parțiale a funcției renale. Studiul cu radioizotopi după o perioadă prelungă de decompresie poate fi utilizat pentru a prezice reversibilitatea funcției renale.

DIUREZA POSTOBSTRUCTIVĂ Tratarea unei obstrucții complete, bilaterale a tractului urinar, nu și a uneia unilaterale, determină frecvent apariția unei diureze postobstructive caracterizată prin poliurie, care poate fi importantă. Urina este de obicei hipotonă și poate conține o cantitate crescută de clorură de sodiu. Natriureza se datorează, cel puțin în parte, excreției ureei acumulate care acționează ca un solvit slab resorbabil și diminuează reabsorbția apei și sărurilor în tubii renali (diureză osmotică). Creșterea presiunii intratubulare contribuie, probabil, la alterarea reabsorbției totale de clorură de sodiu, în special la nivelul segmentelor nefronului terminal. În timpul uremiei induse de obstrucție se pot acumula și alți factori natriuretici în afara ureei, care diminuă reabsorbția de sare și apă când se restabilește fluxul urinar. La majoritatea pacienților, această diureză este fiziologică, ducând la excreția adecvată a excesului de săruri și apă reținute în timpul perioadei de obstrucție. Când volumul extracelular și compoziția sa revin la normal, diureza scade spontan. Din acest motiv, înlocuirea pierderilor urinare trebuie să realizeze doar prevenirea hipovolemiei, hipotensiunii arteriale sau a modificării concentrației serice a electroliților. Uneori, expansiunea iatrogenă a volumului extracelular secundar administrării intravenoase de cantități excesive de lichide este responsabilă pentru diureza observată în perioada postobstructivă, care poate fi astfel prelungită. Pentru evitarea acestei complicații este suficientă administrarea a maxim două treimi din cantitatea de lichide pierdute urinar. Pierderea de apă fără electroliți împreună cu ureea apare în hipernatremie. Concentrația serică și urinară de sodiu și concentrațiile osmolale ar trebui să ghideze utilizarea corespunzătoare a substituenților administrați intravenos. Este necesară substituția frecventă cu substanțe saline 0,45%. La unii pacienți, înlăturarea obstrucției poate fi urmată de pierderi urinare de apă și sare suficient de severe pentru a provoca deshidratare profundă și colaps vascular. La acești pacienți, un defect intrinsec în funcția de reabsorbție tubulară este, probabil, responsabil de diureza marcată. Terapia corespunzătoare la acești pacienți include administrarea intravenoasă a unor mari cantități de soluții saline pentru înlocuirea deficitului volemic și de sodiu.

BIBLIOGRAFIE

Curhan GC, Zeidel ML: Urinary tract obstruction, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1936

Gillenwater JY: The pathophysiology of urinary obstruction, in *Campbell's Urology*, 6th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 499-532

Kaye AD, Pollack HM: Diagnostic imaging approach to the patient with obstructive uropathy. Semin Nephrol 2:55, 1982

Klahr S, Harris KPG: Obstructive uropathy, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven Press, 1992, p 3327

Wilson DR: Renal function during and following obstruction. Annu Rev Med 28:329, 1977

PARTEA A UNSPREZECEA

AFECȚIUNI ALE APARATULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 1

AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

281

Kurt J. Isselbacher, Daniel K. Podolsky

ABORDAREA PACIENTULUI CU SUFERINȚĂ GASTROINTESTINALĂ

CONSIDERAȚII BIOLOGICE Suprafața mucoasă a tractului gastrointestinal este alcătuită dintr-o populație remarcabil de dinamică de celule epiteliale, înalt specializate în absorbția și secreția transmembranară. Această capacitate de secreție și absorbție facilitează funcțiile esențiale ale tractului digestiv – de digestie și de preluare a substanțelor nutritive – care trebuie îndeplinite menținând totodată bariera dintre gazdă și potențialii agenți patogeni și mutageni din lumen. Acest ultim aspect este realizat atât prin integritatea mucoasei intestinale, cât și prin populația de celule imune locale.

Mucoasa intestinală conține celule M distinctive, al căror rol este de a proba mediul antigenic din lumen. Ele acoperă agregatele limfoide (plăcile Peyer). Predominanța limfocitelor supresoare la suprafața stratului epitelial (limfocite intraepiteliale) sugerează că atenuarea răspunsului organismului la numărul enorm de substanțe potențial antigenice din lumen este necesară pentru a preveni activarea constantă a proceselor imune și inflamatorii. Pe de altă parte, prezența unui număr mare de limfocite helper, ca și a altor celule efectoare ale răspunsului imun, în lamina propria și tunica submucoasă, demonstrează un sistem pregătit pentru a interveni atunci când barierele mucoasei au fost depășite. Fără îndoială că această concentrație mare de celule imune, capabile să atragă și să activeze celule inflamatorii, predispune la numeroasele suferințe inflamatorii care afectează tractul gastrointestinal.

Suprafața mucoasei tractului gastrointestinal este remarcabilă și din punctul de vedere al turnover-ului foarte rapid al populației celulelor epiteliale. Probabil că epiteliul este înlocuit în întregime la fiecare 24-72 ore. Acest lucru permite refacerea rapidă a populației de celule funcționale afectate în urma unei agresiuni acute și poate reduce riscul malignizării prin pierderea celulelor lezate de multitudinea de agenți mutageni din lumen. Fără îndoială, acest potențial proliferativ creează, inerent, premisele bolilor neoplazice, atât de comune tractului gastrointestinal. Alt aspect fundamental al mucoasei gastrointestinale este segregarea spațială a compartimentului proliferativ de ultimele celule diferențiate. Acest lucru este valabil pentru întregul tract gastrointestinal, dar este mai evident la nivelul intestinului subțire unde există un gradient de diferențiere, începând de la fundul criptelor Lieberkühn până la vârful vilozităților. Această organizare este importantă pentru înțelegerea histologiei și fiziopatologiei multor afecțiuni ale mucoasei digestive, cum ar fi sprue netropical.

Ținând cont de activitatea secretorie și de absorbție importantă a mucoasei digestive, afecțiunile tractului gastrointestinal duc la consecințe clinice datorate lezării fizice a tunicii mucoase (de exemplu pierdere de sânge, pierdere de lichide, invazie patogenă) sau tulburărilor nutriționale determinate de o digestie sau absorbție inadecvate. În timp ce primele predomină în procese patologice focale sau localizate, ultimele sunt mai pronunțate în special în boli care afectează difuz arii întinse ale tractului gastrointestinal.

Deși rolul esențial al tractului gastrointestinal – absorbția principiilor nutritive și excreția produselor rezultate – este realizat în cea mai mare parte la suprafața mucoasei, aceste procese depind și de tunica musculară profundă, care realizează propulsia coordonată a alimentelor de-a lungul lumenului. Abia astăzi începe să fie pe deplin înțeleasă complexitatea factorilor nervoși și umorali, atât locali, cât și sistemici, care contribuie la reglarea motilității intestinale. Dereglarea motilității normale este frecventă, generând simptome funcționale care se constată la circa 15% dintre adulți. Alterarea frecvenței mișcărilor peristaltice intestinale, distensia abdominală, durerea abdominală și greața, izolate sau în diverse combinații, pot rezulta în urma tulburărilor de motilitate. În plus, leziunile organice pot genera și indirect simptome, prin impactul asupra motilității unor segmente ale tractului gastrointestinal sau a acestuia în întregime. Aceste simptome pot fi consecința unor efecte *directe* ale unei leziuni obstructive sau a unor acțiuni *indirecte* ale substanțelor eliberate dintr-o leziune mucoasă primară (de exemplu mediatori ai inflamației, cum sunt metaboliții acidului arahidonic, care afectează și activitatea musculaturii netede).

Cu toate că se pot face multe generalizări valide privind tractul gastrointestinal în ansamblu, spectrul bolilor care afectează acest sistem și manifestările acestora depind semnificativ de organul (organele) afectat(e) (tabelului 281-1). Astfel, afecțiunile esofagiene se manifestă în primul rând prin relația lor cu deglutiția, în timp ce bolile gastrice sunt dominate de simptome legate de secreția acidă, iar cele ale intestinului subțire și gros de alterarea nutriției și a peristaltismului. Similar, afecțiunile organelor anexe, pancreasul exocrin și sistemul hepatobiliar prezintă manifestări clinice caracteristice. În final trebuie amintit că, pe lângă afecțiunile intrinseci, tractul gastrointestinal mai poate fi afectat secundar, în cadrul unor boli sistemice. Acestea includ afecțiuni vasculare, inflamatorii, infecțioase și neoplazice, care pot determina leziuni organice focale sau difuze. Tulburările metabolice și endocrine, ca și medicamentele, pot tulbura peristaltismul intestinal normal. Tabelul 281-2 rezumă criteriile care pot fi utilizate pentru a distinge afecțiunile funcționale de cele organice ale tractului gastrointestinal.

CONSIDERAȚII CLINICE ***Anamneza*** O anamneză minuțioasă este esențială în ceea ce privește orientarea clinicianului spre stabilirea corectă a diagnosticului unui pacient cu simptomatologie gastrointestinală. Cele mai frecvente manifestări ale bolilor care afectează tractul gastrointestinal includ durerea și tulburările de tranzit – în special diareea și constipația. Dintre acestea, cel mai frecvent și mai variabil simptom este *durerea abdominală*, care poate reflecta un spectru larg de probleme, de la cele mai puțin amenințătoare până la urgențe (Vezi capitolul14). În paralel cu determinarea intensității durerii, încă de la început trebuie făcută distincția între durerea cu debut brusc și cea cronică. Durerea instalată brusc apare frecvent în afecțiuni severe, necesitând intervenție de urgență, în timp ce istoricul unui disconfort cronic poate fi legat caracteristic de o afecțiune indolentă. Dispepsia, un disconfort prost definit la nivelul etajului abdominal superior, se întâlnește frecvent. Este adesea însoțită de senzații ca greață, balonare, distensie. Deși poate fi asociată ulcerului, dispepsia neulceroasă este frecventă. Schimbarea caracterului unei dureri poate fi

la fel de importantă, semnificând progresia unei afecţiuni iniţial uşoare (recentă sau cronică) spre un stadiu mai critic. Determinarea sediului (înalt sau jos, localizat sau difuz), a caracterului (înţepătură, arsură, crampă) şi a relaţiei durerii cu alimentaţia va asigura deseori pătrunderea celor mai importante considerații diagnostice. Dacă simptomul este determinat de ingestia de alimente, clinicianul va trebui să determine dacă disconfortul apare în timpul mesei (ca în afecţiunile esofagiene), la puţin timp după masă (post prandial) (cum se întâmplă deseori în afecţiunile tractului biliar şi angina abdominală) sau la 30-90 minute după masă (cum este caracteristic în boala ulceroasă). Durerea neinfluenţată de mese sugerează un proces localizat în afara lumenului digestiv, ca de exemplu un abces, o peritonită, o pancreatită sau diverse neoplasme. Invers, este de asemenea utilă identificarea factorilor care ameliorează simptomele. De exemplu, ameliorarea după mese sau după antiacide este caracteristică ulcerului sau gastritei. Relaţia disconfortului cu motilitatea intestinală, în special cu un tranzit digestiv alterat, trebuie să focalizeze atenţia asupra unei afecţiuni a intestinului subţire sau a celui gros, cum ar fi o boală inflamatorie intestinală.

Tulburările tranzitului intestinal pot fi rezultatul fie al unei dereglări a peristaltismului intestinal normal, fie al unei patologii organice semnificative. Este importantă determinarea precisă a evoluţiei în timp a modificării şi naturii simptomatologiei şi legătura cu alte manifestări constituţionale, cum ar fi scăderea ponderală, febra sau anorexia. Variaţiile în timp ale tranzitului intestinal, în asociaţie cu stresul psihic şi în absenţa semnelor de boală sistemică, sunt sugestive pentru sindromul de „colon iritabil", mai ales atunci când tulburările variază între diaree şi constipaţie. Adesea pacientul descrie scaunul ca fiind precum gloanţele. De asemenea, sunt comune simptome asociate, ca: balonarea, greaţa şi flatulenţa. Acest diagnostic poate fi stabilit printr-o anamneză şi un examen fizic minuţioase şi teste de laborator sumare, care exclud o afectare organică. Dimpotrivă, dezvoltarea unei constipaţii care se agravează progresiv, la un adult cu un tranzit intestinal anterior regulat, în special atunci când este acompaniată de manifestări sistemice, ca de exemplu scăderea ponderală, sugerează posibila prezenţă a unui proces obstructiv, în particular a unui neoplasm. Dacă pacientul acuză diaree, trebuie determinată frecvenţa medie a scaunelor, consistenţa, caracterul acestora, ca şi prezenţa sau absenţa sângelui. Cu toate că *diareea* semnifică o frecvenţă crescută a scaunelor, pacienţii folosesc deseori acest termen pentru a caracteriza scaunele moi sau apoase. Apariţia unei diarei nocturne sau franc hemoragice reflectă mai degrabă o patologie organică decât o tulburare intestinală funcţională. Un miros înţepător sau prezenţa de carne nedigerată în scaun sunt sugestive pentru insuficienţa pancreatică. Alterarea culorii scaunelor poate fi observată în colestază sau steatoree (culoare deschisă) ori hemoragie (melenă până la scaun de culoare maro sau scaun roşu franc). Prezenţa mucusului în scaun este de regulă un semn de colon iritabil, în timp ce puroiul sugerează mai mult o boală infecţioasă sau inflamatorie. Mai puţin comune, dar mai dramatice, sunt simptomele hemoragiei gastrointestinale acute, incluzând hematemeza, melena şi hematochezia, care determină frecvent bolnavul să solicite rapid ajutorul medicului şi care vor fi întotdeauna examinate de către clinician.

În evaluarea pacienţilor de sex masculin, în special a celor cu diaree, o anamneză asupra activităţii sexuale este esenţială. Bărbaţii homosexuali au un risc crescut pentru o mare varietate de boli gastrointestinale, precum şi pentru SIDA, care se poate manifesta ea însăşi, la debut, cu simptome gastrointestinale. Asemenea simptome, în special diareea, sunt frecvente la pacienţii cu SIDA. Aceşti pacienţi sunt susceptibili la o mare varietate de boli infecţioase şi neoplazice ale tractului gastrointestinal, ficatului şi tractului biliar (vezi capitolul 308). În final, o atenţie deosebită trebuie acordată istoricului medical general, insistându-se asupra medicamentelor prescrise sau nu de medic care ar fi putut fi utilizate de pacient. Afecţiunile tiroidiene şi alte boli metabolice, în special cele care afectează metabolismul calciului, pot provoca o serie de simptome gastrointestinale. Neîntrebaţi, pacienţii pot omite faptul că iau aspirină aproape zilnic pentru cefalee, iar aceasta poate fi responsabilă de prezenţa hemoragiilor oculte în scaun. Utilizarea zilnică a laxativelor poate explica diareea cronică.

Examenul fizic, endoscopia şi examenul radiologic În evaluarea pacientului cu simptomatologie gastrointestinală sunt utile toate metodele clasice de examinare. *Inspecţia* poate evidenţia semne de colestază sau deficit nutriţional. Un contur anormal al abdomenului sau inspecţia regiunii perianale pot evidenţia semnele unei mase tumorale sau ale unei fistule de drenaj. *Auscultaţia* este de asemenea importantă. Clapotajul epigastric poate fi pus în evidenţă la pacienţii cu stenoză pilorică. Absenţa zgomotelor intestinale sau auzirea acestora pot conduce la recunoaşterea unui ileus în evoluţie sau a unui proces obstructiv. Un suflu trebuie, de asemenea, luat în consideraţie atunci când sunt prezente simptomele unei boli ischemice intestinale. *Palparea* atentă a abdomenului este importantă, în special pentru depistarea sensibilităţii abdominale şi a maselor tumorale care, alături de semnele clinice corespunzătoare, permit recunoaşterea unei colecistite, enterite regionale, a unui abces periapendicular şi a altor afecţiuni. Concluziile palpării abdominale sunt completate deseori prin *percuţie*, esenţială pentru aprecierea dimensiunilor ficatului şi splinei.

Tabelul 281-1

Criterii de diferenţiere a afecţiunilor funcţionale de cele organice ale tractului gastrointestinal

		Organice	
	Funcţionale	**Neoplazice**	**Inflamatorii**
Simptome			
Scădere ponderală	Absentă	Frecventă	Uneori
Diaree	Doar în timpul zilei	Nocturnă	Diurnă şi nocturnă
Pierderi de sânge	Absente	Frecvente	Frecvente
Febră	Absentă	Rară	Frecventă
Durere	Cu caracter de crampă ameliorate de defecaţie	Minoră până la severă	Poate fi localizată, poate fi severă
Tulburări de tranzit (diaree sau constipaţie)	Alternanţa diaree/constipaţie Scaun fragmentat	Constipaţie (rar diaree) Modificări de calibru	Diaree sau scaun normal
Teste de laborator			
Hematocrit	Normal	Adesea scăzut	Poate fi scăzut
Număr de leucocite	Normal	De regulă normal	Adesea crescut
VSH	Normal	De regulă crescut	De regulă crescut

Evidenţierea apărării musculare la palpare, directă sau reflectată, în urma ridicării mâinii palpatoare, reprezintă un important indiciu de peritonită localizată sau generalizată, caracteristică multor urgenţe abdominale, incluzând viscere perforate, abcese intraabdominale sau infarcte tisulare. Clinicianul trebuie să fie alertat în mod special de aceste semne atunci când survin la pacienţi cu durere severă cu debut acut. În mod caracteristic, aceşti pacienţi vor rămâne imobili, pentru a evita accentuarea durerii,

care poate urma chiar unor mişcări sau trepidaţii minime ale abdomenului. Această atitudine contrastează cu eforturile disperate ale altor pacienţi de a găsi o poziţie confortabilă, aşa cum se întâmplă în anumite boli viscerale, ca de exemplu în pancreatită sau în ischemia intestinală. În aceste afecţiuni, absenţa semnelor palpatorii poate fi în discordanţă cu suferinţa marcată a pacientului. Doar în cazul progresiei procesului spre distrucţie tisulară (de exemplu în pancreatita necrotică sau în infarctul intestinal) şi în peritonita secundară, examinarea abdominală va decela semne considerabile, frecvent alături de semne severe de afectare sistemică, incluzând instabilitatea hemodinamică. Pe lângă examinarea abdominală, tuşeul rectal efectuat cu atenţie este, de asemenea, esenţial. Poate fi evaluată astfel integritatea sfincteriană la pacienţii care se plâng de incontinenţă. Foarte important, masele rectale intrinseci, ca şi anomaliile pelvine sau ale fundului de sac Douglas, nu se pot detecta decât pe această cale, iar prezenţa sau absenţa hemoragiei france sau oculte în scaun constituie totdeauna o informaţie importantă. Sigmoidoscopia trebuie efectuată ca o completare de rutină a examenului fizic, la pacienţii cu diaree sau altă modificare patologică a tranzitului intestinal, ca şi la cei cunoscuţi sau suspectaţi de pierdere de sânge la nivelul ultimei părţi a intestinului. Această investigaţie, care poate fi realizată fie cu sigmoidoscopul rigid, fie cu instrumente fibrooptice flexibile, permite inspecţia directă a mucoasei rectosigmoidiene şi, implicit, detectarea cancerelor sau polipilor de la acest nivel, care pot fi trecute cu vederea la examenul radiologic baritat. Modificările cu caracter inflamator ale mucoasei pot ajuta la identificarea pacienţilor cu dizenterie infecţioasă sau alte forme de colită, şi în special cu colită ulceroasă. Edemul, aspectul granulat, friabilitatea difuză (sângerări ale mucoasei produse la atingeri minime), la fel ca şi ulceraţiile superficiale, sunt caracteristice colitei ulceroase. Prelevările coprologice pentru examenul microbiologic şi biopsiile superficiale de mucoasă pot furniza, de asemenea, informaţii diagnostice importante.

De cele mai multe ori, doar examenul fizic nu poate conduce la confirmarea sau infirmarea definitivă a leziunilor structurale ale tractului gastrointestinal, în special în cazul marii majorităţi a bolilor care afectează primar mucoasa digestivă. Multe afecţiuni ale tractului digestiv superior sau inferior sunt accesibile inspecţiei cu instrumente fibrooptice. În consecinţă, studiile endoscopice suplinesc examenele radiologice convenţionale cu substanţă de contrast în multe situaţii clinice, atât datorită preciziei diagnostice înalte cât şi posibilităţii de a realiza de multe ori intervenţii terapeutice semnificative. În orice caz, trebuie accentuat faptul că *nici o investigaţie nu trebuie considerată de rutină* sau folosită în mod nediscriminatoriu; trebuie să existe o bază raţională pentru utilizarea acesteia individual în funcţie de pacient. Aceste tehnici sunt discutate în detaliu în capitolul 282. Endoscopia gastrointestinală superioară permite examinarea esofagului, stomacului, duodenului şi, cu ajutorul unor instrumente specializate, a jejunului proximal. Atunci când anamneza recomandă o investigaţie diagnostică a tractului gastrointestinal superior pentru o leziune structurală, examenul endoscopic este preferabil celui radiologic la majoritatea pacienţilor, când se poate face această alegere. Endoscoapele cu vedere laterală permit inspecţia şi canularea ampulei Vater, facilitând efectuarea colangiopancreatografiei retrograde. În continuare, evaluarea unor pacienţi se poate efectua prin ecografie endoscopică care poate detecta leziuni submucoase şi anomalii pancreatice. Colonoscopul poate fi utilizat pentru a vizualiza întregul colon şi, frecvent, ileonul terminal, permiţând un diagnostic de o acurateţe înaltă a bolilor inflamatorii intestinale şi a maselor tumorale. Frecvent, polipii colonici pot fi extirpaţi în momentul identificării colonoscopice.

Tehnicile endoscopice sunt relativ precise în diagnosticarea multor afecţiuni; trebuie acceptate însă limitele acestor tehnici,

Tabelul 281-2

Recapitulare a modului de abordare a pacienţilor cu afecţiuni gastrointestinale frecvente

Sediul afecţiunii	Simptome frecvente	Semne fizice posibile	Metode de investigare de laborator
Esofag	Disfagia Odinofagia Pirozis, durere toracică Hematemeză/melenă		Esofagoscopia Examen radiologic cu bariu Manometrie Test Bernstein
Stomac	Greaţă şi vărsături Durere epigastrică Hematemeză/melenă Saţietate precoce	Distensie Durere la palpare Clapotaj Tumoră palpabilă	Gastroscopie Examene cu bariu GI seriate Aspirat nazogastric Golirea stomacului
Pancreas	Durere Scădere ponderală Diaree Steatoree	Tumoră palpabilă Icter	Urografie Grăsimi şi fibre musculare în fecale - determinare calitativă Ecografie, TC, RMN, CPER Teste funcţionale pancreatice
Intestin subţire			
Duoden	Durere Greaţă/vărsături Hematemeză	Durere la palpare Zgomote hidroaerice modificate Distensie Tumoră palpabilă	Duodenoscopie Enteroclismă Urografie Test de absorbţie a D-xilozei
Jejun	Durere Diaree	Zgomote hidroaerice modificate Distensie Tumoră palpabilă	TC Coprocultură Examen coproparazitologic Biopsie de intestin subţire
Ileon	Durere Diaree	Zgomote hidroaerice modificate Distensie Tumoră palpabilă	
Colon	Diaree Durere Scaun cu sânge	Durere la palpare Tumoră palpabilă Distensie	Sigmoidoscopie Colonoscopie Clisma cu bariu Coproculturi Examen coproparazitologic Determinarea toxinei bacteriei *Clostridium difficile*
Rect	Durere Defecaţie imperioasă Hematochezie Prurit	Durere la palpare	Sigmoidoscopie Anoscopie
Nespecific	Scădere ponderală Febră Anorexie Greaţă şi vărsături		Hemograma completă VSH Test pentru sângerări oculte în scaun

ca și avantajele examenului radiologic, în anumite situații. Instrumentele endoscopice nu sunt eficiente în aprecierea motilității gastrointestinale (GI), care poate fi mult mai bine evaluată prin examenul cu bariu. În plus, anumite zone, în special intestinul subțire, rămân relativ inaccesibile instrumentelor fibroptice. În spitalele unde nu se poate efectua endoscopia, înregistrările seriate și clisma cu bariu rămân metode diagnostice bune pentru evaluarea tractului gastrointestinal superior și inferior, mai ales atunci când sunt folosite tehnici de contrast cu aer. În orice caz, acestea trebuie evitate la pacientul cu hemoragie GI sau cu suspiciune de obstrucție intestinală. În plus, clinicianul trebuie să cântărească bine modul de pregătire a pacientului pentru aceste examinări, cunoscând că purgativele pot înrăutăți mult starea pacientului cu leziuni obstructive sau cu colită.

Deși examenul endoscopic a redus necesitatea efectuării examenelor radiologice baritate convenționale, multe alte investigații imagistice radiologice și-au asumat un rol crucial în abordarea pacientului cu simptomatologie gastrointestinală. Aceste tehnici includ ecografia (US), tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Atât US cât și TC sunt utile în delimitarea maselor tumorale abdominale. TC, cu toate că este mult mai costisitoare, este deseori mai eficientă în evaluarea abdomenului inferior, unde pot fi evidențiate cu mai multă acuratețe masele abdominale inflamatorii la pacienții cu boală Crohn sau diverticuloză. Oricum US este o tehnică eficientă și mult mai ieftină în investigarea cadranului superior drept, care include vezicula biliară și tractul biliar. Aceste tehnici sunt, de regulă, complementare în evaluarea afecțiunilor pancreatice. În asociație cu examenul Doppler, US este utilă în aprecierea fluxului portal și a direcției acestuia, la pacienții cu boală hepatică avansată. RMN permite obținerea de informații de mare acuratețe în ceea ce privește extinderea anatomică a cancerelor rectale invazive și fluxul de sânge la pacienții cu afecțiuni vasculare, însă indicațiile sale în investigarea pacientului cu afecțiuni GI rămân a fi stabilite. Echipamente RMN sau TC, mult mai sofisticate, permit efectuarea angiografiei digitale fără cateterizare invazivă necesară în angiografia viscerală convențională.

ABORDARE DIAGNOSTICĂ

Durerea abdominală Determinarea cauzei durerii abdominale rămâne o provocare clinică importantă. Așa cum s-a menționat anterior, durerea abdominală poate fi provocată de o multitudine de boli, de la cele acute și dramatice la cele cronice și indolente. Mai mult, diagnosticul diferențial se poate face cu afecțiuni extrinseci tractului gastrointestinal, incluzând bolile tractului urogenital (de exemplu boli inflamatorii pelvine) și peritoneului. Anamneza și examenul fizic constituie repere esențiale pentru un diagnostic sensibil. Primul scop este distincția între o afecțiune acută, care necesită o rezolvare rapidă, și o afecțiune cronică. În primul caz, cele dintâi date clinice, bazate pe anamneză și examenul fizic, pot fi completate ulterior prin teste de laborator de rutină, ca de exemplu hemograma completă, și radiografii abdominale simple. Manifestări particulare pot dicta necesitatea unui examen US sau TC urgent sau a unei intervenții chirurgicale imediate. La pacientul cu suferință veche și relativ stabilă, evaluarea diagnostică poate fi mai îndelungată. Clinicianul poate stabili că o suferință este funcțională și nu organică numai pe baza anamnezei și a examenului fizic. Examenele radiologice și alte procedee imagistice (de exemplu US, TC), sau examenul endoscopic, pot fi utile pentru a identifica sau exclude diagnosticul din gama de afecțiuni discutată anterior. Dacă toate aceste investigații se dovedesc ineficiente pentru determinarea cauzei simptomatologiei pacientului, trebuie excluse cauze mult mai puțin obișnuite de durere abdominală, cu ajutorul unor teste specifice de sânge și urină (de exemplu porfirine).

Tulburări de deglutiție Abordarea trebuie făcută în modul următor:

1. *Determinarea precisă a naturii disfagiei.* Dificultatea este mai ales la deglutiția lichidelor, a solidelor sau a ambelor? Este important de stabilit sediul dificultății de deglutiție din punctul de vedere al pacientului și prezența sau absența *odinofagiei* asociate. Aceste indicii anamnestice pot fi completate, la nevoie, de examinarea atentă, vizuală și neurologică, a orofaringelui.
2. *Radiografii esofagiene de rutină* din față și profil sau poziție Trendelenburg. Imaginile orizontale sunt esențiale pentru demonstrarea mecanismului de deglutiție, neinfluențat de gravitație, și a stării joncțiunii esogastrice. Pentru detalii privind aria faringoesofagiană este utilă cineradiografia, datorită rapidității cu care substanța baritată străbate această zonă. Hernia hiatală este extrem de frecventă (la 15-35% din persoanele peste 50 de ani) și deseori asimptomatică, până în momentul când poate fi demonstrat, în mod repetat, refluxul gastroesofagian spontan. O atenție deosebită este necesară, de regulă, pentru a detecta inele sau diafragme esofagiene inferioare, care pot fi vizualizate ca amprentări ale coloanei de bariu, dar numai dintr-un unghi limitat.
3. *Esofagoscopia.* Acest procedeu este recomandat pentru a descrie leziuni sugerate de examenul radiologic sau, în cazul în care leziunea nu este suspectată, pentru a preleva probe biopsice din masele sau mucoasa anormală și a obține spălături pentru studii citologice exfoliative. Diagnosticele de esofagită peptică și sindrom Barrett se stabilesc endoscopic. Endoscopia este metoda cea mai sensibilă de depistare a varicelor esofagiene și gastrice, cu toate că acestea sunt rareori importante în absența hemoragiei. Instrumentele fibroptice cu US la vârf (ecografie endoscopică) sunt din ce în ce mai utile pentru diagnosticul anumitor afecțiuni esofagiene (și ale altor segmente ale tractului GI).
4. *Studiile manometrice* ale esofagului superior, în particular în asociere cu cineradiografia. În prezent, această tehnică oferă cel mai bun diagnostic diferențial între boli primare ale sistemului nervos central, boli primare ale musculaturii faringiene și distonia cricofaringiană. Manometria esofagului inferior este utilă pentru diagnosticul spasmului esofagian difuz, al acalaziei și al bolilor infiltrative care pot altera motilitatea esofagiană.

Boli peptice sau digestive Investigațiile acestor boli cuprind:

1. *Montarea unei sonde nazogastrice.* Aceasta este utilizată pentru a stabili dacă există o retenție gastrică semnificativă (peste 75 ml de conținut gastric pe nemâncate) și dacă aceasta conține acid, bilă, sânge sau alte substanțe. Dacă este prezentă obstrucția pilorică sau atonia gastrică, sonda este folosită pentru a menține aspirația, iar concomitent se reface echilibrul hidric și electrolitic normal al pacientului; stomacul se menține cât mai curat cu putință pentru a putea fi efectuate investigații diagnostice atente.
2. *Endoscopia digestivă superioară.* Această tehnică este deosebit de utilă pentru evaluarea mucoasei în cazul gastritei sau, în asociere cu biopsie și periaj citologic, pentru a diferenția leziunile ulcerate peptice de cele neoplazice. Poate identifica un sediu specific de sângerare în situații clinice în care pot exista diverse astfel de sedii hemoragice, ca de exemplu la pacientul cu hipertensiune portală. În plus, poate permite cauterizarea sau orice altă intervenție pentru controlarea endoscopică a hemoragiei (de exemplu administrare de agenți vasoconstrictori ca epinefrina). Este bine documentată asocierea frecventă a gastritei cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu dispepsie non-ulceroasă, ca și la cei cu ulcer actual. Deși la această oră infecția cu *H. pylori* poate fi evidențiată cel mai sigur prin endo-

scopie şi biopsie, această modalitate poate fi înlocuită de investigaţii mai puţin invazive precum testul respirator şi testele serologice. Endoscopia poate detecta un număr de surse potenţiale de hemoragii digestive superioare, care scapă frecvent examenelor radiologice (de exemplu gastrita erozivă, sindromul Mallory-Weiss). Gastroscopia este deosebit de utilă pentru inspecţia postoperatorie a stomacului, în special pentru detectarea ulcerului gurii de anastomoză sau aşa-zisei gastrite de reflux alcalin. Cu ajutorul endoscopului pot fi examinate de rutină prima şi a doua parte a duodenului, obţinându-se informaţii importante despre ulcere şi alte leziuni. Examenele radiologice sunt utile atunci când nu este posibilă efectuarea unei endoscopii sau atunci când se suspectează tulburări de motilitate (de exemplu o pareză gastrică). În plus, examenele radiologice sunt preferate atunci când există contraindicaţii de endoscopie.

3. *Studiul secreţiei acide gastrice.* Cu toate că de regulă nu este necesară, analiza secreţiei gastrice este utilă în diagnosticul sindromului Zollinger-Ellison sau al gastritei atrofice, ca şi pentru determinarea succesului complet al unei vagotomii. Această analiză nu este necesară pentru diagnosticul de rutină al ulcerului duodenal necomplicat. Nu există probe convingătoare care să ateste că studiul acidităţii ar putea avea un rol în stabilirea indicaţiei chirurgicale pentru ulcer.

Afecţiuni obstructive şi vasculare ale intestinului subţire

Atunci când suferinţa intestinală se prezintă cu simptomatologie de tip obstructiv, cel mai bun mijloc de diagnostic asociat examenului fizic este radiografia abdominală simplă. Aspectele radiologice de dilatare a anselor intestinale individuale pot fi caracteristice, ca de exemplu în volvulus sau în pancreatita acută; imaginile în ortostatism şi în decubit evidenţiază frecvent nivele hidroaerice în segmentele afectate. Tulburările de motilitate ale intestinului subţire (ileus temporar sau pseudoobstrucţie intestinală cronică) se pot prezenta, de asemenea, cu simptome de tip obstructiv şi imagini radiologice similare, dar ele trebuie tratate medical, fără intervenţie chirurgicală. Prezenţa aerului subdiafragmatic este patognomonică pentru perforaţia de viscer cavitar; prezenţa aerului în vena portă rezultă, de regulă, prin necroză intestinală secundară ocluziei vasculare mezenterice. Acurateţea diagnostică a radiografiei simple, în toate tipurile de obstrucţie intestinală, este de circa 75%. La pacienţii cu semne de obstrucţie incompletă, radiografiile seriate ale intestinului subţire sunt utile în definirea sediului şi gradului de obstrucţie. Rareori, în acest context, toate examenele radiologice se dovedesc ineficiente. În aceste cazuri, radiologul trebuie să efectueze o enteroclismă cu ajutorul unui tub special trecut în jejunul proximal; instilarea rapidă de bariu prin tub va destinde intestinul, evidenţiind frecvent leziuni discrete, care nu au fost vizualizate la alte investigaţii.

Bolile vasculare ale intestinului subţire fac parte dintre afecţiunile cel mai greu de diagnosticat. În ischemia mezenterică cronică, examenele radiologice, endoscopice şi de laborator sunt de regulă normale. În faza precoce a ischemiei mezenterice acute, radiografia abdominală simplă poate fi nesemnificativă, în ciuda durerii abdominale severe. În aceste condiţii, angiografia mezenterică efectuată prompt este esenţială în confirmarea diagnosticului de boală vasculară.

Boli inflamatorii şi neoplazice ale intestinului subţire şi gros Pacienţii cu aceste afecţiuni sunt identificaţi de regulă pe baza anamnezei, a examenului fizic şi a analizei atente a scaunelor pentru mucus şi sânge. Examenul probelor coprologice proaspete pentru bacterii şi paraziţi frecvenţi, efectuat în laboratoare specializate în aceste tehnici, este important în identificarea sau excluderea cauzelor infecţioase de diaree, în special la pacientul cu colită. Sigmoidoscopia este utilă în depistarea leziunilor mucoase şi neoplazice ale rectului şi colonului distal. Suprafaţa mucoasă a întregului colon şi a ileonului terminal poate fi examinată direct şi biopsiată cu ajutorul sigmoidoscopului sau colonoscopului fibrooptice. Examenul radiologic al intestinului subţire are acurateţe crescută în identificarea leziunilor prestenotice şi stenotice din boala Crohn. La nivelul colonului, o singură clismă cu bariu, la un pacient bine pregătit, are o acurateţe diagnostică de 80-85%; aplicarea în plus a tehnicilor de contrast cu aer creşte acurateţea la peste 90%, dar nici una din aceste investigaţii nu este de folos dacă pacientul nu este bine pregătit. Colonoscopia este de preferat datorită acurateţei sale mai mari şi a posibilităţii de a extirpa majoritatea polipilor vizualizaţi şi de a furniza confirmarea histologică preoperatorie la pacientul care are probabil cancer.

Biopsia pe cale orală a intestinului subţire (acum cel mai adesea realizată în cursul endoscopiei), ca şi biopsia prin forceps a rectosigmoidului, au o importanţă crescută în evidenţierea afecţiunilor de mucoasă. Biopsia rectală constituie un mijloc excelent de demonstrare a amiloidozei, amoebiazei şi a schistosomiazei. Prin aceste biopsii de suprafaţă nu se poate determina suferinţa submucoasei. Boala Hirschsprung se diagnostichează histologic printr-o biopsie chirurgicală profundă a părţii inferioare a rectului.

Sindroame de malabsorbţie Malabsorbţia poate fi suspectată pe baza anamnezei şi a examenului fizic şi este confirmată prin examenul scaunului. Examenul radiologic este de ajutor pentru a exclude leziunile locale şi pentru a sugera disfuncţiile motorii şi secretorii, dar este rareori diagnostic, cu excepţia prezenţei unei mucoase anormale a intestinului subţire sau a unei fistule între stomac şi intestin.

Testele utile în diagnosticul malabsorbţiei sunt prezentate în capitolul 285. Un test de screening pentru excreţia excesivă de grăsimi în scaun poate fi realizat prin examenul microscopic al unei probe de scaun tratate cu coloraţia Sudan. Pentru diagnosticul steatoreei se face analiza chimică pentru grăsimi a scaunului recoltat, pe o perioadă de 3 zile, cu pacientul sub dieta standard. Testul absorbţiei D-xilozei are o acurateţe de circa 90% în diferenţierea afecţiunilor mucoasei de insuficienţa pancreatică. Biopsia pe cale orală a intestinului subţire cu ajutorul endoscopului sau a unui dispozitiv special are valoare în diagnosticul bolii celiace şi poate evidenţia infiltraţia mucoasei cu amiloid sau cu mucoproteine bacteriene (boala Whipple). Pierderea de proteine în lumenul intestinal poate cauza hipoproteinemie şi poate fi demonstrată prin evidenţierea în scaun a proteinei serice α_1-antitripsina sau a markerilor administraţi intravenos, de tipul albuminei marcate cu izotopi de iod sau de crom.

Pancreasul Pancreasul este dificil de studiat datorită localizării anatomice şi relativei sale inaccesibilităţi. Calcificările pancreatice pe radiografia abdominală simplă sunt înalt sugestive pentru pancreatita cronică şi pot fi asociate cu malabsorbţie de grăsimi. Insuficienţa pancreatică exocrină poate fi demonstrată prin tubaj al duodenului şi prelevarea sucului pancreatic, după stimulare cu secretină sau un prânz de probă, dar colectarea scaunului pentru determinarea calitativă a grăsimilor şi fibrelor musculare este, de obicei, suficientă ca metodă iniţială de diagnostic. Ecografia abdominală şi TC constituie cele mai bune mijloace imagistice pentru determinarea măririi de volum a pancreasului (vezi capitolele 303 şi 304). Ambele tehnici pot fi de asemenea utilizate pentru ghidarea biopsiei cu ac a pancreasului şi pot furniza informaţii diagnostice suficiente pentru a evita o intervenţie chirurgicală exploratorie. Ductul pancreatic poate fi cateterizat cu ajutorul duodenoscopului fibrooptic şi poate fi vizualizat prin injectarea de substanţă radioopacă. Vizualizarea ductului poate fi utilă pentru diagnosticul pseudochisturilor pancreatice, al cancerului pancreatic sau al pancreatitei cronice.

BIBLIOGRAFIE

Johnson LR et al: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3d ed. New York, Raven, 1995

Sleisenger MH, Fordtran JS: *Gastrointestinal Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1993

Yamada T et al: *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1995

282

Fred E. Silverstein

ENDOSCOPIA GASTROINTESTINALĂ*

Endoscoapele au revoluționat examinarea tractului gastrointestinal (GI). Datorită flexibilității instrumentelor fibrooptice și posibilității de a controla capătul distal al instrumentului, operatorul poate ghida endoscopul, sub control vizual, prin curburi multiple. Un canal special permite trecerea unor diverse unelte endoscopice, ca de exemplu pensă de biopsie, perii citologice, tuburi de spălat, dispozitive de injectat și electrocautere. Fereastra de vizualizare și sursa de lumină de la capătul distal al instrumentului pot fi spălate complet de materialul opacifiant. Lichidele pot fi aspirate din organele cavitare și poate fi insuflat aer, în funcție de necesitățile de îmbunătățire a vizualizării. Videoendoscopul reprezintă o perfecționare a endoscopului, prin care un dispozitiv plasat la capătul distal al instrumentului, cuplat la un sistem de înregistrare, transmite imaginea pe un monitor TV. Acest sistem este utilizat din ce în ce mai frecvent, deoarece permite stocarea, analiza și transmiterea imaginilor endoscopice. → ***Atlasul color conține planșe cu imagini tipice vizualizate endoscopic.***

Utilitatea fibroendoscopiei în diagnosticul bolilor gastrointestinale este bine stabilită. Leziunile superficiale, cum ar fi eroziunile sau ulcerele pe cale de vindecare, sunt trecute cu vederea la examenul radiologic cu substanță de contrast, nu însă și la examenul endoscopic. Succesul răsunător al polipectomiei cu ajutorul colonoscopului și al sfincterotomiei cu ajutorul duodenoscopului a condus la dezvoltarea altor tehnici terapeutice endoscopice, ca de exemplu ligatura cu benzi elastice a varicelor esofagiene și ecografia endoscopică cu aspirație cu ac fin; tratamentul endoscopic este recunoscut astăzi ca fiind, în multe situații, o alternativă la intervenția chirurgicală.

Cu toate că esofagogastroduodenoscopia (EGD) nu este o investigație accesibilă operatorului obișnuit, aceasta reprezintă o tehnică accesibilă atât pentru pacientul spitalizat, cât și pentru cel din ambulator. Din punct de vedere tehnic, EGD este o procedură relativ simplu de executat, însă antrenamentul și experiența neîntreruptă sunt necesare pentru o acuratețe diagnostică optimă și pentru stăpânirea tehnicilor terapeutice. Metode mult mai complexe, de tipul colonoscopiei și colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (CPER), necesită o dexteritate specială, o investiție substanțială de timp pentru învățare și o practică neîntreruptă pentru a menține o îndemânare adecvată; acestea sunt cel mai bine realizate de specialiști. Complicațiile survin cel mai frecvent atunci când operatorul este neexperimentat.

Înainte de orice procedură endoscopică trebuie făcute anamneza și examenul fizic. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu boală cardiacă sau pulmonară semnificativă; trebuie verificați parametrii coagulării la pacienții cu sângerări excesive în antecedente. La pacienții cu proteze valvulare cardiace sau endocardită bacteriană în antecedente sau cu sunt dreapta-stânga semnificativ trebuie administrate profilactic antibiotice. Contraindicațiile endoscopiei sunt reprezentate, în majoritatea situațiilor, de incapacitatea pacientului de a coopera sau de a-și da consimțământul, o situație instabilă din punct de vedere pulmonar sau cardiac, ori instabilitatea regiunii cervicale înainte de EGD. De asemenea, perforația intestinală și necroza de perete pe toată grosimea sa constituie contraindicații pentru orice fel de manevră endoscopică.

Majoritatea specialiștilor în endoscopie preferă efectuarea unei sedări ușoare cu ocazia procedeelor endoscopice, altele decât sigmoidoscopia flexibilă sau decât unele endoscopii superioare de screening. După montarea unui cateter intravenos, se administrează o benzodiazepină de tipul diazepamului sau midazolamului, pentru obținerea unei sedări ușoare. Poate fi utilă, de asemenea, suplimentarea cu un narcotic ca meperidina. Este importantă monitorizarea adecvată a semnelor vitale și a saturației în oxigen, ca și accesibilitatea unui echipament de aspirație orofaringiană și de resuscitare, precum și antagoniști ai agenților sedativi. Anestezia faringiană locală prin gargară, spray cu lidocaină sau anestezice similare este utilă înainte de efectuarea unei endoscopii digestive superioare.

Datorită riscului de transmitere infecțioasă este esențial ca fiecare endoscop să fie supus unei curățiri meticuloase și unei dezinfecții riguroase sau ca suprafețele contaminate și tuburile să fie înlocuite după fiecare procedură.

ENDOSCOPIA GASTROINTESTINALĂ SUPERIOARĂ

Vârful endoscopului cu vedere înainte este plasat la nivelul sfincterului cricofaringian al esofagului, iar pacientul este încurajat să înghită, exercitându-se simultan o presiune redusă. Se insuflă mici cantități de aer prin endoscop, pentru a vizualiza lumenul esofagian. Apoi, endoscopul este trecut în stomac, sub vizualizare directă. Se examinează cu atenție corpul și antrul gastric. Vârful endoscopului va fi retroghidat pentru a vizualiza cardia, fundul gastric și mica curbură. Se traversează pilorul și se vizualizează prima și a doua porțiune a duodenului. Leziunile vizualizate pot fi înregistrate pe film foto sau bandă video. Din regiunile suspecte pot fi obținute probe citologice prin biopsie sau prin periaj.

EGD este un procedeu relativ sigur în mâini experimentate. Statistici mai largi au sugerat un risc de circa 1 la 500 pentru complicații serioase și un risc de deces de circa 1 la 10000. Riscurile sunt mai mari în cazul investigațiilor de urgență, ca și la vârstnici sau pacienți grav bolnavi. Într-un studiu asupra pacienților examinați endoscopic în timpul unei hemoragii gastrointestinale superioare, 1 din 200 a avut complicații serioase și 1 din 700 a decedat în urma tehnicii. Cauzele principale ale mortalității au fost complicațiile cardiopulmonare și perforațiile produse de instrument. La femeile gravide, endoscopia este preferată examenului radiologic în diagnosticul urgent al bolilor gastrointestinale.

Refluxul gastroesofagian (Vezi capitolul 283) Durerea esofagiană poate fi confundată cu o boală cardiacă, iar esofagita se poate prezenta și ca o pierdere indoloră de sânge. Deoarece esofagita afectează de regulă numai mucoasa superficială, nu poate fi diagnosticată prin radiografia de rutină în contrast simplu. La endoscopie se vizualizează clar mucoasa friabilă, eroziunile liniare și ulcerațiile. Nu orice pacient cu pirozis necesită esofagoscopie, dar această investigație este indicată dacă pacientul acuză disfagie, dacă examenul radiologic arată o stenoză, o masă sau un ulcer, dacă simptomele persistă în ciuda tratamentului sau dacă se prevede o intervenție chirurgicală antireflux. Pacienții peste 40 ani cu pirozis de peste 10 ani trebuie luați în considerare în vederea unei endoscopii, pentru o eventuală evidențiere a unui esofag Barrett.

Esofagul Barrett constă într-o înlocuire progresivă a mucoasei scuamoase distale erodate cu epiteliu metaplazic, care este mult mai rezistent la digestia peptică. Poate fi detectat prin inspecție vizuală și confirmat prin biopsie.

Un astfel de epiteliu este mult mai expus la transformare malignă și, de aceea, merită o supraveghere regulată la fiecare

* Dr. Michael Kimney a contribuit la acest capitol în ediția a XIII-a.

12-24 luni, prin esofagoscopie și biopsie. Flowcitometria se poate dovedi, de asemenea, utilă în diagnosticul precoce al populațiilor celulare cu ADN anormal (de exemplu aneuploidie). Dacă este prezentă displazia, este necesară o supraveghere mult mai frecventă pentru a detecta precoce carcinomul invaziv sau se poate recomanda esofagectomia mai ales dacă displazia este de grad înalt.

Esofagita poate progresa spre formarea de cicatrici sau de stricturi. Aspectul endoscopic al unei stricturi benigne este caracteristic, nu însă și suficient, pentru diagnostic; un proces malign trebuie exclus prin biopsie sau periaj citologic; trebuie prelevate probe de pe întreaga lungime a stricturii. Endoscopia, de asemenea, facilitează dilatarea stricturilor. Endoscopia este indicată, de asemenea, pentru biopsierea marginii unui ulcer esofagian, pentru a exclude un cancer.

Dilatarea unor stricturi dificile se inițiază cel mai bine prin trecerea unui cablu flexibil prin strictură, prin canalul biopsic al endoscopului, sub vizualizare directă. Endoscopul poate fi retras ulterior de-a lungul cablului, care servește la ghidarea trecerii prin strictură a unor dilatatoare de polivinil din ce în ce mai largi, sub control fluoroscopic. O tehnică alternativă utilizează catetere cu balon trecute prin strictură prin canalul endoscopic sau de-a lungul unui cablu de ghidare. Balonul este umflat apoi sub control endoscopic sau/și fluoroscopic, pentru a dilata strictura.

Ulcerul peptic În detectarea ulcerelor, esofagogastroduodenoscopia are o acuratețe mult mai mare decât examenul radiografic al tractului gastrointestinal superior. S-a sugerat chiar ca, în detectarea ulcerelor, examenul radiologic să fie abandonat în favoarea endoscopiei. Acest lucru este valabil atunci când trebuie depistată sursa hemoragiei digestive superioare și când se impune o intervenție chirurgicală urgentă. Totuși, în evaluarea pacientului cu suferință ulceroasă mai puțin presantă, un examen radiologic în dublu contrast al tractului digestiv superior este încă deseori utilizat ca test diagnostic inițial. Endoscopia poate fi indicată dacă examenul radiologic este echivoc sau dacă sugerează malignitatea unui ulcer, dacă examenul radiologic este negativ, însă tabloul clinic sugerează un ulcer peptic, sau dacă pacientul trebuie operat pentru ulcer. Pacienții cu ulcer duodenal evidențiat de examenul radiologic sau cu deformări ulceroase clasice ale bulbului duodenal nu necesită endoscopie diagnostică dacă simptomatologia este caracteristică și dacă răspund la tratamentul antiulceros. Totuși endoscopia, de asemenea, permite diagnosticarea infecției cu *Helicobacter pylori*, considerat a fi cauza celor mai multe ulcere gastrice și duodenale la pacienții care nu-și administrează antiinflamatoare nesteroidiene. Endoscopia de screening cu endoscoape de calibru mic, care nu implică necesitatea sedării, constituie o alternativă rezonabilă la radiologia cu dublu contrast, ca test diagnostic inițial la pacienții simptomatici.

Endoscopia este utilă mai ales în vizualizarea ulcerelor postbulbare, a ulcerelor duodenale gigante și a ulcerelor gurii de anastomoză după gastrectomie parțială, toate acestea putând fi trecute cu vederea la examenul radiologic. Endoscopia poate fi de ajutor în determinarea cauzei obstrucției căii de evacuare a stomacului.

Cancerul Imaginea endoscopică a cancerului digestiv superior poate fi evidentă, în special atunci când există o masă protruzivă în lumen. Pe de altă parte, ulcerele maligne, carcinoamele infiltrative sau carcinoamele mici, precoce, sunt de multe ori imposibil de diagnosticat pe baza aspectului macroscopic. Pentru a exclude malignitatea trebuie prelevate șase până la opt probe biopsice de la marginea unui ulcer gastric. Experiența și îndemânarea în alegerea probei biopsice cresc acuratețea examenului. Examinarea citologică a probelor obținute prin lavaj sau periaj ameliorează acuratețea diagnostică în toate regiunile tractului digestiv superior (vezi capitolul 92).

La pacienții cu ulcer gastric este o practică standard evaluarea endoscopică a vindecării ulcerului după 12 săptămâni de terapie antiulceroasă. Ulcerele persistente trebuie biopsiate dacă nu au fost biopsiate la momentul diagnosticului inițial sau trebuie rebiopsiate dacă nu se vindecă. Ulcerele duodenale sunt rareori maligne și, de aceea, în majoritatea circumstanțelor, nu trebuie verificată vindecarea în urma tratamentului.

Limfomul gastric primar poate mima ulcerul gastric benign sau adenocarcinomul la gastroscopie sau la examenul radiologic. Poate fi diagnosticat prin biopsie sau citologie, cu toate că acuratețea nu este la fel de înaltă ca în adenocarcinom. Diagnosticul limfomului este facilitat de colorațiile imunochimice ale probelor biopsiate.

Dacă o leziune polipoidă gastrică este acoperită de mucoasă care apare normală la gastroscopie, probabilitatea malignității este foarte mică. Astfel de leziuni sunt de regulă tumori benigne intramurale, subepiteliale, ca leiomiomul sau resturile pancreatice. Biopsiile unor asemenea leziuni sunt de obicei nediagnostice. Aceste leziuni pot fi evaluate prin ecografie endoscopică, o tehnică ce combină ecografia diagnostică cu endoscopia. Polipii acoperiți de o mucoasă cu aspect anormal pot fi benigni sau maligni. O biopsie întâmplătoare poate să nu detecteze carcinomul din polip. De aceea, dacă este posibil din punct de vedere tehnic, polipii trebuie extirpați în întregime cu ajutorul unui cauter, în vederea examenului histologic. Dacă au dimensiunea peste 2 cm, este mai probabil să fie maligni (vezi capitolul 92). Polipii mari pot necesita excizie chirurgicală.

Carcinomul ampular poate fi diagnosticat prin biopsie în timpul duodenoscopiei, cu toate că o sfincterotomie endoscopică anterioară poate crește precizia diagnosticului. Alte neoplazii maligne duodenale primare sunt foarte rare. Extinderile cancerelor pancreatice sau ale tractului biliar sunt greu de diagnosticat, deoarece cancerul poate să nu se fi extins în mucoasă, nefiind accesibil astfel biopsiei endoscopice sau examenului citologic. În aceste tumori secundare, diagnosticul va depinde de diverse asocieri între ecografie (endoscopică sau transabdominală), tomografie computerizată, angiografie și CPER, cu examinarea citologică și/sau biopsie a stenozelor ductale.

Hemoragia digestivă superioară (vezi și capitolul 44) Endoscopia în primele 12 până la 24 de ore ale unei hemoragii digestive superioare poate fi foarte utilă în alegerea unui tratament adecvat, prin vizualizarea sursei de sângerare. Pot fi observate leziuni superficiale care nu se evidențiază la examenul radiologic (esofagită, sindrom Mallory-Weiss, gastrită erozivă, ulcer de stres sau telangiectazii). În plus leziunile evidențiate de examenul radiologic pot să nu reprezinte și sursa de sângerare. Endoscopia poate determina sediul și gradul actualei sângerări. De exemplu, vizualizarea unei artere din care țâșnește sânge ce inundă stomacul indică o hemoragie masivă care necesită o intervenție terapeutică promptă. Diferite studii au arătat că demonstrarea endoscopică a unei sângerări active oarecare, a unui vas nesângerând „vizibil“ (sau a unui „trombus“-santinelă) pe fundul ulcerului face resângerarea mult mai probabilă. Acuratețea diagnostică a endoscopiei de urgență în hemoragia digestivă superioară este de aproape 90%.

Orice pacient supus examenului endoscopic pentru hemoragie digestivă superioară trebuie să beneficieze de o examinare endoscopică atentă a esofagului, stomacului și duodenului. Ocazional, leziunea hemoragică nu poate fi diagnosticată cu exactitate, dar localizarea ariei de hemoragie poate fi foarte utilă; de exemplu, poate fi observat sânge arterial roșu-deschis curgând din duoden în stomac, esofagul și stomacul fiind fără semne de sângerare activă.

Există trei probleme controversate legate de endoscopie și de sângerarea gastrointestinală. Prima – *necesită endoscopie toți pacienții cu hemoragie?* Endoscopia este indicată la toți pacienții care ar putea necesita intervenție chirurgicală datorită hemoragiei continue sau resângerării, pentru că alegerea tipului de intervenție depinde de sediul și natura sângerării. În plus,

endoscopia furnizează informații prețioase privind probabilitatea ca sângerarea să continue sau să recidiveze. Și, în sfârșit, endoscopia permite intervenția terapeutică. A doua – *cât de devreme ar trebui efectuată endoscopia la pacientul cu hemoragie acută?* Majoritatea studiilor arată că acuratețea diagnostică a EGD rămâne ridicată în primele 12 până la 24 de ore după episodul hemoragic. Toate studiile au fost de acord că este de preferat amânarea endoscopiei până la stabilizarea semnelor vitale prin transfuzii de sânge adecvate. Endoscopia de urgență trebuie rezervată acelor pacienți cu hemoragie masivă continuă sau resângerare, necesitând o decizie imediată privind aplicarea tratamentului chirurgical sau a altui tip de tratament. Dacă pacientul se exsanghinează, endoscopia poate urma instalării anesteziei, precedând imediat intervenția chirurgicală. Astfel, căile respiratorii ale pacientului sunt protejate printr-un tub endotraheal. A treia – *influențează endoscopia rezultatele clinice?* Studiile recente asupra tratamentului endoscopic al hemoragiilor utilizând probe termice, probe bipolare și metode de injectare sugerează că aceste metode sunt sigure și reduc necesarul de sânge, de intervenții chirurgicale, ca și mortalitatea la unii pacienți.

Administrarea diferitelor soluții sclerozante în varicele esofagiene sau în proximitatea acestora constituie un tratament eficient pentru oprirea hemoragiei active din varice. Ca alternativă, ligatura endoscopică a varicelor cu benzi elastice din cauciuc a demonstrat că poate opri hemoragia și obliterează varicele în mai puține ședințe și cu complicații mai puțin severe decât cele consecutive agenților sclerozanți. Injectarea repetată a unor agenți sclerozanți, ca și ligatura cu benzi elastice se pot realiza pentru eradicarea varicelor.

Gastrostomia endoscopică percutanată (GEP) Plasarea tuburilor de gastrostomie de alimentație sau de decompresiune poate fi facilitată prin utilizarea endoscopului. Sub sedare, se identifică un loc convenabil pentru o gastrostomie, se introduce percutanat în stomac un ac, iar apoi, cu ajutorul unei pense endoscopice, se captează un fir sau o sârmă trecută prin ac. Tubul de alimentare este trecut de-a lungul sârmei în stomac. Alimentarea se începe în aceeași zi sau în următoarea. Se reduc astfel timpul de spitalizare, morbiditatea și mortalitatea asociate gastrostomiei chirurgicale.

Pacienții cu disfagie secundară afecțiunilor neurologice degenerative și accidentelor vasculare cerebrale beneficiază cel mai mult de gastrostomia endoscopică. Alte indicații cuprind disfagia secundară neoplasmelor extremității cefalice și a gâtului, ca și incapacitatea de alimentare datorată leziunilor cerebrale difuze. Pacienții cu pareză gastrică severă pot fi alimentați printr-o sondă jejunală plasată prin gastrostomă și apoi trecută prin pilor. Decompresia gastrică simultană este posibilă prin plasarea unui tub separat în gastrostomă.

Tratamentul paleativ al carcinomului esofagian Pacienții cu disfagie secundară stricturilor esofagiene maligne nu pot fi, de regulă, tratați curativ prin esofagoectomie. În această situație, ca tratament paleativ, deseori se alege rezecția chirurgicală și radioterapia. Endoscopistul poate oferi, de asemenea, un ajutor paliativ în aceste situații, atunci când radioterapia a eșuat și riscurile sunt prea mari pentru intervenția chirurgicală.

Dilatația stricturilor maligne este deseori posibilă utilizând dilatatoare de polivinil trecute peste o sârmă de ghidaj plasată endoscopic. Aceasta poate ajuta inițial pacientul să înghită, însă de regulă este necesar un tratament definitiv suplimentar. Acesta poate consta în ablația prin laser sau prin plasarea unei proteze ori a unui stent. Tumorile de la nivelul lumenului esofagian pot fi distruse utilizând energie laser de tip Nd:YAG, cu ajutorul unui semnalizator de ghidaj plasat prin cateterul biopsic al endoscopului. Noi metode utilizând terapia fotodinamică sunt în curs de evaluare. Ca alternativă, după dilatarea unei stenoze, cu ajutorul dilatatorului poate fi plasat un stent de calibru mare. Atunci când dilatatorul va fi extras, lumenul stentului va permite trecerea alimentelor. Stenturile sunt utile în special în tratamentul paleativ al fistulelor maligne traheoesofagiene.

Alte indicații În diagnosticul de urgență al bolilor gastrointestinale în *sarcină*, endoscopia superioară substituie, de regulă, examenul radiologic. Pacienților cu *disfagie* li se recomandă efectuarea esofagoscopiei, deoarece cauza este frecvent organică, poate să nu fie detectată la examenul radiologic și, în cursul endoscopiei, se poate efectua biopsie pentru confirmare. Disfagia cauzată de dismotilitatea esofagiană este diagnosticată cel mai bine prin manometrie sau cineradiografie. *Deglutiția dureroasă* (odinofagia), în special la pacienții diabetici sau imunosupresați, poate necesita o esofagoscopie, deoarece biopsia și periajul peretelui esofagian afectat pot evidenția infecții cu monilii, cu herpes sau cu citomegalovirus. La scurt timp după ingestia unor agenți corozivi, dacă nu există semne de necroză a peretelui, esofagoscopia lentă și blândă este utilă pentru aprecierea severității leziunii. Mulți corpi străini inclavați pot fi extrași din esofag sau stomac cu ajutorul unei pense sau al unui forceps; corpii străini ascuțiți sunt extrași cel mai bine prin tragerea lor în lumenul unui esofagoscop tubular rigid cu lumen liber sau în lumenul unui tub protector de înveliș al endoscopului fibrooptic. Esofagoscopia atentă după extragerea corpilor străini esofagieni este importantă pentru a determina dacă există o leziune subiacentă care a determinat inclavarea (de exemplu cancer, stricturi benigne, esofagită peptică).

În stomacul operat, gastroscopia este deosebit de utilă în detectarea carcinoamelor, a ulcerelor recurente, a invaginației retrograde și a stenozei stomei. Diferite studii europene au indicat că există un risc crescut de dezvoltare a carcinomului pe bontul gastric la mai mult de 20 ani după o gastrectomie Billroth II, deși mărimea riscului, dacă chiar există unul, este controversată. Diagnosticul unui astfel de carcinom postoperator poate necesita mai multe biopsii din mucoasa aparent normală, din vecinătatea anastomozei.

O nouă aplicație endoscopică este combinarea ecografiei cu endoscopia. Aceasta se poate realiza prin atașarea unui dispozitiv ecografic la endoscop sau trecând un instrument ecografic prin cateterul de biopsie al endoscopului. Ecografia de înaltă rezoluție aplicată endoscopic este un instrument de mare acuratețe util pentru stadializarea proceselor maligne esofagiene și gastrice, detectarea neoplasmelor pancreatice și determinarea extinderii vasculare în cancerele pancreatice. Ecografia endoscopică poate fi utilizată pentru a evalua mase tumorale și pentru a ghida aspirația endoscopică prin ac.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ CPER implică plasarea unui instrument cu vedere laterală (duodenoscop) în duodenul descendent. Se cateterizează ampula lui Vater, se injectează substanță de contrast și ulterior se vizualizează radiografic ductele pancreatice și arborele biliar. Operatorii instruiți pot vizualiza 90-95% din ductele pancreatice și 90% din ductele biliare.

CPER se execută pe o masă radiologică, după sedare și inducția hipotoniei duodenale cu atropină sau glucagon. Ductul pancreatic se va umple lent, pe toată lungimea sa, cu substanța de contrast, sub monitorizare fluoroscopică permanentă (figura 282-1A). Injectarea se continuă până când se vizualizează primele ramuri laterale, evitându-se supraîncărcarea. Prin inserția cateterului în sus sub un unghi mai ascuțit, se va vizualiza ductul biliar comun și întregul tract biliar, inclusiv vezicula biliară (figura 282-1B).

CPER este o tehnică sigură atunci când este efectuată de un operator experimentat. La 40-75% din pacienți apar creșteri asimptomatice ale amilazei după pancreatografie, având rareori importanță clinică. Pancreatita apare la aproximativ 1-7% din pacienți dar este, de regulă, benignă și autolimitată. Într-o statistică efectuată în S.U.A. privind complicațiile, rata morbidității a fost de 3%, iar rata mortalității de 0,2%. Cea mai importantă complicație este retenția de substanță de contrast

nesterilă proximal de un duct obstruat, determinând colangeită sau infecție pancreatică. În plus, dacă obstrucția tractului biliar sau pancreatic este relevată prima dată la CPER, ductul obstruat trebuie drenat, dacă este posibil imediat, fie prin tehnici endoscopice (papilotomie, stenturi, drenuri nazobiliare etc.), fie chirurgical, în decurs de 36 de ore. Antibioterapia sistemică trebuie introdusă imediat după umplerea unui sistem ductal obstruat, în special dacă drenarea endoscopică imediată nu se poate realiza.

Colangiografia retrogradă Această tehnică este utilă în special la pacienții cu icter persistent a cărui cauză nu poate fi stabilită prin metodele diagnostice convenționale. Diagnosticul diferențial cel mai important este cel între icterul obstructiv și cel neobstructiv. Atunci când cauza icterului nu este clară, la aproximativ 15% din pacienții presupuși a avea un icter neobstructiv se demonstrează o obstrucție biliară extrahepatică, necesitând tratament chirurgical sau endoscopic, și invers, la același procent din pacienții suspectați de icter obstructiv se demonstrează prin CPER un sistem ductal liber.

Cauzele remediabile de icter obstructiv care pot fi diagnosticate prin colangiografie retrogradă cuprind calculii ductului comun (figura 282-1C) și stricturile benigne și maligne. La pacienții icterici cu suspiciune de afecțiune hepatică primară, ca de exemplu ciroza biliară primitivă, CPER poate stabili cu siguranță că nu a fost omisă nici o obstrucție operabilă.

Cei mai mulți medici folosesc inițial ecografia sau TC pentru a vedea dacă ductele biliare sunt dilatate și pentru a descoperi cauza icterului pacientului (calculi, tumori pancreatice etc.). Scintigrafia biliară cu radioizotopi poate determina dacă ductele biliare și canalul cistic sunt patente. Vizualizarea directă se efectuează atunci când nu este stabilit diagnosticul. Colangiografia transhepatică percutană (CTP) este frecvent aplicată inițial în cazul în care testele imagistice sugerează o obstrucție intrahepatică sau biliară proximală. CPER este aplicată încă de la început dacă se suspectează o obstrucție distală. Avantajele tehnicilor endoscopice constau în vizualizarea papilei și ductului pancreatic (pe lângă ductele biliare) și în faptul că, atunci când este necesar, poate fi aplicat tratamentul prin sfincterotomie sau drenaj endoscopic. În cazul unui eșec tehnic sau al unor informații incomplete furnizate fie prin CPER, fie prin CTP, cele două tehnici se vor completa reciproc. Se detectează astfel majoritatea leziunilor care necesită intervenție chirurgicală.

CPER sau CTP pot fi, de asemenea, utile la pacienții cu colică biliară, colangită sau cu afectarea funcției hepatice după chirurgie biliară anterioară. Pot fi descoperite și uneori tratate endoscopic leziuni postoperatorii remediabile, ca de exemplu stricturile. Chiar dacă tratamentul endoscopic eșuează, anatomia leziunii este determinată precis, astfel încât reoperarea este mai puțin dificilă. Manometria biliară poate fi aplicată, de asemenea, în aceste condiții, pentru diagnosticul disfuncționalității sfincterului Oddi. Cu ajutorul endoscopului se plasează în sfincter un cateter de perfuzie și se înregistrează presiunile. O presiune sfincterială bazală crescută poate anticipa un efect benefic al sfincterotomiei.

Pancreatografia retrogradă Pacienții cu pancreatită recurentă sau cronică pot beneficia de pancreatografie retrogradă pentru identificarea unei leziuni care poate fi abordată endoscopic sau chirurgical, ca de exemplu o pancreatită izolată a cozii glandei sau o patologie ductală care se pretează la stenturi endoscopice sau drenaj chirurgical.

La pacienții cu semne, simptome sau probe de laborator care sugerează un cancer pancreatic, pancreatogramele sugerează afectare malignă dacă arată un duct pancreatic îngustat, obstruat sau amputat (figura 282-1D). Diferențierea unor astfel de aspecte ale ductelor pancreatice de afecțiuni inflamatorii benigne poate fi dificilă. Examinarea citologică a probelor obținute prin periajul ductelor pancreatice în decursul CPER se poate demonstra utilă. Din nefericire, majoritatea pacienților cu cancer pancreatic simptomatic diagnosticat prin CPER sunt inoperabili.

Pacienții care se prezintă pentru steatoree nedureroasă de origine pancreatică pot avea un aspect ductal care sugerează o pancreatită cronică sau un cancer pancreatic. Pancreatografia nu s-a dovedit utilă în studiul durerii de cauză neidentificată a abdomenului superior. Chisturile pancreatice pot fi diagnosticate mai ușor prin tehnici neinvazive cum ar fi ecografia, iar pancreatografia ar trebui rezervată acelor cazuri în care caracteristicile anatomice trebuie aflate imediat înaintea intervenției chirurgicale. Singură, pancreatografia nu este o metodă de screening de încredere pentru diagnosticul precoce al cancerului pancreatic.

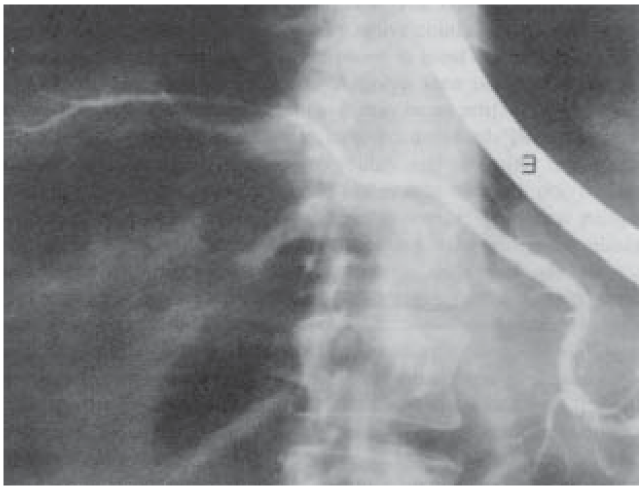
CPER terapeutică Abordarea tractului pancreatic și biliar în vederea extirpării calculilor sau montării de stenturi este posibilă prin sfincterotomia endoscopică retrogradă (SER). Sfincterul pancreatic sau biliar sunt secționate cu ajutorul unui curent electrochirurgical aplicat prin intermediul unui fir conductor atașat cateterului de CPER. Complicații cum sunt hemoragia, perforația, pancreatita și colangita survin în aproximativ 5-8% din cazuri, cu o rată aproximativă a mortalității de 0,5-1%. Rolul sfincterotomiei pancreatice în rezolvarea calculilor pancreatici se află în progres; oricum, sfincterotomia biliară constituie acum o metodă terapeutică stabilită pentru anumite situații.

Calculii ductului biliar comun la pacienții cu colecistectomie anterioară pot fi extrași cu succes prin SER în 90% din cazuri. Calculii mici trec spontan sau sunt atrași în duoden cu un cateter cu balon sau după captarea cu ajutorul unui coșuleț. Calculii cu un diametru mai mare de 1,5 cm pot fi dificil de extras fără o fragmentare mecanică prealabilă, sau prin alte tehnici. În condițiile folosirii pe scară tot mai largă a colecistectomiei laparoscopice, extragerea calculilor ductului biliar comun pe cale endoscopică a fost aplicată în aceste situații. Pacienții mai vârstnici cu un risc operator crescut pot fi tratați uneori numai prin SER și extracția calculilor; colecistectomia poate fi amânată sau chiar evitată. SER de urgență este indicată și pentru colangita acută și își asumă un rol din ce în ce mai important în tratamentul inițial al pacienților cu pancreatită biliară severă, la care îndepărtarea endoscopică precoce a calculilor a demonstrat că îmbunătățește evoluția.

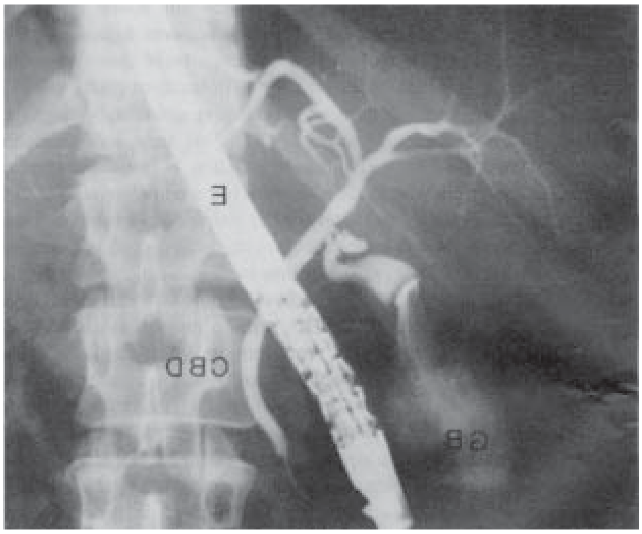
Pacienții cu stricturi biliare benigne și maligne pot beneficia de montarea endoscopică a unor stenturi biliare după SER. Stricturile benigne rămân deseori dilatate în urma extragerii stenturilor biliare care au fost menținute timp de câteva luni. Pacienții cu icter obstructiv, secundar fie unui carcinom pancreatic, fie unui colangiocarcinom, pot fi tratați eficient paleativ prin montarea unui stent biliar din material plastic sau metalic. Stenturile din plastic se obstruează, de regulă, după 3-6 luni și trebuie înlocuite atunci când apare icterul recurent sau colangita; la pacienții cu probabilitate de supraviețuire de cel puțin 6 luni sunt de preferat stenturile din plasă metalică. Stricturile care afectează hilul ficatului (vezi capitolul 302) sunt dificil de tratat paleativ prin metode endoscopice; stenturile trebuie aplicate deseori în ambii lobi hepatici. Pentru acești pacienți sunt deseori necesare procedee radiologice percutane adiționale pentru a obține un drenaj biliar adecvat.

COLONOSCOPIA Întregul lumen al colonului, de la anus până la cec, poate fi vizualizat de un colonoscopist experimentat. Acest lucru constituie una din cele mai importante aplicații diagnostice și terapeutice ale endoscopiei, deoarece poate diagnostica cancerele colonice potențial curabile, neevidențiate prin alte tehnici și poate extirpa polipii adenomatoși potențial precanceroși.

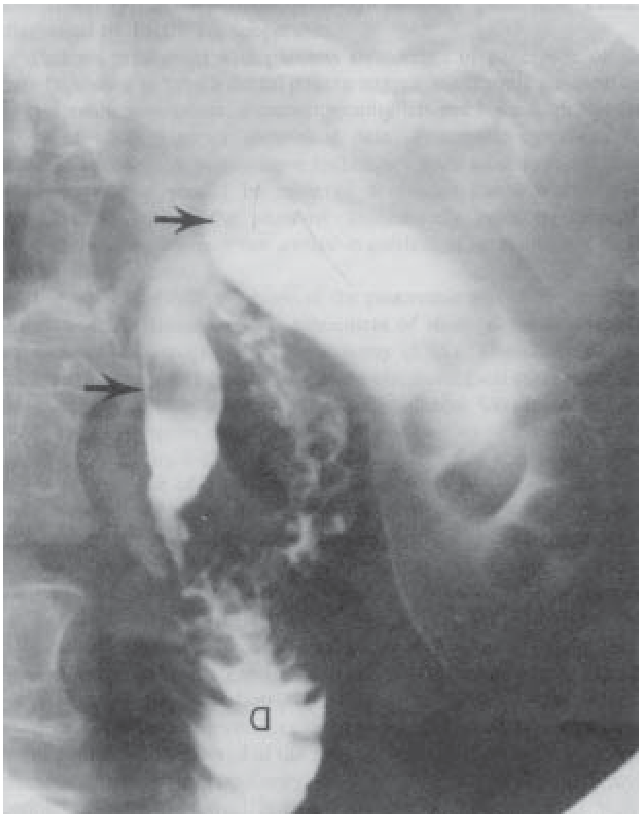
Majoritatea colonoscopiilor inițiale sunt efectuate pentru a investiga aspecte anormale ale irigografiei sau pentru a elucida cauza unei hemoragii gastrointestinale. Posibilitatea de investigare a întregului colon este utilă și în îngrijirea unor pacienți cu boli inflamatorii intestinale și a pacienților



A



B



C



D

FIGURA 282-1 A. Se observă un duct pancreatic conic de calibru normal, apreciat endoscopic (E) ca având un diametru de 1 cm. B. Colangiogramă normală. Diametrul ductului biliar comun (DBC) este normal. Canaliculele biliare intrahepatice sunt normale și poate fi observată vezicula biliară (VB). Endoscopul (E) se observă în duoden. C. Se pot observa diferiți calculi (*săgeți*) într-un duct biliar comun obstruat și dilatat. De asemenea, vezicula biliară conține câțiva calculi. În duoden (D) se observă substanță de contrast regurgitată. D. Obstrucția ascuțită (*săgeată*) a ductului pancreatic este consecința unui carcinom al corpului pancreasului. (*Prin amabilitatea Dr. Charles Rohrmann.*)

cu antecedente heredocolaterale semnificative în ceea ce privește polipoza sau cancerul de colon.

Pacienții sunt pregătiți pentru colonoscopie cu laxative și clisme evacuatorii sau printr-un lavaj intestinal total cu o soluție electrolitică neabsorbabilă.

Complicațiile cele mai importante ale colonoscopiei sunt hemoragia și perforația (rata morbidității este de 0,5-1,3%; rata mortalității este de 0,02%). Rata complicațiilor post polipectomie este de 1-2%. Boala ischemică sau diverticuloza, ca și iradierea prealabilă fac procedeul mult mai dificil și riscant. De asemenea, riscul perforației este crescut la pacienții cu colită foarte activă; în cele mai multe cazuri colonoscopia trebuie evitată în faza acută.

Polipii (vezi și capitolul 92) Un polip vizualizat la clisma baritată beneficiază de colonoscopie din două motive: poate fi un artefact sau un cancer și poate fi omis un al doilea polip sau un cancer. De regulă, în cursul colonoscopiei, polipul poate fi excizat, cu rate de morbiditate și mortalitate inferioare procedeelor chirurgicale. Cel mai bun mijloc de a elimina diagnosticul de cancer al unui polip este extirparea completă pentru examenul histologic. Polipii hiperplazici nu se malignizează; polipii colonici care prezintă histologic o neoplazie benignă se pot însă maligniza (adenoamele tubulare și viloase). Riscul ca polipii neoplazici să fie canceroși este proporțional cu dimensiunea acestora. De asemenea, riscul este mai mare la polipii viloși. Polipii pedunculați cu cancer moderat sau bine diferențiat limitați la mucoasă și cu pedunculul respectat pot fi tratați curativ prin excizie cu ajutorul unui electrocauter, cu ocazia colonoscopiei. Astfel, majoritatea colonoscopiștilor excizează toți polipii cu diametrul peste 0,5 cm. Polipii sub 0,5 cm în diametru trebuie biopsiați sau extirpați, deoarece peste 50% pot fi adenomatoși, iar aspectul macroscopic al unui polip nu poate preciza natura sa histologică. Oportunitatea acestui mod de abordare este sugerată de câteva studii, inclusiv un studiu sigmoidoscopic în care excizia tuturor polipilor a redus incidența așteptată și invazivitatea cancerelor subiacente. Pacientul cu polipi adenomatoși prezintă risc crescut de dezvoltare a unui alt polip sau cancer și de aceea necesită un program regulat de screening. Frecvența optimă a examinărilor după polipectomie nu a fost încă stabilită. Atunci când este descoperit un polip, trebuie investigat întreg colonul pentru identificarea unor polipi sau cancere sincrone. Acest lucru ar trebui repetat la intervale de 3-5 ani și mai frecvent la pacienții cu istoric de cancer colonic sau polipi multipli. Dacă probele de scaun sunt pozitive pentru hemoragie ocultă sau dacă apar simptome, este indicată investigarea imediată. La pacientul cu risc mediu fără polip cunoscut se realizează

anual tușeu rectal și test pentru hemoragii oculte. De la vârsta de 50 de ani se va realiza o dată la 3-5 ani o sigmoidoscopie cu instrument flexibil.

Aspecte anormale la clisma baritată Orice defect de umplere cu bariu merită evaluat prin colonoscopie. Dacă leziunea este un polip pedunculat, acesta poate fi excizat în vederea examenului histologic; dacă aspectul leziunii sugerează un cancer, atunci poate fi biopsiată pentru confirmarea histologică. Atunci când se descoperă un polip sau un cancer, tot restul colonului trebuie examinat pentru polipi adiționali sau carcinoame sincrone. Unele leziuni diagnosticate ca mase tumorale la examenul radiologic pot să nu fie prezente la endoscopie sau sunt produse mai frecvent de leziuni de tip polip decât de cancer.

Stenoza vizualizată radiologic Determinarea cauzei unei stenoze segmentare poate fi dificilă la examenul radiologic. Colonoscopia permite însă frecvent acest lucru și ajută la diferențierea adenocarcinoamelor de inflamații secundare ischemiei, iradierii, diverticulozei sau colitei Crohn. Chiar și cele mai caracteristice leziuni cu aspect în „cotor de măr", la examenul radiologic, pot fi acoperite de mucoasă normală la colonoscopie, sugerând o leziune inflamatorie extrinsecă. La 10-30% din pacienți, segmentele stenozate evidențiate la examenul radiologic nu se vizualizează la colonoscopie, fiind probabil regiuni spastice temporare.

Sângerarea cronică (examen radiologic și sigmoidoscopic negative) Sângerarea cronică reprezintă o indicație frecventă pentru colonoscopie. Probabilitatea omiterii unei leziuni la examenul radiologic este mai mare atunci când se folosește contrastul simplu decât la utilizarea tehnicii în dublu contrast cu aer. Cauza sângerării este descoperită la circa 40% din astfel de pacienți și constă în leziuni, cum ar fi polipii adenomatoși, adenocarcinomul și bolile inflamatorii intestinale. Dacă nu se descoperă nici o sursă de sângerare, poate fi utilă o investigare a tractului digestiv superior prin examen radiologic sau prin endoscopie și, de asemenea, poate fi luată în considerare o sângerare de la nivelul intestinului subțire.

Bolile inflamatorii intestinale Colonoscopia poate fi de folos în diagnosticul inițial, în special în diferențierea bolii Crohn de colita ulceroasă. Ea poate ajuta chirurgul să stabilească preoperator gradul de activitate și extinderea bolii. Colonoscopia poate fi utilă în evaluarea anormalităților radiologice sugestive de cancer, cum ar fi stenozele, polipii sau masele tumorale. Colonoscopia poate fi indicată la pacienții cu colită ulceroasă cu evoluție de peste 10 ani, datorită riscului crescut de cancer; colonoscopiile repetate la intervale regulate servesc la detectarea displaziei colonice cât timp aceste leziuni sunt într-un stadiu curabil încă. Totuși beneficiul unei astfel de supravegheri colonoscopice în termenii mortalității și ai frecvenței optime a colonoscopiei la astfel de pacienți este încă controversat. Fără îndoială, dacă un gastroenterolog descoperă o displazie de grad înalt în biopsiile colonice la un pacient cu o colită ulceroasă veche, în majoritatea cazurilor consideră acest lucru o indicație pentru colectomie. Colonoscopia este contraindicată la pacienții cu megacolon toxic, în bolile foarte active sau într-o perforație intestinală posibilă.

Alte indicații Pentru screening-ul de rutină, sigmoidoscopul flexibil a înlocuit sigmoidoscopul rigid lung de 25 cm, deoarece poate explora 40-60 cm cu o pregătire minimă, generează un disconfort mai mic și furnizează informații diagnostice mai bune. După rezecția colonică segmentară pentru cancer, colonoscopia poate detecta precoce recidive la nivelul mucoasei și le poate diferenția de stenoze anastomotice benigne sau de granuloame de fir sângerânde. Colonoscopia este utilizată ocazional în cursul laparotomiei pentru asistarea chirurgului la excluderea altor leziuni. Colonoscopul poate fi avansat rapid spre cec de către chirurg, cu excizia polipilor adiționali, fără colonotomie. Colonoscopia este utilă în tratamentul pacienților cu hemoragie digestivă inferioară (Vezi capitolul 44). Polipii hemoragici pot fi excizați cu ajutorul electrocauterului. Terapia endoscopică hemostatică poate fi utilă și în alte leziuni sângerânde, ca de exemplu în angiodisplazii.

Colonoscopia nu este, de regulă, necesară pentru diagnosticul polipozei colonice familiale, deoarece membrii familiilor afectate pot fi diagnosticați prin sigmoidoscopii periodice. Carcinomul reprezintă o amenințare severă în sindroamele polipozice familiale care produc mulți polipi adenomatoși (polipoza familială și sindromul Gardner); în aceste condiții, polipectomia este utilă pentru diagnostic, dar colectomia este singurul tratament care previne dezvoltarea carcinomului. Acești pacienți riscă, de asemenea, să dezvolte adenom și cancer duodenal și periampular și trebuie supuși probabil unei supravegheri periodice cu un duodenoscop cu vedere laterală.

BIBLIOGRAFIE

Haggitt RC et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 89:328, 1985

Jensen DM, Machicado GA: Diagnosis and treatment of severe hematochezia: The role of urgent colonoscopy after purge. Gastroenterology 95:1569, 1988

Lai ECS et al: Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med 326:1582, 1992

Laine L: Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. N Engl J Med 316:1613, 1987

Lightdale CJ et al: Localization of endocrine tumors of the pancreas with endoscopic ultrasonography. Cancer 68:1815, 1991

Nih Consensus Development Conference: Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. JAMA 262:1369, 1989

Reid BJ et al: Flow cytometric and histologic progression to malignancy in Barrett's esophagus: Prospective endoscopic surveillance of a cohort. Gastroenterology 102:1212, 1992

Silverstein FE, Tytgat GNJ: *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy*, 3rd ed. London, Mosby-Wolfe, 1996

Spach DH et al: Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. Ann Intern Med 118:117, 1993

Stiegmann GV et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 326:1527, 1992

Tio TL et al: Endosonography and computer tomography of esophageal carcinoma. Preoperative classification compared to the new TNM system. Gastroenterology 96:1478, 1989

283 BOLILE ESOFAGULUI

Raj K. Goyal

Cele două funcții majore ale esofagului sunt transportul bolului alimentar din cavitatea bucală în stomac și împiedicarea refluxului conținutului gastrointestinal. Funcția de transport este realizată de contracțiile peristaltice (vezi capitolul 40). Refluxul este împiedicat prin cele două sfinctere esofagiene, care se mențin închise între deglutiții. Sfincterul esofagian superior constă în mușchii cricofaringian și constrictor faringian inferior, care sunt mușchi striați și sunt inervați de neuroni somatici motori excitatori, localizați inferior. Acești mușchi nu prezintă tonus miogenic și nu au inervație inhibitorie. Sfincterul esofagian superior rămâne închis datorită proprietăților elastice ale peretelui său și prin contracția tonică neurogenă a mușchilor sfincterieni și este deschis prin inhibarea contracției mușchilor sfincterieni asociată cu deplasarea anterioară a laringelui prin acțiunea mușchilor suprahioidieni. Spre deosebire de acesta, sfincterul esofagian inferior este alcătuit din mușchi netezi și este inervat de fibre vegetative parasimpatice excitatorii și inhibitorii. Acest sfincter rămâne închis datorită tonusului intrinsec miogenic care este modulat de nervi excitatori și

inhibitori. Se deschide ca răspuns la activitatea nervilor inhibitori. Neurotransmițătorul neuromuscular al nervilor excitatori este acetilcolina, iar cei ai nervilor inhibitori sunt peptidul intestinal vasoactiv (VIP) și oxidul nitric. Funcția antireflux a sfincterului esofagian inferior este completată de stâlpul diafragmatic ce înconjoară sfincterul și acționează ca sfincter esofagian inferior extern. O reducere reflexă a presiunii sfincterului esofagian inferior apare pe parcursul eructației și în caz de distensie gastrică. Mesele grase, fumatul și băuturile cu un conținut crescut de xantine (ceai, cafea, cola) determină, de asemenea, reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior. Mulți hormoni și neurotransmițători pot modifica presiunea sfincterului esofagian inferior. Agoniștii receptorilor M_2 muscarinici, agoniștii alfa-adrenergici, gastrina, substanța P și prostaglandina $F_{2\alpha}$ determină contracție; în schimb, nicotina, agoniștii beta-adrenergici, dopamina, colecistokinina, secretina, VIP, calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), adenozina și donorii de oxid de azot, cum sunt nitrații, determină relaxarea sfincterului.

SIMPTOMATOLOGIE

DISFAGIA → *Vezi capitolul 40.*

DUREREA ESOFAGIANĂ *Arsura epigastrică* sau pirozisul este caracterizată printr-un disconfort retrosternal cu caracter de arsură, care se poate deplasa în susul și-n josul pieptului, ca un val. Când este sever, pirozisul poate iradia spre părțile laterale ale toracelui, la nivelul gâtului și unghiurilor mandibulei. Pirozisul este un simptom caracteristic esofagitei de reflux și poate fi însoțit de regurgitație sau de o senzație de lichid cald care urcă spre cavitatea bucală. Este agravat de aplecarea înainte, de efort sau de decubitul dorsal și este mai intens după mese. Este ameliorat de ortostatism, de înghițirea salivei sau de apă și, mult mai evident, de antiacide. Pirozisul pare să fie produs datorită unei sensibilități crescute a mucoasei esofagiene și se poate fi reprodus prin instilarea în esofag de acid clorhidric diluat (0,1 N) (testul Bernstein) sau de soluții hiperosmolare neutre.

Odinofagia sau deglutiția dureroasă este caracteristică esofagitei fără reflux, în particular esofagitei moniliale și celei herpetice. Odinofagia poate apărea de asemenea în prezența unui ulcer peptic esofagian (ulcerul Barrett), a unui cancer cu invazie periesofagiană, a unei leziuni caustice esofagiene și a unei perforații esofagiene. Odinofagia este neobișnuită în esofagita de reflux necomplicată. Durerea toracică cu caracter de crampă asociată cu oprirea bolului alimentar trebuie să fie diferențiată de odinofagie.

Dureri toracice atipice diferite de pirozis sau de odinofagie apar în esofagita de reflux și în tulburări ale motilității esofagiene de tipul spasmului esofagian difuz. Ultimele pot apărea spontan sau cu ocazia mesei. Durerea toracică secundară interesării periesofagiene de către un cancer sau un ulcer peptic poate fi constantă și agonizantă. Uneori, dureri de tip diferit coexistă la același pacient, frecvent acești pacienți nepuțând descrie durerea cu o acuratețe care să permită clasificarea ei. Afectarea arterelor coronare trebuie întotdeauna exclusă cu grijă înainte ca esofagul să fie considerat cauza unei dureri de piept atipice. Cea mai frecventă cauză esofagiană a durerii de piept este esofagita de reflux. Unii pacienți cu durere de piept atipică au tulburări motorii esofagiene nespecifice, cu semnificație incertă. Mulți dintre acești pacienți prezintă tulburări de comportament, tulburări psihosomatice, depresie, anxietate, reacții de panică și alte tulburări de somatizare.

REGURGITAȚIA *Regurgitația* constituie apariția fără efort a conținutului gastric sau esofagian în cavitatea bucală. În obstrucțiile esofagiene distale și staza esofagiană, cum se întâmplă în cazul acalaziei sau al unui diverticul mare, materialul regurgitat constă din lichid mucoid fără gust sau din alimente nedigerate. Regurgitația unui material acru sau amar apare în refluxul gastroesofagian sever și asociază incompetența ambelor sfinctere esofagiene, superior și inferior. Regurgitația poate conduce la aspirație laringiană, cu accese de tuse și asfixie, care trezesc pacientul din somn, și la o pneumonie de aspirație. Evacuarea unui material apos este consecința hipersecreției salivare, care apare ca răspuns la esofagita peptică; nu trebuie confundată cu regurgitația.

TESTE DIAGNOSTICE

EXAMENE RADIOLOGICE Esofagografia și fluoroscopia după administrarea de bariu constituie testele cele mai frecvent utilizate pentru diagnosticul bolilor esofagiene, putând fi aplicate pentru a evalua atât tulburările organice, cât și cele ale motilității esofagiene. Deoarece faza orofaringiană a deglutiției

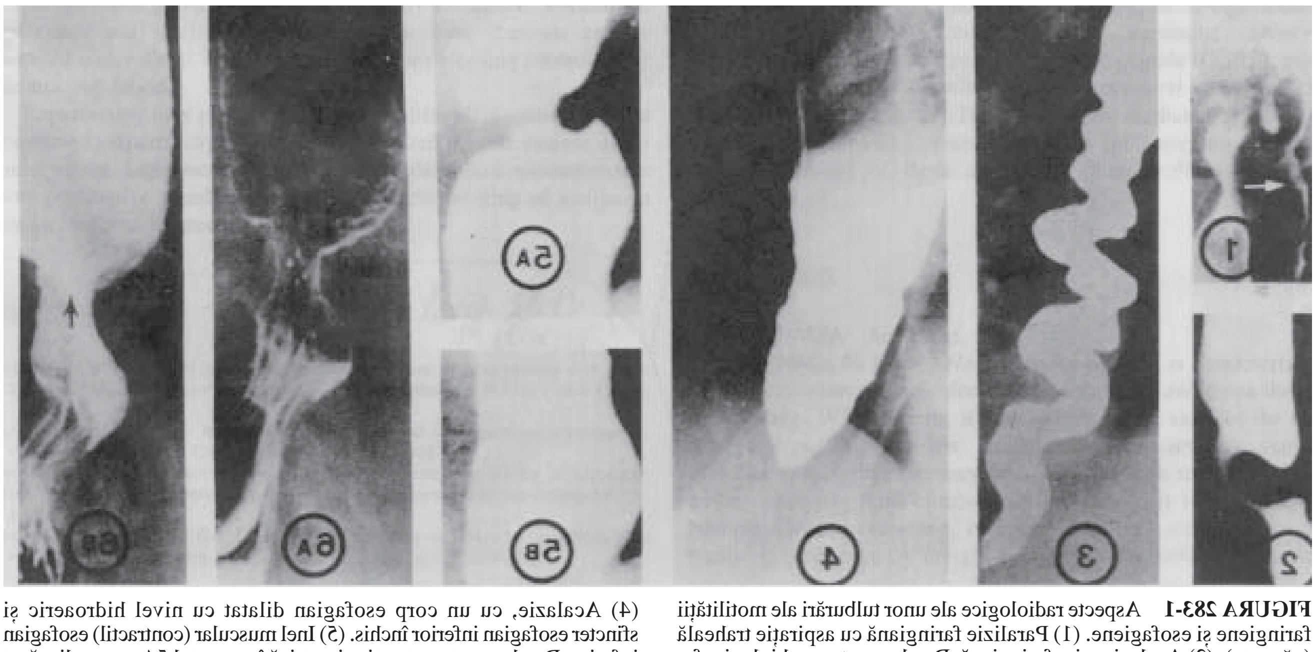


FIGURA 283-1 Aspecte radiologice ale unor tulburări ale motilității faringiene și esofagiene. (1) Paralizie faringiană cu aspirație traheală (săgeata). (2) Acalazie cricofaringiană. De observat mușchiul cricofaringian proeminent, care este identificat datorită conturului neted și localizării pe peretele posterior. (3) Spasm esofagian difuz. De observat aspectul de tirbușon al părții inferioare a esofagului. (4) Acalazie, cu un corp esofagian dilatat cu nivel hidroaeric și sfincter esofagian inferior închis. (5) Inel muscular (contracții) esofagian inferior. De observat contracția simetrică în punctul 5A, care a dispărut în 5B, imagini obținute în cursul aceleiași investigații. (6) Esofag sclerodermic, cu esofag cu stenoză dilatat (6A) și reflux al bariului din stomac în esofag (6B). (*Prin amabilitatea Dr. Harvey Goldstein.*)

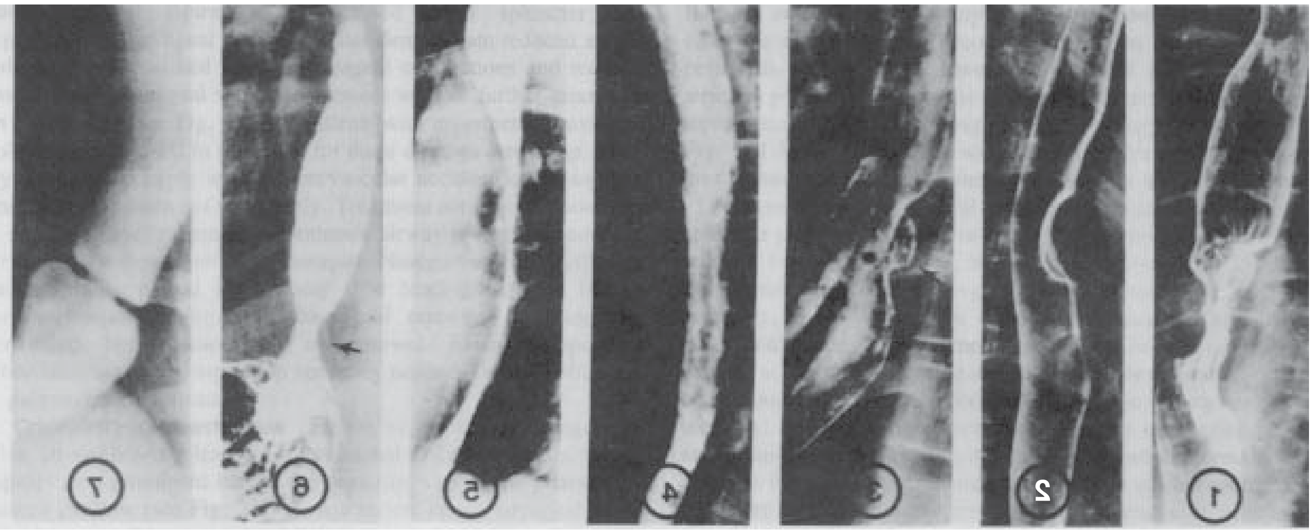


FIGURA 283-2 Leziuni structurale esofagiene selecționate. (1) Carcinom esofagian cu îngustare inelară caracteristică, cu margini protruzionate și distrucții ale mucoasei. (2) Leiomiom esofagian cu un ușor defect de umplere și unghiuri drepte cu originea în peretele esofagian. (3) Ulcer esofagian în esofagul căptușit cu celule cilindrice (esofagul Barrett). (4) Esofagită monilială cu defecte de umplere neregulate, în formă de plăci. (5) Stenoză lungă secundară ingestiei de sodă caustică. (6) Strictură peptică, scurtă și tubulară, cu hernie hiatală asociată.(7) Inel mucos esofagian inferior (Schatzki). Constricția inelară subțire cu aspect de diafragm la nivelul joncțiunii esogastrice este asociată cu o mică hernie hiatală. (*Prin amabilitatea Dr. Harvey Goldstein*)

nu durează mai mult de o secundă, videofluoroscopia este necesară pentru determinarea și analizarea tulburărilor funcțiilor cavității bucale și faringiene. Examenul faringelui se face pentru detectarea stazei bariului în valecule și sinusurile piriforme, ca și a regurgitării bariului în cavitatea nazală și în arborele traheobronșic. La pacienții suspectați de esofagită de reflux trebuie cercetat refluxul spontan al bariului din stomac în esofag. Peristaltica esofagiană este studiată cel mai bine în decubit dorsal, deoarece în poziție ortostatică trecerea bariului se face în mare parte numai în virtutea gravitației. Esofagografia în dublu contrast, obținută prin învelirea mucoasei esofagiene cu o peliculă de bariu și destinzând esofagul cu aer obținut cu ajutorul unor granule efervescente, este deosebit de utilă pentru evidențierea unor ulcere ale mucoasei și a carcinomului precoce. Uneori, pentru a demonstra leziuni obstructive se folosesc fie o bucățică de pâine înmuiată în bariu fie o tabletă de bariu de 13 mm în diametru. Figurile 283-1 și 283-2 ilustrează aspectele radiologice ale unor afecțiuni esofagiene.

ESOFAGOSCOPIA Esofagogastroduodenoscopia fibro-optică este descrisă în capitolul 282. Esofagoscopia este o metodă directă de determinare a cauzei disfagiei mecanice și a leziunilor mucoase, cum sunt ulcerele superficiale și esofagita, care nu pot fi evidențiate la tranzitul baritat obișnuit. În prezența unei îngustări marcate a lumenului, examinarea se poate face prin utilizarea unui endoscop de calibru mai mic, cu toate că uneori stenoza trebuie dilatată total, înainte ca examinarea să fie completă. Biopsiile transendoscopice sunt utile pentru diagnosticul carcinomului, esofagitei de reflux sau al altor afecțiuni ale mucoasei esofagiene. Obținerea, în cursul endoscopiei, de celule prin periajul mucoasei cu o perie teflonică poate ajuta medicul să detecteze carcinomul esofagian.

MOTILITATEA ESOFAGIANĂ Studiul motilității esofagiene presupune înregistrarea simultană a presiunilor din diferite sedii ale lumenului esofagian, utilizând un ansamblu de senzori de presiune plasați la 5 cm unul de celălalt. Sfincterul esofagian inferior și cel superior apar ca zone de înaltă presiune, care se relaxează în timpul deglutiției. Corpurile esofagului și faringelui prezintă în mod normal unde peristaltice, odată cu fiecare deglutiție.

Studiile motilității esofagiene sunt foarte utile în diagnosticul acalaziei, spasmului esofagian difuz și al variantelor sale, al sclerodermiei și al altor tulburări motorii esofagiene, (figura 283-3), dar nu au nici o valoare în diagnosticul disfagiei mecanice. La pacienții cu esofagită de reflux, manometria esofagiană este utilă pentru cuantificarea competenței sfincterului esofagian inferior și pentru obținerea de informații asupra stării activității motorii a esofagului. Informația obținută prin manometrie este cantitativă și nu poate fi obținută prin examen baritat sau prin endoscopie.

Testele speciale pentru evaluarea esofagitei de reflux vor fi descrise mai târziu.

TULBURĂRI MOTORII

MUSCULATURA STRIATĂ **Paralizia orofaringiană** Paralizia mușchilor orali duce la dificultate în inițierea deglutiției și a evacuării hranei din cavitatea bucală. Paralizia faringiană se caracterizează prin disfagie, regurgitație nazală și aspirație traheobronșică în cursul deglutiției. Apare în cadrul unor variate afecțiuni neuromusculare (vezi tabelul 40-1). Unele dintre aceste afecțiuni pot implica și mușchii laringieni, cauzând răgușeală. Atunci când mușchii suprahioidieni sunt paralizați, sfincterul esofagian superior nu se deschide la deglutiție, determinând o acalazie paralitică a sfincterului esofagian superior și o disfagie severă.

Videofluoroscopia cu bariu de diferite concentrații poate evidenția dificultățile în faza orală a deglutiției. Se pot vizualiza staza bariului în valecule și sinusurile piriforme, aspirație nazală și traheobronșică și incapacitatea sfincterului superior de a se deschide, și/sau mișcări anormale ale osului hioid și ale laringelui cu deglutiția (vezi figura 283-1). Studiile asupra motilității faringiene demonstrează contracții faringiene și esofagiene superioare de amplitudine redusă și o presiune bazală redusă a sfincterului esofagian superior, fără relaxare suplimentară la deglutiție (vezi figura 283-3). Pacienții cu miastenia gravis și polimioziță răspund la tratamentul acestor afecțiuni (vezi capitolul 381). Disfagia la pacienții cu accidente cerebrovasculare se ameliorează în timp, deși adesea nu complet. Tratamentul constă în manevre de reducere a stazei faringiene și creșterea protecției căilor aeriene, sub coordonarea unui terapeut experimentat. Pentru suportul nutritiv poate fi necesară alimentația prin sondă nazogastrică sau printr-un tub de gastrostomie plasat endoscopic; totuși, aceste manevre nu asigură protecție împotriva aspirației secreției salivare. Miotomia cricofaringiană poate fi aplicată uneori, însă eficiența acesteia nu a fost demonstrată. Rareori sunt necesare metode extensive chirurgicale, pentru prevenirea aspirației. Moartea este produsă frecvent de complicații pulmonare.

Obstacole cricofaringiene Absența relaxării mușchiului cricofaringian la deglutiție conduce la o contractură a crico-

faringianului, care, la examenul baritat, apare sub forma unui obstacol proeminent pe peretele posterior al faringelui (vezi figura 283-1). Un obstacol cricofaringian tranzitoriu se observă la aproximativ 5% dintre subiecții fără disfagie demonstrată la studiile tractului gastrointestinal superior; poate fi produsă și la persoanele normale prin manevra Valsalva. Un obstacol cricofaringian persistent poate fi cauzat de fibroza mușchiului cricofaringian. Unii dintre acești pacienți acuză oprirea hranei în gât. Miotomia cricofaringiană poate fi utilă, dar este contraindicată în prezența refluxului gastroesofagian, deoarece la acești pacienți tehnica poate conduce la aspirație faringiană și pulmonară.

Globus pharingeus (globul faringian) Senzația constantă de nod în gât, dar fără dificultăți la deglutiție, apare în special la persoanele cu tulburări emoționale, în particular la femei. Examenul baritat și manometria sunt normale. Tratamentul constă în principal în liniștirea bolnavului. Unii pacienți cu glob faringian au esofagită de reflux asociată și pot răspunde la tratamentul esofagitei.

MUSCULATURA NETEDĂ **Acalazia** Acalazia este o afecțiune motorie a musculaturii netede esofagiene, în care sfincterul esofagian inferior nu se relaxează adecvat la deglutiție, iar peristaltica normală a corpului esofagian este înlocuită prin contracții anormale. Pe baza modificărilor corpului esofagian, acalazia poate fi de două tipuri: în *acalazia clasică* apar contracții simultane de mică amplitudine, pe când în *acalazia viguroasă*, contracțiile debutează simultan, au amplitudine mare și sunt repetitive, asemănătoare celor observate în spasmul esofagian difuz.

Fiziopatologie Anomalia subiacentă este pierderea neuronilor intramurali, mai ales a neuronilor inhibitori care sintetizează VIP și oxid nitric, în porțiunea musculară netedă a corpului esofagian și a sfincterului esofagian inferior. Majoritatea pacienților din Statele Unite prezintă o acalazie idiopatică primară. Acalazia secundară poate fi determinată de un carcinom gastric care infiltrează esofagul, limfoame, boala Chagas, sindrom de pseudoocluzie intestinală cronică neuropatică. Un sfincter esofagian inferior hipertensiv sau hipercontractil poate fi considerat o variantă de acalazie.

Manifestări clinice Acalazia afectează pacienți de toate vârstele și de ambele sexe. Principalele simptome sunt disfagia, durerea toracică și regurgitația. Disfagia apare precoce, atât pentru lichide, cât și pentru solide și este agravată de stresul emoțional și mesele servite în grabă. Diferite manevre care cresc presiunea intraesofagiană, cum este manevra Valsalva, pot ajuta la trecerea bolusului în stomac. Durerea toracică este mai pronunțată în acalazia viguroasă decât în cea clasică. Regurgitația și aspirația pulmonară apar datorită retenției unor mari cantități de salivă și alimente ingerate în esofag. Prezența refluxului gastroesofagian este un argument împotriva acalaziei, iar la pacienții cu pirozis îndelungat, dispariția acestui simptom și instalarea disfagiei sugerează dezvoltarea acalaziei la un pacient cu esofagită de reflux. Evoluția este de regulă cronică, cu disfagie progresivă și scădere ponderală în decurs de luni sau ani de zile. Acalazia asociată cancerului se caracterizează prin scădere ponderală severă și evoluție rapidă nefavorabilă dacă nu este tratată.

Diagnostic Examenul radiologic al toracelui arată absența pungii cu aer a stomacului și uneori o masă mediastinală tubulară pe lângă aortă. Prezența unui nivel hidroaeric mediastinal în poziția ortostatică semnifică alimente care staționează în esofag. Examenul baritat evidențiază dilatație esofagiană, iar în cazurile avansate esofagul poate deveni sigmoid. La fluoroscopie, peristaltica normală dispare în cele două treimi inferioare ale esofagului. Porțiunea terminală a esofagului arată o îngustare persistentă în formă de pâlnie, reprezentând sfincterul esofagian inferior nerelaxat – vezi figura 283-1. La pacienții cu acalazie viguroasă pot exista contracții neperistaltice pronunțate.

Manometria arată o presiune normală sau crescută a sfincterului esofagian inferior și o relaxare la deglutiție absentă sau redusă în ceea ce privește intensitatea, durata și consistența. Corpul esofagian arată o presiune crescută în repaus. Ca răspuns la deglutiție, undele peristaltice primare sunt înlocuite de contracții cu debut simultan (vezi figura 283-3). Aceste contracții pot avea o amplitudine mică (acalazia clasică) sau amplitudine și durată crescute (acalazia viguroasă). Administrarea agonistului colinergic muscarinic mecolil determină o creștere marcată a presiunii esofagiene bazale, a durerii de piept și a regurgitației conținutului esofagian (test la mecolil), iar administrarea colecistokininei (CCK), care în mod normal determină o scădere a presiunii sfincteriene, produce o contracție paradoxală a sfincterului esofagian inferior (testul la CCK). Acest lucru se explică prin faptul că, în acalazie, efectele cu transmitere

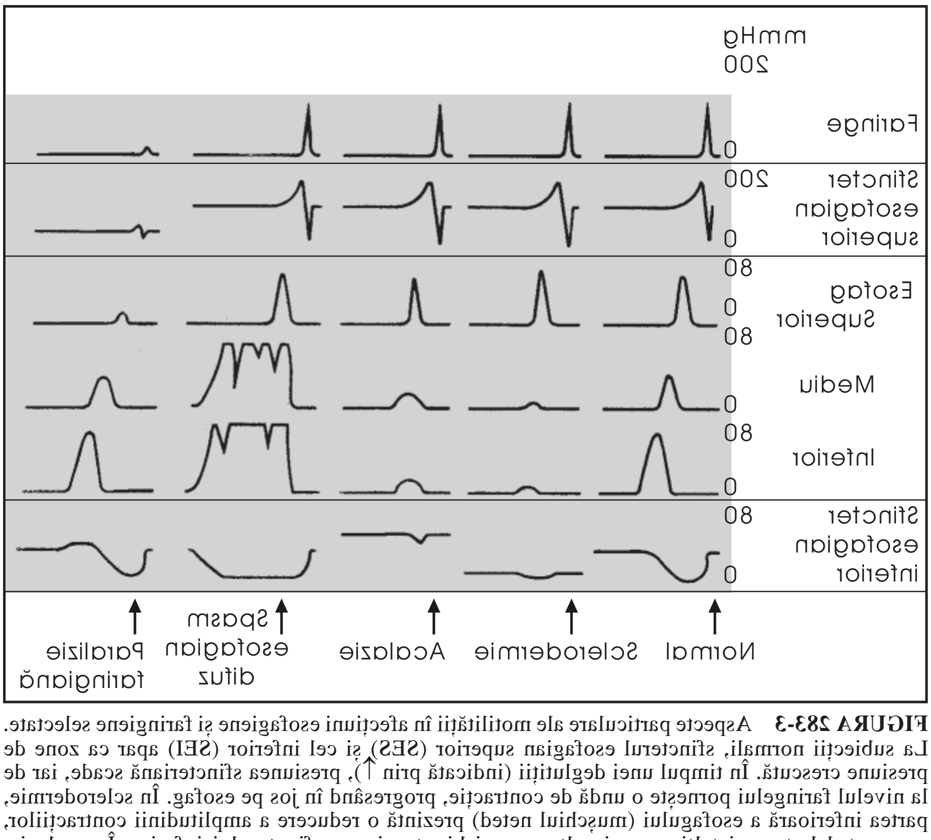


FIGURA 283-3 Aspecte particulare ale motilității în afecțiuni esofagiene și faringiene selectate. La subiecții normali, sfincterul esofagian superior (SES) și cel inferior (SEI) apar ca zone de presiune crescută. În timpul unei deglutiții (indicată prin ↑), presiunea sfincteriană scade, iar de la nivelul faringelui pornește o undă de contracție, progresând în jos pe esofag. În sclerodermie, partea inferioară a esofagului (mușchiul neted) prezintă o reducere a amplitudinii contracțiilor, care pot debuta peristaltic sau simultan, ca și hipotensiunea sfincterului inferior. În acalazie, partea inferioară a esofagului prezintă o reducere a amplitudinii contracțiilor, care debutează simultan. Spre deosebire de sclerodermie, în acalazie, sfincterul esofagian inferior este hipertensiv și nu se relaxează ca răspuns la deglutiție. În spasmul esofagian difuz, partea inferioară a esofagului prezintă contracții simultane, de amplitudine mare, cu durată lungă, repetitive. În paralizia faringiană, porțiunea musculară netedă a esofagului este normală. Partea cu musculatura striată prezintă o reducere a amplitudinii contracțiilor. Sfincterul esofagian superior este hipotensiv și poate să nu prezinte relaxarea normală pe parcursul deglutiției, datorită hipotoniei asociate a mușchilor suprahioidieni.

nervoasă ale CCK sunt absente, datorită absenței neuronilor inhibitori. Endoscopia este utilă pentru excluderea cauzelor secundare de acalazie, în particular a carcinomului gastric.

TRATAMENT

Tratamentul medical prin utilizarea unor alimente moi, sedative și medicamente anticolinergice este, de regulă, nesatisfăcător. Nitroglicerina, 0,3-0,6 mg sublingual înainte de mese precum și la nevoie pentru dureri de piept de regulă este eficientă. Izosorbid dinitratul, 2,5-5 mg sublingual sau 10-20 mg *per os* înainte de mese, se poate utiliza pentru o ameliorare de durată a simptomelor. Nitrații produc cefalee și hipotensiune posturală. De asemenea, este eficient și blocantul de canale de calciu, Nifedipina, în doze de 10-20 mg *per os* sau sublingual înainte de mese. Injectarea de toxină botulinică în sfincterul esofagian inferior în cursul endoscopiei s-a dovedit, de asemenea, eficientă. Toxina botulinică acționează prin blocarea neuronilor excitatori colinergici din sfincter. Un tratament trecut prin proba timpului este dilatarea cu balon, pentru reducerea presiunii bazale a sfincterului esofagian inferior, prin întinderea fibrelor musculare. În mâini experimentate, acestă tehnică este eficientă la aproximativ 85% dintre pacienți. Perforația și hemoragia reprezintă complicații potențiale. Miotomia extramucoasă Heller a sfincterului inferior, în care este secționată tunica musculară netedă circulară, are o eficiență similară. Esofagita de reflux și stenoza peptică pot fi consecințele unui tratament eficient (mai mult prin miotomia Heller decât prin dilatația cu balon). Miotomia laparoscopică a sfincterului este, de asemenea, eficientă.

Spasmul esofagian difuz și tulburări motorii înrudite Spasmul esofagian difuz este o tulburare a motilității musculaturii netede esofagiene caracterizată prin contracții spontane multiple și prin contracții induse de deglutiție, care au un debut simultan. Contracțiile pot fi de mare amplitudine, de lungă durată și recurente. Diferite variante prezintă unele din aceste caracteristici, dar niciodată pe toate.

Fiziopatologie Patogeneza diferitelor anomalii ale peristalticii din spasmul esofagian difuz nu este cunoscută. Studiile histopatologice au evidențiat degenerări neuronale în plăci, localizate mai mult la nivelul prelungirilor neuronilor decât la nivelul corpului neuronal, așa cum se observă în acalazie.

Contracțiile esofagiene cu caracter peristaltic, dar de amplitudine înaltă constituie o afecțiune (uneori denumită esofagul „spărgător de nuci") care este diagnosticată prin manometrie și este datorată unei activități excitatorii crescute. Substanțele colinergice provoacă contracții de mare amplitudine. Contracțiile simultane indică pierderea funcției nervilor inhibitori; acestea apar frecvent ca o afecțiune primitivă sau în asociație cu o varietate de boli, precum și cu stresul emoțional și îmbătrânirea. Colagenozele vasculare, neuropatia diabetică, esofagita de reflux sau de iradiere, obstrucția esofagiană și medicamentele anticolinergice pot determina contracții simultane. Relația dintre esofagita de reflux și tulburările de motilitate este controversată. Manifestări asociate de spasm esofagian difuz și acalazie apar în acalazia viguroasă. Variantele sindromului sunt mult mai frecvente în practica medicală decât spasmul esofagian difuz clasic.

Manifestări clinice Pacientul simptomatic cu spasm esofagian difuz sau una din variantele sale se prezintă pentru durere toracică, disfagie sau ambele. Durerea toracică este mai marcată în special la pacienții cu contracții esofagiene de amplitudine mare și durată lungă. Durerea toracică apare, de regulă, în repaus, dar poate fi produsă și de deglutiție sau de stresul emoțional. Durerea este retrosternală; poate iradia în spate, spre părțile toracice laterale, în ambele brațe sau la nivelul mandibulei și poate avea o durată cuprinsă între câteva secunde și mai multe minute. Poate fi acută și severă, mimând durerea din ischemia miocardică. Disfagia pentru lichide și solide poate apărea însoțită sau nu de durerea toracică și este corelată, în mod particular, cu contracțiile debutate simultan.

Spasmul esofagian difuz trebuie diferențiat de alte cauze de durere toracică, în particular de cardiopatia ischemică cu angină atipică. Desrori se efectuează o investigație cardiacă amănunțită înainte de luarea în considerare în mod serios a unei etiologii esofagiene. Prezența unei disfagii asociate cu durere trebuie să indice esofagul ca sediu al afecțiunii. Simptomele spasmului esofagian trebuie diferențiate cu atenție de cele ale esofagitei de reflux; pot coexista ambele afecțiuni.

Diagnostic La administrarea de bariu se observă că peristaltica secvențială normală de sub arcul aortic este înlocuită de contracții simultane necoordonate, care dau senzația de șerpuire sau de ondulații multiple ale peretelui, saculații și pseudodiverticuli – „esofagul în tirbușon" – (vezi figura 283-1). Ocazional, o contracție esofagiană poate oblitera lumenul, bariul fiind împins în ambele direcții. Sfincterul esofagian inferior se deschide normal.

Manometria evidențiază contracțiile prelungite, de mare amplitudine și repetitive caracteristice, cu debut simultan, în partea inferioară a esofagului (vezi figura 283-3). Numai una sau două din aceste aspecte sunt prezente în diferitele variante ale spasmului esofagian difuz. Deoarece tulburările pot fi episodice, manometria poate fi normală în momentul investigației; de aceea se utilizează diferite metode de provocare a spasmului esofagian difuz. Înghițirea unor produse reci determină durere toracică, dar nu produce spasm la studiile manometrice. Bolusurile solide și agenții farmacologici, în special edrofoniul, induc atât durere toracică, cât și tulburări ale motilității. Totuși, există o slabă corelație între inducerea durerii și tulburările de motilitate. Ergonovina poate determina modificări motorii, dar poate produce și un spasm coronarian nefiind, de aceea, indicată. În concluzie, utilitatea testelor farmacologice este limitată.

TRATAMENT

Anticolinergicele au, de regulă, o valoare limitată. Agenții care relaxează musculatura netedă, ca nitroglicerina administrată sublingual (0,3-0,6 mg), sau agenții cu acțiune de lungă durată cum sunt izosorbid dinitratul (10-30 mg oral înainte de mese) și nifedipinul (10-20 mg înainte de mese) sunt utili. Formele sublinguale pot fi folosite. Liniștirea bolnavului și tranchilizantele sunt utile în ameliorarea anxietății pacientului.

Sclerodermia cu afectare esofagiană Leziunile esofagiene din cadrul sclerozei sistemice constau în atrofia musculaturii netede, manifestată printr-o slăbiciune a celor două treimi inferioare ale corpului esofagian și prin incompetența sfincterului esofagian inferior. Peretele esofagian este subțire și atrofic și poate prezenta arii circumscrise de fibroză. Pacienții se prezintă, de regulă, cu disfagie la solide. Disfagia la lichide poate apărea atunci când pacientul se află în decubit dorsal. Unii pacienți se prezintă cu pirozis și regurgitație date de refluxul esofagian și esofagită care, la rândul lor, pot determina stricturi și amplificarea disfagiei. Examenul baritat evidențiază dilatația și absența contracțiilor peristaltice în porțiunea mijlocie și distală a esofagului. Sfincterul esofagian inferior este permeabil, iar refluxul gastroesofagian poate surveni cu ușurință (vezi figura 283-1). Pot fi detectate modificări mucoase secundare ulcerațiilor esofagiene și poate fi prezentă strictura esofagiană. Studiile asupra motilității arată o reducere marcată a amplitudinii contracțiilor musculaturii netede, care pot fi peristaltice sau neperistaltice. Presiunea sfincterului esofagian inferior în repaus este subnormală, dar relaxarea sfincteriană este normală (vezi figura 283-3). Tulburările motilității esofagiene sunt întâlnite desеori la pacienți cu sindrom Raynaud izolat. De regulă, nu există un tratament eficient pentru dificultatea motorie. Esofagita

de reflux și complicațiile sale trebuie tratate în mod agresiv, așa cum este descris în secțiunea următoare.

AFECȚIUNI INFLAMATORII

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ȘI ESOFAGITA

Esofagita de reflux constă în leziuni ale mucoasei esofagiene cauzate de refluxul conținutului gastric sau intestinal în esofag. În funcție de agentul cauzal, aceasta este o *esofagită peptică, biliară sau alcalină.*

Fiziopatologie Cele trei aspecte implicate în fiziopatologia esofagitei de reflux sunt (1) patogeneza episodului de reflux esofagian, (2) patogeneza refluxului esofagian cumulativ și (3) patogeneza esofagitei.

Pentru apariția unui *episod de reflux* esofagian trebuie să fie prezente două condiții: conținutul gastrointestinal trebuie să fie „pregătit" pentru reflux și mecanismul antireflux al capătului esofagului inferior trebuie să fie compromis. Conținutul gastrointestinal refluează mai probabil (1) atunci când volumul gastric este crescut (după mese, în cadrul unui sindrom de stenoză pilorică sau stază gastrică și în situațiile de hipersecreție acidă), (2) atunci când conținutul gastric este localizat în apropierea joncțiunii gastroesofagiene (datorită decubitului dorsal, aplecării înainte sau prezenței unei hernii hiatale) și (3) atunci când presiunea gastrică este crescută (obezitate, ascită, sarcină, brâuri sau corsete strânse).

Mecanismul normal antireflux este asigurat de sfincterul esofagian inferior (SEI) și de configurația anatomică a joncțiunii gastroesofagiene. Refluxul apare doar atunci când gradientul de presiune dintre sfincterul esofagian inferior și stomac dispare. Poate fi determinat de creșterea presiunii intragastrice sau prin scăderea persistentă a tonusului sfincterian. Scăderea tonusului sfincterian poate fi determinată de slăbiciunea musculară sau de o relaxare inadecvată a musculaturii sfincteriene, mediată de nervii inhibitori. Cauzele secundare ale incompetenței SEI cuprind afecțiuni de tipul sclerodermiei, un tip miopatic de sindrom pseudoocluziv intestinal cronic, sarcina, fumatul, relaxantele musculaturii netede (beta-adrenergice, aminofilină, nitrați și blocante ale canalelor de calciu), distrugerea sfincterului prin rezecție chirurgicală, dilatare cu balon sau miotomie și esofagita. Activitatea anormală a mușchiului crural diafragmatic care înconjoară hiatusul esofagian al diafragmului și modificările configurației anatomice a joncțiunii gastroesofagiene, cum se întâmplă în hernia hiatală, predispun, de asemenea, la apariția refluxului gastroesofagian.

Refluxul esofagian cumulativ, reprezentând cantitatea și durata refluxului de substanțe nocive care rămân în esofag, depinde (1) de cantitatea materialului refluat la fiecare episod, (2) de frecvența episoadelor de reflux, (3) de rata clearance-ului esofagian prin gravitație și contracții peristaltice și (4) de gradul de neutralizare a acidului gastric de către secreția salivară.

Esofagita constituie o complicație a refluxului și se dezvoltă atunci când mecanismele de apărare care contracarează în mod normal acțiunea agenților nocivi asupra mucoasei esofagiene sunt depășite de activitatea pepsinei acide sau a bilei refluate. *Esofagita ușoară* se manifestă prin modificări microscopice, de infiltrare a mucoasei esofagiene cu granulocite sau eozinofile, hiperplazia celulelor bazale și alungirea plurilor dermale. Se poate prezenta cu sau fără anomalii endoscopice. *Esofagita erozivă* prezintă leziuni endoscopice vizibile ale mucoasei, sub forma unui enantem marcat, friabilitate, sângerare, ulcere liniare superficiale și exsudate. *Stenoza peptică* apare prin fibroza care determină constricția lumenului esofagian. Stenozele peptice apar la circa 10% dintre pacienții cu esofagită de reflux. Stenozele peptice scurte determinate de refluxul spontan au, de regulă, o lungime de 1-3 cm și sunt localizate la extremitatea distală a esofagului, în apropierea joncțiunii scuamocolumnare (vezi figura 283-2). Stenoze lungi și tubulare ale esofagului pot rezulta prin vărsături persistente sau printr-o intubație nazogastrică prelungită. Înlocuirea epiteliului scuamos al esofagului cu epiteliu columnar (*esofagul Barrett*) poate rezulta, de asemenea, secundar esofagitei de reflux. Epiteliul columnar, reprezintă de regulă, un tip specializat al metaplaziei intestinale și această situație se poate complica mai departe prin ulcer peptic sau stenoză peptică în porțiunea superioară a esofagului inferior sau la nivelul esofagului mijlociu. Adenocarcinomul apare în 2-5% din cazuri și este, de regulă, precedat de displazia mucoasei columnare. Recent s-a raportat o prevalență înaltă a metaplaziei intestinale localizată la nivelul joncțiunii esogastrice descoperită prin examinare endoscopică. Aceasta poate să explice incidența crescută a adenocarcinomului la nivelul joncțiunii esogastrice.

Manifestări clinice Pirozisul constituie simptomul cel mai caracteristic și este produs prin contactul materialului refluat cu mucoasa esofagiană inflamată. Durerea de piept cu caracter anginos sau atipic poate apărea la anumiți pacienți, în timp ce, la alții, pirozisul și durerea toracică pot lipsi. Disfagia sugerează dezvoltarea unei stenoze peptice. În stenozele peptice, anamneza constată frecvent prezența în ultimii ani a unor simptome de tip pirozis, care preced disfagia. Totuși, la o treime dintre pacienți, disfagia poate fi simptomul de debut. Disfagia și scăderea ponderală rapid progresive pot să indice dezvoltarea unui adenocarcinom pe esofag Barrett. Hemoragia apare secundar eroziunilor mucoase sau ulcerului esofagului Barrett. În absența esofagitei refluxul este, de regulă, asimptomatic. Refluxul sever poate ajunge la nivelul faringelui și cavității bucale, determinând faringită, răgușeală matinală și aspirație pulmonară. Aspirația pulmonară recurentă poate determina pneumonie de aspirație, fibroză pulmonară sau astm cronic.

Diagnostic Evaluarea esofagitei de reflux presupune determinarea prezenței și severității refluxului, natura materialului de reflux, prezența și severitatea esofagitei și fiziopatologia refluxului. În acest scop se apelează la anamneză, examen radiologic baritat, esofagoscopie, biopsia mucoasei, studiul motilității esofagiene și la o varietate de teste speciale de diagnostic.

Prezența refluxului este sugerată de anamneză. La examenul baritat, refluxul spontan din stomac în esofag sugerează un reflux avansat. Refluxul bariului determinat prin manevre de provocare nu este foarte util, datorită incidenței mari a rezultatelor fals-pozitive și fals-negative. Pentru cuantificarea refluxului gastroesofagian a fost utilizată scintigrafia cu coloid cu sulfură de ^{99m}Tc. Pentru detectarea și cuantificarea refluxului acidului gastric au fost propuse diferite teste care utilizează înregistrarea pH-ului lumenului esofagian cu ajutorul unui mic electrod pentru pH. În aceste teste, electrodul este înghițit, poziționat în stomac apoi retras gradat prin sfincterul esofagian inferior și fixat la 5 cm deasupra acestuia. În testul standard pentru refluxul acid diagnosticul de reflux poate fi stabilit pe baza absenței creșterii pH-ului la trecerea electrodului în esofag și a scăderii pH-ului esofagian determinată de manevre de provocare. Informații cantitative despre refluxul acid pot fi obținute prin înregistrarea ambulatorie de durată (24 de ore) a pH-ului esofagian. Înregistrările pH-ului sunt utile numai pentru evaluarea refluxului acid. Prezența refluxului biliar sau alcalin este sugerată de apariția simptomelor de reflux în absența acidului gastric și prin demonstrarea prezenței bilei în aspiratele lichidului refluat în esofag.

Prezența și complicațiile esofagitei de reflux sunt apreciate prin examenul baritat, esofagoscopie, biopsia mucoasei și testul Bernstein. Examenul baritat este, de regulă, normal în esofagita necomplicată, dar poate să identifice complicații de tipul ulcerului sau stenozei. Stenoza esofagiană peptică severă, ulcerul profund și adenocarcinomul sunt sugestive pentru complicații esofagului Barrett. Examenul baritat nu poate diagnostica un esofag Barrett necomplicat. Esofagoscopia

poate evidenția prezența unei esofagite erozive, a unei stenoze peptice distale, și un esofag inferior căptușit cu celule columnare cu sau fără stenoză peptică proximală, ulcer sau adenocarcinom. Esofagoscopia poate fi normală la mulți pacienți cu esofagită; la acești pacienți sunt utile biopsia mucoasei și testul Bernstein. Biopsiile de mucoasă trebuie prelevate la cel puțin 5 cm deasupra SEI, deoarece modificările mucoasei esofagiene sugestive de esofagită cronică apar foarte frecvent la nivelul esofagului distal și la subiecții normali. Rezultate fals-negative și fals-pozitive apar în circa 10% din biopsii. Pacienții cu esofag Barrett vor prezenta o mucoasă esofagiană cu celule columnare, care poate fi de tip fundic, cardial sau specializat. Testul Bernstein constă în administrarea în esofag a unei soluții de HCl 0,1 *N* sau a unei soluții saline normale. Este util pentru diagnosticul esofagitei de reflux care nu este evidentă la esofagoscopie. La pacienții cu esofagită de reflux, instilarea acidului, însă nu și a soluției saline, reproduce pirozisul. Instilarea acidului la persoane normale nu produce, de regulă, simptome. Esofagita de reflux trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al durerii de piept, al esofagitei, al hemoragiei digestive superioare și al disfagiei.

Factorii cauzali și predispozanți se stabilesc pe baza anamnezei, a studiului motilității esofagiene și a clearance-ului esofagian. Studiile asupra motilității esofagiene pot permite obținerea unor informații cantitative prețioase despre competența SEI și despre funcția motorie esofagiană. Examenul baritat și cel scintigrafic pot fi utilizate pentru studiul clearance-ului esofagian. Un test al clearance-ului esofagian acid, care utilizează un electrod de pH, cuantifică numărul de deglutiții necesare pentru curățirea esofagului de 10 ml de HCl 0,1 *N* instilat.

Evaluarea diagnostică completă nu este necesară la fiecare pacient cu esofagită de reflux. În cazurile tranzitorii și ușoare care au o anamneză caracteristică de esofagită de reflux, un test terapeutic se poate dovedi suficient. În cazurile cu persistența simptomatologiei și în cele în care diagnosticul nu este clar, sunt indicate examenul radiologic baritat, esofagoscopia și studiul motilității esofagiene, cu monitorizarea pH-ului.

Pacienții cu durere toracică de tipul anginei, la care boala coronariană ischemică a fost exclusă, pot fi investigați prin testul Bernstein, înregistrarea ambulatorie pe 24 de ore a pH-ului esofagian și prin înregistrări ale motilității esofagiene. La majoritatea acestor pacienți se diagnostichează o esofagită de reflux, în timp ce puțini dintre pacienți au o tulburare specifică a motilității esofagiene. Trebuie amintit, de asemenea, că esofagita de reflux și tulburările nespecifice ale motilității esofagiene pot coexista frecvent cu cardiopatia ischemică.

Rx TRATAMENT

Scopurile tratamentului sunt: diminuarea refluxului gastroesofagian, obținerea unui reflux inofensiv, creșterea clearance-ului esofagian și protejarea mucoasei esofagiene. Aceste obiective pot fi atinse prin anumite măsuri generale și printr-un tratament medicamentos specific. Tratamentul cazurilor necomplicate include, de regulă, scăderea în greutate, dormitul cu capul ridicat pe mai multe perne și eliminarea factorilor care cresc presiunea abdominală. Pacienții trebuie să evite fumatul, mesele grase, cafeaua, ciocolata, alcoolul, menta, sucul de portocale, cantitățile mari de lichide la mese și anumite medicamente (de exemplu anticolinergicele, blocantele canalelor de calciu și alte relaxante ale musculaturii netede). În cazurile ușoare este suficientă, de regulă, utilizarea blocantelor receptorilor H2 (cimetidină 300 mg, ranitidină 150 mg sau famotidină 20 mg).

În cazurile moderate sau severe, măsurile precedente trebuie aplicate mult mai intensiv. Blocantele receptorilor H2 sunt folosite în doze mai mari (cimetidină 300 mg x 4/zi, ranitidină 150 mg x 2/zi, famotidină 20 mg x 2/zi). Dacă răspunsul pacientului nu este integral, pentru creșterea presiunii sfincteriene, evacuarea mai rapidă a stomacului și creșterea clearance-ului esofagian se prescriu agenți prokinetici cum sunt metoclopramidul (10 mg) sau cisapridul (10-20 mg) luați cu 30 min înainte de mese și la culcare. Inhibiția ATP-azei H^+-K^+ – pompa celulelor parietale responsabilă de secreția acidă – cu ajutorul omeprazolului (20-40 mg pe zi) este cea mai eficientă formă de terapie care s-a demonstrat că vindecă esofagita erozivă. Atunci când recidivează rapid, esofagita de reflux necesită un tratament mai prelungit, de 3-6 luni sau chiar mai mult. Pacienții cu esofagită de reflux și complicații de tipul esofagului Barrett (cu sau fără ulcer profund) trebuie tratați intensiv. Pacienții care au o stenoză peptică asociată, pe lângă terapia intensivă antireflux, vor fi tratați prin dilatare, pentru a ameliora disfagia. Pacienții care au metaplazie intestinală diferențiată trebuie monitorizați pentru a detecta și trata displazia de grad avansat și adenocarcinomul, care trebuie tratate dacă apar. Supravegherea endoscopică este indicată la fiecare 1-2 ani la pacienții fără semne de displazie; pacienții cu displazie necesită controale mult mai frecvente. Candidații adecvați pentru chirurgie, cu displazie de grad înalt sau carcinom precoce, sunt tratați prin esofagectomie și anastomoză esogastrică.

Chirurgia antireflux, în care fundul gastric este pliat în jurul esofagului (fundoplicatură), crește presiunea sfincterului esofagian inferior și trebuie luată în considerație în cazurile rezistente și complicate de esofagită de reflux, care nu răspund integral la tratamentul medical, sau la pacienții la care nu este recomandat un tratament medical de lungă durată. Se utilizează din ce în ce mai mult fundoplicatura laparoscopică. La candidații ideali pentru fundoplicatură, studiile asupra motilității esofagiene arată o presiune a sfincterului inferior constant scăzută, dar totodată o peristaltică normală a corpului esofagian.

Pacienții cu esofagită alcalină se tratează prin măsuri generale antireflux și neutralizarea sărurilor biliare cu colestiramină, hidroxid de aluminiu sau sucralfat. Sucralfatul este în mod special util în aceste cazuri deoarece este, totodată, și un protector al mucoasei.

ESOFAGITA INFECȚIOASĂ Odată cu înmulțirea recentă a cazurilor de imunodepresie, esofagita infecțioasă a dobândit o importanță tot mai mare. Esofagita infecțioasă poate fi determinată de microorganisme virale, bacteriene, fungice sau parazitare. La pacienții cu imunodeficiență severă pot coexista mai multe tipuri de microorganisme.

Esofagita virală (vezi și capitolul 184) *Virusul herpes simplex* (HSV) tipul 1 poate determina ocazional esofagită la indivizi imunocompetenți, dar pacienții imunoincompetenți pot fi afectați atât cu tipul 1, cât și cu tipul 2. Pacienții acuză apariția acută a unei dureri toracice, odinofagii și disfagii. În cazurile severe poate apărea hemoragie; pot fi prezente, de asemenea, manifestări sistemice cum sunt greața, vărsăturile, febra, frisoanele, ca și o leucocitoză ușoară. Veziculele herpetice nazale sau labiale constituie uneori un indiciu pentru diagnostic. Examenul baritat nu este adecvat pentru detectarea leziunilor precoce și nu poate diferenția precis HSV de alte tipuri de infecții. Examenul endoscopic evidențiază vezicule și ulcerații superficiale mici, discrete, reliefate, cu sau fără exsudat fibrinos. În stadiile mai târzii apare o esofagită erozivă difuză determinată de creșterea și confluarea ulcerațiilor. Celulele mucoase obținute prin biopsia marginii unui ulcer sau frotiul citologic arată degenerare vacuolară, modificări în geam mat la nivelul nucleilor celulari cu incluzii eozinofilice intranucleare (Cowdry tipul A) sau celule gigante pe frotiurile cu colorații de rutină. Culturile pentru HSV devin pozitive în decursul câtorva zile și sunt utile pentru diagnostic. Pentru profilaxie, la gazdele sever imunodeprimate se recomandă aciclovirul, 800 mg de două ori pe zi sau 250 mg/m^2 suprafață corporală la fiecare 12

ore, intravenos. Pentru tratamentul esofagitei se aplică, de regulă, un tratament intravenos cu 250 mg/m² la fiecare 8 ore. Odată cu ameliorarea deglutiției, se trece la un tratament oral cu 200-400 mg, de cinci ori pe zi. Simptomele dispar, de regulă, într-o săptămână, dar ulcerațiile mari pot necesita un timp de vindecare mai lung. În caz de rezistență la aciclovir poate fi util foscarnetul (60 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore). Acești pacienți mai pot prezenta și o esofagită de reflux care poate agrava simptomatologia și predispune la complicații.

Virusul varicelo-zosterian (VZV) (vezi și capitolul 185) poate produce uneori esofagită la copiii cu varicelă și la adulții cu herpes zoster. VZV esofagian poate fi, de asemenea, sursa unei infecții diseminate cu VZV în absența unei afectări cutanate. La o gazdă imunocompromisă, esofagita cu VZV determină vezicule și ulcerații confluente și se remite, de regulă, spontan, dar poate determina și o esofagită necrozantă la gazdele puternic imunocompromise. La examenul histologic de rutină al biopsiilor de mucoasă sau al frotiurilor citologice, VZV se diferențiază cu greu de HSV, dar această diferențiere poate fi realizată prin metode imunohistochimice sau prin culturi. Aciclovirul este eficient în prevenirea și tratamentul esofagitei cu VZV, dar sunt necesare doze mult mai mari decât cele pentru HSV.

Infecțiile cu *virus citomegalic* (CMV) survin numai la pacienții imunocompromiși. CMV se activează, de regulă, dintr-o stare latentă, dar poate fi transmis și prin transfuzii cu produse de sânge. Leziunile inițiale cu CMV apar ca ulcere serpiginoase pe o mucoasă în rest normală. Acestea pot conflua pentru a forma ulcere gigante, în special la nivelul esofagului distal.

Pacienții se prezintă pentru deglutiție dureroasă, durere toracică, hematemeză, greață și vărsături. Diagnosticul necesită endoscopie și biopsii prelevate din centrul ulcerului. Periajul mucoasei nu este util. Examenul histologic de rutină evidențiază incluziuni mici intranucleare și intracitoplasmatice în fibroblaștii mari și în celulele endoteliale ale vaselor sanguine. Din culturile centrifugate se pot realiza studii imunohistologice cu anticorpi monoclonali anti-CMV și hibridizarea in situ a ADN-ului CMV, teste care pot fi utile pentru diagnosticul precoce. Tratamentul de elecție constă în administrarea de ganciclovir (DHPG), 5 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore. În cazurile rezistente poate fi utilizat foscarnetul (60 mg/kg la fiecare 8 ore intravenos). Tratamentul se continuă până la vindecare, care poate necesita săptămâni sau luni.

Virusul imunodeficienței umane (HIV) poate determina un sindrom autolimitat de ulcerație esofagiană acută, asociind ulcere bucale și o erupție cutanată maculopapuloasă, coincizând seroconversiei HIV. Unii pacienți cu boală avansată au ulcere esofagiene persistente și adânci. Aceștia necesită tratament cu coticosteroizi orali sau talidomidă. Unele ulcere răspund la injectarea locală de corticosteroizi.

Esofagita bacteriană *Esofagita bacteriană* este rară, însă la gazdele imunocompromise au fost descrise esofagite determinate de *Lactobacillus* și streptococul beta-hemolitic. La pacienții cu granulocitopenie severă și la cei cu cancer, esofagita bacteriană este deseori trecută cu vederea deoarece apare, de regulă, în asociere cu alte organisme, incluzând virusuri sau fungi și deoarece bacteriile sunt greu de identificat prin examenul histologic de rutină. La pacienții cu SIDA, infecțiile cu *Cryptosporidium* și *Pneumocystis carinii* pot provoca o inflamație nespecifică, iar *Mycobacterium tuberculosis* poate determina ulcerații profunde ale esofagului distal.

Esofagita cu Candida Multe specii de *Candida* sunt organisme saprofite ale cavității bucale însă, în cazurile de imunodeficiență, ele pot deveni patogene, producând esofagită. Ocazional, o esofagită candidozică monilială poate apărea în absența oricărui factor predispozant. Pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta disfagie sau odinofagie. Depozitele bucale sau alte semne de candidoză mucocutanată pot fi absente. Rareori, esofagita cu *Candida* poate fi complicată prin hemoragie esofagiană, perforație și stenoză sau prin invazie sistemică. Examenul baritat poate fi normal sau poate evidenția defecte de umplere multiple, de aspect nodular și de dimensiuni variate (vezi figura 283-2). Defectele de umplere mai mari pot îmbrăca un aspect de ciorchine de strugure. În afectarea ușoară, examenul endoscopic evidențiază mici plăci alb-gălbui, reliefate, cu eritem în jur. În boala extensivă se observă plăci liniare și nodulare confluente. Diagnosticul se stabilește prin identificarea sporilor și hifelor în frotiurile obținute din plăci și exudat, colorate prin metoda Gram, cu acid periodic Schiff sau prin colorație argentică. Rezultatele biopsiei, de regulă, nu sunt pozitive. Cultura nu este utilă pentru diagnostic, dar poate fi utilă pentru confirmarea speciei și, dacă este necesar, pentru determinarea sensibilității sporilor (vezi capitolul 209). La pacienții cu imunitate normală sau cu imunodeficiență minimă, tratamentul cu nistatin și clotrimazol dă frecvent rezultate. Nistatinul este utilizat sub formă de suspensie orală (100 000 unități/ml) în doze de 10-20 ml la 6 ore; clotrimazolul (tablete de 10 mg) trebuie supt de cinci ori pe zi. Ketoconazolul (200-400 mg într-o doză orală unică) constituie un tratament eficient; doze mai mari se administrează pacienților cu imunodeficiență severă. Biodisponibilitatea ketoconazolului este sever redusă la un pH gastric crescut; de aceea, nu trebuie administrat concomitent cu un tratament de supresie a acidității gastrice sau la pacienții cu aclorhidrie. Fluconazolul (200 mg în prima zi, apoi 100 mg în fiecare zi) este de preferat deoarece absorbția sa nu este afectată de un pH gastric ridicat. Pacienții care răspund slab la terapie vor fi tratați cu amfotericină, 10-15 mg în perfuzie intravenoasă timp de 6 ore pe zi, până la o doză totală de 300-500 mg. Tabletele de miconazol și amfotericină nu sunt actualmente disponibile în Statele Unite. Tratamentul se face timp de 7-10 zile, urmat apoi de administrare de nistatin, clotrimazol, ketoconazol sau fluconazol, pe toată perioada în care imunitatea gazdei rămâne compromisă. La pacienții cu SIDA la care se suspectează esofagită cu *Candida* adesea se inițiază, în mod empiric, tratamentul cu fluconozol.

ALTE TIPURI DE ESOFAGITĂ *Esofagita de iradiere* este o consecință obișnuită a radioterapiei cancerelor pulmonare, mediastinale și esofagiene. Frecvența și severitatea esofagitei cresc direct proporțional cu doza de radiație folosită asupra ariei respective și cu folosirea concomitentă a unor agenți chimioterapeutici ca doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida și cisplatinul. Disfagia și odinofagia pot persista câteva săptămâni sau luni de la întreruperea terapiei. Mucoasa esofagiană devine eritematoasă, edematoasă și friabilă. Eroziunile superficiale confluează pentru a forma ulcere superficiale mai mari. Pot apărea fibroză submucoasă și modificări degenerative ale vaselor sanguine, fibrelor musculare și neuronilor mienterici. Tratamentul constă în ameliorarea durerii cu lidocaină în faza acută a bolii, în timp ce indometacinul poate reduce leziunile de iradiere. Pot apărea stricturi esofagiene, necesitând dilatare.

Esofagita corozivă apare în urma ingestiei unor agenți corozivi, cum sunt bazele sau acizii puternici. Atunci când este severă, leziunea corozivă poate determina perforație esofagiană, hemoragie și exitus. Steroizii nu s-au demonstrat a fi utili în esofagita acută corozivă. Vindecarea este asociată, de obicei, cu formarea de stenoze. Stenozele caustice sunt, de regulă, lungi și rigide (vezi figura 283-2) și necesită în general dilatație, cu ajutorul unor dilatatori care sunt trecuți peste o sârmă de ghidaj prin stenoză. *Esofagita indusă medicamentos* este asociată cu înghițirea anumitor comprimate și constituie o mare parte din esofagitele erozive. Antibioticele ca doxiciclina, tetraciclina și clindamicina sunt răspunzătoare pentru peste jumătate din cazuri. Alte comprimate medicamentoase prescrise curent care determină leziuni esofagiene sunt aspirina, clorura de potasiu, sulfatul feros, chinidina, alprenololul și alți agenți antiinflamatori steroidieni și nesteroi-

dieni. Esofagita medicamentoasă poate fi prevenită prin ingestia tabletelor în ortostatism cu cantități mari de lichid.

Scleroterapia varicelor esofagiene sângerânde produce durere retrosternală și disfagie tranzitorie. Pot apărea ulcer esofagian, stricturi, hematom sau perforație. *Esofagita asociată unei boli sistemice sau mucocutanate* este, de regulă, asociată cu formarea de vezicule și bule, descuamare epitelială și stenoze esofagiene subțiri, în formă de diafragm sau dense. Pemfigusul vulgar și pemfigoidul bulos formează bule intraepiteliale și respectiv subepiteliale, care pot fi diferențiate prin studii imunohistologice specifice; ambele sunt caracterizate prin descuamarea epiteliului și formarea de necroze esofagiene. Tratamentul cu glucocorticoizi este, de regulă, eficient. Epidermoliza distrofică buloasă este o afecțiune ereditară care debutează în copilărie și în care traumatismul local este asociat formării de bule și cicatrici. Pemfigoidul cicatriceal, sindromul Stevens-Johnson și epidermoliza toxică buloasă pot determina leziuni esofagiene buloase și stricturi care să necesite o dilatare blândă. Boala grefă-contra-gazdă apare la pacienții care au fost supuși unui transplant alogenic de măduvă osoasă și este asociată cu descuamare generalizată și stricturi esofagiene. Boala Behçet și gastroenterita ezoinofilică pot afecta esofagul și pot răspunde la tratamentul steroidic. Boala Crohn și lichenul plan eroziv de asemenea pot interesa esofagul; boala Crohn determină stricturi inflamatorii, tracturi sinuoase, polipi filiformi și fistule esofagiene.

ALTE AFECȚIUNI ESOFAGIENE

DIVERTICULII Diverticulii reprezintă evaginări ale peretelui esofagian. *Diverticulul Zenker* apare în zona în mod natural mai slabă a peretelui hipofaringian posterior și determină halenă fetidă și regurgitarea salivei și particulelor alimentare consumate cu câteva zile înainte. Atunci când devin mari și plini cu alimente, diverticulii Zenker pot comprima esofagul, generând disfagie sau obstrucție completă. Intubația nazogastrică și examenul endoscopic trebuie efectuate cu grijă maximă la acești pacienți, deoarece pot provoca perforația diverticulului. *Diverticulii esofagului mijlociu* pot apărea prin tracțiunea exercitată de aderențe mai vechi sau prin propulsie, în asociație cu tulburări motorii. *Diverticulii epifrenici* pot fi asociați acalaziei. Diverticulii de dimensiuni mici sau medii și diverticulii esofagului mijlociu și cei epifrenici sunt, de regulă, asimptomatici. *Diverticuloza intramurală difuză* a esofagului este determinată de dilatarea glandelor esofagiene profunde. Aceasta poate conduce la candidoză cronică sau la o strictură în porțiunea superioară a esofagului. Acești pacienți se pot prezenta pentru disfagie. Diverticulii Zenker simptomatici se tratează prin miotomie cricofaringiană, cu sau fără diverticulectomie. Diverticulii esofagieni simptomatici de mari dimensiuni se extirpă chirurgical. Atunci când sunt asociați cu tulburări motorii, se efectuează miotomia distală. Stenozele asociate diverticulozei intramurale difuze se tratează cu dilatatoare de cauciuc.

DIAFRAGMELE ȘI INELELE Stenozele esofagiene cu aspect de diafragmă au, de regulă, o origine congenitală sau inflamatorie. Diafragmele hipofaringiene asimptomatice sunt prezente la aproape 10% din indivizii normali. Atunci când sunt concentrice, pot determina disfagie intermitentă la solide. La femeile de vârstă medie, diafragmele hipofaringiene simptomatice asociate cu anemie prin deficit de fier constituie *sindromul Plummer-Vinson*. Importanța clinică a acestui sindrom nu este sigură. Diafragmele esofagului mijlociu sunt rare. *Inelul mucos al esofagului inferior* (inelul Schatzki) reprezintă o stenoză subțire, cu aspect diafragmatic, localizată la nivelul joncțiunii scuamocolumnare a mucoasei, localizată la sau lângă marginea sfincterului esofagian inferior (vezi figura 283-2). Produce invariabil disfagie atunci când diametrul lumenului este mai mic de 1,3 cm. Disfagia la solide constituie singurul simptom și este, de regulă, episodică. Inele asimptomatice pot fi prezente la circa 10% din indivizii normali. Un inel esofagian inferior constituie una dintre cauzele comune de disfagie. Diafragmele și inelul mucos esofagian inferior simptomatice se tratează ușor prin dilatație. *Inelul muscular esofagian inferior* (inelul contractil) este localizat proximal sediului inelelor mucoase și poate reprezenta un segment anormal, cel mai sus situat, al sfincterului esofagian inferior. Aceste inele se caracterizează prin modificări ale formei și dimensiunii de la un moment la altul. Pot determina, de asemenea, disfagie și trebuie diferențiate de stricturile peptice, de acalazie și de inelul mucos esofagian inferior. Se tratează prin dilatare.

HERNIA HIATALĂ *Hernia hiatală* reprezintă o herniere a unei părți de stomac în cavitatea toracică prin hiatusul esofagian al diafragmului. În *hernia hiatală prin alunecare*, joncțiunea gastroesofagiană și fundul stomacului alunecă în sus. Hernia prin alunecare poate rezulta datorită slăbirii structurilor de ancorare la diafragm ale joncțiunii gastroesofagiene, prin contracția longitudinală a esofagului sau prin creșterea presiunii intraabdominale. Herniile mici prin alunecare sunt evidențiate de obicei cu ocazia examenelor radiologice baritate, atunci când presiunea intraabdominală este crescută. Incidența acestora crește cu vârsta; în cel de-al șaselea deceniu de viață, prevalența herniilor prin alunecare este de aproximativ 60%. Probabilitatea ca o hernie prin alunecare să poată produce singură simptome clinice este mică, dar ea joacă un rol important în patogeneza esofagitei de reflux. În *hernia paraesofagiană* joncțiunea gastroesofagiană rămâne fixată la sediul ei normal, iar o porțiune de stomac herniază pe lângă joncțiunea gastroesofagiană, prin hiatusul esofagian. Herniile paraesofagiene și herniile mixte paraesofagiene și prin alunecare se pot încarcera sau strangula. Această situație se manifestă prin durere toracică acută, disfagie și apariția unei mase tumorale mediastinale și necesită intervenție chirurgicală promptă. Un sac de hernie gastrică poate cauza disfagie și poate fi sediul unei gastrite sau al unei ulcerații, care să determine pierdere cronică de sânge. O hernie paraesofagiană voluminoasă trebuie corectată chirurgical.

TRAUMATISMUL MECANIC *Ruptura esofagiană* poate fi determinată de (1) lezarea iatrogenă prin investigarea instrumentală a esofagului sau prin traumatism extern, (2) presiune intraesofagiană crescută asociată cu efortul de vărsătură (purtând denumirea de *ruptură spontană sau sindrom Boerhaave*) sau (3) boli esofagiene cum sunt esofagita corozivă, ulcerul esofagian și neoplasmul esofagian. Sediul perforației depinde de cauza declanșatoare. Perforația instrumentală apare de obicei la nivelul faringelui sau al esofagului inferior, adesea chiar deasupra diafragmului, în peretele posterolateral. Perforația esofagiană determină o durere toracică retrosternală severă care poate fi agravată de deglutiție sau respirație. Aerul intră liber în mediastin și difuzează spre structurile vecine, determinând un emfizem subcutanat, palpabil la nivelul gâtului, crepitante mediastinale la auscultație și pnemotorax. Cu timpul apare suprainfecția și se pot dezvolta complicații de tipul abcesului mediastinal și supurațiilor pleuropulmonare. Perforația esofagiană asociată cu vărsături descarcă de obicei conținutul gastric în mediastin, generând complicații mediastinale severe. Pe de altă parte, perforația esofagiană instrumentală poate fi ușoară din punct de vedere clinic și lipsită de complicații severe. Ruptura spontană a esofagului poate mima infarctul miocardic, pancreatita sau perforația unui viscer abdominal. Durerea toracică poate fi ușoară, mai ales la pacienții în vârstă. Emfizemul mediastinal se poate dezvolta tardiv. Examenul radiologic al toracelui evidențiază aspecte anormale la majoritatea pacienților, dar tomografia computerizată este o metodă mult mai sensibilă de detectare a prezenței aerului în mediastin. Lichidul extras din revărsatele pleurale poate avea un conținut bogat de amilază (salivară).

Diagnosticul este confirmat prin înghițirea substanței radiologice de contrast. Tratamentul cuprinde aspirația esofagiană și gastrică și administrarea de antibiotice cu spectru larg, pe cale parenterală. Drenajul chirurgical și închiderea soluției de continuitate trebuie efectuate cât de curând posibil. La pacienții cu cancer în fază terminală repararia chirurgicală poate să nu fie posibilă, iar cei cu perforație instrumentală minimă pot fi tratați conservator. Leziunile corozive extensive pot necesita deschiderea chirurgicală a esofagului și excizia ulterioară a porțiunii afectate a esofagului.

Ruptura mucoasei (sindromul Mallory-Weiss) Această ruptură este provocată, de regulă, prin vărsături și eforturi de vărsătură precum și prin tuse severă. Ruptura afectează, de obicei, mucoasa gastrică din apropierea joncțiunii scuamo-columnare, dar poate afecta și mucoasa esofagiană. Pacienții se prezintă pentru hemoragie digestivă superioară, care poate fi severă. La majoritatea pacienților hemoragia se oprește spontan; hemoragia persistentă poate răspunde la tratamentul cu vasopresină sau la embolizarea arteriografică. Chirurgia este rareori necesară.

Hematomul intramural Afecțiunile emetogene, în special la pacienții cu tulburări de coagulare, pot genera o hemoragie localizată între tunicile mucoasă și musculară ale peretelui esofagian. Pacienții prezintă disfagie instantanee. Diagnosticul se stabilește prin examen baritat și tomografie computerizată. De obicei, rezoluția este spontană.

CORPII STRĂINI Corpii străini se pot inclava în esofagul cervical, imediat sub sfincterul esofagian superior, în regiunea arcului aortic sau deasupra sfincterului esofagian inferior. Inclavarea unui bolus alimentar, în special a unei bucăți de carne sau pâine, poate apărea atunci când lumenul esofagian este îngustat prin stenoză, cancer sau printr-un inel esofagian inferior. Inclavarea acută determină incapacitate completă de deglutiție și durere toracică intensă. Atât corpii străini cât și cei alimentari pot fi extrași endoscopic. Trebuie descurajată utilizarea unor instrumente de fărâmițare a cărnii pentru facilitarea pasajului unui bolus de carne inclavat, datorită riscului de perforație esofagiană și de pneumonie de aspirație.

BIBLIOGRAFIE

ALLEN ML, DIMARINO AJ JR: Manometric diagnosis of diffuse esophageal spasm. Dig Dis Sci 41:1346, 1996

BOTT S et al: Medication-induced esophageal injury: Survey of the literature. Am J Gastroenterol 82:758, 1987

CONKLIN JL, CHRISTENSEN J: Neuromuscular control of the oropharynx and esophagus in health and disease. Annu Rev Med 45:13, 1994

DODDS WJ: The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Am J Roentgenol 151:49, 1988

KLINKENBERG-KNOL EC et al: Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: Efficacy and safety. Ann Intern Med 121:161, 1994

MITTAL RK et al: Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109:601, 1995

PASRICHA PH et al: Intrasphincteric botulinum toxin for treatment of achalasia. N Engl J Med 322:774, 1995

RICHTER JE et al: Esophageal chest pain: Current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. Ann Intern Med 110:66, 1989

RUBESIN SE: Oral and pharyngeal dysphagia. Gastroenterol Clin North Am 24:331, 1995

SINGARAM C et al: Nitrinergic and peptidergic innervation of the human esophagus. Gut 35:1690, 1994

SPECHLER SJ, GOYAL RK: Barrett's esophagus. N Engl J Med 315:362, 1986

SPECHLER SJ, GOYAL RK et al: Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. Lancet 344:1533, 1994

SUTTON FM et al: Infectious esophagitis. Gastrointest Endosc Clin North Am 4:713, 1994

VAEZI MF et al: Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. Gastroenterology 108:1897, 1995

WEBB WA: Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: Update. Gastrointest Endosc 41:39, 1995

WILCOX CM et al: Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy, and long-term outcome. Ann Intern Med 123:143, 1995

284 ULCERUL PEPTIC ȘI AFECȚIUNI CONEXE*

Lawrence S. Friedman, Walter L. Peterson

Ulcerul peptic este o leziune mucoasă a stomacului sau duodenului în care acidul și pepsina joacă roluri patogenice majore. Formele principale ale ulcerului peptic sunt ulcerul duodenal (UD) și ulcerul gastric (UG), ambele fiind afecțiuni cronice cauzate adesea de bacteria *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* este, de asemenea, un factor de risc important pentru cancerul gastric și anumite tipuri de limfom gastric. Termenul de *ulcer peptic*, de asemenea, presupune ulcerele gastrice și ulcerele duodenale asociate cu stress-ul sau consumul de medicamente, cel mai adesea aspirină și alte antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Și ulcerul asociat sindromului Zollinger-Ellison (SZE), determinat de tumori secretante de gastrină ale celulelor insulare pancreatice (gastrinoame), este, de asemenea, considerat o formă de ulcer peptic.

Deși cunoștințele actuale despre cauzele ulcerului peptic sunt incomplete, informațiile disponibile stabilesc rolul central al *H. pylori* și rolul necesar al acidului clorhidric și al pepsinei. Dezvoltarea ulcerului depinde de balanța dintre factorii agresivi (în principal secreția de pepsină și acid clorhidric) și factorii care realizează apărarea sau rezistența mucoasei față de ulcerație. Ulcerul peptic apare atunci când efectele corozive ale acidului și pepsinei depășesc efectele protectoare ale mecanismelor de apărare ale mucoasei gastroduodenale.

În trecut, conceptele privind patogenia ulcerului peptic s-au concentrat asupra rolului acidului și pepsinei, dar observațiile recente sugerează că multe dintre tulburările secreției acide gastrice înregistrate la pacienții cu ulcer peptic pot fi o consecință directă a infecției cu *H. pylori*. Fără îndoială înțelegerea fiziologiei gastrice rămâne de bază în explicarea patogeniei ulcerului.

FIZIOLOGIA GASTRICĂ ȘI RELAȚIA CU ULCERUL PEPTIC

Factori agresivi: acidul și pepsinele Mucoasa gastrică posedă o capacitate extraordinară de secreție a acidului clorhidric. Celulele parietale (mucoasa oxintică), dispersate de-a lungul glandelor mucoase ale corpului și fundului stomacului secretă acid clorhidric printr-un proces care implică fosforilarea oxidativă (figura 284-1). Concentrația estimată a HCl secretat de celulele parietale este de aproximativ 160 mM. Fiecare ion de hidrogen (H^+) secretat este acompaniat de un ion de clor (Cl^-). Pentru fiecare ion de hidrogen secretat în lumenul gastric, se eliberează un ion de bicarbonat (HCO_3^-) în circulația venoasă gastrică, responsabil de așa-numitul flux alcalin. Bicarbonatul este eliberat din acidul carbonic generat din dioxidul de carbon de către anhidraza carbonică a celulelor parietale. Etapa finală a secreției ionilor de hidrogen este realizată de o pompă de protoni (H^+/-K^+-ATP-aza), localizată la nivelul membranei apicale microvilozitare și al aparatului tubovezicular al celulelor parietale. Această ATP-ază H^+/-K^+ schimbă hidrogenul pentru potasiu prin membrana microvilozitară.

* James McGuigan a fost autorul acestui capitol în ediția a XIII-a

La reglarea secreţiei acide gastrice participă factori multipli, chimici, neurologici şi hormonali. Secreţia acidă este stimulată de gastrină şi fibrele vagale postganglionare prin intermediul receptorilor colinergici muscarinici de la nivelul celulelor parietale. Gastrina, cel mai puternic stimulant cunoscut al secreţiei acide gastrice, este conţinută şi eliberată în circulaţie din granulele secretorii citoplasmatice ale celulelor gastrinice (celulele G), dispuse izolat sau în mici grupuri de-a lungul celulelor epiteliale de acoperire din porţiunea mijlocie şi profundă a glandelor antrale pilorice. Eliberarea de gastrină este stimulată de neuropeptidul eliberator de gastrină şi este inhibată de somatostatina produsă de celulele D din antru. În ţesuturi şi în circulaţie, gastrina se află sub diverse forme moleculare. Forma principală a gastrinei în mucoasa antrală este gastrina heptadecapeptidică (G-17), care conţine 17 resturi de aminoacizi, porţiunea activă fiind reprezentată de amida tetrapeptidică de la capătul carboxiterminal (Trp-Met-Asp-Phe-NH_2). Gastrina II este o formă în care restul tirozil din poziţia 12 este sulfatat, iar gastrina I este forma nesulfatată. G-17 constituie peste 90% din gastrina din mucoasa antrală. Aproximativ două treimi din gastrina serică este reprezentată de o formă moleculară mai mare de gastrină, care conţine 34 de aminoacizi (G-34). Cu toate că G-17 are un timp de înjumătăţire mai scurt decât G-34, G-17 circulantă este aproximativ la fel de puternică în stimularea secreţiei acide gastrice ca şi G-34. Gastrina este prezentă, de asemenea, în mucoasa duodenală, având concentraţia cea mai mare la nivelul duodenului proximal (aproximativ 10% din concentraţia antrală). Concentraţia mucoasă a gastrinei şi proporţia de G-17 scad cu progresia în jos spre duoden.

Efectele gastrinei şi cele ale stimulării vagale asupra secreţiei acide gastrice sunt corelate intim. Stimularea vagală creşte secreţia acidă gastrică stimulând colinergic celulele parietale şi eliberarea de gastrină din celulele G antrale în circulaţie (atât prin inhibarea eliberării de somatostatină din celulele D antrale cât şi prin stimularea directă a celulelor G), şi determinând scăderea pragului celulelor parietale privind răspunsul la concentraţiile gastrinei circulante.

Mucoasa gastrică conţine cantităţi mari de histamină, conţinută în granulele citoplasmatice din mastocite şi din celulele enterocromafin-like (ECL), celule endocrine epiteliale distribuite izolat în glandele oxintice, frecvent în contact direct cu celulele parietale. Recunoaşterea rolului histaminei în secreţia acidă a fost susţinută de descoperirea antagoniştilor receptorilor H_2 care inhibă competitiv acţiunea histaminei asupra receptorilor H_2 care sunt localizaţi pe celulele parietale gastrice, pe cele atriale cardiace şi pe cele ale musculaturii netede uterine. Aceste medicamente exercită efecte neglijabile asupra receptorilor H_1, care sunt inhibaţi rapid de către antihistaminicele convenţionale (antagoniştii receptorilor H_1). Antagoniştii receptorilor H_2 (de exemplu cimetidina, ranitidina, famotidina şi nizatidina) inhibă secreţia acidă bazală, ca şi secreţia determinată de răspunsul la ingestia de alimente, la gastrină, histamină, hipoglicemie sau stimularea vagală. Histamina este cel mai important stimulant al secreţiei de acid gastric şi este eliberată de celulele ECL atât prin acţiunea gastrinei cât şi a activităţii colinergice.

Membranele laterobazale ale celulelor parietale conţin receptori pentru histamină, gastrină şi acetilcolină, care stimulează secreţia acidă, ca şi pentru prostaglandine şi somatostatină care inhibă secreţia acidă (figura 284-1). Receptorii celulelor parietale pentru histamină sunt membri ai clasei de receptori membranari cuplaţi proteinei G. Histamina stimulează secreţia acidă gastrică prin creşterea adenozin-monofosfatului ciclic (AMPc) în celulele parietale, activând astfel proteinkinazele dependente de AMP ciclic. Gastrina stimulează secreţia acidă gastrică prin stimularea directă a celulelor parietale şi prin stimularea eliberării de histamină din celulele ECL. Gastrina şi acetilcolina, care nu stimulează producţia de AMP ciclic, stimulează secreţia acidă prin creşterea calciului citosolic

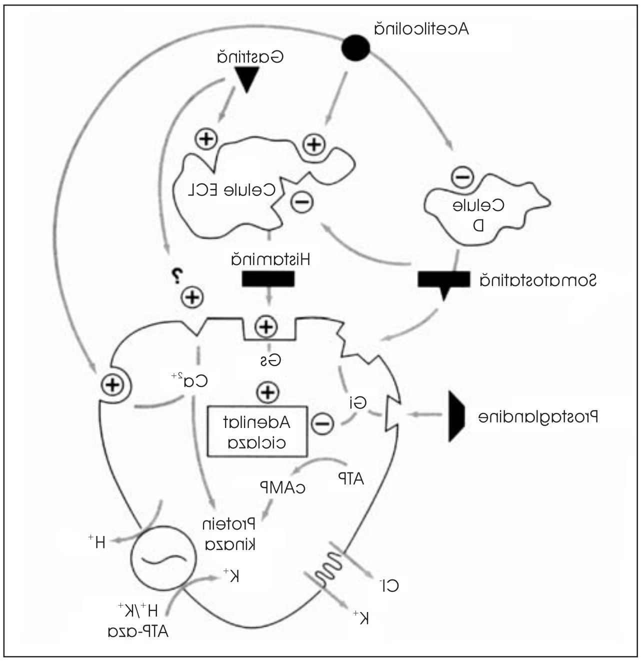


FIGURA 284-1 Biologia celulei parietale. Subunităţile inhibitorii şi stimulatorii, Gi şi Gs ale proteinei G; ECL – enterochromaffin-like.

în celulele parietale. Prostaglandinele şi somatostatina acţionează prin proteinele G inhibitoare care reduc generarea de AMP ciclic; somatostatina inhibă, de asemenea, eliberarea de histamină din celulele ECL.

Stimulul fiziologic principal al stimulării secreţiei acide gastrice este reprezentat de ingestia de alimente. Clasic, reglarea secreţiei acide gastrice a fost clasificată în trei faze: cefalică, gastrică şi intestinală. Această clasificare are o anumită valoare pentru analiza factorilor care participă la reglarea secreţiei acide gastrice. Faza cefalică cuprinde răspunsul gastric secretor acid la vederea, mirosul, gustul şi anticiparea ingestiei unui aliment; faza gastrică este indusă de alimentele din stomac, iar faza intestinală survine după pătrunderea alimentelor în lumenul intestinului subţire. Faza cefalică, ce cuprinde componente corticale şi hipotalamice, este mediată în special prin activare vagală, care creşte secreţia acidă gastrică, în principal prin stimularea directă a celulelor parietale şi ECL şi mai puţin prin promovarea eliberării de gastrină. Faza gastrică rezultă prin stimularea receptorilor chimici şi mecanici ai peretelui gastric de către alimentele din lumen. Distensia mecanică a stomacului stimulează secreţia acidă gastrică, dar determină o eliberare redusă de gastrină; acest efect mecanic este inhibat de atropină şi pare a fi mediat prin reflexe vagale. Prezenţa alimentelor (în special proteine şi produşi ai digestiei proteice) în stomac stimulează secreţia acidă gastrică prin creşterea eliberării de gastrină. Prezenţa alimentelor în intestinul subţire proximal stimulează faza intestinală a reglării secreţiei acide gastrice prin inducerea eliberării unor mici cantităţi de gastrină şi alte peptide ce stimulează secreţia de acid gastric şi prin efectul direct al aminoacizilor absorbiţi la nivelul celulelor parietale. Secreţia de acid gastric bazală sau interdigestivă poate fi considerată o a patra fază a secreţiei acide. Această fază nu este legată de alimentare, îşi atinge vârful în jurul miezului nopţii şi este minimă în jur de ora 7 a.m., mecanismele nervoase deţinând probabil rolul principal în reglarea acestei faze.

Secreţia acidă gastrică este stimulată atât de cafeaua cu conţinut de cofeină, cât şi de cea decofeinizată, ambele stimulând eliberarea de gastrină. Ingestia de bere şi vin stimulează secreţia acidă gastrică, probabil datorită efectelor aminelor şi substanţelor

înrudite, căci etanolul pur este un stimulant slab al secreţiei acide. Calciul administrat intravenos stimulează secreţia acidă gastrică şi produce creşteri minime ale nivelului seric de gastrină. Calciul administrat oral s-a demonstrat că stimulează secreţia acidă gastrică în mod direct, adică fără o creştere a calciului sau gastrinei serice. Cu excepţia pacienţilor cu gastrinom, hipercalcemia nu este, de regulă, asociată cu hipersecreţie acidă gastrică sau cu o gastrină serică crescută.

Secreţia acidă gastrică poate fi inhibată de prezenţa acidului în stomac sau în duoden, de hiperglicemie sau de soluţii hipertone sau grăsimi în duoden. Reducerea pH-ului gastric la 3,0 produce o inhibiţie parţială a eliberării de gastrină; o reducere mai marcată, la 1,5 sau sub 1,5, determină blocarea completă a eliberării gastrinei ca răspuns la majoritatea stimulilor. Somatostatina pare a deţine un rol important în acest feedback inhibitor al secreţiei de gastrină, indus de acid. Celulele endocrine ale mucoasei antrale care conţin somatostatină (celulele D) prezintă prelungiri citoplasmatice care se extind spre celulele gastrinice şi parietale învecinate. Somatostatina reduce secreţia acidă gastrică prin inhibarea eliberării de gastrină, prin inhibarea directă a secreţiei celulelor parietale şi prin inhibarea eliberării de histamină de către celulele ECL. Prezenţa acidului în duoden scade secreţia gastrică de acid, cel mai probabil prin stimularea eliberării în circulaţie a unor peptide intestinale, cum ar fi secretina, care inhibă secreţia acidă gastrică. Prezenţa grăsimilor în duoden poate inhiba, de asemenea, secreţia acidă gastrică; în această acţiune pare a fi implicat peptidul gastric inhibitor (PGI). Mecanismul prin care hiperglicemia sau hiperosmolalitatea intraduodenală inhibă secreţia acidă gastrică nu este cunoscut. Alte peptide mici ale mucoasei intestinale care posedă capacitatea de a inhiba secreţia acidă gastrică sunt peptidul intestinal vasoactiv (PIV), enteroglucagonul, neurotensina, peptidele YY şi urogastrona, dar felul în care aceste peptide contribuie la reglarea fiziologică a secreţiei acidului gastric nu a fost definit.

Efectele proteolitice ale pepsinelor şi proprietăţile corozive ale acidului gastric secretat contribuie la lezarea tisulară care conduce la dezvoltarea ulcerului peptic. Acidul gastric catalizează clivajul moleculelor de pepsinogen inactiv, convertindu-le în molecule active, proteolitice, de pepsină, şi generează şi pH-ul scăzut, adecvat activităţii pepsinelor. Activitatea pepsinelor este maximă la un pH de aproximativ 2,0 şi este redusă marcat la un pH peste 4,0 şi sunt denaturate şi inactivate ireversibil la un pH neutru sau alcalin. În sucul gastric este prezentă o varietate de pepsinogeni şi pepsinele active respective. Pepsinogenii (şi pepsinele respective) au fost clasificaţi pe baza unor tehnici imunochimice în PG I sau A (pepsinogenii de la 1 la 5) sau PG II sau C (pepsinogenii 6 şi 7). Pepsinogenul I se găseşte în celulele principale şi celulele mucoase din corpul şi fundul stomacului. Pepsinogenul II este localizat în celulele mucoasei corpului şi ale fundus-ului gastric, în celulele glandelor pilorice, în glandele duodenale Brunner, în celulele mucoase ale glandelor cardiale gastrice. Atât PG I, cât şi PG II sunt prezenţi în plasmă, în timp ce în urină întâlnim numai PG I. În general, există o corelaţie directă între concentraţia serică a PG I şi secreţia acidă gastrică maximală. Majoritatea agenţilor care stimulează secreţia acidă gastrică stimulează şi secreţia de pepsinogen. Acţiunea colinergică este semnificativă, în special în promovarea secreţiei de pepsinogen. Cu toate că inhibă secreţia gastică, secretina stimulează secreţia de pepsinogen.

Pe lângă secreţia de acid clorhidric, celulele parietale secretă şi factorul intrinsec. Agenţii care stimulează secreţia acidă gastrică stimulează şi secreţia factorului intrinsec.

Măsurarea secreţiei acide gastrice Debitul acid gastric se măsoară colectând patru mostre consecutive la intervale de 15 minute pentru a determina debitul acid bazal (DAB) în timp de 1 oră. Se măsoară volumul secreţiei şi concentraţia acidului (prin titrare cu hidroxid de sodiu până la un pH de 7,0 sau prin calcul pe baza formulei pH-ului sucului gastric aspirat). Agentul preferat pentru stimularea debitului acid maximal (DAM) al stomacului este pentagastrina (ce conţine tetrapeptida C – terminală a gastrinei, biologic activă). După colectarea secreţiei bazale gastrice, sucul gastric este colectat la patru intervale consecutive de 15 minute după injectarea subcutantă de pentagastrină (6 μg/kg). DAM este cantitatea de acid aspirată timp de 1 oră după administrarea pentagastrinei. Debitul acid de vârf (DAV) se calculează combinând cele mai mari două debite din cele patru de mai sus, consecutive injectării de pentagastrină şi înmulţind cu 2.

Măsurarea secreţiei acide gastrice bazale şi stimulate a fost folosită în trecut la evaluarea clinică a unor pacienţi cu ulcer peptic şi este încă utilizată ca instrument de cercetare. La subiecţii normali, valorile variază în limite foarte largi şi adesea se suprapun peste cele înregistrate la cei cu UD, UG şi chiar SZE. DAB mediu la bărbaţii normali fără boală ulceroasă cunoscută este de aproximativ 0,8 μmol/s (2-3 mEq/h). DAM mediu la bărbaţii normali este de aproximativ 6,4 μmol/s (23 mEq/h). În general, debitele acide bazale şi stimulate la femei au valori cuprinse între două treimi şi trei sferturi din cele măsurate la bărbaţi. La pacienţii cu UD, valorile medii ale DAB sunt cuprinse între 1 şi 1,7 μmol/s (4-6 mEq/h) iar DAM mediu este de 8-11 μmol/s (30-40 mEq/h), de asemenea cu variaţii largi. Pacienţii cu UG tind să aibă secreţia acidă gastrică normală sau uşor diminuată faţă de subiecţii normali. Efectele infecţiei cu *H. pylori* asupra variaţiilor debitului acid gastric faţă de normal la pacienţii cu ulcer peptic sunt controversate, dar majoritatea dovezilor sugerează persistenţa unei uşoare hipersecreţii acide la mulţi pacienţi cu UD după eradicarea *H. pylori* (vezi mai jos).

Măsurarea debitului acid gastric poate fi utilă în anumite situaţii clinice, în special când se suspectează SZE. Mai ales atunci când se evidenţiază hipergastrinemie, măsurarea debitului acid gastric va face distincţia între situaţiile clinice caracterizate prin hipersecreţie gastrică acidă (de exemplu SZE) şi cele caracterizate de aclorhidrie (de exemplu gastrită atrofică asociată cu anemie pernicioasă).

Apărarea mucoasei Mecanismele prin care stomacul şi duodenul normale rezistă acţiunii corozive a complexului acid-pepsină (mecanismele de rezistenţă a mucoasei la injurii sau apărarea mucoasei) nu au fost deocamdată complet definite.

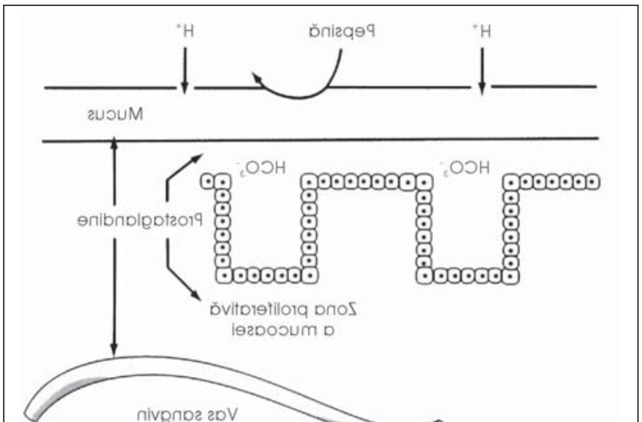


FIGURA 284-2 Mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice. Acestea includ stimularea secreţiei de mucus de către glandele gastrice şi de bicarbonat de către celulele epiteliale gastrice, reînnoirea celulelor epiteliale şi microcirculaţia gastrică care asigură substanţe nutritive celulelor. Administrarea de prostaglandine îmbunătăţeşte toate aceste mecanisme.

Totuşi, au fost identificaţi o serie de factori care fie asigură, fie compromit apărarea mucoasei (figura 284-2).

Mucusul gastric este important pentru apărarea mucoasei şi în prevenirea ulcerului peptic. Mucusul gastric este secretat de celulele mucoase ale epiteliului mucoasei gastrice şi de glandele gastrice. Secreţia de mucus este stimulată de iritarea mecanică sau chimică şi de stimularea colinergică. Secreţia de mucus se prezintă în două faze: într-o formă solubilă în sucul gastric şi ca un înveliş insolubil gelatinos, cu o grosime de circa 0,2 mm, care acoperă suprafaţa mucoasă a stomacului. În mod normal, gelul de mucus este secretat constant de celulele epiteliale ale mucoasei gastrice şi este solubilizat constant de pepsina secretată în lumenul gastric. Atunci când este intact, acest gel de mucus constituie un înveliş lichid compact, care încetineşte difuziunea ionilor şi este impermeabil pentru macromolecule cum este pepsina (GM 34.000). Gelul intact de mucus împiedică reintrarea moleculelor de pepsină secretată în lumen, protejând astfel mucoasa gastrică de lezarea proteolitică. Grosimea gelului este crescută de prostaglandinele clasei E şi este redusă de aspirină şi alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Glicoproteinele mucusului gastric conţin, de asemenea, determinanţi antigenici utilizaţi pentru clasificarea substanţelor sistemului de grup sangvin AB(O). Aproximativ trei sferturi din populaţie secretă suc gastric care conţine aceste substanţe AB(O), persoanele respective fiind denumite secretori.

Ionii de bicarbonat, secretaţi de celulele gastrice epiteliale neparietale, pătrund în gelul de mucus, contribuind la crearea unui microclimat cu un gradient substanţial de ioni de hidrogen între zona de gel dinspre lumenul gastric (pH 1-2) şi zona de contact cu celulele mucoasei gastrice (pH 6-7). Fiind un înveliş lichid compact, gelul mucos încetineşte retrodifuziunea ionilor de hidrogen spre suprafaţa mucoasei gastrice, permiţând tamponarea acestora de către bicarbonat, în interiorul gelului. Secreţia gastrică de bicarbonat este stimulată de calciu, de anumite prostaglandine din clasele E şi F, de agenţii colinergici şi de dibutiril-guanozinmonofosfatul ciclic. Este inhibată de AINS, cum este aspirina, şi de acetazolamidă, agenţii alfa-adrenergici şi de etanol.

În mod normal, suprafaţa luminală a celulelor epiteliale gastrice şi joncţiunile intercelulare strânse alcătuiesc o barieră a mucoasei gastrice aproape complet impermeabilă pentru retrodifuziunea ionilor de hidrogen din lumen. Această barieră poate fi întreruptă de acizii biliari, salicilaţi, etanol şi acizi organici slabi, permiţând astfel retrodifuziunea ionilor de hidrogen în ţesuturile gastrice. Acest lucru poate determina leziuni celulare, eliberarea de histamină din celulele mastocitare, stimularea suplimentară a secreţiei acide, lezarea vaselor sangvine mici, hemoragii ale mucoasei şi eroziuni sau ulceraţii. Întreruperea barierei mucoasei gastrice pare să contribuie la dezvoltarea gastritei erozive hemoragice asociate ingestiei de etanol sau salicilaţi sau a altor forme de lezare a mucoasei gastrice. Datorită ratei mari a activităţii metabolice şi a necesităţilor semnificative de oxigen ale mucoasei gastrice, menţinerea fluxului sangvin normal al mucoasei gastrice constituie un element esenţial al rezistenţei mucoasei faţă de agresiuni. Scăderea fluxului sanguin al mucoasei, asociată de retrodifuziunea ionilor de hidrogen din lumen, constituie un factor important în producerea leziunilor mucoasei gastrice.

Prostaglandinele sunt abundente în mucoasa gastrică. S-a demonstrat prin experimente pe animale că variate prostaglandine, în special cele ale clasei E, împiedică lezarea mucoasei gastrice, determinată de diferiţi agenţi. Prostaglandinele endogene stimulează secreţia de mucus gastric şi de bicarbonat din mucoasa gastrică şi duodenală. Prostaglandinele participă la menţinerea fluxului sanguin al mucoasei gastrice şi la integritatea barierei mucoasei gastrice şi stimulează regenerarea celulelor epiteliale, ca răspuns la lezarea mucoasei.

ULCERUL DUODENAL

Ulcerul duodenal este în mod caracteristic o afecţiune cronică şi recurentă. Spre deosebire de eroziuni, care sunt superficiale şi limitate la mucoasă, aceste ulcere sunt, de regulă, profunde şi bine delimitate. Ele penetrează mucoasa şi submucoasa, ajungând frecvent la nivelul musculaturii proprii. Fundul ulcerului nu conţine epiteliu intact şi este constituit, în general, dintr-o zonă de necroză eozinofilică dispusă pe o bază de ţesut de granulaţie, înconjurat de o arie variată de fibroză. Fundul ulcerului poate fi clar sau poate conţine sânge sau exudat proteic, cu eritrocite extravazate şi celule de inflamaţie acută şi cronică. Peste 95% din ulcerele duodenale sunt localizate în partea proximală a duodenului, şi aproximativ 90% dintre acestea sunt localizate în primii 3 cm de la joncţiunea mucoasei pilorice cu cea duodenală. Ulcerele duodenale sunt, de regulă, mai mici de 1 cm în diametru. Rareori, ulcerele duodenale pot fi extrem de mari, cu diametru între 3-6 cm („UD gigante") şi pot fi confundate radiologic cu întregul bulb duodenal.

La populaţia vestică, prevalenţa ulcerului duodenal se estimează a fi între 6% şi 15%. În ultimii 40 de ani, frecvenţa ulcerului duodenal a scăzut în Statele Unite şi Anglia, în special la bărbaţi. Cauzele acestei reduceri nu sunt cunoscute, dar par să fie legate de epidemiologia variabilă a lui *H. pylori* (vezi mai jos). Astăzi, ulcerele duodenale apar aproximativ la fel de frecvent la bărbaţi ca şi la femei. Studii recente arată că aproximativ 10% din populaţie prezintă manifestări clinice de ulcer într-un moment al vieţii. Evoluţia naturală a ulcerului netratat constă în vindecare spontană şi recurenţă; cel puţin 60% din ulcerele duodenale vindecate suferă recurenţă în decurs de 1 an, iar 80-90% în decurs de 2 ani.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENIE Se consideră că ulcerul peptic rezultă dintr-un dezechilibru între factorii agresivi, în special acidul gastric şi pepsina, şi factorii de protecţie, incluzând mucusul gastric, bicarbonatul şi prostaglandinele. Dovezile că *H. pylori* joacă un rol principal în patogeneza ulcerului peptic s-au impus. Într-adevăr, infecţia cu *H. pylori* este asociată cu un risc extrem de crescut al ulceraţiei duodenale şi gastrice: între 95% şi 100% dintre pacienţii cu UD şi între 75% şi 85% dintre pacienţii cu UG (incluzând în mod virtual toate cazurile care nu se asociază cu administrarea de AINS) poartă aceste microorganisme. Studii pe cazuri controlate în care anticorpii tip IgG împotriva *H. pylori* au fost măsuraţi în probele de ser stocate au demonstrat că infecţia cu *H. pylori* preexistentă creşte riscul dezvoltării ulterioare atât de UD cât şi de UG; nivelul de anticorpi în ser se corelează direct cu riscul de UD şi UG. Pe de altă parte, doar 15-20% dintre persoanele infectate cu *H. pylori* vor dezvolta un ulcer în timpul vieţii, trebuind să fie implicaţi şi alţi factori patogeni.

HELICOBACTER PYLORI *H. pylori* e un bacil scurt (0,2-0,5 μm lungime), spiralat, microaerofilic Gram negativ ce cauzează invariabil gastrită cronică activă. Odată cu colonizarea gastrică, *H. pylori* se găseşte mai întâi în porţiunile profunde ale stratului de mucus gelatinos ce căptuşeşte mucoasa gastrică şi între stratul de mucus gelatinos şi suprafaţa apicală a celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice. *H. pylori* poate adera la suprafeţele luminale ale celulelor epiteliale gastrice dar nu invadează mucoasa gastrică.

Fiziopatologie *H. pylori* produce o varietate de proteine ce par să medieze sau să faciliteze efectele sale agresive asupra mucoasei gastrice. Ureaza produsă de *H. pylori* catalizează hidroliza ureei în amoniac şi dioxid de carbon. Producţia de urează este necesară pentru colonizarea gastrică de către *H. pylori* şi poate să protejeze *H. pylori* de efectele acidului gastric, ce previne în mod normal colonizarea gastrică de către alte bacterii. Ionii de hidroxid generaţi de reacţia apei cu amoniacul pot contribui la lezarea mucoasei epiteliale

gastrice. *H. pylori* produce proteine de suprafaţă ce sunt chemotactice pentru polimorfonucleare şi monocite şi secretă factorul activator al trombocitelor, care este de asemenea proinflamator. *H. pylori* activează monocitele care exprimă HLA-DR şi receptorii pentru interleukina 2 pe suprafaţa lor şi produce superoxizi, interlukină 1 şi factorul de necroză tumorală. Microorganismul produce, de asemenea, proteaze şi fosfolipaze, ce degradează complexul glicoprotein-lipidic al stratului de mucus. Această activitate reduce grosimea şi vâscozitatea stratului de mucus ce căptuşeşte celulele epiteliale ale mucoasei gastrice, în ciuda sintezei şi secreţiei crescute de mucus. *H. pylori* produce o adezină ce facilitează ataşarea sa de celulele epiteliale gastrice. Se consideră că există diferite tulpini de *H. pylori*, şi s-a presupus că doar tulpinile care au gene *cag A* ce codifică citotoxine şi/sau o citotoxină vacuolizantă cu greutatea moleculară de 120 kDa sunt asociate apariţiei de UD. În plus, există unele dovezi că probabilitatea de apariţie a UD creşte odată cu creşterea densităţii lui *H. pylori* (şi deci a activităţii ureazei) în antru.

Epidemiologie În Statele Unite, persoanele sănătoase sub 30 de ani au o prevalenţă a colonizării gastrice cu *H. pylori* de aproximativ 10%. Prevalenţa colonizării gastrice creşte odată cu vârsta, persoanele de peste 60 de ani având rate de colonizare aproximativ egale cu vârsta lor. Prin contrast, în ţările în curs de dezvoltare, *H. pylori* apare în general în copilărie. Ratele de infecţie cu *H. pylori* cresc în condiţii socioeconomice precare şi sunt, de asemenea, crescute în închisori; au fost raportate ca fiind mai crescute la populaţia americană de culoare şi de provenienţă spaniolă. Transmiterea de *H. pylori* pare să fie directă, de la individ la individ; s-au postulat modalităţi de transmitere fecal-orale, oral-orale şi gastric-orale. Riscul de infectare cu *H. pylori* e în scădere în ţările dezvoltate, ca şi riscul de ulcer peptic. Majoritatea pacienţilor colonizaţi cu *H. pylori* nu dezvoltă niciodată o ulceraţie şi rămân asimptotici.

Diagnostic *H. pylori* poate fi identificat în biopsiile de mucoasă gastrică prin examinare histologică, prin cultură şi prin detectarea activităţii ureazei (tabelul 284-1) *H. pylori* se evidenţiază clar pe secţiunile histologice colorate Giemsa şi Warthin-Starry şi mai slab pe cele colorate cu hematoxilină. Microorganismele pot fi cultivate cu succes din fragmente de biopsie, dar în mod normal nu din secreţii gastrice. *H. pylori* produce mari cantităţi de urează. O metodă relativ simplă şi sigură de identificare prezumptivă a lui *H. pylori* este testul rapid al ureazei din materialul bioptic gastric. Un test pozitiv rezultă dintr-o creştere a pH-ului, cu indicatorul roşu fenol virând de la portocaliu deschis la roşu. Testul nu este costisitor, are o sensibilitate de cel puţin 90% şi o specificitate de aproape 100%.

Testul respirator cu uree, folosind ^{13}C sau ^{14}C a fost dezvoltat pentru a identifica *H. pylori* pe baza producţiei de urează cu eliberare de CO_2 marcat (figura 284-3). Acest test are o sensibilitate de 90-95% şi o specificitate de 98-99%.

Tabelul 284-1

Teste diagnostice pentru *Helicobacter pylori*

Test	Sensibilitate (%)	Comentarii
Măsurarea ureazei		
Respiraţie	90-95	Simplu; poate fi folosit pentru monitorizarea terapiei
Biopsie	90-98	Necesită endoscopie
Histologie	70-99	Necesită endoscopie; poate necesita coloraţii speciale
Cultură	70-95	Necesită endoscopie; poate fi esenţial dacă apare rezistenţa la antibiotice
Serologie	95	Nu diferenţiază între infecţia activă şi cea vindecată; instrument epidemiologic; titrul scade încet după eradicare

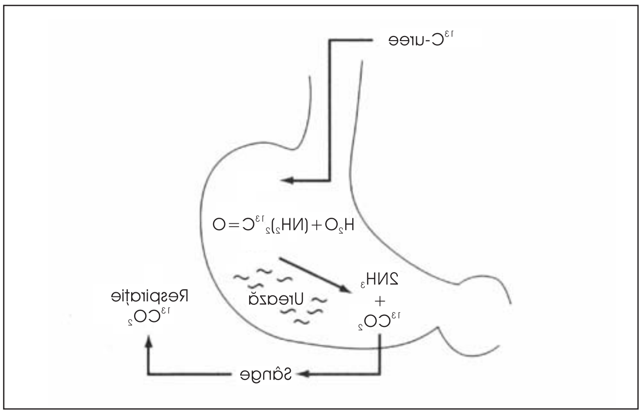


FIGURA 284-3 Testul respirator cu uree. Dioxidul de carbon marcat radioactiv este detectat în aerul expirat după ingestia orală de uree marcată radioactiv în prezenţa ureazei gastrice produse de *H. pylori*.

Anticorpii (IgG şi IgA) împotriva lui *H. pylori* au fost identificaţi în serul indivizilor colonizaţi cu *H. pylori*. În prezent serologia e utilizată pe larg pentru detectarea de rutină a lui *H. pylori*. *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e cea mai folosită metodă serologică în SUA şi o mare varietate de truse se pot găsi în comerţ. În comparaţie cu detectarea endoscopică a infecţiei cu *H. pylori*, ELISA s-a dovedit sensibilă şi specifică şi e adecvată în special studiilor epidemiologice. Există o corelaţie foarte strânsă între prezenţa anticorpilor serici şi dovada histologică a gastritei.

Implicaţiile tratamentului Cea mai bună dovadă a rolului lui *H. pylori* în patogenia ulcerului peptic este că rata recidivelor ulcerului în primul an e mai mică de 15% în urma terapiei de eradicare, cu succes, a *H. pylori*, fiind în schimb de 70-80% după tratamentul numai cu antagonişti de receptori H_2 (vezi mai jos) (figura 284-4). Totuşi, trebuie subliniat că majoritatea persoanelor cu infecţie de *H. pylori* nu dezvoltă niciodată UD sau UG simptomatice, ceea ce sugerează că şi alţi factori au un rol în patogeneza ulceraţiei peptice.

ALŢI FACTORI PATOGENI S-a observat de multă vreme că grupul pacienţilor cu UD secretă mai mult acid decât ar fi normal; oricum, majoritatea indivizilor cu UD au debitul secreţiei acide (DAB şi DAM) în limite normale. Ca răspuns la stimularea secreţiei acide gastrice, grupul pacienţilor cu UD are de asemenea creşteri comparabile ale secreţiei gastrice de pepsină şi ale nivelurilor serice ale PGI. Variaţiile la ambele grupe sunt atât de mari încât majoritatea pacienţilor cu UD se află în limite normale.

La debutul infecţiei cu *H. pylori*, poate exista o creştere tranzitorie a secreţiei acide gastrice. Această fază este adesea urmată de hipoclorhidrie ce durează câteva luni, după care debitele secreţiei acide revin în curs de 1 an la niveluri apropiate de cele anterioare infecţiei. În plus, infecţia cu *H. pylori* se poate asocia cu creşterea nivelurilor gastrinei bazale şi a celei stimulate de mese, probabil datorită inflamaţiei cronice antrale. Deficitul de somatostatină a fost propus ca mecanism responsabil pentru eliberarea crescută de gastrină la pacienţii prezentând infecţie cu *H. pylori*, la care nivelurile somatostatinei din mucoasa gastrică sunt reduse şi invers corelate cu amoniacul din lumenul gastric. O creştere asociată a secreţiei de acid gastric (DAB şi DAM ca răspuns la gastrină) la pacienţii cu UD a fost atribuită unei creşteri a masei celulelor parietale, provocate de creşterea eliberării de gastrină, dar în general nu se observă o creştere similară a secreţiei de acid gastric la pacienţii infectaţi cu *H. pylori* care nu prezintă UD, chiar dacă nivelurile gastrinei pot fi crescute. Aşadar, secreţia crescută de acid gastric la pacienţii cu UD poate să depindă şi de alţi factori decât infecţia cu *H. pylori*. Odată cu eradicarea lui *H. pylori*, nivelul gastrinei serice şi DAB

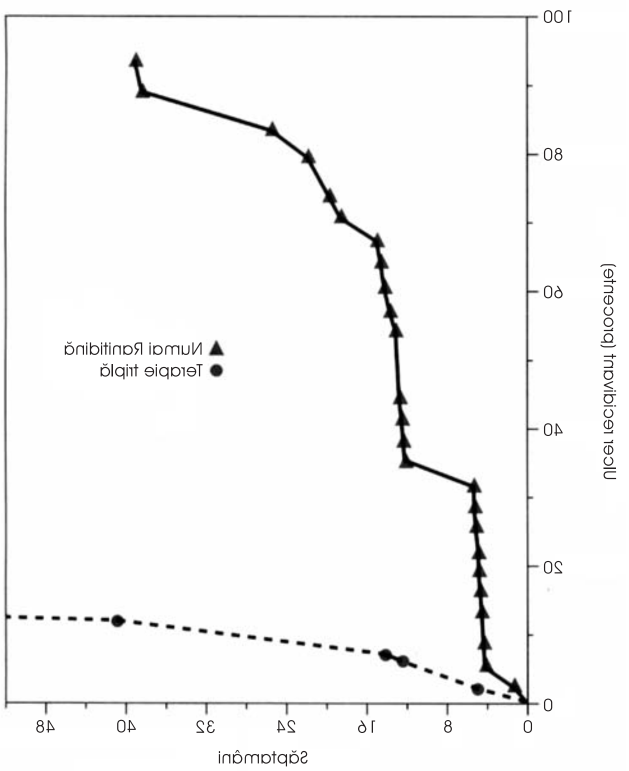


FIGURA 284-4 Recurența ulcerului duodenal în primul an după vindecarea cu succes numai cu un antagonist de receptori H_2 sau terapia triplă plus un antagonist de receptori H_2. Nu a fost administrată nici o terapie de întreținere; rata de recurență a ulcerelor la pacienții vindecați numai cu un antagonist de receptori H_2 a fost mult mai mare ($p<0,01$) decât la cei ce au primit o terapie triplă plus un antagonist de receptori histaminici H_2. (*Preluat din DY Graham et al., 1992, cu permisiunea autorilor*).

revin încet la normal, dar DAM ca răspuns la gastrină poate să rămână ușor crescut.

Stomacul tinde să se golească mai repede la pacienții cu UD decât la cei fără UD. Acest fenomen, atunci când se asociază cu hipersecreția relativă a acidului gastric, poate contribui la o rată crescută a eliberării acidului în prima parte a duodenului la pacienții cu UD. La pacienții cu UD și infecție cu *H. pylori*, acidifierea duodenului proximal provoacă o secreție mai redusă a bicarbonatului în lumen prin celulele mucoasei duodenale decât la subiecții neinfectați cu *H. pylori*. În plus, acidifierea duodenului proximal poate duce la metaplazia gastrică a mucoasei duodenale și colonizarea consecutivă cu *H. pylori*, care poate contribui la rândul ei la formarea de ulcer.

Se suspectează că factorii genetici au rol în UD. Ulcerele duodenale sunt de aproximativ trei ori mai frecvente la rudele de gradul întâi ale pacienților cu ulcer duodenal decât în populația generală, deși această descoperire poate reflecta mai degrabă o rată mai înaltă de infectare cu *H. pylori* decât o susceptabilitate genetică. Pacienții cu ulcer duodenal au o frecvență crescută a grupului sanguin 0I nesecretor (nu secretă antigene de grup AB(O) în sucul gastric), însă aceste asocieri sunt fragile. În plus, asocierea cu grupa sanguină O se poate corela cu legarea preferențială a antigenelor grupului O cu *H. pylori*. La bărbații albi cu ulcer duodenal s-a constatat o incidență crescută a antigenului HLA-B5. Întrucât DAM ca răspuns la gastrină nu revine în general, la normal după eradicarea lui *H. pylori* la pacienții cu UD, chiar dacă nivelul gastrinei serice revine la normal, e posibil ca cel puțin unii dintre pacienții cu UD să aibă o masă de celule parietale neobișnuit de mare (și deci DAM) pe bază genetică.

Fumatul de țigarete a fost asociat cu o incidență crescută a ulcerului duodenal, cu un răspuns diminuat la tratament și cu o mortalitate crescută prin ulcer. Fumatul nu crește secreția acidă gastrică. S-a sugerat că incidența crescută a ulcerului duodenal la fumători ar putea fi determinată de inhibarea secreției pancreatice de bicarbonat de către nicotină sau fumul de țigară, de golirea accelerată a acidului gastric în duoden sau de predispoziția la (sau asocierea cu) infecția cu *H. pylori*.

Incidența ulcerului duodenal s-a demonstrat a fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală cronică, ciroză alcoolică, transplant renal, hiperparatiroidism, mastocitoză sistemică și boală pulmonară cronică obstructivă. S-a demonstrat că anticorpii anti-herpes simplex au titruri mai mari și sunt mai frecvenți la cei cu ulcer duodenal față de subiecții normali.

Importanța factorilor psihici în patogeneza ulcerului duodenal rămâne controversată. În ciuda teoriilor actuale, nu există un anumit tip de personalitate, caracteristic pentru ulcerul duodenal. Anxietatea cronică și stresul psihic pot constitui totuși factori de exacerbare a activității ulcerului.

UD este rar înainte de 15 ani, dar UG se poate dezvolta la copii încă de la vârsta de 5 ani. S-a presupus că UD se dezvoltă doar la persoanele infectate cu *H. pylori* la sfârșitul copilăriei sau ulterior, întrucât masa celulelor parietale se conservă după această perioadă (vezi mai jos).

MANIFESTĂRI CLINICE Durerea epigastrică constituie cel mai frecvent simptom al ulcerului duodenal. Durerea are frecvent caracter de eroziune, tăietură sau de arsură. Alteori, durerea poate avea un caracter nedefinit, pătrunzător sau chinuitor, poate fi percepută ca o senzație de presiune, de plenitudine sau ca o senzație de foame. La circa 10% dintre pacienți, durerea este localizată în partea dreaptă a epigastrului. Durerea din ulcerul duodenal apare, de regulă, la 90 de minute până la 3 ore după masă și trezește deseori pacientul în timpul nopții. Durerea se ameliorează, de regulă, la câteva minute după masă sau după administrarea de antiacide. Totuși, ingestia de hrană, ce conduce la neutralizarea parțială tranzitorie a acidității gastrice, e urmată de un *rebound* al eliberării de gastrină, conducând din nou la stimularea secreției acide. Prin evacuarea consecutivă a stomacului și creșterea acidității gastrice se produce un pH suficient de scăzut la nivel gastric și al porțiunii proximale a duodenului, pentru a genera recurența durerii. Durerea determinată de aciditate la pacienții cu ulcer duodenal se consideră că este produsă de stimularea acidă a receptorilor chimici și/sau de alterarea motilității gastrice.

Episoadele dureroase pot să persiste pentru intervale de câteva zile până la săptămâni sau luni. Deși simptomele tind să fie recurente și episodice, recidivele pot să fie adesea nedureroase. Perioadele de absență durează de obicei săptămâni și chiar ani și sunt aproape întotdeauna mai lungi decât perioadele dureroase. Totuși, la unii pacienți boala este mai agresivă, cu simptome frecvente și persistente sau cu dezvoltarea de complicații.

Modificările caracterului durerii ulceroase pot atrage atenția asupra apariției complicațiilor. De exemplu, durerea ulceroasă care devine constantă, care nu mai este ameliorată de antiacide sau ingestia de alimente sau care iradiază în spate sau în cadranele superioare poate indica penetrația ulcerului (frecvent posterior în pancreas). Durerea asociată ulcerului duodenal, care este mai mult amplificată decât ameliorată de ingestia de alimente și/sau care este acompaniată de vărsături, sugerează frecvent o obstrucție pilorică. Durerea abdominală cu debut brusc, severă sau generalizată, este caracteristică perforației libere a ulcerului în cavitatea peritoneală. Ulcerul duodenal poate determina hemoragie gastrointestinală (GI) acută, cu vărsături sanguine (hematemeză) sau „în zaț de cafea", ori cu scaune negre, „cu aspect de păcură" (melenă) sau chiar cu sânge roșu, atunci când sângerarea este masivă. Mai rar, pierderea de sânge în ulcerul duodenal este discretă, cu evidențierea unei pierderi oculte de sânge la examenul scaunului sau a unei anemii de grad variat, care poate fi acompaniată

de un deficit de fier. Scăderea ponderală, în absenţa semnelor de obstrucţie a căii de evacuare gastrică, este rară la pacienţii cu UD.

Este important de subliniat faptul că mulţi pacienţi cu ulcer duodenal nu prezintă simptome de ulcer. Această situaţie duce la o subestimare semnificativă a frecvenţei ulcerului duodenal în cadrul populaţiei. Studiile care au aplicat examenul endoscopic al tractului gastrointestinal superior sugerează că aproximativ o jumătate din cazurile de recurenţă a ulcerului duodenal sunt asimptomatice. Studiile endoscopice arată, de asemenea, o discordanţă a corelaţiilor dintre activitatea ulcerului, rezoluţia simptomatologiei şi vindecarea ulcerului. Absenţa durerii de tip ulceros nu exclude ulcerul duodenal ca fiind cauza potenţială a unei hemoragii gastrointestinale acute sau cronice, a unei obstrucţii a căii de evacuare a stomacului sau a unei perforaţii acute a ulcerului.

La examenul fizic, sensibilitatea epigastrică constituie cel mai frecvent semn clinic abdominal. Zona de sensibilitate este localizată de regulă pe linia mediană, la jumătatea distanţei dintre ombilic şi apendicele xifoid. La aproximativ 20% dintre pacienţi, această zonă de sensibilitate este localizată la dreapta liniei mediane. Perforaţia liberă a unui ulcer în cavitatea peritoneală generează, de regulă, un abdomen rigid, ca de lemn datorită apărării musculare generalizate. Iniţial, auscultaţia abdomenului poate releva sunete intestinale hiperactive, care, o dată cu progresia clinică, pot diminua sau chiar dispărea. Pacienţii cu obstrucţie a căii de evacuare gastrică secundară unui ulcer duodenal sau de canal piloric pot prezenta clapotaj, produs de lichidul şi aerul prezent în stomacul destins.

Canalul piloric, care are o lungime de 1 până la 2 cm, constituie cea mai îngustă porţiune a căii de evacuare a stomacului. Datorită caracteristicilor secretorii şi manifestărilor clinice, ulcerele canalului piloric sunt clasificate mai degrabă ca ulcere duodenale, decât ca ulcere gastrice (figura 284-5). Ulcerele cu această localizare generează frecvent o simptomatologie similară cu cea a ulcerelor duodenale, dar simptomele răspund mai puţin la ingestia de alimente sau la antiacide. La pacienţii cu ulcer al canalului piloric, mesele mai frecvent agravează durerea ulceroasă în loc să o amelioreze şi pot determina vărsături secundare obstrucţiei parţiale a căii de evacuare a stomacului. Intervenţia chirurgicală este mai frecvent

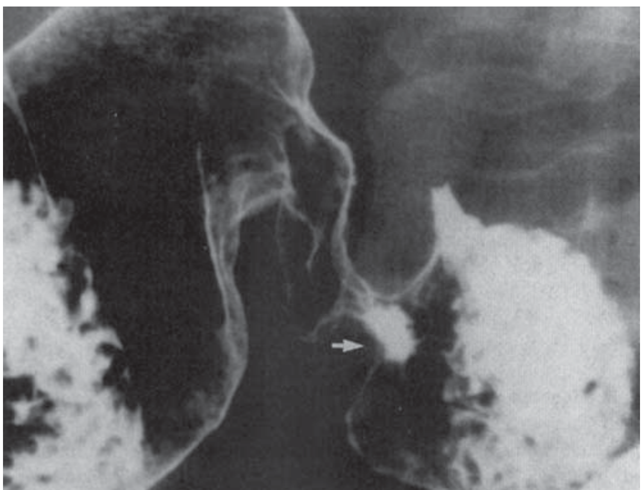


FIGURA 284-5 Examen radiologic baritat al ulcerului canalului piloric. (*Prin amabilitatea lui Gary J. Whitman, M.D., Houston, Tx*).

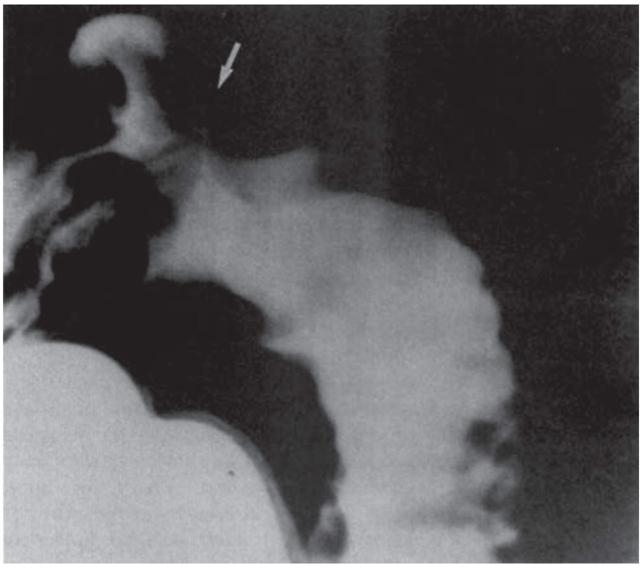


FIGURA 284-6 Examen radiologic baritat al UD. De remarcat un ulcer discret în bulbul duodenal (*săgeata*). (*Prin amabilitatea lui Gary J. Whitman, M.D., Houston, Tx*).

necesară la pacienţii cu ulcer al canalului piloric decât la cei cu ulcer al bulbului duodenal.

Dispepsia non-ulceroasă, numită de asemenea dispepsie *esenţială* sau *funcţională*, este termenul folosit pentru a descrie un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere persistentă sau recurentă în etajul abdominal superior sau disconfort pentru care nu se detectează o cauză organică. Deşi *H. pylori* este cea mai importantă cauză a gastritei şi un factor esenţial în patogenia ulcerului peptic, nu s-a demonstrat că are rol în patogenia dispepsiei non-ulceroase. Prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu dispepsie non-ulceroasă (50%) nu este mai crescută decât a restului populaţiei, şi nu există vreo dovadă concludentă că *H. pylori* este responsabil de simptomele acestor pacienţi. Eradicarea infecţiei cu *H. pylori* cu rezoluţia consecutivă histologică a gastritei nu conduce neapărat la rezoluţia dispepsiei. Dacă nu se poate arăta o asociere clară între *H. pylori* şi dispepsia non-ulceroasă, nu este indicat să se trateze astfel de pacienţi pentru *H. pylori*.

DIAGNOSTIC Examenul baritat al tractului gastrointestinal superior este valoros în identificarea ulcerului duodenal şi constituie încă metoda iniţială cea mai uzuală utilizată pentru stabilirea diagnosticului. Utilizând tehnicile convenţionale de contrast cu substanţe baritate, 70-80% dintre ulcerele diagnosticate la examenul endoscopic pot fi detectate la examenul radiologic. Prin examen radiologic baritat în dublu contrast, rata detecţiei este de aproximativ 90%. La examenul radiologic, ulcerul duodenal tipic se prezintă ca un crater discret al porţiunii iniţiale a bulbului duodenal (figura 284-6).

Deformarea marcată a bulbului duodenal, comună la pacienţii cu ulcer duodenal cronic recurent, poate face dificilă sau chiar imposibilă identificarea radiologică a ulcerului.

Examenul endoscopic al tractului gastrointestinal superior este cel mai precis mijloc de a diagnostica ulcerul duodenal. Endoscopia nu este necesară pentru diagnosticul ulcerului duodenal atunci când acesta a fost diagnosticat pe baza examenului radiologic baritat. Endoscopia are însă o mare valoare, (1) în detectarea ulcerelor suspectate în absenţa imaginii radiologice diagnostice, (2) la pacienţii cu modificări radiologice nesigure în ceea ce priveşte activitatea ulcerului, (3) în identificarea ulcerelor prea mici sau prea superficiale pentru a putea fi detectate radiologic şi (4) în identificarea (sau excluderea) ulcerului ca fiind sursa unei hemoragii gastrointestinale active. Endoscopia permite vizualizarea directă şi fotografierea ulcerului şi determinarea caracteristicilor sale – mărimea, adâncimea şi localizarea; permite biopsia de mucoasă antrală pentru

detectarea lui *H. pylori*; permite stabilirea unei baze de referinţă pentru confirmarea vindecării ulcerului.

La majoritatea pacienţilor cu UD tipic, testele diagnostice specifice pentru *H. pylori* pot să nu fie necesare, căci se poate presupune că microorganismul este prezent, câtă vreme nu există istoric recent de consum de AINS, simptome sau semne de hipersecreţie gastrică, sau istoric al unei terapii recente cu antibiotice ce ar fi putut eradica *H. pylori*. Determinarea nivelului seric al gastrinei este recomandată la pacienţii care sunt planificaţi pentru operaţie sau la cei la care se suspectează un gastrinom (vezi mai jos). Pacienţii cu simptomatologie ulceroasă dar fără dovada ulcerului pot fi consideraţi a prezenta dispepsie non-ulceroasă.

Abordarea optimă a pacientului cu dispepsie cronică este controversată (vezi capitolul 41). Diferitele opţiuni includ un tratament iniţial simptomatic de probă cu un antagonist de receptori H_2, sucralfat, sau omeprazol (vezi mai jos), testare serologică pentru *H. pylori* şi o cură terapeutică de eradicare a microorganismului, dacă acesta este prezent (vezi mai jos), sau endoscopie imediată urmată de tratament specific al leziunilor identificate. Date limitate sugerează că endoscopia precoce conferă ghidare precisă pentru diagnostic şi tratament şi reduce numărul pacienţilor trataţi inadecvat. În timp ce endoscopia precoce poate fi procedura iniţială cea mai costisitoare, folosirea sa poate să nu conducă la un cost global mai ridicat. La fiecare caz, abordarea diagnostică şi terapeutică poate fi influenţată şi de alţi factori, cum ar fi vârsta şi preferinţele pacientului. În plus, practica curentă este de a limita tratamentul de eradicare a lui *H. pylori* doar la pacienţii cu ulcere confirmate (vezi mai jos).

℞ TRATAMENT

În mod tradiţional, obiectivele majore ale tratamentului ulcerului duodenal erau ameliorarea durerii şi accelerarea vindecării ulcerului, prevenirea recurenţei ulceroase şi a complicaţiilor. Concluziile privitoare la eficienţa tratamentelor au fost neclare datorită vindecării spontane a ulcerului duodenal, care reprezintă o caracteristică a evoluţiei naturale a acestuia, şi a metodelor imprecise utilizate pentru demonstrarea activităţii ulcerului. Odată cu recunoaşterea rolului central al lui *H. pylori* în patogenia ulcerului duodenal, obiectivul actual al terapiei este eradicarea lui *H. pylori* şi vindecarea bolii.

Există un acord general că singura indicaţie uniform acceptată pentru tratarea infecţiei cu *H. pylori* este de a preveni recurenţa ulcerului. Deşi eradicarea *H. pylori* a fost iniţial rezervată pentru ulcerele recurente sau complicate, care nu sunt cauzate de AINS, raportul Conferinţei Institutului Naţional al Sănătăţii privind Dezvoltarea Consensului a recomandat eradicarea de rutină a lui *H. pylori* la prima apariţie a unui ulcer peptic. Astfel, pacienţii cu UD documentat radiologic sau endoscopic vor fi trataţi pentru *H. pylori*, indiferent de severitatea simptomelor sau de prezenţa altor factori de risc ai ulcerului, cum ar fi folosirea de AINS. Tratamentul poate fi extins la pacienţii cu *istoric* de UD documentat şi dovada infecţiei cu *H. pylori* prin metode serologice sau test respirator. În timp ce pacienţii cu ulcere complicate (spre exemplu hemoragie) primeau tratament îndelungat de întreţinere cu antagonişti de receptori H_2 pentru a preveni complicaţiile recurente (vezi mai jos), datele sugerează că tratamentul de întreţinere poate să nu fie necesar după eradicarea *H. pylori*. Studii recente au sugerat că resângerarea datorată UD recurent este prevenită de eradicarea *H. pylori*. Totuşi, terapia antisecretorie de întreţinere poate fi continuată la pacienţii la care hemoragia recurentă poate să le ameninţe serios viaţa.

Pentru tratamentul infecţiei cu *H. pylori* au fost evaluate numeroase medicamente, incluzând compuşii pe bază de bismut, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, metronidazolul, omeprazolul şi antagoniştii de receptori H_2, ca medicaţie unică sau în diferite combinaţii. *Nici un agent administrat izolat nu are eficacitate optimă împotriva microorganismului.* Deşi *H. pylori* e susceptibil in vitro la majoritatea antibioticelor, nu se poate stabili susceptibilitatea in vivo, datorită posibilităţii unei reduse biodisponibilităţi a medicamentului, rezistenţei la medicamente sau lipsei de complianţă la tratament a pacientului. În mod curent, terapia trebuie să conţină cea mai eficientă combinaţie de agenţi, destinată să optimizeze rata de eradicare dar să minimalizeze efectele secundare şi să asigure complianţa pacientului. Terapia infecţiei cu *H. pylori* continuă să evolueze, şi noi regimuri terapeutice continuă să fie evaluate în încercarea de a găsi cea mai bună combinaţie, cel mai bun dozaj şi durata optimă de tratament (tabelul 284-2).

Compuşii pe bază de bismut au fost folosiţi pentru tratamentul ulcerului peptic de câteva secole. Mecanismul de acţiune al bismutului e incert dar poate implica efecte citoprotectoare, incluzând legarea agentului la nivelul bazei ulcerului şi stimularea producţiei de mucus şi prostglandine. În plus, se crede că bismutul exercită un efect antibacterian prin inhibarea activităţilor enzimelor proteolitice, lipolitice şi a ureazei. Când sunt folosiţi ca monoterapie, compuşii pe bază de bismut au ca efect eradicarea *H. pylori* doar la 20% din pacienţi, dar folosiţi în combinaţie cu antibioticele, sunt asociaţi cu eradicarea la peste 95% din pacienţii cu infecţie documentată de *H. pylori*.

În mod curent, cea mai eficientă terapie pentru infecţia cu *H. pylori* este aşa-numita triplă terapie, ce constă dintr-un compus pe bază de bismut, metronidazol şi amoxicilină sau tetraciclină. Cel mai răspândit şi mai eficient regim constă în administrarea timp de 2 săptămâni a unui preparat de bismut [de obicei subsalicilat de bismut (PeptoBismol)], două tablete de 4 ori pe zi împreună cu metronidazol (250, 400 sau 500 mg de 3 sau 4 ori pe zi) şi tetraciclină (500 mg de 4 ori pe zi); acest regim duce la eradicarea *H. pylori* în aproximativ 90 la sută din cazuri. Deşi tetraciclina poate fi înlocuită cu amoxicilină pe cale orală (500 mg de 4 ori pe zi), această schimbare creşte uşor preţul şi scade puţin eficienţa. Unele studii sugerează că administrarea timp de o săptămână a triplei terapii poate fi la fel de eficientă ca şi cea timp de 2 săptămâni.

Tripla terapie timp de 2 săptămâni în combinaţie cu administrarea unui antagonist de receptori H_2 timp de 6 săptămâni îmbunătăţeşte uşor rata de vindecare a ulcerului în comparaţie cu folosirea numai a antagonistului de receptori H_2 şi reduce rata de recurenţă a ulcerului la mai puţin de 15 la sută pe an (faţă de 60-100 la sută după terapia convenţională antisecretorie). Deşi necesitatea suprimării secreţiei acide gastrice asociată terapiei, adiţional faţă de terapia indicată având ca scop eradicarea *H. pylori*, a fost pusă în discuţie, adăugarea de omeprazol la tripla terapie pare să crească rata de eradicare *H. pylori* la aproximativ 98 la sută. Rolul precis al supresiei secreţiei acide gastrice, ca o componentă esenţială a regimului terapeutic pentru *H. pylori* rămâne să fie definit, dar o astfel de terapie contribuie la dispariţia simptomelor la pacienţii cu UD.

Deşi tripla terapie este cel mai eficient şi mai puţin costisitor regim, prezintă şi unele dezavantaje. Complianţa pacientului este unul dintre factorii importanţi. Un tratament tipic de 2 săptămâni implică faptul că un pacient ia un total de aproximativ 200 de tablete şi medicaţie de 4 ori pe zi. Efecte secundare supărătoare apar la 20-30 la sută din pacienţi. Bismutul poate cauza înnegrirea limbii şi a scaunului şi duce la constipaţie. Amoxicilina poate cauza diaree asociată antibioticelor, incluzând colită pseudomembranoasă şi poate fi asociată cu greaţă, vomă, diaree, *rash* cutanat şi reacţii alergice. Tetraciclina a fost asociată cu *rash* cutanat şi rar

cu anafilaxie şi hepatotoxicitate. Reacţiile adverse potenţiale ale folosirii îndelungate de metronidazol includ parestezii şi rareori convulsii, iar cele ale folosirii de scurtă durată includ greaţă, vomă, diaree şi alterarea gustului. În plus, pacientul trebuie sfătuit să se abţină de la alcool în timp ce ia metronidazol pentru a evita o reacţie analoagă celei la disulfiram.

Rezistenţa la metronidazol este de asemenea o problemă potenţială semnificativă în tratarea *H. pylori* şi a fost depistată la aproximativ 30 la sută din tulpinile izolate în America de Nord. Tratamentul tulpinilor de *H. pylori* rezistente la metronidazol cu tripla terapie nu are neapărat ca rezultat eşecul eradicării. De fapt, s-a raportat că tripla terapie a dat rezultate în eradicarea *H. pylori* la 91 la sută din pacienţii infectaţi cu o tulpină sensibilă la metronidazol şi la 63 la sută din cei infectaţi cu o tulpină rezistentă la metronidazol.

Datorită limitărilor triplei terapii, pot fi folosite regimuri alternative. Terapia duală cu amoxicilină (500 mg de 4 ori pe zi) şi omeprazol (20 mg de 2 ori pe zi) timp de 2 săptămâni este asociată cu mai puţine efecte secundare şi o complianţă îmbunătăţită. Totuşi, acest regim poate atinge o rată de eradicare *H. pylori* de numai 36-60 la sută, iar folosirea de doze mai mari de omeprazol (40 mg de 2 sau 3 ori pe zi) şi de amoxicilină (750 mg de 3 ori pe zi) nu creşte neapărat rata de eradicare.

Claritromicina, un nou antibiotic macrolid, poate fi folosită în locul metronidazolului în doză de 250 mg de 4 ori pe zi şi, ca parte a regimului triplu, a avut ca rezultat o rată de eradicare de 90 la sută. Rate de eradicare similare au fost atinse atunci când claritromicina a fost folosită în doză de 500 mg de 3 ori pe zi, în combinaţie cu omeprazolul, 40 mg pe zi sau 20 mg de 2 ori pe zi. S-au raportat rate de eradicare de aproape 85 la sută pentru un regim cu claritromicina şi combinaţia de droguri ranitidină-citrat de bismut. Există un interes major privind regimurile triple mai simple de omeprazol (sau lanzoprazol), claritromicină şi metronidazol (sau amoxicilină) administrate de 2 ori pe zi timp de o săptămână (vezi tabelul 284-2). Terapia combinată ce foloseşte claritromicina este bine tolerată şi poate fi folositoare în special la pacienţii infectaţi cu *H. pylori* rezistent la metronidazol, la cei alergici la penicilină sau la cei care au dificultăţi privind complianţa. Totuşi, se poate dezvolta o rezistenţă la claritromicină, iar regimurile ce includ omeprazol sau claritromicină sunt substanţial mai scumpe decât tripla terapie standard.

Până în prezent, confirmarea eradicării *H. pylori* necesita endoscopii repetate cu biopsii ale mucoasei gastrice şi era în general rezervată pacienţilor cu ulcer complicat (de exemplu sângerare). În acest caz, nu ne putem baza pe testarea serologică, întrucât nivelurile de anticorpi în general scad încet după o terapie de succes şi adesea nu ajung la zero.

Tabelul 284-2

Medicamente folosite în tratarea ulcerului peptic

Medicamentul şi mecanismul	Doza	Efecte secundare
„Tripla terapie": eradicarea *H. pylori*	Subsalicilat de bismut 2 tablete de 4 ori pe zi, amoxicilină 500 mg de 4 ori pe zi sau tetraciclină 500 mg de 3 ori pe zi, plus metronidazol 250 mg de 3 ori pe zi. A se trata timp de 2 săptămâni (combinat cu antagonist de receptor H_2 sau inhibitor de pompă protonică)	Incomodă; diaree, colită pseudo-membranoasă
„Terapie duală": eradicarea *H. pylori* (plus inhibarea pompei protonice)	Omeprazol 40 mg/zi dimineaţa plus claritromicină 500 mg de 3 ori pe zi. A se trata timp de 2 săptămâni.	Ca şi pentru omeprazol şi tripla terapie, dar cu frecvenţă mai scăzută a efectelor secundare şi cost mai ridicat
„Noua triplă terapie": eradicarea *H. pylori* (plus inhibarea pompei protonice)	Omeprazol 20 mg de 2 ori pe zi plus claritromicină 250 mg de 2 ori pe zi şi metronidazol 500 mg de 2 ori pe zi *sau* claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi şi amoxicilină 1 g de 2 ori pe zi. A se trata timp de o săptămână.	Frecvenţa efectelor secundare mai redusă decât pentru tripla terapie standard însă cu un cost mai ridicat
Ranitidină citrat de bismut plus antibiotic: eradicarea *H. pylori*	Ranitidină citrat de bismut 400 mg de 2 ori pe zi timp de 4 săptămâni plus claritromicină 500 mg de 3 ori pe zi în primele 2 săptămâni.	Cel mai adesea, perturbarea gustului şi diaree
Cimetidină: blocarea receptorilor H_2	300 mg de 4 ori pe zi sau 400 mg de 2 ori pe zi sau 800 mg înainte de culcare.	Neobişnuit: antiandrogen (în doze mari), creşte creatinina, scade metabolismul hepatic al medicamentelor, cresc nivelele transaminazelor serice, discrazii sangvine rare
Ranitidină: blocarea receptorilor H_2	150 mg de 2 ori pe zi sau 300 mg înainte de culcare	Ca şi pentru cimetidină dar efectele antiandrogenic, şi al metabolismului medicamentului sunt mai puţin frecvente; cazuri rare de hepatită
Famotidină: blocarea receptorilor H_2	40 mg înainte de culcare	Ca şi pentru ranitidină
Nizatidină: blocarea receptorilor H_2	300 mg înainte de culcare	Probabil ca şi pentru ranitidină
Misoprostol: creşte nivelurile prostaglandinelor (îmbunătăţeşte apărarea mucoasei, reduce secreţia de acid gastric)	200 mg de 4 ori pe zi pentru prevenirea ulcerelor induse de AINS	Diaree, contracţie uterină (a nu se folosi la femei la vârstă fertilă)
Sucralfat: acoperă ulcerele, leagă pepsina	1 g cu o oră înainte de mese şi de culcare sau 2 g de 2 ori pe zi	Constipaţie, legarea medicamentelor administrate concomitent
Omeprazol: inhibă H^+/K^+ATPaza (pompa protonică) de la nivelul celulelor parietale gastrice	20 mg/zi dimineaţa	Scade metabolismul hepatic al medicamentelor; folosirea îndelungată în doze mari la şobolani cauzează tumori carcinoide gastrice
Lansoprazol: inhibitor de pompă protonică	30 mg/zi dimineaţa	Ca şi pentru omeprazol
Antiacide: neutralizarea acidului	140 mmol, la 1 şi 3 ore după mese şi înainte de culcare (de exemplu 30 ml Maalox); dozele mai reduse (15 ml după mese şi înainte de culcare) par să fie la fel de eficiente	Diaree (Mg), constipaţie (Al), osteomalacie, sindrom lapte-alcaline (nivelurile crescute ale calcemiei, fosforemiei, ureii, creatininei, HCO_3 datorate $CaCO_3$)

Când eradicarea *H. pylori* este demonstrată la cel puțin o lună după încheierea tratamentului, recidiva infecției e neobișnuită, cu o frecvență de 1 la sută pe an în țările vestice. Disponibilitatea testelor respiratorii cu uree permit confirmarea mai simplă și mai puțin costisitoare.

Indiferent de regimul de tratament folosit, devine clar că eradicarea *H. pylori* e cea mai ieftină metodă de tratare a UD. În trecut, medicamentele ce neutralizau sau reduceau secreția de acid gastric erau de bază în terapia UD. O dată cu apariția terapiei ce are ca scop eradicarea *H. pylori*, aceste medicamente sunt folosite acum cu rol adjuvant sau pentru ameliorarea simptomatică a UD. În plus, ele formează încă baza terapiei pentru boala de reflux gastroesofagian (vezi capitolul 283).

Antiacide Deși timp de mai multe decenii, antiacidele au fost folosite pentru tratarea ulcerului duodenal, abia în ultimii 20 de ani s-a putut demonstra eficiența antiacidelor în accelerarea vindecării ulcerului duodenal. În general, acum sunt folosite în caz de nevoie pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu ulcer. Preparatele antiacide cel mai frecvent utilizate sunt amestecurile de hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu, ce neutralizează acidul clorhidric. Complicațiile tratamentului cu hidroxid de aluminiu includ constipația și depleția sistemică de fosfați, putând provoca astenie secundară, indispoziție și anorexie la pacienții cu dietă săracă în fosfați, de exemplu dietă deficitară asociată alcoolismului cronic sau alte stări de aport scăzut de proteine. Hidroxidul de magneziu poate determina scaune neformate. Acest efect laxativ și efectul constipant al hidroxidului de aluminiu pot fi evitate prin folosirea unor preparate care conțin ambii agenți în amestec. Mg^{2+} stimulează eliberarea de gastrină, ducând la o secreție crescută de acid gastric („rebound acid"). Trisilicatul de magneziu, inclus în diferite amestecuri antiacide, este un antiacid slab cu acțiune prelungită.

Carbonatul de calciu este un antiacid puternic și ieftin ce se transformă în clorură de calciu la nivelul stomacului. Aproximativ 10% din calciul ingerat este absorbit. Similar hidroxidului de magneziu, ingestia carbonatului de calciu este urmată de stimularea secreției acide gastrice. Administrarea cronică excesivă de carbonat de calciu poate asocia un sindrom lapte-alcaline, creșteri ale nivelurilor serice ale calciului, fosfaților, azotului ureic, creatininei și bicarbonatului, rezultând o calcinoză renală și eventual insuficiență renală progresivă. Bicarbonatul de sodiu este un antiacid puternic, cu acțiune rapidă dar are totuși tendința de a induce alcaloză sistemică.

Antagoniștii receptorilor H_2 Antagoniștii receptorilor H_2 sunt inhibitori puternici ai secreției acide bazale (nestimulate) și ai celei stimulate. Antagoniștii receptorilor H_2 prezintă similarități structurale cu histamina și unul față de celălalt, cu variații ale structurii ciclice și ale lanțurilor laterale (figura 284-7). Până de curând, antagoniștii receptorilor H_2 erau medicamentele preferate în tratamentul ulcerului peptic, fiind siguri și eficienți în accelerarea vindecării. Rata vindecării cu antagoniști ai receptorilor H_2 este similară cu cea a tratamentului cu antiacide, dar complianța pare să fie superioară. Până de curând, doza de menținere a antagoniștilor receptorilor H_2 (jumătate din dozele terapeutice) a fost adesea folosită pentru a reduce recurența ulcerului duodenal, cu o reducere a ratelor recurenței anuale cu 50-70% după vindecarea inițială. La momentul actual, antagoniștii receptorilor H_2 sunt adesea folosiți timp de 4-6 săptămâni în combinație cu tripla terapie împotriva *H. pylori*, după cum s-a discutat mai sus.

Cimetidina a fost primul antagonist al receptorilor H_2 obținut. Cimetidina (300 mg) inhibă secreția acidă bazală cu peste 80%, iar pe cea stimulată în urma meselor cu aproximativ 70%. Reduce în mod evident răspunsurile secretorii acide la histamină, cofeină, hipoglicemie și gastrină. Cimetidina s-a demonstrat eficientă în promovarea vindecării ulcerului duodenal, urmărită endoscopic. Inițial, doza orală de cimetidină recomandată și utilizată în tratamentul ulcerului duodenal a fost de 300 mg de patru ori pe zi, la mese și înainte de culcare. 400 mg cimetidină de două ori pe zi (dimineața și la culcare) sau 800 mg o dată pe zi (la culcare) s-au dovedit a avea aceeași eficiență. Efectele adverse observate în cazul cimetidinei sunt puține. Pot apărea creșteri ușoare și reversibile ale transaminazelor și creatininei serice, iar scurte creșteri ale prolactinei serice pot surveni după administrarea intravenoasă sau orală. S-a demonstrat că cimetidina inhibă anumite sisteme enzimatice hepatice de tip citocrom P450, putând crește astfel nivelurile sanguine, durata de acțiune și efectele farmacologice ale medicamentelor metabolizate prin aceste sisteme. O ginecomastie dureroasă determinată de efectul antiandrogenic slab al cimetidinei a fost raportată la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, care necesită un tratament cu doze extrem de mari și cu durată de luni sau ani de zile. Deși s-au atribuit cimetidinei stări de confuzie reversibile, la un număr redus de pacienți grav bolnavi, cu disfuncție hepatică și/sau renală, relația cauză efect nu a putut fi dovedită.

Ranitidina este de aproximativ 6 ori mai puternică decât cimetidina în inhibarea secreției acide gastrice. Cimetidina și ranitidina au timpi de înjumătățire egali, de aproximativ 1,5-2 ore. În trecut, doza de ranitidină recomandată pentru tratamentul ulcerului duodenal a fost de 150 mg de două ori pe zi, dar 300 mg administrate înainte de culcare au dovedit aceeași eficiență. Ranitidina poate crește nivelurile TGO și TGP (transaminaza glutam-oxalacetică și, respectiv, glutam-piruvică). Ocazional s-au raportat cazuri de hepatită reversibilă produsă de administrarea de ranitidină. Acest medicament pare să nu prezinte proprietăți antiandrogenice și exercită un efect inhibitor mai mic decât cimetidina asupra sistemelor enzimatice de oxigenare care conțin citocromul P450.

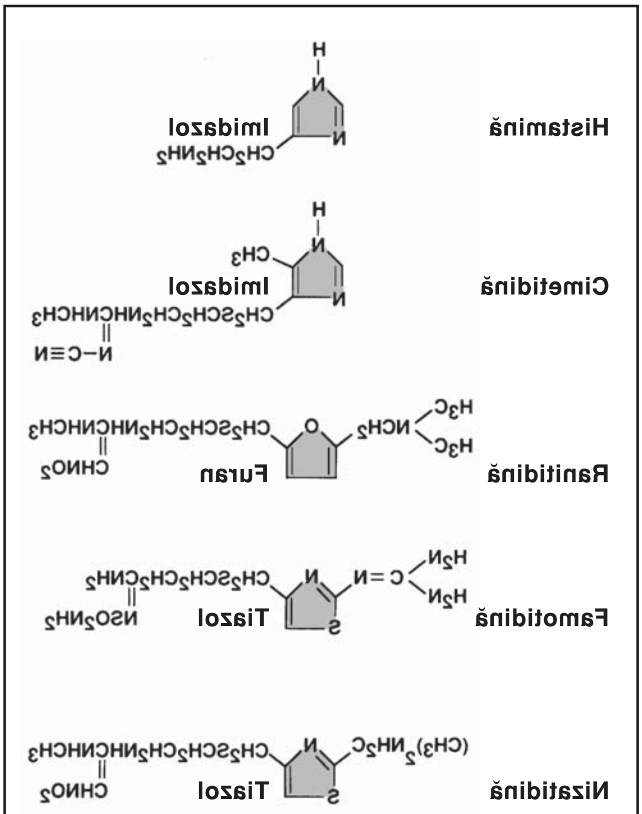


FIGURA 284-7 Structurile chimice ale antagoniștilor receptorilor H_2.

Alţi doi puternici antagonişti ai receptorilor H_2 sunt *famotidina* şi *nizatidina*. Doza de famotidină recomandată este de 40 mg o dată pe zi înainte de culcare, iar cea de nizatidină este de 300 mg înainte de culcare. Rareori, au fost notate discrazii sanguine concomitente; a fost observată totodată şi hepatotoxicitate, similară celei din tratamentul cu cimetidină sau ranitidină.

Agenţi anticolinergici Agenţii anticolinergici, cum este atropina, erau utilizaţi în trecut pentru blocarea receptorilor muscarinici pentru acetilcolină ai celulelor parietale gastrice şi, deci, pentru reducerea secreţiei acide gastrice. Totuşi ei nu sunt la fel de eficienţi ca antagoniştii receptorilor H_2 şi au fost asociaţi cu diferite efecte adverse ce includ uscăciunea gurii, tulburarea vederii, aritmii cardiace şi retenţie urinară. *Pirenzepina* (Gastrozepin) este un agent anticolinergic relativ selectiv, mult mai specific în inhibarea secreţiei acide gastrice şi cu mai puţine efecte adverse decât ceilalţi agenţi anticolinergici, dar nu este disponibilă în Statele Unite şi nu pare a juca un rol în tratamentul ulcerului duodenal.

Agenţi protectori ai mucoasei gastrice Câteva medicamente, care nu acţionează prin neutralizarea şi nici prin inhibarea secreţiei acide gastrice, au fost utilizate pentru tratamentul ulcerului duodenal. Printre acestea se află *sucralfatul*, un complex de zaharoză sulfatată conjugată cu hidroxid de aluminiu (figura 284-8).

Sucralfatul dobândeşte o polaritate marcată la un pH acid şi se leagă de patul ulceros aproape 12 ore, în timp ce doar o mică parte se leagă de mucoasa gastrică sau duodenală normală. Se consideră că aderarea sucralfatului la ţesuturile de granulaţie împiedică difuzarea ionilor de H^+ spre baza ulcerului. În plus, sucralfatul leagă acizii biliari şi pepsina şi le poate reduce astfel efectele nocive. Sucralfatul poate creşte prostaglandinele tisulare endogene şi poate lega şi factorii de creştere epidermală şi alţi factori de creştere la suprafaţa ulcerului, crescând astfel apărarea mucoasei. Este absorbit numai în proporţie minimă, mai puţin de 5% apărând în urină. Sucralfatul are o eficienţă similară cu antagoniştii receptorilor H_2 şi antiacidele în tratamentul ulcerului duodenal şi prevenirea recurenţelor acestuia. Doza recomandată pentru sucralfat este de 1 g cu o oră înainte de fiecare masă şi înainte de culcare.

Preparatele de *bismut coloidal* ajută de asemenea la vindecarea ulcerului. Acestea formează (în mediu acid), un complex bismut-proteine care se presupune că protejează ulcerul de digestia acidă şi a pepsinei. Preparatele de bismut coloidal au un efect slab neutralizant şi nu reduc secreţia acidă gastrică. Aceste preparate inhibă activitatea pepsinei, se leagă de învelişul de gel mucoid şi pot preveni retrodifuziunea ionilor de hidrogen. Stimulează secreţia de prostaglandine, de bicarbonat şi de glicoproteine din mucusul gastric. După cum s-a discutat mai sus, rolul principal al compuşilor pe bază de bismut în tratamentul UD este legat de efectele lor asupra *H. pylori*. Preparatele de bismut coloidal constituie singura clasă de medicamente antiulceroase care duc la

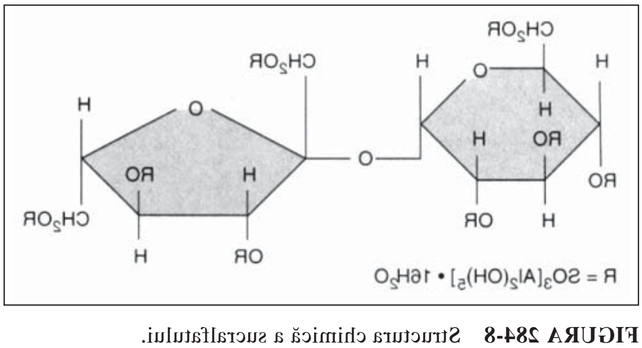


FIGURA 284-8 Structura chimică a sucralfatului.

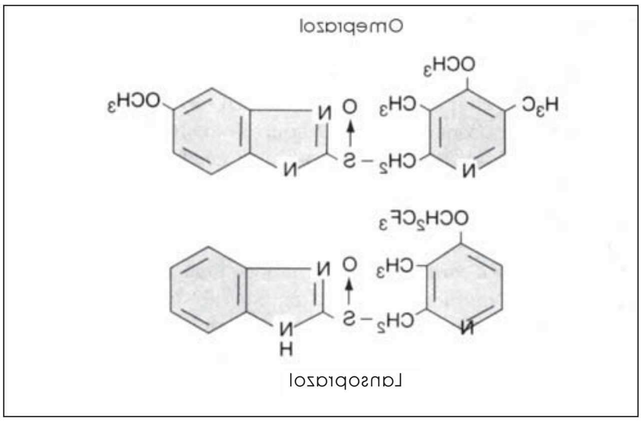


FIGURA 284-9 Structurile chimice ale omeprazolului şi lansoprazolului.

eradicarea *H. pylori* şi a gastritei asociate acestei colonizări (vezi mai jos).

Prostaglandine S-a demonstrat că o varietate de prostaglandine, în special cele ale seriei E (PGE_1 şi PGE_2), sunt eficiente în tratamentul ulcerului duodenal. Ele reduc secreţia acidă gastrică, bazală şi stimulată, şi par să crească rezistenţa mucoasei la agresiune. În doze reduse, prostaglandinele exogene exercită următoarele acţiuni care au ca rezultat creşterea apărării mucoasei: 1) stimulează secreţia de mucus gastric, (2) stimulează secreţia gastrică şi duodenală de bicarbonat, (3) menţin sau cresc fluxul sanguin gastric, (4) menţin bariera gastrică împotriva retrodifuziunii ionilor de H^+ şi (5) stimulează regenerarea celulelor mucoasei. Datorită efectelor secundare (diaree, contracţie uterină) şi a disponibilităţii altor terapii, prostaglandinele nu au fost în general folosite pentru a trata UD. În Statele Unite, misoprostolul, un analog al PGE_1, a fost aprobat numai pentru prevenirea ulcerelor duodenale generate de consumul de AINS (vezi mai jos).

Inhibitori ai pompei protonice Faza finală a secreţiei de ioni de hidrogen de către celulele parietale este realizată de H^+/K^+-ATP-aza, o pompă de protoni ce schimbă hidrogenul pentru potasiu. H^+/K^+ ATP-aza este localizată la nivelul membranei apicale şi al aparatului tubovezicular al celulelor parietale. Suprafaţa luminală a enzimelor transmembranare este expusă pH-ului acid al lumenului gastric. Omeprazolul şi lansoprazolul, inhibitori specifici ai ATP-azei de H^+/K^+, sunt extraordinar de puternici în scăderea secreţiei acide gastrice (figura 284-9).

Aceştia sunt compuşi de benzimidazol substituit, care se ataşează de ATP-aza H^+/K^+, inactivând ireversibil această enzimă. Atât omeprazolul cât şi lansoprazolul produc o inhibiţie prelungită a tuturor fazelor secreţiei acide gastrice, regenerarea sintezei acide gastrice necesitând sinteza unei noi enzime. Efectul maxim al omeprazolului apare în decurs de 2 ore, cu un procent al inhibiţiei maxime de 50% la 24 de ore şi cu o durată a inhibiţiei care persistă până la 72 de ore. Cu o administrare zilnică, se atinge un platou după 4 zile, iar după întreruperea tratamentului, activitatea secretorie gastrică acidă îşi revine gradat la normal după circa 3-5 zile.

Omeprazolul şi lansoprazolul sunt aprobate pentru tratamentul ulcerului duodenal, al esofagitei erozive şi al afecţiunilor cu hipersecreţie gastrică acidă, inclusiv a sindromului Zollinger-Ellison. Pentru UD, aceste medicamente sunt folosite împreună cu tripla terapie sau cu antibiotice ca amoxicilina şi/sau claritromicina, după cum s-a discutat mai sus. Doza standard de omeprazol este de 20 mg zilnic, iar cea de lansoprazol este de 30 mg pe zi, administrată dimineaţa înainte de micul dejun, pentru o perioadă de 4 până la 8 săptămâni. Aceste medicamente provoacă creşteri mici sau moderate ale gastrinei serice, datorită efectelor lor asupra

secreției acide gastrice. Nivelul seric al gastrinei revine la normal în decurs de 2 săptămâni de la oprirea medicamentului. La oameni nu a fost raportată hiperplazia celulelor enterocromafine ale mucoasei gastrice și apariția unor tumori carcinoide, determinate de hipergastrinemia severă așa cum s-a observat la șobolanii tratați cu omeprazol.

DIETA În trecut, la pacienții cu ulcer duodenal s-au folosit diferite programe dietetice. Nu există dovezi că regimurile de cruțare reduc secreția acidă gastrică sau stimulează procesul de vindecare, deși ele pot ameliora simptomatologia ulcerului duodenal. Similar, dietele ușoare sau dietele fără condimente sau sucuri de fructe nu au dovedit nici un beneficiu. Cu toate că, tradițional, laptele și smântâna au fost prescrise pacienților cu ulcer duodenal, nu există dovezi că acestea ajută vindecarea ulcerului. Acestea stimulează într-adevăr secreția gastrică acidă, contribuie la dezvoltarea sindromului lapte-alcaline și probabil accelerează aterogeneza. Mulți medici recomandă pacienților cu ulcer duodenal evitarea cafelei, cu sau fără cofeină, și a altor băuturi care conțin cofeină, datorită efectelor acesteia asupra secreției acide gastrice. Este de asemenea recomandată restricția consumului de alcool la acești pacienți. Este important de recomandat pacienților, atunci când dezvoltă simptome la ingestia anumitor alimente, să evite consumul alimentelor respective.

ULCERUL GASTRIC

Incidența maximă a ulcerului gastric este plasată în cel de-al șaselea deceniu, aproximativ cu 10 ani mai târziu decât cea a ulcerului duodenal. Ceva mai mult de jumătate din ulcerele gastrice apar la bărbați. Incidența exactă a UG nu este cunoscută, întrucât multe UG sunt asimptomatice. Deși UD este depistat clinic mai frecvent decât UG, majoritatea studiilor de autopsie arată o proporție egală sau mai mare de UG. Ulcerele gastrice sunt profunde, penetrând dincolo de mucoasa gastrică, și sunt similare din punct de vedere histologic cu ulcerele duodenale, dar prezintă de regulă arii de gastrită adiacentă mult mai extinse. Aproape toate ulcerele gastrice benigne sunt localizate imediat distal de joncțiunea mucoasei antrale cu mucoasa secretantă de acid gastric a corpului gastric. Localizarea acestei joncțiuni este variabilă, mai ales la nivelul micii curburi gastrice. În general, mucoasa antrală se întinde până la aproximativ două treimi din mica curbură și la o treime din marea curbură gastrică. Ulcerele gastrice benigne sunt rare la nivelul fundului stomacului. Ulcerele gastrice benigne sunt aproape mereu acompaniate de gastrită antrală, cu grade variabile de atrofie a mucoasei. Gastrita adesea este absentă în ulcerele gastrice asociate ingestiei de aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Ca și pentru UD, acidul și pepsina joacă un rol important în patogenia ulcerului gastric; totuși, spre deosebire de ulcerul duodenal, pacienții cu ulcer gastric prezintă o rată a secreției acide gastrice normală sau redusă în comparație cu pacienții cu ulcer duodenal. Aclorhidria francă (în răspunsul la stimularea cu pentagastrină) nu apare aproape deloc la pacienții cu ulcer gastric benign. Aproximativ 10% dintre pacienții cu ulcer gastric au concomitent și ulcer duodenal. Pacienții cu ulcer gastric și duodenal prezintă o secreție acidă asemănătoare cu aceea a pacienților cu ulcer duodenal. Din ce în ce mai multe dovezi sprijină importanța majoră a *H. pylori* în patogenia UG. De ce unele persoane infectate cu *H. pylori* dezvoltă UD și altele dezvoltă UG (în absența utilizării AINS) nu este clar. S-a propus că persoanele cu UG, care poate surveni la copii chiar de 5 ani, se infectează mai devreme în cursul vieții decât cei cu UD. Contractarea infecției la vârste mai tinere se asociază cu o probabilitate crescută de a dezvolta gastrită cronică sau atrofică (vezi mai jos), cu o scădere consecutivă a secreției acide gastrice și deci cu un risc scăzut de UD dar cu un risc ușor crescut față de normal de UG și cancer gastric.

Nivelul seric al gastrinei este crescut față de normal la o proporție semnificativă a pacienților cu ulcer gastric, reflectând o hiposecreție acidă gastrică. S-a observat că evacuarea stomacului este întârziată în ulcerul gastric. Regurgitarea conținutului duodenal contribuie la lezarea mucoasei gastrice cu ulcerație gastrică consecutivă, prin deteriorarea barierei de apărare a mucoasei permițând retrodifuziunea ionilor de hidrogen spre mucoasă. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt responsabile pentru 15-25% din ulcere gastrice, așa cum se discută mai jos.

MANIFESTĂRI CLINICE Ca și în ulcerul duodenal, durerea epigastrică constituie simptomul cel mai frecvent dar cu specific mai puțin caracteristic decât la pacienții cu ulcer duodenal. Durerea poate fi chiar precipitată sau accentuată de ingestia de alimente, iar ameliorarea durerii după administrarea de antiacide sau ingestia de alimente este mai puțin frecventă comparativ cu pacienții cu ulcer duodenal. Dacă la pacienții cu ulcer duodenal greața și vărsăturile reflectă de obicei obstrucția căii de evacuare gastrice, în ulcerele gastrice acestea pot apărea și în absența obstrucției mecanice. Scăderea ponderală poate apărea ca rezultat al anorexiei sau al aversiunii față de alimente, secundar disconfortului produs de mese. Ulcerele gastrice au tendința de vindecare urmată de recădere, deseori cu aceeași localizare.

Hemoragia constituie o complicație comună a UG, apărând în circa 25% din cazuri. Perforația gastrică se întâlnește mai rar decât hemoragia gastrică. Mortalitatea prin perforația unui ulcer gastric este de aproximativ trei ori mai mare față de cea prin perforația unui ulcer duodenal. Mortalitatea mai mare este determinată în parte de vârsta mai înaintată a pacienților cu ulcer gastric față de cei cu ulcer duodenal, dar poate rezulta și din întârzierea diagnosticului sau din invazia masivă a peritoneului din perforația gastrică. Obstrucția căii de evacuare gastrică poate apărea atunci când ulcerul este localizat la nivelul antrului distal.

DIAGNOSTIC Anamneza este de valoare în suspectarea ulcerelor gastrice, dar nu este la fel de caracteristică precum în ulcerul duodenal. Cele două metode majore de diagnostic al ulcerului duodenal sunt examenul radiologic baritat și endoscopia. Ulcerele gastrice pot fi, de regulă, identificate la examenul radiologic baritat, deși ulcerele gastrice produse de AINS sunt de regulă mai superficiale și pot fi diagnosticate radiografic mai rar. Atât ulcerele gastrice benigne, cât și cele maligne, sunt mai frecvent localizate la nivelul micii curburi (figura 284-10). Prezența pliclor gastrice radiante de la marginea ulcerului gastric sugerează benignitate. Ulcerele gastrice mari, adică cele cu un diametru de peste 3 cm, sunt mult mai frecvent maligne decât ulcerele gastrice mici. Un ulcer cuprins într-o formațiune determinată radiografic sugerează, de asemenea, malignitate. Aproximativ 1-8% din ulcerele gastrice care par benigne la examenul radiologic baritat se dovedesc a fi maligne (prin biopsie endoscopică sau intervenție chirurgicală). Datorită erorilor fals-pozitive și fals-negative, investigația radiologică nu poate fi folosită drept unic criteriu de determinare a malignității și, respectiv, benignității unui ulcer gastric.

Vizualizarea endoscopică a ulcerului permite definirea dimensiunilor sale, a localizării și, prin biopsie, a caracteristicilor histologice. Pentru excluderea malignității la gastroscopie, se efectuează cel puțin șase biopsii de la nivelul marginii interne a ulcerului. Înaintea biopsiei se vor preleva probe de la nivelul ulcerului (prin periaj). Prin aplicarea combinată a examenului radiologic, endoscopic și histologic, diferențierea unui ulcer malign de unul benign se poate face cu o acuratețe de peste 97%.

Ulcerul gastric cu aclorhidrie la pentagastrină este rar. Când aceasta este prezentă, indică de regulă un carcinom gastric. Totuși, majoritatea pacienților cu cancer gastric sunt

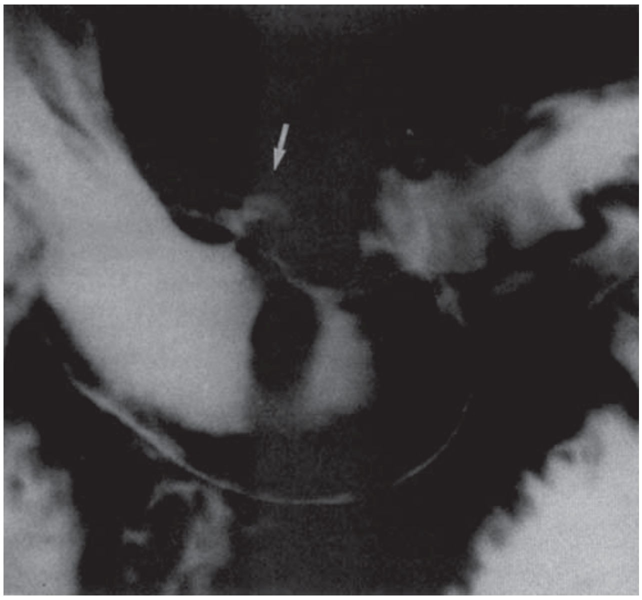


FIGURA 284-10 Radiografie cu bariu a unui ulcer gastric benign. (*Prin amabilitatea lui Gary J. Whitman, M.D., Houston, Tx*)

capabilii de a secreta acid gastric, dar de regulă în cantități mai mici față de nivelul normal.

La pacienții cu UG este important să se determine dacă *H. pylori* este prezent, pentru că microorganismul trebuie eradicat. Identificarea *H. pylori* se poate face cu ajutorul testului rapid la urează cu fragmente biopsiate din mucoasa antrală sau prin examen histologic atunci când endoscopia este folosită pentru diagnostic sau cu ajutorul serologiei sau a testului respirator cu uree (unde sunt disponibile) atunci când diagnosticul se pune radiologic. Atunci când UG se asociază cu infecția cu *H. pylori* este indicat tratamentul de eradicare al microorganismului chiar dacă UG survine în cursul administrării de AINS.

Rx TRATAMENT

Pe baza studiilor preliminare se pare că UG asociat cu infecția cu *H. pylori* trebuie tratat cu tripla asociere combinată cu un inhibitor al secreției acide, la fel ca și UD. În general, indiferent de tratamentul medical aplicat, ulcerele gastrice au o tendință de vindecare mult mai lentă față de ulcerele duodenale. Ulcerele gastrice mari necesită o perioadă mai lungă de vindecare decât ulcerele mici. Deși pacienții cu UG au secreție de acid gastric normală sau scăzută, inhibitorii secreției acide sunt eficienți în vindecarea acută a UG, vindecarea survenind mai rapid cu omeprazol decât cu inhibitori de receptori H_2.

Deoarece salicilații și alte AINS au fost asociate cu dezvoltarea ulcerului gastric, pacienții cu ulcer gastric trebuie să întrerupă utilizarea acestora. Laptele și smântâna, la fel ca și dietele de cruțare și cele omogenizate, nu au valoare terapeutică în tratamentul ulcerului gastric. În general, este suficientă recomandarea unei diete pe placul pacientului. La fel ca și în cazul UD, pacienții trebuie sfătuiți să evite cafeaua (cu sau fără cofeină), alte băuturi cu cofeină și alcoolul.

Carbenoxolona a fost utilizată în multe țări (nu este disponibilă însă în Statele Unite) pentru tratamentul ulcerului gastric. Acest medicament, un produs de hidroliză a acidului glicirizinic (derivat de licorice), a demonstrat o reducere a simptomelor și o creștere a ratei de vindecare a ulcerului gastric. Carbenoxolona, care nu reduce secreția acidă gastrică, crește durata de viață a celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice, precum și secreția și vâscozitatea mucusului gastric. Carbenoxolona prezintă efecte de tip aldosteronic, determinând retenție hidrosalină. Efectele sale adverse și disponibilitatea unor alternative mai eficiente au redus utilizarea sa.

Ulcerele gastrice benigne trebuie să se vindece complet în 2-3 luni de la începerea tratamentului. Absența micșorării satisfăcătoare și a vindecării ulcerelor gastrice sub tratament medical sugerează de regulă malignitatea. Deci este rezonabil, cel puțin în cazuri selecționate, să se monitorizeze vindecarea UG prin repetarea gastroscopiei după tratament, pentru a verifica vindecarea unui UG aparent benign. Dacă ulcerul nu s-a vindecat, se suspicionează malignitatea și se prelevează probe de citologie exfoliativă și de biopsie de la nivelul ulcerului. Vindecarea completă aparentă nu garantează natura benignă a ulcerului gastric, din moment ce 70% din ulcerele gastrice depistate a fi maligne vor suferi o vindecare (de regulă incompletă) sub tratament medical.

COMPLICAȚIILE ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI PEPTIC

Complicațiile includ hemoragia, obstrucția și perforația. Hemoragia survine la aproximativ 15-25% din pacienții cu ulcer duodenal; recurența hemoragiei este estimată la aproximativ 40% din pacienții cu o hemoragie inițială dacă eradicarea *H. pylori* nu constituie o parte a tratamentului sau dacă nu se prescrie terapie de menținere cu un antagonist de receptor H_2. Hemoragia secundară consumului de AINS apare frecvent în absența unei simptomatologii anterioare de ulcer peptic (aproximativ 50% din cazuri). La majoritatea pacienților, hemoragia dintr-un ulcer peptic este autolimitată (vezi capitolul 44). În anumite cazuri, pentru a opri sângerarea activă sau pentru a preveni recurența hemoragiei la pacienți cu caracteristici ale ulcerului cum ar fi un *vas vizibil* care semnifică risc crescut de resângerare, poate fi necesară o intervenție endoscopică (utilizarea unui termocauter sau a unui electrocauter, a fotocoagulării cu laser sau a injecției unui agent vasoconstrictor sau sclerozant).

Perforația liberă în cavitatea peritoneală este întâlnită la aproximativ 2-3% din pacienții cu ulcer duodenal. Dintre aceștia 5-10% nu au prezentat simptomatologie de tip ulceros înainte de perforație. Hemoragia simultană apare la aproximativ 10% din pacienții cu perforație de ulcer duodenal; în acest grup, mortalitatea este mult mai mare. Ulcerele duodenale, în special cele localizate posterior, pot penetra în structurile adiacente, cel mai frecvent în pancreas, determinând adesea niveluri serice crescute ale amilazei. Mai puțin frecvent, ulcerele duodenale penetrează în ficat, tractul biliar sau colon.

Obstrucția căii de evacuare gastrică este întâlnită la aproximativ 2-4% dintre pacienții internați în spital pentru ulcer duodenal sau al canalului piloric. Simptomatologia cuprinde distensie abdominală, greață, vărsături și scădere în greutate. Acești pacienți au prezentat de regulă simptome de ulcer pe o perioadă de mai mulți ani, ca și simptome de tip obstructiv în ultimele luni.

Rx TRATAMENT

Pentru ulcerul duodenal Odată cu apariția terapiei curative a ulcerului asociat cu infecția cu *H. pylori* precum și a metodelor nechirurgicale de oprire a hemoragiei din ulcer

Tabelul 284-3

Principalele tipuri de intervenții chirurgicale pentru ulcer

Tipul de intervenție	Rata recurențelor	Rata complicațiilor
Vagotomie + antrectomie (Billroth I sau II)*	1	Cea mai înaltă
Vagotomie și piloroplastie	10	Medie
Vagotomie proximală gastrică	≤ 10	Cea mai redusă

* Billroth I = gastroduodenostomie; Billroth II = gastrojejunostomie

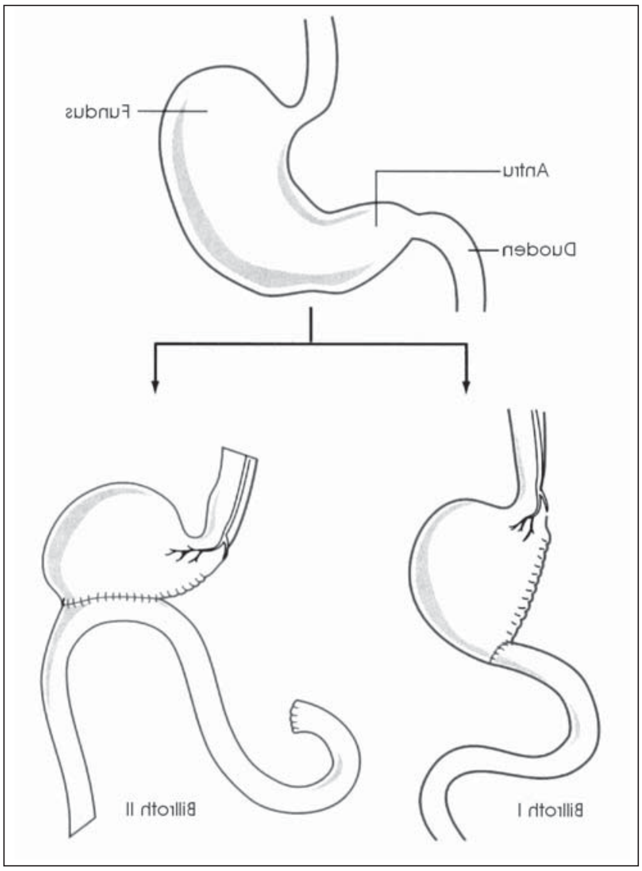


FIGURA 284-11 Diagramele procedeelor Billroth I și Billroth II

nevoia de intervenții chirurgicale a scăzut considerabil. Totuși unii pacienți continuă să necesite intervenție chirurgicală pentru boală ulceroasă complicată și există mulți pacienți care au suferit o operație pentru ulcer în trecut. De aceea este necesară familiarizarea cu tehnicile chirurgicale și complicațiile postoperatorii ale ulcerului. Nu a fost acceptat încă un procedeu chirurgical universal care să fie considerat cea mai bună intervenție în cazul ulcerului duodenal. În prezent, procedeele chirurgicale cel mai frecvent aplicate sunt vagotomia cu antrectomie, vagotomia cu piloroplastie și vagotomia celulelor parietale (denumită și vagotomie gastrică proximală sau vagotomie supraselectivă), fără procedeu de drenaj gastric.

În vagotomia tronculară cu antrectomie, se secționează trunchiul vagal, se extirpă antrul, iar continuitatea gastrointestinală este refăcută prin anastomoza stomacului restant cu duodenul proximal (anastomoză Billroth I) sau cu o ansă jejunală (anastomoză Billroth II (figura 284-11).

Vagotomia cu antrectomie constituie un procedeu eficient, cu o rată redusă de recurență (aproximativ 1%), dar mortalitatea prin vagotomie cu antrectomie sunt variabile, depinzând de selecția pacienților și de îndemânarea chirurgului, însă sunt probabil puțin mai ridicate față de vagotomia cu piloroplastie.

Atunci când se alege vagotomia cu piloroplastie, vagotomia se efectuează pentru a inhiba stimularea vagală a secreției acide gastrice și piloroplastia se realizează pentru a facilita drenajul gastric după vagotomia tronculară sau selectivă. În prezent se realizează trei tipuri de vagotomie în tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal sau al canalului piloric, denumite vagotomie troculară, vagotomie selectivă și vagotomie proximală gastrică. Piloroplastia cu vagotomie tronculară asociază o mortalitate de aproximativ 1%. Recurența ulcerului în primii 5 ani după intervenție este de aproximativ 5-8%. Prin vagotomie selectivă sunt secționate numai ramurile vagale care inervează stomacul, cruțându-se inervația vagală a celorlalte viscere abdominale. Vagotomia selectivă este considerată de unii chirurgi drept un procedeu care duce la o vagotomie mai completă, o recurență mai mică a ulcerului și complicații postvagotomie mai reduse, față de vagotomia tronculară. Vagotomia proximală gastrică denervează numai porțiunea de stomac responsabilă de secreția acidă, cruțând ramurile vagale care inervează antrul, făcând astfel procedeele de drenaj gastric (de exemplu piloroplastia) nenecesare. Atât complicațiile imediate, cât și cele tardive, sunt mai rare după vagotomia proximală gastrică decât după vagotomia tronculară, iar gradul reducerii secreției acide gastrice este similar celui obținut prin vagotomia tronculară sau selectivă. În vagotomia proximală gastrică mortalitatea este mai mică de 1%. Cu o mână experimentată rata recăderilor ulceroase este comparabilă cu cea a vagotomiei cu piloroplastie.

Pentru ulcerul gastric În trecut, tratamentul chirurgical era indicat la pacienții care nu răspundeau satisfăcător la tratamentul medicamentos sau care dezvoltau complicații similare celor descrise la ulcerul duodenal. Datorită acurateței ridicate a metodelor de diagnostic – examenul radiologic, endoscopia, biopsia marginilor ulcerului și citologia exfoliativă – rareori este necesară operația datorită incertitudinii naturii benigne sau maligne a unui ulcer. Procedeul chirurgical recomandat pentru tratamentul ulcerelor gastrice este antrectomia cu anastomoză gastroduodenală (Billroth I). În cazul antrectomiei efectuate pentru ulcerele gastrice (care nu sunt localizate la nivelul canalului piloric), nu este necesară realizarea vagotomiei.

COMPLICAȚII POSTOPERATORII ALE ULCERULUI PEPTIC După operațiile pentru ulcer peptic au fost descrise numeroase sechele și sindroame.

Ulcerul recurent Ulcerul recurent a fost raportat la aproximativ 5% din pacienții operați pentru ulcer peptic. Riscul unui ulcer recurent este de 3-10% în cazul ulcerelor duodenale și de aproximativ 2% în cazul ulcerelor gastrice. Recurența este mai frecventă după vagotomie cu piloroplastie și după vagotomia proximală gastrică, decât după vagotomia cu antrectomie. Atunci când ulcerul reapare după rezecția gastrică parțială, acesta este localizat de obicei la nivelul anastomozei (ulcer stomal sau marginal) sau imediat mai distal, la nivelul intestinului subțire.

Durerea abdominală constituie cel mai frecvent simptom la pacienții cu ulcer stomal. Durerea este de regulă epigastrică, dar deseori nu este caracteristică ulcerului duodenal comun. De regulă, dar nu mereu, este ameliorată de ingestia de alimente și de antiacide și, în general, tinde să fie mai persistentă și mai prelungită decât durerea observată la pacienții cu ulcer duodenal neoperat. Ulcerele stomale care survin după operațiile pentru UD, în general, au fost atribuite unei vagotomii incomplete, dar probabil că infecția persistentă cu *H. pylori* este un factor critic. Deși frecvența infecției cu *H. pylori* scade după antrectomie, infecția adesea survine când se practică ulterior o anastomoză în Y a lui Roux sugerând că refluxul bilei în stomac ar suprima *H. pylori*. O rezecție gastrică defectuoasă, atunci când nu este asociată cu vagotomie, poate determina, de asemenea, ulcer stomal.

Examenul baritat deține o valoare limitată și identifică aproximativ 50-60% din ulcerele stomale. Deformarea postchirurgicală la nivelul anastomozei poate deseori mima sau trece cu vederea un ulcer stomal. Atunci când se suspectează un ulcer stomal, este indicat examenul endoscopic pentru a-l identifica. Antagoniștii receptorilor H_2 și inhibitorii de pompă protonică s-au dovedit eficienți, inducând vindecarea ulcerelor peptice, deși eficiența pe termen lung a acestor agenți în tratamentul și prevenirea recurenței ulcerelor stomale este incertă. Vagotomia transtoracică poate fi eficientă când recurența ulcerului se datorează unei vagotomii incomplete. Nu este clar dacă eradicarea *H. pylori* joacă vreun rol în tratamentul ulcerelor stomale.

Ulcerul recurent pe antrul restant La un număr mic de pacienți după antrectomie cu gastrojejunostomie (anastomoză Billroth II), rezecția antrală este incompletă și antrul distal, nerezecat în mod corespunzător, rămâne în continuarea duodenului. De regulă, acești pacienți dezvoltă sau continuă să prezinte o hipersecreție acidă gastrică secundară eliberării de gastrină din mucoasa antrală reziduală, care nu mai este în contact cu acidul gastric, inhibitorul normal al secreției de gastrină. Nivelul seric al gastrinei la acești pacienți poate fi normal sau moderat crescut. Pacienții cu antru restant pot fi diferențiați de cei cu gastrinom prin administrarea intravenoasă de secretină și măsurarea ulterioară a nivelului gastrinei serice. Pacienții cu gastrinom prezintă creșteri substanțiale ale gastrinemiei (o creștere > 200 ng/l), în timp ce pacienții cu antru restant prezintă niveluri scăzute, constante sau ușor crescute ale gastrinei serice. Diagnosticul de antru restant poate fi sugerat de o revizuire atentă a protocolului operator sau a pieselor patologice. În plus, endoscopia cu biopsia anastomozei poate găsi mucoasă antrală. Acești pacienți pot fi tratați cu succes prin rezecarea chirurgicală a antrului restant.

Sindroamele de ansă aferentă Pacienții cu rezecție gastrică parțială cu gastrojejunostomie (anastomoză Billroth II) pot prezenta distensie abdominală și durere la 20 de minute până la o oră de la ingestia de alimente, urmate frecvent de grețuri și vărsături. Vărsăturile conțin frecvent mari cantități de bilă. Caracteristic, distensia și durerea abdominală sunt ameliorate prin vărsături. Acest tip de sindrom de ansă aferentă, care este rar, se presupune că este cauzat de distensia prin secreție biliară și pancreatică a unei anse intestinale aferente cu un drenaj incomplet, secreții stimulate de ingestia de alimente. Nivelurile amilazei serice pot fi ușor sau moderat crescute. Datorită obstrucției parțiale, deseori, ansa aferentă este dificil de evidențiat cu ajutorul examenului radiologic baritat. Tratamentul constă în corectarea chirurgicală a obstrucției incomplete a ansei intestinale aferente și, în anumite situații, transformarea anastomozei într-una gastroduodenală.

O a doua formă de sindrom de ansă aferentă este cea determinată de staza și supracolonizarea bacteriană a ansei aferente. Acești pacienți pot prezenta aceleași caracteristici ca cele observate în alte forme de supracolonizare bacteriană sau sindroame de anse oarbe (vezi capitolul 285), de exemplu malabsorbție, în special a grăsimilor și a vitaminei B_{12}. Acest sindrom poate fi corectat prin revizuirea chirurgicală a ansei aferente.

Gastropatia de reflux biliar După intervenția chirurgicală pentru ulcer peptic, o mică parte din pacienți manifestă o sațietate precoce, disconfort abdominal și vărsături, care se presupune că sunt produse de refluxul conținutului duodenal în stomac. Examenul endoscopic evidențiază, de regulă, regurgitarea bilei în stomac și hiperemie a mucoasei, care afectează de regulă întregul bont gastric. Termenii folosiți pentru a denumi această complicație sunt: gastropatie de reflux alcalin, gastrită de reflux biliar, reflux duodenogastric și vărsături bilioase. Nu au fost definite încă substanțele conținute în materialul intestinal refluat, răspunzător de apariția acestor simptome. Cu toate că s-a folosit termenul de *gastropatie de reflux biliar*, nu este sigur că bila refluată este răspunzătoare de acest sindrom. Administrarea de colestiramină, cu scopul legării acizilor biliari și facilitării excreției acestora, nu s-a dovedit eficientă în această afecțiune. În unele cazuri, simptomele se ameliorează la administrarea unui agent prokinetic gastric cum ar fi cisapridul, 10-20 mg înainte de mese și la culcare. Devierea conținutului duodenal din apropierea stomacului printr-o anastomoză în Y á la Roux adesseori ameliorează vărsăturile bilioase, în mod special la pacienții la care refluxul biliar este demonstrat prin scintigrafie după administrarea de ^{99m}Tc-HIDA; totuși, sațietatea precoce nu se ameliorează prin intervenția chirurgicală.

Sindromul dumping În urma intervenției chirurgicale pentru ulcer peptic, unii dintre pacienți manifestă un complex de simptome vasomotorii apărute după mese. Acestea cuprind palpitații, tahicardie, amețeli, diaforeză și, mai puțin frecvent, hipotensiune posturală. Pot apărea de asemenea un disconfort abdominal și vărsături. Această constelație de simptome, definită ca *sindrom dumping precoce*, apare de obicei la aproximativ 30 de minute după mese și se presupune că este produsă de evacuarea rapidă a conținutului gastric hiperosmolar în intestinul subțire proximal. Acest fapt conduce la o extravazare de lichid în lumenul intestinal, determinând distensie intestinală și contracția volumului plasmatic. Alte mecanisme propuse sunt stimularea reflexelor autonome secundară distensiei intestinului subțire și/sau eliberarea de hormoni intestinali și substanțe vasoactive în circulație ca răspuns la pătrunderea rapidă a conținutului gastric în lumenul duodenal sau jejunal.

Sindromul dumping tardiv este un complex de simptome cuprinzând amețeală, palpitații, diaforeză, confuzie și, mai rar, sincope, care survine la un interval de 90 de minute până la 3 ore după mese. Simptomele sunt frecvent precipitate de mesele bogate în glucide simple, în special zaharoză. Sindromul pare a fi determinat de hipoglicemia determinată de eliberarea excesivă de insulină, stimulată de creșterea bruscă a glicemiei, secundară evacuării rapide a alimentelor cu conținut de zahăr în intestinul subțire proximal.

Ambele forme de sindrom de dumping se tratează prin măsuri dietetice. Acestea cuprind limitarea consumului de alimente lichide sau solide cu conținut de zahăr (dulciuri), evitarea consumului de lichide la mese și recomandarea unor mese mici și fracționate. În cazurile severe simptomele se pot ameliora cu un analog de somatostatină, octreotid (50 µg subcutanat de 3 ori pe zi).

Diareea postvagotomie Unii pacienți prezintă diaree după intervenția chirurgicală pentru ulcer peptic, în special după vagotomie tronculară. Diareea apare de obicei la aproximativ 2 ore după masă. Mecanismul de producere nu este clar încă, dar se consideră că implică întreruperea fibrelor vagale care inervează viscerele abdominale. Pierderea mecanismului de reglare a evacuării gastrice și evacuarea rapidă a conținutului gastric în intestinul subțire, având ca rezultat creșterea cantității de lichide din intestinul subțire, secundară acțiunii osmotice a alimentelor ingerate, poate contribui, de asemenea, la apariția diareei.

Complicații hematologice Factorul intrinsec secretat de celulele parietale gastrice este necesar absorbției active a vitaminei B_{12} la nivelul ileonului distal (vezi capitolul 108). Deși după gastrectomie totală pacienții dezvoltă invariabil malabsorbție de vitamină B_{12}, anemia megaloblastică secundară deficitului de vitamină B_{12} este rară în cazul rezecției parțiale gastrice; totuși, niveluri scăzute ale vitaminei B_{12} au fost observate la circa 14% din acești pacienți. Gastrita bontului se dezvoltă la peste 60% din pacienții cu ulcer duodenal după vagotomie cu antrectomie sau vagotomie cu piloroplastie; poate progresa către atrofie gastrică și, de asemenea, contribuie la o absorbție redusă a vitaminei B_{12}. Deoarece stomacul secretă o cantitate de factor intrinsec de aproximativ 100 de ori mai mare decât cea necesară, pacienții cu rezecție gastrică parțială nu dezvoltă deficiență de vitamină B_{12} ca rezultat al cantității de stomac rezecat (în plus, porțiunea de stomac rezecată este de regulă antrul, care conține o cantitate mică de celule parietale). Fără îndoială, după intervenția chirurgicală pentru ulcer, pacienții pot prezenta niveluri reduse de vitamina B_{12} în ser ca rezultat al absorbției scăzute a vitaminei B_{12}. Mecanismul precis al malabsorbției vitaminei B_{12} nu este cunoscut dar se pare că implică, în parte, hipoclorhidria și supracolonizarea bacteriană. Anemia poate fi și rezultatul unei absorbții deficitare a fierului alimentar la pacienții cu gastrojejunostomie Billroth II. Acești pacienți prezintă o absorbție normală a sărurilor de fier și răspund favorabil la tratamentul cu preparate orale de fier. Deficitul de folați poate rezulta fie dintr-un aport dietetic

insuficient, fie dintr-o absorbție defectuoasă a folaților. Excep-tând anemia secundară pierderii de sânge determinată de un ulcer recurent precoce, apariția unei anemii după intervenția chirurgicală pentru ulcer duodenal se produce gradat, de regulă în decurs de câțiva ani.

Osteomalacia și osteoporoza Osteoporoza și osteomalacia sunt comune după gastrectomii totale sau parțiale, dar apar rareori după vagotomia cu piloroplastie. Osteomalacia apare deosebit de frecvent în urma gastrojejunostomiei sau anastomoza de tip Billroth II. Aceste modificări osoase se consideră că sunt produse secundar malabsorbției calciului și vitaminei D. Incidența fracturilor osoase la bărbați, în urma rezecției gastrice, s-a estimat a fi de aproximativ două ori mai mare decât la subiecții normali de aceeași vârstă. Reducerea densității osoase, determinabilă prin examen radiologic, necesită câțiva ani de zile pentru dezvoltare. Pacienții pot prezenta dureri osoase și pot suferi fracturi patologice. Pacienții cu osteomalacie prezintă de obicei niveluri crescute ale fosfatazei alcaline și pot avea concentrații scăzute ale calciului seric. Acești pacienți trebuie tratați suplimentar cu vitamină D și calciu, pe cale orală. Frecvența osteoporozei și osteomalaciei după gastrectomia parțială sau totală este suficient de mare pentru a justifica tratamentul profilactic cu vitamină D și calciu pe o perioadă nedeterminată, în special la femei, după rezecția gastrică.

Malabsorbția globală (vezi și capitolul 285) O steatoree ușoară, demonstrabilă prin teste chimice, este comună la pacienții care au suferit o operație pentru ulcer. Scăderea ponderală este mai frecventă după rezecția gastrică parțială (aproximativ 60% dintre pacienți), decât după vagotomia fără rezecție. Cauza principală a scăderii ponderale este reducerea aportului alimentar. Din 100 g de regim lipidic, pierderea prin scaun depășește adesea 15 g/zi (la subiecții normali este < 7 g/zi). Cauzele maldigestiei și malabsorbției după operarea ulcerului cuprind evacuarea gastrică rapidă, dispersia redusă a alimentelor în stomac, concentrația mică de bilă de la nivelul lumenului intestinal, o rată crescută a tranzitului bolului alimentar prin intestinul subțire și un răspuns secretor pancreatic redus sau întârziat la ingestia de alimente. Steatoreea și scăderea ponderală, acompaniate uneori de malabsorbția vitaminei B_{12}, pot apărea ca o consecință a supracolonizării bacteriene. Malabsorbția postoperatorie după ulcer peptic poate fi determinată, de asemenea, de situații preexistente, incluzând sprue celiac latent și pancreatita cronică.

Cancerul postgastrectomie parțială Diferite studii au demonstrat o incidență crescută a adenocarcinomului gastric la pacienții cu ulcer duodenal după 15 sau mai mulți ani de la gastrectomia parțială. Posibilitatea dezvoltării unui adenocarci-nom gastric trebuie luată în considerare atunci când simptomele abdominale, care pot fi similare sau distincte față de cele ale ulcerului inițial, apar la mai mulți ani după o intervenție chirurgicală aparent reușită.

LEZIUNI NONGASTRITICE ALE MUCOASEI

LEZIUNI ALE MUCOASEI PROVOCATE DE STRES

Eroziuni și ulcere acute distincte față de ulcerul cronic pot apărea la pacienții în stare de șoc, cu arsuri întinse, stări septice și traumatisme severe (tabelul 284-4). Acestea sunt denumite frecvent *eroziuni sau ulcere de stres*. Aceste leziuni, care frecvent sunt multiple, sunt foarte frecvente la nivelul ariei acid-secretorii a stomacului. Ele apar la aproximativ 80-90% din pacienții cu leziuni întinse sau arsuri (în al doilea caz se numesc *ulcere Curling*). Cel mai frecvent semn fizic constatat la acești pacienți este o hemoragie gastrointestinală nedureroasă. La pacienții cu stare critică din unitățile de terapie intensivă, principalii factori de risc pentru sângerare sunt necesitatea ventilației mecanice și prezența unei coagulopatii. Pierderea de sânge este de regulă minimă, dar poate fi și substanțială, punând în pericol viața. Eroziunile se dezvoltă cel mai frecvent la aproximativ 24 de ore după traumă sau șoc. Totuși, când este vorba despre o hemoragie masivă, aceasta apare de obicei la mai mult de 2-3 zile după leziunea acută. Diagnosticul se stabilește cel mai corect prin examenul endo-scopic al tractului gastrointestinal superior. Eroziunile sunt de obicei prea superficiale pentru a putea fi recunoscute la examenul radiologic baritat.

Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica ulcerațiile acute ale mucoasei, asociate stresului. În producerea acestora, cel mai important rol par să-l dețină ischemia mucoasei și lezarea țesutului prin acțiunea secreției acide gastrice. Deși de regulă nu există hipersecreție acidă, leziunile nu pot fi produse la animalele de laborator în absența acidului. Se crede că ischemia mucoasei gastrice, care are necesități enorme de oxigen, constituie cel mai important element în producerea eroziunilor și ulcerațiilor de stres.

Termenul de *ulcer Cushing* a fost utilizat pentru definirea ulcerelor acute al tractului gastrointestinal superior asociate unor leziuni intracraniene sau cu hipertensiune intracraniană, de exemplu cu tumori cerebrale sau hematom subdural. Aceste ulcere pot afecta stomacul, duodenul proximal sau esofagul și determină frecvent hemoragie sau perforație. Ele nu diferă din punct de vedere histologic de ulcerele acute de stres. Totuși, spre deosebire de ulcerele de stres, ulcerele Cushing asociază frecvent hipersecreție acidă gastrică. Tratamentul cuprinde corectarea hipertensiunii intracraniene, atunci când este posibil, și tratamentul uzual al eroziunilor și ulcerațiilor acute, cuprinzând tratamentul riguros cu antagoniști ai recepto-rilor H_2.

Tratamentul eroziunilor și ulcerațiilor acute de stres este, în principal, preventiv. Odată cu progresele realizate în ultimii 20 ani în tratamentul hemodinamic al pacienților cu stare critică, în unitățile de terapie intensivă frecvența sângerării din ulcerele de stres a scăzut de la 20-30% la 1,5-14%. De fapt a fost pusă în discuție necesitatea tratamentului de rutină pentru prevenirea sângerării din ulcerele de stres. Totuși, este încă o practică standard administrarea tratamentului profilactic la pacienții cu risc crescut, incluzând pacienții din unitățile de terapie intensivă ventilați mecanic sau care au o coagulopatie, insuficiență multiorganică sau arsuri întinse. Tratamentul profilactic standard constă în soluții antiacide administrate pe sonda nazogastrică din oră în oră sau cât este necesar pentru a menține pH-ul gastric de cel puțin 3,5 și/sau adminis-trarea intravenoasă a unui antagonist de receptor H_2, fie în bolus, fie în perfuzie continuă. Ca o alternativă, sucralfatul administrat pe sondă nazogastrică 1g la 6 ore este la fel de eficient în profilaxia sângerării din ulcerele de stres și, pentru că nu crește pH-ul gastric, este asociat cu un risc mai mic de pneumonie cu debut tardiv (la 4 sau mai multe zile după inițiere) decât antiacidele și inhibitorii receptorilor H_2. Atunci când apare sângerarea și nu se oprește sub tratament medical pot fi necesare fie intervenția endoscopică, fie, în anumite cazuri, intervenția chirurgicală care constă în piloroplastia cu vagotomie sau gastrectomia totală.

LEZIUNILE MUCOASEI INDUSE DE ASPIRINĂ ȘI ALTE AINS

Aspirina este asociată cu o frecvență crescută a ulcerului gastric și, în măsură mai mică, a ulcerului duodenal, fiind totodată o cauză frecventă de gastropatie erozivă. Leziuni

Tabelul 284-4

Factori de risc pentru leziuni ale mucoasei provocate de stres (ulcere și eroziuni de stres)
Ventilația mecanică
Coagulopatii
Stare septică și insuficiență pluriorganică
Arsuri (ulcere Curling)
Traume ale sistemului nervos central (ulcere Cushing)

ale mucoasei gastrice, similare celor produse de aspirină, au fost observate, de asemenea, la pacienţii trataţi cu alte AINS (indometacin, ibuprofen, naproxen, tolmetină, sulindac, piroxicam, diflunisal, fenoprofen şi altele). Au fost propuse câteva mecanisme prin care salicilaţii şi alte AINS induc ulcere şi eroziuni gastrice. AINS au o toxicitate directă asupra mucoasei gastrice şi produc un deficit de prostaglandine endogene protectoare ale mucoasei gastrice prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Aspirina şi celelalte AINS pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea ulcerului gastric prin întreruperea barierei mucoasei gastrice, permiţând retrodifuziunea ionilor de hidrogen care pot leza mucoasa gastrică. Aceste medicamente reduc secreţia de mucus gastric şi secreţia gastrică şi duodenală de bicarbonat şi pot creşte secreţia acidă gastrică. Depleţia prostaglandinelor mucoasei afectează şi regenerarea celulelor epiteliale în urma lezării.

Ulcerul gastric apare la 10-30% din pacienţii trataţi cronic cu AINS, în timp ce prevalenţa UD este 2-10%. Factorii care contribuie la un risc crescut pentru ulcer sunt prezentaţi în tabelul 284-5. Nu există dovezi convingătoare că infecţia cu *H. pylori*, fumatul, ingestia de cafea sau alcool cresc riscul de ulcer indus de AINS. De asemenea, nu există dovezi concludente că vreunul dintre medicamentele AINS este asociat cu un risc mai mic sau mai mare de ulceraţii gastroduodenale, dar unele observaţii sugerează că noile AINS precum nabumetona, care inhibă selectiv ciclooxigenaza mucoasă tip 2, ar putea fi asociate cu un risc mai mic de ulceraţie decât alte AINS. Glucocorticoizii administraţi ca medicaţie unică nu s-au dovedit ulcerogeni.

Majoritatea persoanelor care-şi administrează aspirină sau alte AINS prezintă un anumit disconfort gastrointestinal, dar există o slabă corelaţie între simptome şi apariţia ulcerelor cronice. Pe lângă faptul că produc UG şi UD, AINS au fost implicate în cazuri ocazionale de ulceraţii şi stricturi (care pot fi fie largi, fie înguste şi în formă de diafragm) ale intestinului subţire şi colonului, precum şi în exacerbarea bolii Crohn şi a colitei ulceroase.

Misoprostolul, un analog al PGE_1, în doze de 100-200 μg de 4 ori/zi, reduce riscul de UG asociat cu AINS cu 75% şi respectiv 95%. Dacă doza maximă este iniţiată brusc pot apare dureri abdominale şi/sau diaree. Medicamentul provoacă contracţii uterine şi nu va fi administrat la femeile la vârsta fertilităţii. UD induse de AINS pot fi prevenite de un antagonist de receptor H_2 şi studiile preliminare sugerează că doze mai mari decât cele standard (spre exemplu famotidină 40 mg de două ori pe zi, oral) sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea UG indus de AINS. Aceste droguri şi omeprazolul sunt, de asemenea, eficiente în vindecarea ulcerelor induse de AINS şi omeprazolul pare să accelereze vindecarea unor astfel de ulcere chiar dacă se continuă tratamentul cu AINS.

ALŢI AGENŢI CARE INDUC LEZIUNI ALE MUCOASEI Lezarea mucoasei gastrice de către *alcoolul etilic* se asociază cu hemoragii subepiteliale cu edem în jur şi doar cu o creştere uşoară până la moderată a celulelor inflamatorii în mucoasă. Mecanismele posibile ale leziunii celulare includ proprietăţile lipofilice şi lipolitice inerente alcoolului, întreruperea barierei mucoasei gastrice şi lezarea directă a vaselor mici ale mucoasei.

Ingestia substanţelor corozive poate produce leziuni severe ale mucoasei gastrice. Agenţii etiologici includ acizi tari (spre exemplu acid clorhidric, acid sulfuric) şi baze tari (spre exemplu hidroxid de sodiu). Esofagul este în mod particular susceptibil la leziuni severe de către alcaline (în mod special sodă caustică), cu risc de necroză şi stenozare ulterioară. Stomacul, în mod special antrumul, este mai susceptibil la leziuni acute produse de acizi. În funcţie de doze şi concentraţii aceşti agenţi pot cauza leziuni de la inflamaţii uşoare până la necroze tisulare întinse. Pacienţii pot descrie senzaţie de arsură la nivelul gurii, gâtului şi ariei retrosternale. Durerea epigastrică şi vărsăturile adesea semnalează afectarea gastrică. Pot apare hemoragie şi/sau perforaţie. Tratamentul ingestiei de acizi tari include diluarea cu apă, urmată de antiacide şi tratament suportiv după necesităţi.

Tabelul 284-5

Factorii de risc pentru leziuni ale mucoasei produse de AINS

Vârsta înaintată
Sexul feminin
Doze mari de AINS
Utilizarea AINS timp îndelungat
Asocierea AINS cu glucocorticoizi
Afecţiuni intercurente severe
Nedovedite: *H. pylori*, fumat, cafea, alcool

GASTRITA

Gastrita, sau inflamaţia mucoasei gastrice, nu este o boală singulară, ci mai mult un grup de boli care produc modificări ale mucoasei gastrice, dar care prezintă manifestări clinice, caracteristici histologice şi patogenice diferite. Au fost folosite diferite clasificări pentru definirea gastritei (tabelul 284-6). În general, aceste clasificări au la bază (1) caracterul acut sau cronic al manifestărilor clinice, (2) aspectul histologic, (3) distribuţia anatomică sau (4) mecanismul patogenic propus. Pe baza manifestărilor clinice, cele două forme principale de gastrită, sunt gastrita acută şi gastrita cronică. Diferitele tipuri de gastrită cronică pot fi clasificate în funcţie de cauza prezumtivă, caracterele histologice şi de distribuţia anatomică a gastritei sau atrofiei mucoasei gastrice asociate.

GASTRITA ACUTĂ ASOCIATĂ CU *H. PYLORI* Debutul infecţiei cu *H. pylori* se poate manifesta cu o gastrită acută asociată cu o creştere tranzitorie a secreţiei de acid gastric, urmată de hipoclorhidrie până la 1 an. Pacienţii pot avea un uşor disconfort epigastric, deşi majoritatea rămân asimptomatici. Câteva epidemii de gastrită acută au fost atribuite acestui microb – *H. pylori* –, dar caracteristicile endoscopice şi histologice nu au fost bine precizate. Gastrita acută cu *H. pylori* este un precursor al gastritei cronice active (vezi mai jos).

ALTE CAUZE DE GASTRITĂ INFECŢIOASĂ În afară de colonizarea gastrică cu *H. pylori*, alte cauze infecţioase de gastrită sunt neobişnuite. *Gastrita flegmonoasă*, o formă rară de gastrită bacteriană, este o boală ce ameninţă viaţa pacientului, cu infiltrarea extensivă a peretelui gastric, necroză

Tabelul 284-6

Clasificarea gastritelor

Gastrite acute
Gastrita acută cu *H. pylori*
Alte gastrite acute infecţioase
Bacteriene (altele decât cu *H. pylori*)
Helicobacter helmanii
Flegmonoasă
Micobacteriană
Sifilitică
Virală
Parazitară
Fungică
Gastrita cronică atrofică
Tip A : Autoimună, predominant la nivelul corpului gastric
Tip B : Predominant antrală, asociată infecţiei cu *H. pylori*, exogenă
Tip AB
Tip nedeterminat
Forme neobişnuite de gastrită
Gastrita limfocitară
Gastrita eozinofilică
Boala Crohn
Sarcoidoza
Gastrita granulomatoasă izolată

tisulară şi manifestări septice generalizate. Microorganismele răspunzătoare includ streptococi, stafilococi, specii de *Proteus* şi *Escherichia coli*. Tratamentul include administrarea intravenoasă de antibiotice adecvate şi îngrijiri suportive cu reechilibrare hidroelectrolitică, după necesităţi. Lipsa răspunsului la tratament poate face necesară gastrectomia.

Gastrita infecţioasă poate fi întâlnită la pacienţii imunocompromişi, incluzându-i pe cei cu SIDA. Eroziunile gastrice pot fi produse de virusul herpes simplex. În infecţia diseminată cu citomegalovirus pot apare incluziuni intranucleare tipice şi culturi pozitive.

GASTRITA CRONICĂ Infiltratul celular inflamator din gastrita cronică constă în principal din limfocite şi plasmocite. Leucocitele polimorfonucleare şi eozinofilele pot fi prezente în număr mic. Gastrita cronică are frecvent o distribuţie parcelară şi neregulată.

Ea afectează ariile superficiale şi glandulare ale mucoasei gastrice şi progresează spre o distrucţie glandulară, care poate fi urmată de o reducere marcată a numărului de glande (atrofie). Gastrita cronică a fost clasificată descriptiv pe baza câtorva anomalii histologice caracteristice.

Gastrita superficială pare să reprezinte stadiul iniţial al gastritei cronice. Modificările inflamatoare sunt limitate la lamina propria a mucoasei superficiale, cu infiltrare celulară şi edem separând glandele gastrice; sunt respectate glandele. Poate fi prezentă o reducere a mucusului celulelor glandulare mucoase şi a activităţii mitotice a celulelor glandulare.

Gastrita atrofică constituie stadiul următor de dezvoltare cronologică a gastritei. Infiltratul inflamator se extinde în zonele mai profunde ale mucoasei. Este prezentă o alterare şi o distrucţie progresivă a glandelor, care sunt separate de procesul inflamator. În formele mai comune de gastrită cronică, procesul debutează de regulă la nivelul antrului şi se extinde proximal în corpul şi fundul stomacului.

Atrofia gastrică este stadiul final al gastritei cronice. Există o pierdere marcată a structurilor glandulare, care sunt larg separate acum de ţesut conjunctiv, cu un infiltrat inflamator foarte redus sau absent. Mucoasa devine subţire, permiţând vizualizarea vaselor sanguine subiacente, la examenul endoscopic.

Pe măsura progresiei gastritei cronice, pot apărea modificări morfologice ale elementelor glandulare gastrice. *Metaplazia intestinală* reprezintă conversia glandelor gastrice către o formă asemănătoare cu a glandelor mucoasei intestinului subţire, conţinând celule caliciforme. Metaplazia intestinală poate fi focală sau extensivă şi este un factor predispozant important pentru cancerul gastric (vezi capitolul 92); oricum, magnitudinea riscului nu este suficientă pentru a justifica supravegherea endoscopică pentru cancerul gastric.

În mod tradiţional, cele două forme majore de gastrită cronică au fost denumite tip A (predominant a corpului gastric, autoimună) şi B (predominant antrală, asociată cu infecţia cu *H. pylori*) pe baza distribuţiei lor în mucoasa gastrică, cuplată cu implicaţii privind patogenia lor, deşi deosebirea nu este întotdeauna clară. În unele cazuri, desemnarea *gastrită tip AB* este utilizată pentru a semnifica implicarea atât a corpului cât şi a antrumului.

Gastrită tip A (gastrită predominant a corpului, gastrită cronică atrofică autoimună)

Tipul A de gastrită constituie tipul cel mai puţin frecvent de gastrită cronică; afectează caracteristic corpul şi fundul gastric, cu respectarea relativă a antrului. Aceasta constituie forma de gastrită care poate fi asociată cu dezvoltarea anemiei pernicioase (vezi capitolul 108). Prezenţa frecventă a anticorpilor anti-celule parietale şi anti-factor intrinsec în serul pacienţilor cu gastrită cronică de tip A şi anemie pernicioasă a sugerat, pentru această formă de gastrită, o patogenie imună sau autoimună, deşi adesea caracteristicile autoimune nu sunt prezente şi se pare că un număr substanţial de cazuri pot să rezulte din infecţia cu *H. pylori* (vezi mai jos). Anticorpii anti-celule parietale s-au dovedit citotoxici pentru celulele mucoasei gastrice. În leziunile celulelor mucoasei gastrice caracteristice anemiei pernicioase şi formelor de gastrită de tip A se pare că sunt implicate şi mecanisme imune mediate celular. Anticorpii împotriva celulelor parietale au fost identificaţi în serul de la aproximativ 90% din pacienţii cu anemie pernicioasă şi la mai mult de jumătate din ceilalţi pacienţi cu gastrită de tip A. Rudele pacienţilor cu anemie pernicioasă prezintă o frecvenţă peste normal a prezenţei anticorpilor serici anti-celule parietale, a gastritei atrofice şi a unei secreţii acide gastrice reduse. În populaţiile de control, anticorpii anti-celule parietale sunt identificaţi la aproape 20% din indivizii peste 60 de ani şi la aproximativ 20% din pacienţii cu hipoparatiroidism, boală Addison şi vitiligo. Aproximativ 50% din pacienţii cu anemie pernicioasă prezintă anticorpi anti-antigene tiroidiene, iar aproximativ 30% din pacienţii cu afectare tiroidiană prezintă anticorpi circulanţi anti-celule parietale. Anticorpii serici anti-factor intrinsec sunt mai specifici pentru gastrita de tip A decât anticorpii anticelule parietale şi sunt prezenţi la aproximativ 40% dintre pacienţii cu anemie pernicioasă.

La pacienţii cu anemie pernicioasă, glandele gastrice care conţin celule parietale sunt invariabil distruse, explicând incapacitatea de a secreta acid clorhidric. Deoarece, la oameni, celulele parietale secretă şi factorul intrinsec, gastrita atrofică tip A generează o deficienţă în absorbţia activă a vitaminei B_{12}, care determină anomalii hematologice şi/sau neurologice, caracteristice anemiei pernicioase. În general, reducerea secreţiei acide gastrice, care este completă la pacienţii cu anemie pernicioasă, este proporţională cu distrugerea celulelor parietale şi atrofia mucoasă în corpul şi fundul stomacului. Nivelele gastrinei serice sunt de obicei substanţial crescute la pacienţii cu anemie pernicioasă şi au aproximativ aceeaşi valoare cu cea a pacienţilor cu SZE (gastrinom). În timp ce mucoasa antrală este relativ cruţată, celulele antrale ce conţin gastrină, private de controlul prin feedback exercitat în mod normal de către acid în stomac, elimină gastrină în mod continuu. Ca rezultat al hipergastrinemiei pronunţate, la aceşti pacienţi se pot dezvolta hiperplazia celulelor ECL şi tumori carcinoide ale stomacului. Tumorile carcinoide pot regresa consecutiv antrectomiei efectuate pentru a îndepărta celulele producătoare de gastrină. Nivelele gastrinei serice sunt, de asemenea, adesea, în mod similar crescute la pacienţii cu gastrită de tip A cu aclorhidrie sau hipoclorhidrie profundă şi care nu prezintă anemie pernicioasă.

Gastrită tip B (gastrită predominant antrală, gastrită asociată infecţiei cu *H. pylori*, gastrită generată de factori exogeni)

Tipul B de gastrită reprezintă forma cea mai comună de gastrită cronică. La pacienţii tineri, tipul B de gastrită afectează în principal antrul, în timp ce la pacienţii mai în vârstă este afectat întreg stomacul. Această tranziţie se estimează că are loc pe parcursul a 15-20 ani. Incidenţa gastritei cronice, în majoritate de tip B, creşte cu vârsta, atingând 78% dintre pacienţii peste 50 ani şi virtual 100% din pacienţii peste 70 ani.

Studii efectuate în variate regiuni ale globului, au arătat că *H. pylori* este agentul etiologic al gastritei de tip B iar eradicarea lui *H. pylori* duce la rezoluţia aspectelor histologice. Colonizarea gastrică cu *H. pylori* este întâlnită la practic toţi pacienţii cu gastrită cronică superficială, dar progresia gastritei atrofice se arată a fi însoţită de un număr mai mic de bacterii. În general, gradul de anormalitate histologică se corelează cu numărul de microorganisme identificate histologic. Aceste aspecte includ un infiltrat inflamator cronic dens al laminei propria şi invazia stratului de celule epiteliale de către leucocitele polimorfonucleare (figura 284-12). *H. pylori* sunt puţine la număr sau nedemonstrabile în atrofia gastrică severă.

Pacienţii cu gastrită de tip B au niveluri ale gastrinei serice pe nemâncate foarte variabile, nu foarte crescute, şi adesea

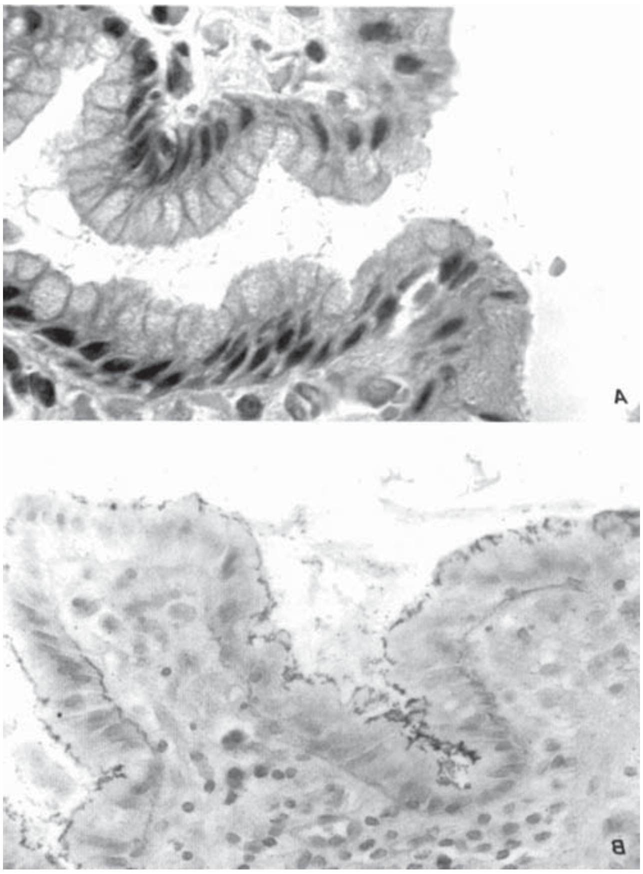


FIGURA 284-12 Gastrita cronică și microorganisme de *Helicobacter pylori*. A. Colorația cu hematoxilină eozină a mucoasei prezentând celule foveolare de suprafață, mucus aderent și forme bacilare dispersate în interiorul mucusului. B. Colorația Steiner cu argint a mucoasei gastrice superficiale, prezentând microorganisme abundente de culoare întunecată, așezate pe porțiunea apicală a epiteliului de suprafață. De remarcat că nu există nici o invazie a țesutului. [*Prin amabilitatea lui James M. Crawford, M.D., Ph. D. Retipărite cu permisiunea autorului, din JM Crawford, Cavitatea orală și tractul gastrointestinal, din lucrarea Patologie de bază, V Kumar, RS Cotran și SL Robbins (editori). Philadelphia, Saunders, 1997.*]

normale. Un mic număr de pacienți cu gastrită de tip B prezintă anticorpi serici anti-gastrină, ceea ce a condus la propunerea unui mecanism autoimun pentru această formă de gastrită. O alternativă mai probabilă este că acești anticorpi pot să reprezinte mai degrabă răspunsuri la procesul inflamator decât factorii participanți.

Gastrita cronică cu *H. pylori* poate conduce la gastrita atrofică multifocală, atrofie gastrică și metaplazie gastrică (figura 284-13).

Mai mult, tratamentul cu anti-secretorii gastrice (de exemplu antagoniștii de receptori H_2 sau inhibitorii pompei protonice) crește rata de dezvoltare a atrofiei gastrice, fiind posibil deci să crească riscul de cancer gastric. În plus, o asemenea terapie la pacienții infectați cu *H. pylori* poate crește activitatea gastritei în corpul gastric; aceasta poate de asemenea să conducă la gastrită atrofică și o predispoziție către cancer gastric.

H. pylori pare să fie un factor de risc independent pentru dezvoltarea cancerului gastric, deși efectul său poate fi indirect. Caracterele epidemiologice ale carcinomului gastric și ale infecției cu *H. pylori* sunt similare, iar condițiile socio-economice cunoscute a influența riscul de cancer gastric sunt de asemenea cauze importante ale infecției cu *H. pylori*. Studii epidemiologice din întreaga lume au arătat o prevalență mai ridicată a infecției cu *H. pylori* la pacienții cu cancer gastric decât la subiecții de control. Seropozitivitatea la *H. pylori* se asociază cu o creștere de 3 până la 6 ori a riscului de cancer gastric (și până la de 9 ori după compensarea datorată lipsei de acuratețe a testării serologice la pacienții în vârstă), deși la pacienții cu cancer localizat la nivelul cardiei o asemenea asociere nu există.

În ceea ce privește ulcerul peptic, nu toți pacienții cu cancer gastric sunt infectați cu *H. pylori*, și nu toate persoanele infectate cu *H. pylori* dezvoltă un cancer gastric. În plus, atrofia gastrică evoluează doar uneori în cancer gastric. Așadar, etiologia cancerului gastric este cel mai probabil multifactorială, infecția cu *H. pylori* fiind unul din factorii ce contribuie la dezvoltarea sa.

Mecanismul prin care infecția cu *H. pylori* poate iniția carcinogeneza gastrică nu este cunoscut. Microorganismul alterează mediul fizic și chimic al mucusului gastric, ceea ce poate face mucoasa gastrică mai puțin rezistentă la carcinogenii din mediu sau dietă. Infecția cu *H. pylori* cauzează de asemenea o scădere a secreției gastrice de acid ascorbic, nivelurile reduse ale acestuia putând permite formarea de compuși N-nitroso carcinogenici. În plus, inflamația cronică produsă de infecția cu *H. pylori* poate stimula hiperproliferarea mucoasei într-o manieră similară celei observate în colita cronică ulcerativă. Rămâne să se determine dacă eradicarea *H. pylori* va reduce în mod substanțial riscul de cancer gastric. În mod obișnuit, nu se recomandă eradicarea *H. pylori* la persoanele asimptomatice pentru reducerea riscului de cancer gastric.

H. pylori se poate de asemenea asocia cu limfomul gastric. În timp ce țesutul limfoid nu apare în stomacul normal, țesutul limfoid gastric se dezvoltă ca rezultat al infecției locale cu *H. pylori*. Majoritatea limfomelor gastrice primare sunt, de fapt, derivate din țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT). Studiile epidemiologice din Europa au arătat că regiunile cu o incidență crescută a limfomului gastric au rate mai înalte de infecție cu *H. pylori* decât regiunile cu o incidență redusă a limfomului gastric. În plus, este mult mai probabil ca pacienții cu limfom gastric să prezinte dovada serologică a infecției cu *H. pylori* decât lotul de control. Nu s-a descoperit nici o asociere între limfomul nongastric, non-Hodgkin și infecția cu *H. pylori*.

Mecanismul prin care infecția cu *H. pylori* conduce la limfomul gastric nu este clar. Caracteristicile limfomului gastric primar cu celule B al MALT sugerează că tumoarea poate răspunde la antigen; adică, foliculii limfoizi pot rezulta din stimularea cronică antigenică a mucoasei gastrice de către *H. pylori*. Dată fiind strânsa asociere cu limfomul MALT, *H. pylori* poate iniția o transformare malignă prin stimularea răspunsului imun.

S-a sugerat de asemenea că eradicarea *H. pylori* din mucoasa gastrică poate duce la eventuala pierdere de MALT, îndepărtând astfel precursorul limfoid din care apare limfomul gastric. Într-adevăr, unele studii au demonstrat că tratamentul cu antibiotice al *H. pylori* la pacienții cu limfom MALT confirmat la biopsia cu celule B tinere, duce la eradicarea infecției și la regresia limfomului. Rămâne să se determine dacă eradicarea profilactică a infecției va reduce substanțial riscul de limfom gastric. În mod normal, nu se recomandă tratamentul împotriva

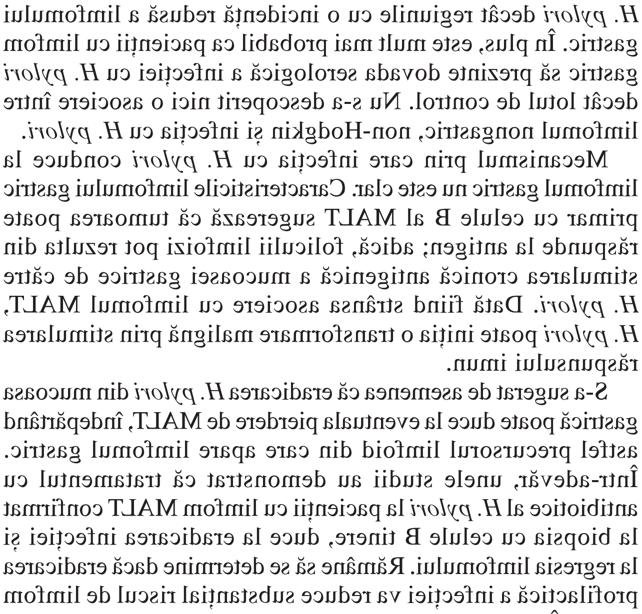


FIGURA 284-13 Consecințe posibile de lungă durată ale infecției cu *H. pylori*.

H. pylori la persoanele asimptomatice cu scopul de a reduce riscul limfomului gastric.

DIAGNOSTIC Biopsia constituie cel mai sigur mijloc de diagnostic și clasificare a gastritei ca și pentru detectarea *H. pylori*. Oricum interpretarea unui singur fragment biopsic trebuie făcută cu prudență, întrucât distribuția focală și neregulată a gastritei poate conduce la erori substanțiale de prelevare. De aceea, se recomandă efectuarea mai multor biopsii din ariile suspecte, atunci când este posibil și sigur.

℞ TRATAMENT

Pentru gastrita de tip A sau de tip B, cu sau fără atrofia mucoasei, nu este necesar un tratament specific. Oricum anemia pernicioasă, expresie a gastritei de tip A necesită tratament regulat parenteral cu vitamină B_{12} pe timp nedefinit. În absența unui ulcer peptic sau limfom MALT documentate, eradicarea lui *H. pylori* la pacienții cu gastrită B nu este în general recomandată.

ALTE TIPURI DE GASTRITĂ *Gastrita limfocitară* e caracterizată histologic de infiltrarea limfocitică intensă a epiteliului gastric superficial și de prezența de cavități superficiale cu limfocitoza celulelor T mature mici și plasmocitoză a laminei propria. Cauza nu este cunoscută, dar unele cazuri apar la pacienții cu sprue celiac, și sunt suspectate mecanisme patogenice comune. Pacienții sunt de obicei asimptomatici, dar endoscopia indică pliuri gastrice îngroșate, adesea cu mici noduli cu depresiuni centrale, aspect numit adesea „gastrită varioliformă". Gastrita limfocitară a fost tratată cu corticosteroizi sau cromoglicat de sodiu, cu rezultate variate. Există controverse privind rolul *H. pylori* în generarea gastritei limfocitare.

Gastrita eozinofilică este caracterizată prin infiltrarea extensivă cu eozinofile a peretelui gastric, asociind de regulă eozinofilie sistemică. Poate să apară ca o interesare izolată a stomacului sau ca o componentă a gastroenteritei eozinofilice. Biopsiile evidențiază infiltratul masiv cu eozinofile, care poate afecta toate straturile peretelui gastric sau poate fi limitat la mucoasă, submucoasă sau la straturile musculare ale peretelui gastric. Antrul este afectat mult mai frecvent decât corpul și fundul gastric. Pot fi prezente pliuri proeminente ale mucoasei gastrice, cu edem și îngroșare a mucoasei, determinând numai rareori obstrucția căii de evacuare gastrică. Durerea epigastrică, care poate fi acompaniată de greață și vărsături, constituie simptomul cel mai frecvent. Acești pacienți răspund, de regulă, favorabil la tratamentul cu glucocorticoizi.

Un număr de boli generalizate pot afecta stomacul, determinând o *gastrită granulomatoasă*. Boala Crohn, poate produce ulcerații gastrice, infiltrate granulomatoase și/sau cicatrice cu formare de stenoze; de obicei este prezentă boala Crohn asociată a intestinului subțire. Cauzele infecțioase de boală granulomatoasă gastrică cuprind histoplasmoza, candidoza, sifilisul și tuberculoza. Pentru stabilirea diagnosticului și excluderea malignității sunt necesare, de regulă, biopsii multiple cu examen citologic. Dacă diagnosticul nu a fost stabilit la biopsia endoscopică, poate fi necesară intervenția chirurgicală. Rareori, sarcoidoza, gastrita granulomatoasă idiopatică și granuloamele eozinofilice afectează stomacul.

BOALA MÉNÉTRIER

Boala Ménétrier este o afecțiune caracterizată prin pliuri mari și sinuoase ale mucoasei gastrice care pot fi localizate sau difuze. Pliurile mucoasei sunt mai evidente la nivelul corpului și fundului gastric. Îngroșarea mucoasei gastrice se datorează hiperplaziei foveolare masive, hiperplaziei celulelor mucoase de suprafață și celulelor glandulare, care înlocuiesc majoritatea celulelor principale și parietale. Foveolele glandelor gastrice se alungesc și pot deveni extrem de sinuoase. Lamina propria poate conține un ușor infiltrat cronic inflamator; boala Ménétrier nu este o formă de gastrită.

Simptomul cel mai frecvent este durerea epigastrică. Anorexia, greața, vărsăturile și scăderea ponderală sunt mai puțin obișnuite. Poate apare sângerarea ocultă GI, dar sângerarea masivă este neobișnuită și, atunci când apare, este determinată de eroziuni superficiale ale mucoasei. Rareori, se poate dezvolta ulcer gastric sau carcinom gastric. Acești pacienți dezvoltă deseori o gastropatie cu pierdere de proteine, hipoalbuminemie și edeme secundare. Secreția acidă gastrică este de obicei redusă sau absentă. Examenul baritat al tractului gastrointestinal superior evidențiază pliurile gastrice mari, care sunt confirmate rapid prin examen endoscopic. Diagnosticul este stabilit cel mai bine prin biopsie profundă a mucoasei (cu examen citologic). Datorită profunzimii acestor leziuni și pliurilor extrem de înalte, poate fi necesară o biopsie chirurgicală a întregului perete gastric, pentru excluderea unui limfom sau a unui carcinom infiltrativ.

S-a demonstrat că administrarea de agenți anticolinergici și de antagoniști ai receptorilor H_2 reduce pierderea de proteine la pacienții cu boală Ménétrier. Atunci când este necesară înlocuirea pierderilor proteice, tratamentul va cuprinde un regim alimentar hiperproteic. Dacă sunt prezente, ulcerele trebuie tratate întocmai ca ulcerul gastric tipic. Boala severă, cu pierdere de proteine persistentă și substanțială, poate necesita gastrectomie totală.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMUL)

Sindromul Zollinger-Ellison (SZE) constă în boală ulceroasă a tractului gastrointestinal superior, secreție acidă gastrică mult crescută și tumori ale celulelor pancreatice insulare non-beta. Aceste tumori sunt denumite gastrinoame deoarece conțin gastrină, care circulă în mari cantități, producând caracteristicile SZE.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ În studiile inițiale gastrinoamele raportate erau situate cel mai frecvent în pancreas și sunt localizate cel mai frecvent la nivelul capului pancreatic. Gastrinoamele pancreatice pot avea dimensiuni variabile cuprinse între 1 mm și peste 20 cm în diametru. O jumătate până la două treimi dintre pacienți au gastrinoame multiple. Studii recente sugerează că, cercetate cu atenție, gastrinoamele sunt descoperite la fel de frecvent (sau poate chiar mai frecvent) în peretele duodenal, ca și în pancreas. Gastrinoamele duodenale, dintre care aproximativ 50% sunt solitare, sunt localizate, de obicei, în submucoasa primului sau a celui de-al doilea segment duodenal și au aceeași probabilitate de a fi maligne ca și gastrinoamele pancreatice. Rareori, gastrinoamele pot fi localizate în stomac și la nivelul ganglionilor limfatici din regiunea pancreatică, al duodenului proximal și al splinei, în absența evidențierii unor tumori primare. Aproximativ 90% din gastrinoame sunt localizate în cadrul unui triunghi anatomic (triunghiul gastrinomic), care este delimitat superior de joncțiunea ductului cistic cu canalul biliar comun, inferior de joncțiunea segmentului al doilea al duodenului cu cel de-al treilea și medial de joncțiunea corpului cu capul pancreatic. În cazuri neobișnuite, sindromul Zollinger-Ellison poate rezulta din gastrinoame cu originea la nivelul unor organe neînrudite, cum ar fi paratiroidele sau ovarele.

Aproximativ două treimi din gastrinoame sunt maligne din punct de vedere histologic sau biologic. Gastrinoamele maligne cresc, de regulă, încet; totuși, o proporție mică poate fi rapid invazivă și poate metastaza precoce și la distanță. Metastazele se localizează cel mai frecvent la nivelul ganglionilor limfatici locali și la nivelul ficatului; diseminarea se mai poate face, de asemenea, către foițele peritoneale, splină, oase, piele sau mediastin. La microscopia optică, gastrinoamele prezintă similarități cu tumorile carcinoide și pot fi confundate

cu aceste tumori, în special atunci când provin din mucoasa intestinului subţire sau a stomacului.

Hiperplazia celulelor insulare pancreatice apare la aproximativ 10% dintre pacienţii cu sindrom Zollinger-Ellison. Hiperplazia insulelor, asociată unui gastrinom detectat sau nedetectat, pare să fie mai mult o consecinţă, decât o cauză, a unei eliberări excesive de gastrină, deoarece gastrina nu este prezentă în ţesutul hiperplazic.

Într-un procent estimat la 20-60% din sindroamele Zollinger-Ellison, gastrinomul este un component al sindromului de neoplazie endocrină multiplă tipul I (NEM 1), o afecţiune autozomal dominantă cu un grad de penetranţă mare şi o mare variabilitate în exprimare (vezi capitolul 340). Locusul NEM 1 se află pe cromozomul 11 (11q11-q13). Pacienţii cu NEM 1 pot prezenta hiperplazie, adenoame sau carcinoame, care afectează, în ordinea frecvenţei, glandele paratiroide, insulele pancreatice şi hipofiza. Hiperparatiroidismul a fost raportat în aproape 90% din cazurile de sindrom NEM 1, iar gastrinoamele au fost raportate în aproximativ o jumătate dintre acestea (vezi capitolul 340). Totuşi, o investigaţie atentă poate constata probabil afectarea tuturor celor trei organe la toţi pacienţii cu NEM 1, cu toate că se dezvoltă frecvent fără o expresie clinică evidentă. Pacienţii cu NEM 1 prezintă frecvent gastrinoame multiple, fiind de regulă mai mici decât gastrinoamele sporadice. Gastrinoamele din cadrul NEM 1 sunt localizate mai frecvent în peretele duodenal, decât în pancreas. De fapt, pacienţii cu NEM 1, inclusiv cei cu gastrinoame gastrice, prezintă frecvent tumori multiple ale celulelor insulare pancreatice, dar majoritatea acestora nu sunt gastrinoame.

În majoritatea gastrinoamelor, aproximativ 80-95% din gastrină este prezentă sub forma de gastrină heptadecapeptidică (G-17), iar cea mai mare parte a restului de gastrină este constituită din G-34. Spre deosebire de acesta, aproximativ două treimi din gastrina circulantă la pacienţii cu gastrinom este sub formă de G-34; cea mai mare parte a restului de gastrină este G-17. Atunci când sunt examinate cu atenţie, se descoperă că majoritatea tumorilor de celule insulare pancreatice conţin hormoni multiplii, care sunt de obicei muţi din punct de vedere clinic. Aceştia cuprind, printre alţii, ACTH-ul, glucagonul, hormonul melanocitostimulator, hormonii paratiroideni, factorul de eliberare a hormonului de creştere (GRF), insulina, polipeptidul pancreatic şi peptidul vasoactiv intestinal. Dintre aceştia, cel mai comun este ACTH; apare în aproximativ o treime din gastrinoame. Sindromul Cushing, cu niveluri serice crescute ale ACTH, a fost raportat în 8% dintre pacienţii cu sindrom Zollinger-Ellison. Gastrinoamele care produc ACTH au frecvent o agresivitate malignă. ACTH poate fi însă eliberat de tumori pituitare la pacienţii cu NEM 1, în care simptomatologia sindromului Cushing este în general uşoară, iar gastrinoamele nu sunt de regulă metastatice. Aproximativ o treime din pacienţii cu gastrinoame au concentraţii serice crescute ale polipeptidului pancreatic.

La pacienţii cu SZE, masa celulelor parietale este crescută substanţial (de 3-6 ori faţă de normal), secundar efectelor trofice ale gastrinei circulante. La unii pacienţi cu sindrom Zollinger-Ellison, în mucoasa gastrică s-au putut identifica tumori carcinoide mici, multicentrice neinvazive. Aceste tumori şi ariile asociate de hiperplazie a celulelor enterocromafine se consideră că sunt rezultatul hipergastrinemiei substanţiale şi persistente şi sunt mai probabile la pacienţii cu NEM 1 decât la cei cu gastrinoame sporadice. Carcinoizii şi hiperplazia ECL au fost identificate şi în mucoasa gastrică a pacienţilor cu anemie pernicioasă şi aclorhidrie, care prezintă niveluri serice crescute ale gastrinei, cu valori asemănătoare celor din gastrinoame.

MANIFESTĂRI CLINICE Deşi incidenţa reală a sindromului Zollinger-Ellison nu este cunoscută, se estimează că este responsabil de 0,1-1% din ulcerele peptice. Sindromul Zollinger-Ellison poate apărea la orice vârstă, dar manifestările de debut apar cel mai frecvent între 30 şi 60 de ani. Majoritatea pacienţilor cu gastrinoame, dacă nu chiar toţi, dezvoltă la un moment dat în cursul bolii ulcere ale tractului gastrointestinal. De obicei este prezentă hipersecreţia acidă gastrică severă. În special la începutul evoluţiei bolii, simptomele sunt de obicei asemănătoare cu cele ale pacienţilor cu ulcer peptic tipic. Totuşi, simptomele ulceroase pot fi fulminante, progresive şi persistente şi în general răspund slab la programele terapeutice medicale şi chirurgicale obişnuite pentru ulcer peptic. Localizarea ulcerelor pacienţilor cu SZE este asemănătoare, dar nu identică cu cea a ulcerelor peptice tipice. La aproximativ 75% din pacienţii cu SZE, ulcerele sunt localizate în prima porţiune a duodenului sau în stomac; acestea sunt de obicei unice, dar pot fi şi multiple. Atunci când apar ulcere multiple, acestea sunt localizate frecvent nu numai în prima porţiune a duodenului, dar şi în restul duodenului şi, de asemenea, în jejun.

Diareea apare la aproximativ 40% din pacienţi, fiind determinată de evacuarea unor mari cantităţi de acid clorhidric în duodenul proximal; poate fi redusă sau eliminată prin aspiraţia sucului gastric. S-a arătat că acidul în exces reduce pH-ul jejunului proximal şi al celui distal la valori până la 1 şi respectiv 3,6. La nivelul mucoasei intestinului subţire se pot produce modificări inflamatorii secundare cantităţilor crescute de acid clorhidric şi de pepsină. Steatoreea, care este mai puţin comună decât diareea, rezultă prin inactivarea lipazei pancreatice de către concentraţiile mari de acid la nivelul intestinului subţire proximal şi prin reducerea acizilor biliari intraluminali. Reducerea concentraţiei intraluminale a acizilor biliari este determinată de precipitarea acizilor biliari principali la un pH scăzut. Acest fapt conduce la o formare defectuoasă a miceliilor care, la rândul lor, determină scăderea absorbţiei digestive a acizilor graşi şi a monogliceridelor (vezi capitolul 285). La unii pacienţi cu SZE, a fost evidenţiată malabsorbţia de vitamină B_{12}, netratabilă prin administrarea de factor intrinsec. Cu toate că secreţia gastrică de factor intrinsec apare ca fiind normală, pH-ul redus din lumenul intestinal împiedică activarea enzimelor pancreatice necesare ruperii proteinelor R de vitamina B_{12} astfel încât vitamina să se poată lega de factorul intrinsec şi să intre în absorbţia intestinală (vezi capitolul 108).

DIAGNOSTIC Prezenţa unui gastrinom trebuie suspectată la pacienţii cu o anamneză clinică compatibilă, în special la cei cu hipersecreţie acidă marcată (tabelul 284-7). Peste 90% din pacienţii cu SZE au o rată a secreţiei acide bazale (SAB) care depăşeşte 4 μmol/s (15 mEq/oră). În cazuri rare, secreţia bazală acidă poate depăşi chiar 40 μmol/s (150 mEq/oră). Totuşi, există mari suprapuneri între valorile ratei secreţiei acide gastrice printre pacienţii cu SZE, ulcer duodenal şi indivizii normali. Pacienţii cu SZE au frecvent rate ale SAB care depăşesc 60% din cele induse prin stimulare maximă (SAM). La majoritatea subiecţilor normali şi la pacienţii cu ulcer duodenal, ratele secreţiei acide bazale sunt mai mici de 60% din secreţia maximă. Totuşi, datorită

Tabelul 284-7

Indicaţii pentru măsurarea nivelurilor gastrinei serice la pacienţii cu ulcer peptic

Ulcere multiple sau ulcere cu localizare neobişnuită
Ulcere rezistente la terapie sau cu recurenţă frecvente
Ulcere necesitând intervenţie chirurgicală
Anamneză familială amănunţită a ulcerului peptic
Recurenţa postoperatorie a ulcerului
Esofagită severă
Hiperclorhidrie bazală
Diaree sau steatoree neexplicate
Hipercalcemie
Anamneză familială de tumori de insule pancreatice, de hipofiză sau de paratiroidă
Pliuri gastrice sau duodenale proeminente

excepțiilor frecvente, utilizarea ratelor SAB/SAM nu are nici o valoare în identificarea pacienților cu gastrinom.

Diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison poate fi sugerat de anumite aspecte radiologice. Pot fi evidențiate pliuri gastrice mari, în special la nivelul stomacului, dar și al duodenului și, în unele cazuri, la nivelul jejunului. Lumenul gastric și al intestinului subțire conține adesea cantități mari de lichide. La acești pacienți, aspectele radiologice și endoscopice ale majorității ulcerelor, cu excepția celor localizate distal, sunt similare cu cele ale ulcerului peptic comun. *H. pylori* e de obicei absent.

La un pacient cu o simptomatologie clinică sugestivă de sindrom Zollinger-Ellison, diagnosticul de gastrinom se bazează pe demonstrarea nivelurilor serice crescute de gastrină prin teste radioimunologice. Nivelurile gastrinei serice pe nemâncate, la subiecții normali și la pacienții cu ulcer duodenal tipic, au o valoare medie de 20-50 ng/l și nu depășesc de regulă 150 ng/l. Pacienții cu SZE prezintă aproape întotdeauna niveluri ale gastrinei serice pe nemâncate de peste 200 ng/L, fiind raportate și valori de 450.000 ng/L. Totuși, aproximativ jumătate din acești pacienți au un nivel al gastrinei serice pe nemâncate sub 1000 ng/L (care reprezintă media aproximativă a valorii gastrinemiei la pacienții cu gastrinom). Rareori, nivelele gastrinei serice măsurate prin metode standard sunt normale la pacienții cu SZE.

Pentru evaluarea pacientului cu suspiciune de SZE au fost utilizate câteva teste de provocare, în special pentru cei care nu prezintă o hipergastrinemie pronunțată (adică o gastrinemie > 1.000 ng/L). Aceste teste utilizează determinarea gastrinemiei ca răspuns la injectarea intravenoasă de secretină, perfuzia de calciu sau ingestia unui prânz de probă.

În testul *administrării secretinei*, secretina (secretină Kabi, 2 unități pe kg) este administrată intravenos timp de 30-60 secunde. Gastrina este măsurată din eșantioane de ser obținute imediat înaintea injectării secretinei, la 2 și 5 minute după aceea și la intervale de 5 minute pe o perioadă de 30 de minute. La subiecții normali și la pacienții cu ulcer duodenal comun, secretina fie nu produce modificări, fie produce doar o mică scădere sau o mică creștere a nivelului gastrinei serice. Totuși, la pacienții cu gastrinom administrarea intravenoasă a secretinei determină o creștere substanțială a nivelului gastrinei serice. Nivelul gastrinei serice crește prompt cu cel puțin 200 ng/L, de obicei după 5 minute (și aproape întotdeauna după 10 minute), revenind apoi gradat la nivelul dinaintea administrării, în decurs de 30 de minute.

În testul *perfuziei cu calciu*, eșantioanele de ser pentru determinarea gastrinemiei se recoltează înainte și la intervale de 30 de minute pe o durată de 4 ore, după inițierea unei perfuzii intravenoase de 3 ore cu o rată constantă cu gluconat de calciu (5 mg/kg/oră). La pacienții cu SZE, concentrațiile serice ale gastrinei cresc de regulă față de nivelul bazal de gastrină cu peste 400 ng/L.

Cel de-al treilea test de provocare implică *ingestia unui prânz de probă*: gastrina este măsurată din eșantioane de ser recoltate înaintea mesei și la intervale de 15 minute pe o perioadă de 90 minute. Acest test a fost utilizat pentru a face diferențierea între pacienții cu SZE și cei cu hipergastrinemie și hipersecreție acidă secundare hipertrofiei sau hiperplaziei celulelor antrale G (secretoare de gastrină) (vezi mai jos).

Testul administrării intravenoase de secretină este cel mai valoros test de provocare în identificarea pacienților cu SZE. Răspunsurile pozitive, din punct de vedere al nivelului seric al gastrinei, sunt prezente la peste 95% din pacienții cu SZE. Utilizând criteriile sugerate, creșteri substanțiale ale nivelurilor gastrinemiei consecutive injectării de secretină au fost rareori evidențiate la pacienții fără gastrinom. Reducerea secreției acide gastrice (aclorhidria sau hipoclorhidria marcată) constituie de departe cele mai frecvente cauze de hipergastrinemie. Din acest motiv, secreția acidă gastrică trebuie măsurată înainte de utilizarea testului cu secretină (tabelul 284-8). Eliberarea exagerată a gastrinei, ca răspuns la perfuzia cu calciu, este identificată la peste 80% din pacienții cu SZE; totuși, acest răspuns exagerat apare și la unii pacienți cu hipergastrinemie, fără gastrinom (de exemplu la cei cu aclorhidrie). Eliberarea exagerată de gastrină la perfuzia de calciu este rareori observată la pacienții cu SZE în absența unei secreții anormal de mari a gastrinei la testul de provocare cu secretină. Deoarece testul perfuziei calcice nu ameliorează semnificativ sensibilitatea și specificitatea testului de provocare cu secretină și deoarece perfuzia cu calciu este potențial mai riscantă, aceasta nu este de regulă necesară sau recomandată.

Tabelul 284-8

Cauze de hipergastrinemie
Hipoclorhidrie sau aclorhidrie cu sau fără anemie pernicioasă
Antrum gastric restant
Hiperplazie de celule G antrale
Insuficiență renală
Rezecție masivă a intestinului subțire
Obstrucția căii de evacuare a stomacului
Feocromocitom

La o foarte mică proporție din pacienții cu ulcer duodenal (mult sub 1%), hipersecreția acidă gastrică poate fi acompaniată de niveluri serice crescute ale gastrinei, secundare hiperactivității și/sau hiperplaziei celulelor antrale gastrice (celulele G). E posibil ca acest răspuns să fie un efect, cel puțin în parte, al infecției cu *H. pylori*. Acești pacienți pot fi diferențiați de cei cu SZE prin testul de provocare cu secretină și prin cel de stimulare cu un prânz de probă. La pacienții care prezintă această anomalie a celulelor gastrice antrale, testul intravenos cu secretină nu produce o creștere mare a nivelului gastrinei, caracteristică gastrinomului. Pe de altă parte, concentrațiile gastrinei serice pot crește cu peste 200% în urma administrării prânzului de probă, la pacienții cu hipertrofie sau hiperplazie a celulelor de gastrină, sugerând că acest fapt poate fi de folos în diferențierea acestora de cei cu gastrinom. Totuși, mult mai recent, alți autori au evidențiat eliberări similare crescute de gastrină în ser la pacienții cu gastrinom, sugerând că testul de stimulare cu prânzul de probă ar avea o valoare limitată în diferențierea pacienților cu hiperplazia celulelor antrale gastrinice de cei cu SZE.

Gastrinoamele sunt dificil de localizat. La aproape jumătate dintre pacienții cu simptomatologie și semne de laborator de SZE prezente, tumorile nu pot fi identificate la intervenția chirurgicală. Arteriografia selectivă identifică gastrinoamele la aproximativ o jumătate din pacienții cu semne clinice și biochimice de sindrom Zollinger-Ellison. Tomografia computerizată (TC) identifică gastrinoamele în 30% din cazurile de sindrom Zollinger-Ellison, iar examenul ecografic în 20% din cazuri. Recoltarea gastrinei din sângele venos hepatic după injecția intraarterială cu secretină, în timpul arteriografiei, pare să fie utilă în localizarea gastrinoamelor duodenale. Rezonanța magnetică nucleară nu este superioară tomografiei computerizate în localizarea tumorilor primare, dar este cea mai sensibilă metodă pentru detectarea metastazelor hepatice. Pancreatografia endoscopică retrogradă nu s-a dovedit a fi utilă în diagnosticul sau excluderea gastrinoamelor pancreatice. Un mic număr de gastrinoame ale peretelui duodenal au fost identificate și confirmate histologic prin duodenoscopie și, mai recent, prin ecografie endoscopică, ceea ce promite foarte mult. Deoarece gastrinoamele exprimă pe suprafața celulară receptori pentru somatostatină, scintigrafia după injecția intravenoasă de octreotid marcat radioactiv s-a dovedit utilă în localizarea tumorilor primare mici și a metastazelor.

TRATAMENT

În general, pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison sunt rezistenți la tratamentul medical și la procedeele chirurgicale eficiente în terapia ulcerului peptic comun. De fapt, rezecția gastrică incompletă (cu sau fără vagotomie) sau piloroplastia cu vagotomie sunt frecvent urmate de recurența promptă și deseori fulminantă a ulcerului. În trecut, mulți pacienți cu gastrinom au fost supuși în repetate rânduri unor intervenții chirurgicale, mai ales în situațiile în care diagnosticul nu a fost stabilit de la început. Mortalitatea cea mai redusă a fost raportată la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison la care gastrectomia a reprezentat intervenția chirurgicală primară. Această constatare a condus la concluzia că, atunci când intervenția chirurgicală a fost necesară la pacienții cu gastrinom, gastrectomia totală a reprezentat metoda chirurgicală de elecție.

Apariția unor medicamente eficiente de reducere a secreției acide gastrice și a unor tehnici diagnostice mult mai precise în stabilirea sediului gastrinomului a crescut substanțial opțiunile terapeutice. Cheia abordării acestor pacienți constă în individualizarea tratamentului, deoarece pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison sunt extrem de heterogeni în ceea ce privește manifestările clinice și extinderea bolii. Ca și în cazul multor alte tumori predominant maligne, tratamentul ideal este extirparea gastrinomului.

Antagoniștii receptorilor H_2 sunt eficienți în reducerea secreției acide gastrice, în ameliorarea simptomatologiei și inducerea vindecării ulcerului la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison. Ameliorarea simptomelor clinice, reducerea secreției acide gastrice și vindecarea ulcerului au fost observate în 80-85% din cazuri. Pot fi necesare doze zilnice de patru până la opt ori mai mari față de cele utilizate în tratamentul ulcerului duodenal comun. Tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2 trebuie continuat pe timp nedefinit, deoarece chiar și întreruperile temporare ale tratamentului sunt urmate de regulă de recurența ulcerului. Sub tratament cu antagoniști ai receptorilor H_2, se constată absența vindecării sau a prevenirii recurenței la 25% din pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison. Doza de antagoniști ai receptorilor H_2 necesară menținerii unei secreții acide gastrice satisfăcător de reduse poate fi determinată prin măsurarea secreției acide bazale pe parcursul orei dinaintea următoarei administrări anticipate de medicament; scopul constă în reducerea secreției acide bazale sub 2,8 μmol/s (10 mEq/oră), la acel moment.

Omeprazolul și lansoprazolul, inhibitorii ATP-azei parietale de H^+/K^+, constituie medicamentele cele mai eficiente și agenții de elecție pentru reducerea secreției acide gastrice și vindecarea ulcerului la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, inclusiv a celor rezistenți la tratamentul cu inhibitori ai receptorilor H_2. Doza zilnică inițială obișnuită recomandată de omeprazol și lansoprazol este de 60 mg, administrată într-o singură priză dimineața, înainte de micul dejun. Doza trebuie ajustată pentru a menține secreția acidă gastrică bazată sub 2,8 μmol/s (10 mEq/oră) [sau sub 1,4 μmol/s (5 mEq/oră) la pacienții care au suferit intervenție chirurgicală pentru ulcer] în ora care precede administrarea următoare. Pacienții cu esofagită pot să necesite doze suficiente pentru a reduce hipersecreția gastrică la mai puțin de 0,25 μmol/s (1 mEq/oră) pentru ameliorarea simptomelor. Administrarea de 2 ori pe zi este necesară cam la o treime din pacienți. Poate fi posibil să se reducă doza de medicament odată ameliorate simptomele.

Unii pacienți cu sindrom Zollinger-Ellison, la care gastrinomul nu a putut fi identificat sau înlăturat pe cale chirurgicală, au fost tratați prin vagotomia celulelor parietale, care în unele situații a permis reducerea sau chiar eliminarea antagoniștilor de H_2.

Pentru selecționarea terapiei celei mai adecvate, trebuie luate în considerare comportamentul biologic al tumorii și manifestările clinice, la fiecare pacient în parte. Studiile mai vechi au indicat faptul că morbiditatea și mortalitatea pacienților cu sindrom Zollinger-Ellison sunt determinate, în principal, de complicațiile bolii ulceroase severe. Totuși, printr-un diagnostic precoce, un tratament antiulceros mai eficient și o supraveghere ulterioară prelungită, sunt recunoscute din ce în ce mai multe consecințe ale proprietăților gastrinoamelor maligne. Aproximativ 50% din pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, la care gastrinomul nu a putut fi extirpat, vor deceda datorită invaziei maligne a tumorii. Rezecția chirurgicală completă a tumorii, atunci când este posibilă, constituie tratamentul optim. Chirurgia exploratorie trebuie să includă transiluminarea endoscopică a duodenului și duodenotomia laterală cu examinarea duodenului. Rămâne să fie stabilit avantajul posibil al ecografiei intraoperatorii. Rezecția chirurgicală curativă completă a gastrinomului a fost obținută la aproximativ 30% din pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison.

Tratamentul cu omeprazol și lansoprazol este indicat în perioada de stabilire a diagnosticului, a determinării mărimii și localizării tumorii și, de asemenea, ca tratament preoperator. În prezent, tratamentul de lungă durată cu omeprazol sau lansoprazol este indicat pentru pacienții care sunt candidați nepotriviți pentru chirurgie, la cei care refuză intervenția chirurgicală sau la cei la care îndepărtarea chirurgicală a tumorii nu este posibilă.

Pacienții cu gastrinoame invazive, agresive, au fost tratați cu combinații de streptozocină, 5-fluorouracil și doxorubicină, în încercarea de reducere a dimensiunilor tumorii și a simptomelor asociate. Succesul chimioterapiei este limitat, cu un răspuns inițial de peste 65% și fără răspunsuri complete. Eficacitatea interferonului și octreotidului pare de asemenea limitată. Atunci când este prezent un gastrinom metastatic sau nerezecabil, controlul bolii ulceroase poate fi obținut în cele mai multe situații prin tratamentul cu omeprazol sau lanzoprazol sau, mai rar, atunci când este necesar, prin rezecția gastrică totală. Nu există dovezi convingătoare că progresia tumorală ar fi influențată de gastrectomie.

BIBLIOGRAFIE

ULCERUL PEPTIC ȘI HELICOBACTER PYLORI

El-Omar EM et al: *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 109:681, 1995

Fendrick AM et al: Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann Intern Med 123:260, 1995

Graham DY et al: Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. Ann Intern Med 116:705, 1992

Hentschel E et al: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 328:308, 1993

McGowan CC et al: *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biological and therapeutic implications. Gastroenterology 110:926, 1996

Modlin IM, Tang LH: The gastric enterochromaffin-like cell: An enigmatic cellular link. Gastroenterology 111:926, 1996

Soll AH: Medical treatment of peptic ulcer disease: Practice guidelines. JAMA 275:622, 1996

Talley TJ: A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. Gastroenterology 106:1174, 1994

Taylor JL et al: Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 157:87, 1997

Walsh JH, Peterson WL: The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. N Engl J Med 338:984, 1995

Wolfe MM, Soll AH: The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med 319:1707, 1988

ULCERELE ȘI EROZIUNILE DE STRES

Ben-Menachem T et al: Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: A randomized, controlled single-blind study. Ann Intern Med 121:568, 1994

Peura DA, Johnson LF: Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal lesions in patients in an intensive care unit. Ann Intern Med 103:173, 1985

Prod'hom G et al: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: A randomized controlled trial. Ann Intern Med 10:653, 1994

LEZAREA MUCOASEI INDUSĂ DE ASPIRINĂ ȘI AINS

Cryer B, Feldman M: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous GI prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. Arch Intern Med 152:1145, 1992

Hollander G: GI complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies. Am J Med 96:274, 1994

Silverstein FE et al: Misoprostol reduces serious GI complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 123:241, 1995

AFECȚIUNI ALE MUCOASEI GASTRICE

Appleman HD: Gastritis: Terminology, etiology, and clinical correlations: Another biased view. Hum Pathol 25:1006, 1994

Kuipers EJ et al: Review article: The development of atrophic gastritis–*Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy. Aliment Pharmacol Ther 9:331, 1995

Parsonnet J et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127, 1991

Parsonnet J et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994

Wolfsen HC et al: Menetrier's disease: A form of hypertrophic gastropathy or gastritis? Gastroenterology 104:1310, 1993

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

Gibril F et al: Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. Ann Intern Med 125:26, 1996

Jensen RT et al: Zollinger-Ellison syndrome: Advances in the treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. JAMA 271:1429, 1994

Maton PN: Review article: The management of Zollinger-Ellison syndrome. Aliment Pharmacol Ther 7:467, 1993

Metz DC et al: Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: A prospective nine-year study of efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 7:597, 1993

Pipeleers-Marichal M et al: Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 322:723, 1990

Pisegna JR et al: Effects of curative gastrinoma resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 102:767, 1992

Termanini B et al: Value of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study in gastrinomaof its effects in clinical management. Gastroenterology 112:335, 1997

285

Norton J. Greenberger, Kurt J. Isselbacher

TULBURĂRI DE ABSORBȚIE

MECANISMELE ABSORBȚIEI

Afecțiunile intestinului subțire sunt frecvent acompaniate de alterarea funcțiilor intestinale, iar clinic, tulburarea acestor funcții se exprimă printr-un sindrom de malabsorbție. Pentru a înțelege mai bine tulburările ce apar în multe afecțiuni datorate alterării funcției intestinale, vom recapitula la început procesul normal de absorbție.

Distincția dintre digestie și absorbție este importantă, deoarece pierderea crescută a principiilor nutritive prin scaun poate reflecta oricare dintre aceste procese. Digestia implică degradarea sau hidroliza principiilor nutritive în molecule mai mici, pregătind astfel substanțele ingerate pentru absorbție, adică transportul prin celula intestinală. Trebuie reamintit faptul că cea mai mare parte a procesului de digestie este inițiat în stomac de către acidul clorhidric și pepsină și este continuat la nivelul intestinului subțire proximal, în special prin acțiunea enzimelor pancreatice precum lipaza, amilaza și tripsina. Ca rezultat al acestor procese de digestie, glucidele sunt lizate în monozaharide și dizaharide, proteinele în peptide și aminoacizi și grăsimile în monogliceride și acizi grași. Aceasta este forma prin care, la adult, principiile nutritive traversează suprafața epitelială a celulelor intestinale.

FACTORI ANATOMICI ȘI FIZIOLOGICI Intestinul are o suprafață enormă. Aceasta poate fi atribuită în mare parte lungimii sale, care depășește 4 m la adulți, ca și pliurilor suprafeței vilozitare. La nivel microscopic, vilozitățile intestinale conferă o suprafață adițională, care este crescută și mai mult prin prezența cililor sau microvililor (aproximativ $2x10^8$ pe cm^2) de pe suprafața externă, „în perie“, a celulelor epiteliale.

Motilitatea intestinală constituie un proces important care permite principiilor alimentare să rămână în contact intim cu celulele intestinale și influențează mișcarea continuă a acestora, în și de-a lungul canalelor de absorbție, cum sunt vasele limfatice. În acest proces sunt implicate două tipuri de motilitate: motilitatea intestinului propriu-zis și motilitatea microvililor individuali. Pătrunderea principiilor nutritive în circulația generală se face prin intermediul capilarelor spre sistemul venos portal sau prin intermediul capilarelor limfatice spre limfaticele intestinale.

TIPURI DE ABSORBȚIE (vezi și capitolul 42) Patru mecanisme sunt considerate importante în transportul substanțelor prin membrana celulelor intestinale și anume: transportul activ, difuziunea pasivă, difuziunea facilitată și endocitoza.

Transportul activ constă în transportul unei substanțe prin celulă împotriva unui gradient electric sau chimic; acest proces necesită consum de energie, este mediat de transportori și poate fi ținta unei inhibiții competitive. *Difuziunea pasivă* constituie procesul invers; nu necesită energie, transportul se face în sensul (și nu împotriva) gradientului chimic sau electric, procesul nu este mediat de transportori și nu prezintă proprietăți de inhibiție competitivă. Astfel, transportul activ poate fi privit ca un transport „în susul muntelui“, în timp ce difuziunea pasivă este echivalentă cu transportul „în josul muntelui“. *Difuziunea facilitată* este similară difuziunii pasive, cu excepția faptului că acest proces este mediat de transportori și răspunde la inhibiția competitivă.

Endocitoza este un proces înrudit cu fagocitoza. Prin acest mecanism, principiile nutritive (dizolvate sau în particule), înainte de pătrunderea în celulă, sunt înconjurate de prelungiri ale membranei celulare. În tractul intestinal, endocitoza survine în perioada neonatală și, într-o manieră limitată, și la adult. Deși este limitată cantitativ, endocitoza pare să fie responsabilă, cel puțin în parte, de absorbția antigenelor.

SEDIILE ABSORBȚIEI În timp ce multe substanțe sunt absorbite de-a lungul întregului intestin, anumite principii nutritive tind să se absoarbă mai mult într-o regiune intestinală decât în alta. Intestinul proximal constituie sediul principal de absorbție a fierului, calciului, vitaminelor hidrosolubile și a grăsimilor (monogliceride și acizi grași). Glucidele sunt absorbite atât în intestinul proximal, cât și în cel mijlociu. În timp ce aminoacizii sunt absorbiți mai mult la nivelul intestinului subțire mijlociu (în jejun), un oarecare grad de absorbție are loc și în regiunile proximale și distale. Intestinul subțire distal constituie locul *principal* de absorbție a sărurilor biliare și a vitaminei B_{12}. Cum se subliniază mai jos, acest fapt dobândește importanță clinică în cazul îndepărtării sau afectării ileonului.

Colonul este important în absorbția apei și electroliților, proces care se desfășoară predominant în cec. Cu toate că rectul nu constituie un loc important pentru absorbția principiilor nutritive ingerate, medicamentele introduse în rect pot fi absorbite la acest nivel. Astfel, medicamentele administrate

pe această cale, cum sunt salicilații sau steroizii, pot avea atât efecte locale, cât și sistemice.

ABSORBȚIA PRINCIPIILOR ALIMENTARE **Absorbția glucidelor** Multe dintre glucidele ingerate sunt sub formă de amidon, un complex polizaharidic constând din multe unități de hexoză. Prin acțiunea amilazei salivare și a celei pancreatice, amidonul este hidrolizat în oligozaharide și apoi în dizaharide (în principal maltoză). În timp ce monozaharidele precum glucoza sunt absorbite rapid, dizaharidele nu sunt absorbite. Dizaharidele sunt descompuse enzimatic în monozaharidele constituente de către dizaharidazele (sau oligozaharidazele) localizate la nivelul microvililor celulelor epiteliale intestinale. Cele două tipuri de dizaharidaze sunt β-galactozidazele (lactaza) și α-glucozidazele (zaharaza, maltaza). Prin acțiunea acestor enzime, lactoza este descompusă în glucoză și galactoză, zaharoza în glucoză și fructoză și maltoza în două molecule de glucoză. Monozaharidele rezultate sunt apoi transportate prin celula intestinală în circulația portală. Majoritatea dizaharidelor sunt hidrolizate cu o asemenea viteză de către enzimele „marginii în perie" a suprafeței intestinale, încât mecanismul de transport este depășit, iar o parte vor difuza înapoi în lumenul intestinal. Lactoza este, totuși, hidrolizată mai lent, hidroliza lactozei constituind astfel etapa limitantă de viteză a absorbției lactozei.

Zaharurile de tipul glucozei și galactozei sunt absorbite printr-un mecanism de transport activ. Glucoza (și galactoza) intră în celulă prin intermediul transportorului Na^+ dependent. Pentru pătrunderea glucozei în celulă este necesară energie, care pare să provină în mare parte de la nivelul pompei de sodiu și de la nivelul ATP-azei de Na^+, K^+ aparținând membranei laterobazale (vezi mai jos).

Absorbția proteinelor și a aminoacizilor Proteinele sunt degradate inițial în stomac de către pepsină. Totuși, hidroliza completă este realizată în mare parte prin acțiunea tripsinei și chimotripsinei pancreatice, ca și de alte endopeptidaze sau exopeptidaze cum sunt carboxipeptidazele. Prin aceste procese enzimatice se formează oligopeptide, dipeptide și aminoacizi. La fel cum în mucoasa intestinală există dizaharidaze pentru digestia dizaharidelor, la fel există și oligopeptidaze care lizează peptidele mici. Dipeptidazele sunt localizate atât în citoplasmă, cât și la nivelul microvililor. Dipeptidele sunt absorbite mai rapid decât aminoacizii și probabil că absorbția lor implică un mecanism separat. Astfel, digestia proteinelor sub formă de aminoacizi se face la trei niveluri: lumenul intestinal, marginea în perie și citoplasma celulelor mucoasei. Cum s-a indicat mai sus, proteinele pot fi absorbite și de intestinul adult. Cu toate că este limitată cantitativ, absorbția proteinelor poate fi importantă din punct de vedere imunologic.

Majoritatea aminoacizilor întâlniți în natură sunt L-aminoacizi și sunt subiectul unor procese diferite de transport. *Aminoacizii neutri* au un mecanism de transport comun; astfel, aminoacizi cum sunt triptofanul și alanina prezintă inhibiție competitivă. Printre *aminoacizii dibazici*, care au un mecanism de transport distinct, se numără arginina, ornitina și lizina. Cistina, aminoacid neutru, utilizează același mecanism. Există sisteme de transport separate pentru *glicină* și *iminoacizii* prolină și hidroxiprolină. De asemenea, există un sistem de transport pentru acizii *dicarboxilici* ca acidul glutamic și acidul aspartic. De aceea în boli genetice, ca de exemplu cistinuria, se va evidenția o absorbție deficitară nu numai a cistinei, ci și a argininei, lizinei și ornitinei. Similar, în boala Hartnup, se observă un defect de transport al aminoacizilor neutri (în special pentru triptofan, fenilalanină, histidină). În aceste boli genetice, aportul și absorbția dipeptidelor sunt normale (vezi capitolul 350).

Absorbția aminoacizilor se realizează rapid în duoden și jejun și mai lent în ileon. Ionii de sodiu sunt necesari pentru pătrunderea acestor aminoacizi în celule, iar pentru concentrarea intracelulară a acestora este necesară energie. Unii dintre aminoacizi prezintă afinitate pentru mai mult de un singur mecanism. De exemplu, glicina poate utiliza atât sistemul de transport pentru aminoacizii neutri, cât și pe cel pentru iminoacizi.

Absorbția lipidelor (figura 285-1) Majoritatea grăsimilor ingerate sunt trigliceride cu lanț lung. Aceste trigliceride conțin atât acizi grași saturați (cum sunt acidul palmitic și stearic), cât și acizi grași nesaturați (cum sunt acidul oleic și linoleic). Mărimea particulei lipidice scade considerabil prin acțiunea de frământare a stomacului. Pătrunderea lipidelor în duoden, alături de prezența acidului, determină eliberarea de secretină și colecistokinină, care la rândul lor determină stimularea evacuării secrețiilor biliare și pancreatice.

Rolul lipazei pancreatice Hidroliza trigliceridelor de către lipaza pancreatică constituie un proces complex care implică lipaza, colipaza și sărurile biliare. Lipaza pancreatică se leagă de interfața ulei-apă a unui substrat trigliceridic emulsionat. Proprietățile tensioactive ale sărurilor biliare permit accesul lipazei pancreatice la lipidele insolubile în apă. Una dintre funcțiile importante ale sărurilor biliare este cea de a curăța interfața ulei-apă a grăsimilor alimentare de proteinele

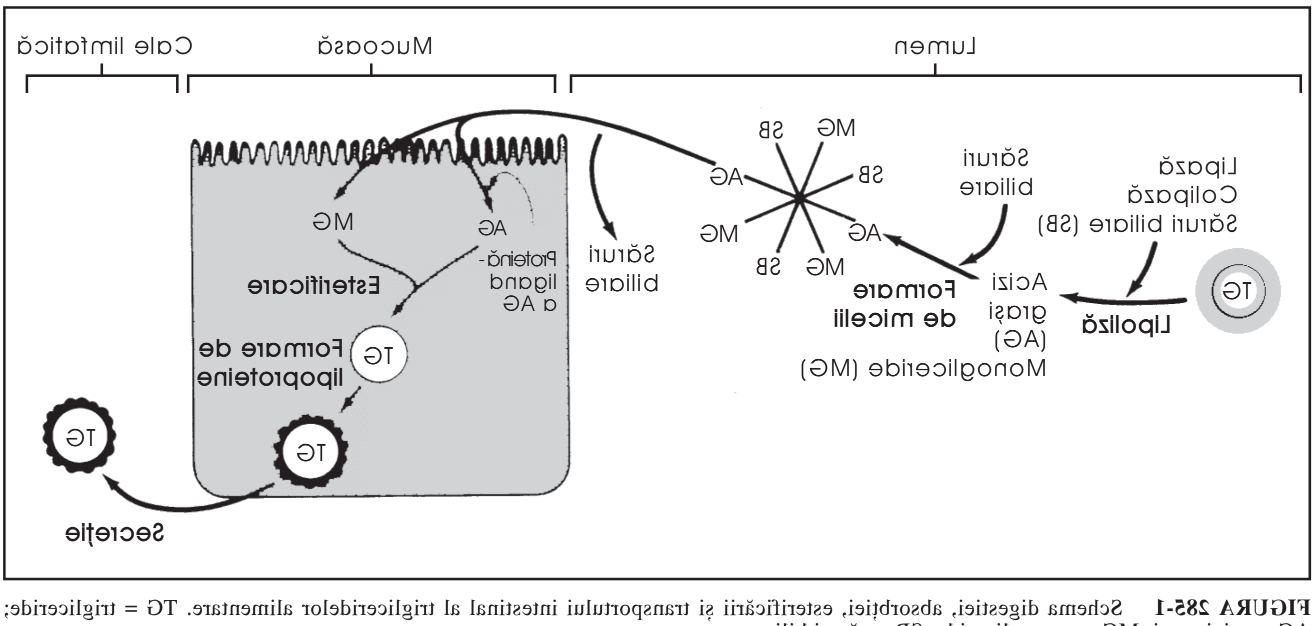


FIGURA 285-1 Schema digestiei, absorbției, esterificării și transportului intestinal al trigliceridelor alimentare. TG = trigliceride; AG = acizi grași; MG = monogliceride; SB = săruri biliare.

de origine endogenă sau exogenă, făcându-le astfel disponibile pentru lipoliza pancreatică. Colipaza, o proteină prezentă în sucul pancreatic, este, de asemenea, esențială pentru acțiunea lipazei; funcția sa constă în „ancorarea" lipazei la suprafața picăturii de trigliceride. Toate cele trei componente, lipaza pancreatică, colipaza și sărurile biliare, formează un *complex ternar* care generează produși de lipoliză ce difuzează departe de acest complex și sunt absorbiți. Prin prezența colipazei, lipaza rămâne la nivelul interfeței amintite și formează 2-monogliceride și acizi grași, care reprezintă produșii terminali principali ai hidrolizei trigliceridelor. Mai puțin de 5% din grăsimile ingerate rămân sub formă de digliceride și trigliceride. În absența colipazei, acizii biliari vor „spăla" lipaza pancreatică de la interfață, iar rata de hidroliză a trigliceridelor va fi încetinită.

Rolul sărurilor biliare (figura 285-2) Sărurile biliare joacă un rol important în digestia și absorbția grăsimilor. Sunt sintetizate la nivelul ficatului (aproximativ 200-600 mg pe zi) din colesterol și sunt excretate prin bilă sub formă conjugată cu glicină sau taurină. La oameni, principalii acizi biliari secretați sunt formele conjugate ale acizilor colic și chenodeoxicolic. Sărurile biliare sunt buni detergenți, deoarece au atât grupări polare (hidrofile) cât și grupări nepolare (hidrofobe). Pe parcursul digestiei, concentrația sărurilor biliare în lumenul intestinal este cuprinsă între 5 și 15 μmoli/ml, iar aceste concentrații de săruri biliare, prin agregare, formează *micelii*. Acizii grași și monogliceridele pătrund în aceste micelii, formând micelii mixte. O emulsie de trigliceride are un aspect tulbure; miceliile mixte ce conțin săruri biliare, acizi grași și monogliceride sunt soluții clare. Formarea *miceliilor mixte* și implicit solubilizarea acizilor grași și a monogliceridelor se realizează mult mai bine cu *săruri biliare conjugate* la pH-ul care există în mod normal în lumenul intestinal (vezi figura 285-2).

Majoritatea sărurilor biliare conjugate sunt absorbite la nivel ileal și, după ce intră în circulația portală, sunt supuse unui circuit enterohepatic. Prin acest proces, aproximativ 90% din sărurile biliare conjugate care ajung la nivelul ileonului sunt reabsorbite. În consecință, doar 200-600 mg de săruri biliare sunt excretate prin fecale în fiecare zi și, ca parte a circuitului enterohepatic, 3-4 g de săruri biliare suferă acest circuit de mai multe ori în aceeași zi, astfel încât în fiecare zi este secretată o cantitate de 20-30 g de săruri biliare în duoden. Atunci când circuitul enterohepatic este intact, cantitatea de săruri biliare este determinată în mare parte de frecvența circuitului enterohepatic, adică de numărul de cicluri pe zi (vezi și capitolul 302). Dacă ileonul este afectat patologic sau este rezecat, absorbția sărurilor biliare este afectată și se va produce o pierdere importantă de săruri biliare prin scaun. Ca o consecință a acestei depleții de săruri biliare, concentrația sărurilor biliare din lumenul intestinal va scădea implicit, determinând, la rândul ei, malabsorbția grăsimilor. Același lucru se întâmplă și în cazul în care reabsorbția sărurilor biliare este împiedicată de agenți chelatori, cum este colestiramina (vezi „Enterita regională", mai jos). Diareea produce, la rândul ei, o pierdere substanțială de săruri biliare prin fecale. Acest lucru a fost demonstrat atât la pacienții normali la care s-a indus diaree, cât și la pacienții cu diaree idiopatică cronică.

Absorbția lipidelor la nivelul mucoasei (figura 285-1) După hidroliza trigliceridelor în monogliceride și acizi grași și interacțiunea acestora cu sărurile biliare pentru formarea miceliilor mixte, lipidele trec printr-un înveliș „impermeabil pentru apă" care acoperă suprafața celulară. Miceliile mixte nu pătrund în celule, însă monogliceridele și acizii grași sunt eliberați din faza de micelii și pătrund ulterior, prin difuziune, în celule. În conținutul duodenal apos, micelii mari de săruri biliare saturate cu produse ale lipolizei coexistă cu lipozomi cristalini lichizi mai mari, ai acelorași lipide, saturați cu acizi grași liberi și săruri biliare mixte. Aceste faze sunt interconvertibile, ambele fiind importante pentru digestia și absorbția grăsimilor. Înainte de pătrunderea în celulele mucoasei, acizii grași interacționează cu proteine-ligand specifice. Absorbția ulterioară a lipidelor intracelulare este influențată semnificativ de lungimea lanțului de atomi de carbon al acidului gras. Monogliceridele și acizii grași derivați din trigliceride cu lanț lung (adică cele care conțin acizi grași cu C-16 până la C-18) sunt *reesterificați* prompt în *trigliceride* de către enzimele reticulului endoplasmic. Apoi, aceste trigliceride interacționează

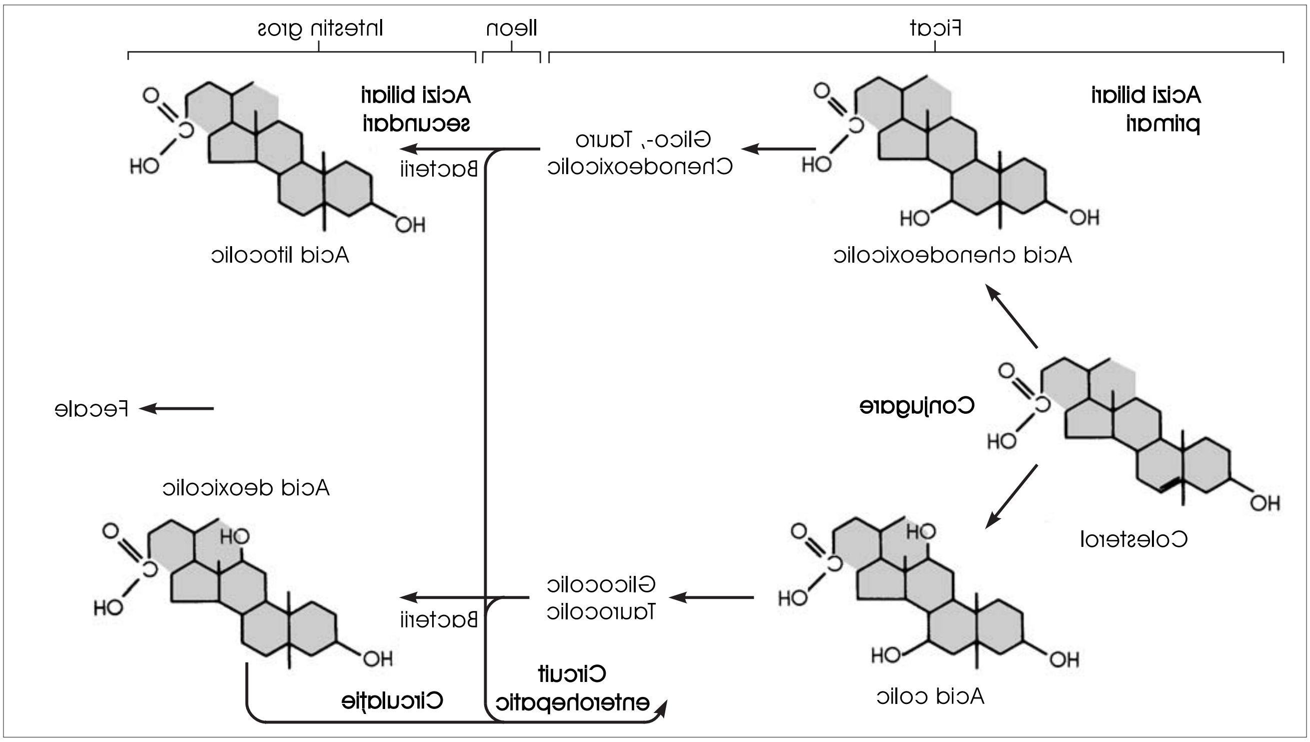


FIGURA 285-2 Schema metabolismului hepatic și intestinal al sărurilor biliare și circuitul enterohepatic (de la ileon la ficat). De menționat că bacteriile determină formarea unor acizi biliari secundari; dintre aceștia, numai acidul deoxicolic este absorbit într-o proporție apreciabilă.

cu apolipoproteine specifice, plus colesterol şi fosfolipide, pentru a forma chilomicroni şi lipoproteine cu densitate foarte mică. Acestea se acumulează la nivelul regiunii Golgi a celulei, fiind secretate ulterior în vasele limfatice intestinale. Există astfel patru etape principale ale absorbţiei acizilor graşi şi monoglicerideIor cu lanţ lung de atomi de carbon: (1) pătrunderea în celulele mucoasei şi interacţiunea cu proteinele-ligand, (2) reesterificarea în trigliceride, (3) formarea lipoproteinelor şi (4) secreţia în limfă.

Dimpotrivă acizii graşi derivaţi din trigliceride cu lanţ mediu de atomi de carbon (adică cele care conţin acizi graşi între C-8 şi C-12) *nu sunt reesterificaţi* într-o proporţie semnificativă în celule şi nu sunt încorporaţi în lipoproteine. În loc de aceasta, ei pătrund rapid în sistemul venos portal, unde sunt transportaţi ca acizi graşi, legaţi de albumină. Aspectele principale ale absorbţiei grăsimilor sunt prezentate în figura 285-1.

Absorbţia colesterolului şi a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) Pe lângă contribuţia semnificativă în sinteza totală de colesterol a organismului, intestinul deţine, de asemenea, un rol activ în absorbţia colesterolului şi a esterilor săi. În lumenul intestinal, colesterolul esterificat din bilă şi din dietă este hidrolizat de esteraza pancreatică. Există, de asemenea, o esterază colesterolică distinctă, la nivelul microvililor intestinali, completând această hidroliză. Astfel, numai colesterolul liber va pătrunde în celule. Totuşi, ca şi în cazul acizilor graşi cu lanţ lung de atomi de carbon, o mare parte din colesterol este reesterificat şi secretat apoi în vasele limfatice.

Mecanismul de absorbţie a vitaminelor liposolubile A, D, E şi K nu este încă elucidat. Intestinul este capabil să transforme β-carotenul în vitamina A. Vitamina A astfel formată este absorbită din lumen şi esterificată în mucoasă iniţial cu acidul palmitic transportat în chilomicronii limfatici şi depozitată sub formă de palmitat de retinol la nivelul ficatului. Celelalte vitamine liposolubile apar, de asemenea, în chilomicroni, dar esterificarea cu acizi graşi nu este importantă pentru transportul acestora.

Absorbţia apei şi a sodiului (vezi şi capitolul 42) Mecanismul responsabil pentru absorbţia lichidelor este diferit în jejun, ileon şi colon. Există două căi prin care apa şi electroliţii pătrund în mucoasa intestinală: calea paracelulară şi calea transcelulară. Celulele mucoasei intestinale sunt legate între ele în apropierea regiunii apicale prin „joncţiuni strânse", iar ionii şi apa traversează această cale *paracelulară* pe parcursul absorbţiei şi secreţiei. Joncţiunile intercelulare conţin canale cu conţinut apos sau pori. Aceste spaţii intercelulare sunt deschise în timpul absorbţiei şi închise în rest. S-au acumulat dovezi considerabile care indică faptul că în absorbţia intestinală a apei şi a electroliţilor sunt implicate pompe şi transportori. De exemplu, la nivel ileal, Na^+ intră la schimb cu H^+, iar clorul intră la schimb cu HCO_3^-. Intrarea sodiului în celule se produce şi cuplat cu transportorul pentru glucoză, de la nivelul membranei microvilozitare. Înăuntrul celulei, pompa de Na^+, localizată la nivelul membranei laterobazale, transportă activ Na^+ în afara spaţiului intracelular, în spaţiul intercelular. Transportul *transcelular* necesită trecerea ionilor prin două bariere membranare, adică prin membrana apicală în perie şi prin membrana laterobazală. După ce Na^+ şi Cl^- sunt transportaţi prin membrana apicală în perie în celule, Na^+ este pompat prin membrana laterobazală, iar Cl^- fie îl urmează pasiv, fie este pompat, de asemenea, în spaţiul intercelular. ATP-aza Na^+, K^+ este prezentă la nivelul membranei laterobazale, nu însă şi la nivelul membranei apicale cu margine în perie şi constituie mediatorul biochimic al acestei pompe. Mişcările semnificative ale apei influenţează în mod evident mişcările Na^+, Cl^- şi K^+. Acest efect de „sucţiune prin solubilizare" se explică prin două mecanisme: (1) compuşii solubilizaţi pot fi prinşi într-un curent de apă şi transportaţi astfel prin membrană şi (2) mişcarea apei are drept consecinţă o creştere a concentraţiei compuşilor solubilizaţi de partea membranei din care se produce transportul apei, ceea ce determină compuşii solubilizaţi să difuzeze în direcţia curentului. Diareea poate fi definită simplu ca o absorbţie net insuficientă a apei şi electroliţilor în intestinul subţire sau colon. Unele din mecanismele care produc diareea sunt enumerate în tabelul 285-1. Răspunsul la postul alimentar este o practică curentă utilă pentru a diferenţia diareea secretorie de cea osmotică; volumul scaunelor nu diminuă în timpul postului în diareea secretorie, în timp ce o reducere de până la 300 g/zi este caracteristică diareei osmotice. Scaunele steatoreice măsoară mai puţin de 700 g/zi.

Absorbţia calciului Calciul este transportat activ la nivelul intestinului subţire, acest proces fiind în strânsă legătură cu

Tabelul 285-1

Câteva mecanisme de producere a diareei

DIAREEA SECRETORIE
Agenţi secretori asociaţi sistemului adenilat-ciclazei
Bacterii producătoare de enterotoxină (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*)
Metilxantine (cofeina, teofilina)
Prostaglandine
Peptidul intestinal vasoactiv (PIV)
Acizi biliari dihidroxilaţi (afectează primar colonul; efectele se observă după rezecţia ileală)
Agenţi secretori neasociaţi sistemului adenilat-ciclazei
Glucagonul, secretina, colecistokinina-pancreozimina, serotonina, calcitonina, polipeptidul gastric inhibitor (PGI)
Unele laxative* (acidul ricinoleic, bisacodilul, fenolftaleina, dioctil-sulfosuccinatul de sodiu)
Enterotoxine bacteriene (*Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*)
Leziuni ale mucoasei, permeabilitate celulară alterată
Salmonella, *Shigella*, *E. coli* invazivă, virusuri care dau gastroenterită
Sprue celiac
Boli intestinale inflamatorii (colita ulcerativă, enterita regională)
Neoplasme cu sau fără producere de hormoni
Gastrinomul (gastrină)
Sindromul carcinoid (serotonină, prostaglandine)
Carcinomul medular tiroidian (calcitonină, prostaglandine)
Sindromul de holeră pancreatică (PIV)
Adenoame viloase
Medicamente
Diuretice
Teofilină
Colchicină
Prostaglandine (misoprostolul)
Azodisalicilaţii
Congenitală
Boala incluziunilor microvilozitare
Clorhidroreea congenitală
DIAREEA OSMOTICĂ
Tulburarea absorbţiei glucidelor
Deficit de dizaharidaze (intoleranţa la lactoză sau la zaharoză-izomaltoză)
Malabsorbţia pentru glucoză-galactoză
Agenţi neabsorbabili osmotic activi (lactuloză, sorbitol, manitol, alimente dietetice)
Ingestie sau abuz de laxative
Purgative saline (fosfat de magneziu, antiacide cu conţinut de hidroxid de magneziu)
Afecţiuni postoperatorii
Vagotomie sau piloroplastie*
Gastrojejunostomie* (Billroth I şi II)
TULBURĂRI DE MOTILITATE
Abuz de laxative*
Sindrom de colon iritabil
Diverticuloza colonului
Diareea diabetică cu neuropatie viscerală
Hipertiroidismul

* Mecanisme multiple în producerea diareei.

activitatea formei active a vitaminei D_3 – 1,25-dihidroxicolecalciferolul. Rămâne încă neclar rolul altor două proteine celulare intestinale în absorbția calciului: proteina de legare a calciului și calmodulina. Studii recente au indicat faptul că absorbția calciului la persoanele sănătoase se realizează în aceeași proporție din diferite săruri de calciu (carbonat, citrat, gluconat, lactat și acetat) și din lapte; în medie, 32% din cantitatea de calciu ingerat a fost absorbită din surse variate.

Absorbția fierului Formarea complexelor solubile de fier este importantă pentru menținerea fierului intraluminal într-o formă absorbabilă. Acidul gastric facilitează chelarea ionilor de fier anorganic cu substanțe de tipul acidului ascorbic, zaharurilor, aminoacizilor și bilei; aceste macromolecule rămân ulterior solubile la pH-ul mai alcalin de la nivelul duodenului și jejunului. În cadrul regimului alimentar de tip occidental, aportul de fier este de aproximativ 15-25 mg/zi; absorbția de fier este în medie de 0,5-1,0 mg/zi la bărbați și de 1,0-2,0 mg/zi la femeile în perioada de fertilitate. Fierul este transportat activ la nivelul intestinului subțire, duodenul reprezentând zona principală a absorbției sale. Receptorul pentru transferină și feritina duodenală din celulele mucoasei intestinului subțire dețin, de asemenea, un rol reglator/inhibitor în absorbția fierului.

Absorbția fierului elemental implică cel puțin două etape, atât la oameni, cât și la animale: (1) preluarea fierului din lumen de către mucoasă și (2) transferul fierului din mucoasă în plasmă. O mare cantitate din fierul pătruns în mucoasă nu este transferat în plasmă, ci rămâne cantonat în celulă, de unde este eliberat în lumen atunci când are loc descuamarea celulei. Cantitatea de fier pierdută prin acest mecanism pare să varieze invers proporțional cu depozitul de fier al organismului. Totuși, acest mecanism de reglare la nivel de mucoasă poate fi depășit prin ingestia unor doze farmacologice de fier. Fierul hemoglobinic este, de asemenea, absorbit de intestinul uman în funcție de necesitățile de fier ale organismului; hemul este scindat de globină la nivelul lumenului și se absoarbe ca metaloporfirină intactă. Fierul organic din hemoglobină se absoarbe mult mai eficient decât cel din cereale și vegetale. Absorbția fierului anorganic este crescută de acidul ascorbic. Similar, în prezența anemiei, afectării hepatice, sarcinii, hemocromatozei idiopatice sau a unui șunt portocav, poate apărea o absorbție crescută a fierului. Invers, ingestia anterioară a unor cantități mari de fier și prezența fosfaților, carbonaților și fitaților în lumen poate conduce la o absorbție diminuată a fierului anorganic. Absorbția inadecvată a fierului este frecvent întâlnită în afecțiunile mucoasei duodenale (de exemplu în sprue celiac).

Vitaminele hidrosolubile *Absorbția vitaminei B_{12}* este discutată în capitolul 108. În cazul absorbției acidului folic, trebuie subliniat faptul că folații sunt prezenți în alimente sub formă conjugată cu glutamil-peptide. Acești *poliglutamați* trebuie deconjugați (de către deconjugaza folică) în monoglutamați, pentru a putea fi absorbiți. Anumite medicamente (de ex. contraceptivele orale, sulfasalazina, difenilhidantoina, trimetoprimul și pirimetamina) inhibă absorbția folaților alimentari, putând determina astfel un deficit de folați. Sulfasalazina, de exemplu, inhibă competitiv trei enzime importante pentru absorbția intestinală a folatului – dihidrofolat-reductaza, metilen-tetrahidrofolat-reductaza și serin-transhidroximetilaza. Tiamina și riboflavina par a fi absorbite prin difuziune pasivă.

TESTE UTILE PENTRU DIAGNOSTICUL MALABSORBȚIEI Majoritatea testelor utile în diagnosticul malabsorbției indică prezența unei funcții deficitare de absorbție sau de digestie, dar numai puține dintre acestea sugerează un diagnostic specific. De aceea, pentru stabilirea diagnosticului, este necesară efectuarea unei combinații de teste. Pentru a ilustra modul de utilizare al diferitelor teste, în tabelul 285-2 sunt comparate rezultatele caracteristice în sprue celiac, un exemplu de malabsorbție primară și insuficiența pancreatică, un exemplu de maldigestie.

Grăsimile fecale Examenul calitativ al materiilor fecale pentru fibrele musculare nedigerate, grăsimi neutre și grăsimi hidrolizate, constituie un test de screening simplu și eficient pentru diagnosticul steatoreei. Evidențierea unui număr crescut de fibre musculare nedigerate indică o digestie intraluminală inadecvată. Efectuată adecvat, examinarea calitativă microscopică a unei probe coprologice prin colorație Sudan III este utilă și se corelează bine cu determinarea calitativă a grăsimilor fecale. Determinarea cantitativă a grăsimilor fecale reprezintă testul cel mai fidel pentru determinarea steatoreei. O excreție normală de grăsimi fecale are o valoare sub 6 g în 24 de ore sau un coeficient de absorbție a grăsimilor ingerate de peste 94%. S-a demonstrat că diareea poate produce singură o steatoree secundară ușoară. Atunci când se efectuează testul de măsurare cantitativă a grăsimilor fecale la pacienții cu diaree, abaterile mici (până la 14 g/zi) nu sunt specifice pentru un defect primar de absorbție sau digestie, adică pot reprezenta rezultate fals-pozitive.

Cu toate că nu este utilizat frecvent, testul oral cu ^{14}C trioleină poate fi eficient în determinarea absorbției grăsimilor. Pe parcursul procesului de digestie, trioleina este hidrolizată iar glicerolul marcat este absorbit și metabolizat ulterior la nivelul ficatului. $^{14}CO_2$ rezultat este expirat și poate fi măsurat apoi la intervale de o oră (pe o perioadă de 6 ore) în aerul expirat. În mod normal, peste 3,5% din substratul marcat – 0,185 MBq (5 μCi) – apare în aerul expirat în fiecare oră.

Absorbția xilozei În cadrul celui mai utilizat test pentru malabsorbția glucidelor, pacienții ingeră 25 g de D-xiloză. O excreție urinară de xiloză la 5 ore de 26 mmoli (4,0 g) sau mai mare este considerată normală. Valori mai mici pot fi obținute la pacienții cu ascită, supracolonizare bacteriană intestinală sau insuficiență renală, după administrarea anumitor medicamente (de ex. aspirină, indometacin) în special atunci când colectarea urinei nu este completă. Pentru a preveni dificultățile de interpretare a testului se recomandă determinarea nivelului seric al xilozei la 2 ore după administrarea acesteia. Un titru seric al xilozei de 2 mmoli/l (30 mg/dl) sau mai mare indică o absorbție normală a D-xilozei. Un rezultat anormal al testului absorbției D-xilozei este evidențiat cel mai frecvent în bolile care afectează mucoasa intestinului proximal, cum sunt sprue celiac și sprue tropical.

Examenul radiologic al tractului gastrointestinal Toți pacienții cu malabsorbție trebuie supuși unui examen radiologic al intestinului subțire și, în multe cazuri, al esofagului, stomacului și colonului. Ocazional, ultimele două examene amintite pot furniza indicii importante privind prezența unor afecțiuni cum sunt sprue celiac, sclerodermia, sindromul Zollinger-Ellison, enterita regională, colita ulcerativă și fistulele intestinale. Aspectele radiologice clasice sugerau diagnosticul de malabsorbție în cazul evidențierii floculației bariului în ansele cu conținut lichidian, cu producerea fragmentării și segmentării coloanei de bariu. Totuși, ulterior, aceste aspecte nu s-au mai dovedit fidele în ceea ce privește examenele seriate ale intestinului subțire, datorită utilizării pe scară largă a produselor baritate ce conțin suspensii nefloculate de sulfat de bariu micropulverizat. În sprue celiac, cele mai consistente anomalii sunt îngroșarea și aspectul nodular al pliurilor duodenale și dilatația intestinului subțire. Totuși, aceste aspecte sunt nespecifice și pot fi întâlnite în diferitele afecțiuni enumerate în tabelul 285-3. Câteva exemple reprezentative de radiografii anormale ale intestinului subțire sunt prezentate în figura 285-3.

Biopsia intestinului subțire Cel mai utilizat instrument pentru obținerea unor produse de biopsie perorală din intestinul subțire este endoscopul pentru tractul digestiv superior, care a depășit de mult utilizarea capsulelor bioptice Crosby, Carey și Ross-Moore. Examenul bioptic al intestinului subțire deține o valoare considerabilă în diagnosticul diferențial al bolilor

Tabelul 285-2

Teste utile în diagnosticul bolilor de malabsorbție

Testul	Valori normale	Valori caracteristice: Malabsorbție (sprue celiac)	Valori caracteristice: Maldigestie (insuficiență pancreatică)	Observații
Determinarea cantitativă a grăsimilor fecale	<6 g la 24 de ore; coeficient de absorbție a grăsimilor >95%	>6 g/24 ore	>6 g/24 ore	Cel mai bun test pentru stabilirea steatoreei
Absorbția hidrocarbonaților				
Absorbția D-xilozei (doză orală 25 g)	Excreție urinară la 5 ore >26 mmoli (>4,5 g); vârful excreției >2,0 mmoli/l (>30 mg/dl)	↓	Normal	Test eficient de screening pentru malabsorbția glucidelor
Examen radiologic al intestinului subțire		Aspect de malabsorbție	Rezultat normal sau de malabsorbție minimă; ocazional calcificări pancreatice	
Analize hematologice				
Calciul seric	2,2-2,7 mmoli/l (9-11 mg/dl)	Frecvent ↓	De regulă normal	
Albumină serică	35-55 g/l (3,5-5,5 g/dl)	Frecvent ↓	De regulă normal	Nivelurile scăzute ale albuminei și globulinei trebuie să ridice suspiciunea de enteropatie cu pierdere de proteine
Colesterolul seric	3,90-6,45 mmoli/l (150-250 mg/dl)	↓	Frecvent ↓	Scăzut de regulă în afecțiunile asociate cu steatoree semnificativă
Fierul seric	14-24 μmoli/l (80-150 μg/dl)	Frecvent ↓	Normal	Valorile scăzute pot reflecta depozite reduse de fier
Magneziul seric	0,6-1,0 mmoli/l (1,2-2,0 mEq/l)	Frecvent ↓	De regulă normal	
Zincul seric	12-20 μmoli/l	Frecvent ↓	De regulă normal	Niveluri scăzute frecvent în malnutriție, ciroză și malabsorbție
Carotenii serici	>100 UI/dl	↓	De regulă ↓	Teste de screening satisfăcătoare pentru malabsorbție
Vitamina A serică	>100 UI/dl	↓		
Timpul de protrombină	70-100%; 12-15 s	Frecvent ↑	Frecvent ↑ (prelungit)	
Biopsia mucoasei intestinului subțire		Anormală	Normală	Un diagnostic specific nu este posibil decât într- un număr mic de afecțiuni (vezi textul)
Examenul urinei				
Absorbția vitaminei B_{12}	Excreție urinară >8% în 48 ore	Frecvent ↓	Frecvent ↓	Util în a determina dacă malabsorbția vitaminei B_{12} este secundară unor afecțiuni gastrice sau ale intestinului subțire sau insuficienței pancreatice
Acidul 5- hidroxiindol-acetic (5-AHIA)	10-47 μmoli/24 ore (2-9 mg/24 ore)	↑	Normal	Un titru ușor crescut (12-16 mg/24 ore) este întâlnit caracteristic în sprue celiac
Teste respiratorii				
H_2 respirator (după 50 g lactoză)	H_2 respirator minim	Posibil ↑	Normal	Secundar deficitului de lactază (vezi textul)
H_2 respirator (după 10 g lactuloză)	H_2 respirator minim	Posibil normal sau ↓	Normal	Vârf precoce în supracolonizarea bacteriană; poate fi utilizat pentru determinarea timpului tranzitului intestinal
$^{14}CO_2$ respirator (după ^{14}C- xiloză)	$^{14}CO_2$/minut	Posibil ↓	De regulă normal	Excreție crescută în supracolonizare bacteriană intestinală
Metabolismul acidului glicocolic (1-^{14}C-glicocolat de glicină administrat oral)	<1% din doza de $^{14}CO_2$ excretată în 4 ore	Normal	Normal	Excreție crescută de $^{14}CO_2$ cu supracolonizare bacteriană sau malabsorbție(secundară unei boli inflamatorii sau rezecții ileale)
	<4% din doza excretată prin scaun	Normal	Normal	Excreție fecală crescută de ^{14}C în malabsorbția sărurilor biliare
Absorbția ^{14}C- trioleinei (test respirator)	>3,5% din doza de $^{14}CO_2$ expirat pe oră	↓	↓	Corelată bine cu excreția fecală de grăsimi; test introdus recent
Alte teste				
Bacteriologic (cultură)	<10^5 organisme/ml	Normal	Normal	>10^5 organisme/ml indică supracolonizare bacteriană
Testul cu secretină	Volum >1,8 ml/kg/oră Concentrația bicarbonatului >80 mmoli/l	Normal	Anormal	Vezi discuția despre insuficienta pancreatică în capitolele 303 și304
Testul cu bentiromidă	Secreție urinară a arilaminelor ≥50 %	Posibil anormal	Anormal	Vezi discuția despre bolile pancreatice în capitolele 303 și304

de malabsorbţie. Tabelul 285-3 enumeră afecţiunile asociate unor anomalii la examenul bioptic intestinal, iar figura 285-4 prezintă câteva leziuni ilustrative.

Testul Schilling pentru absorbţia vitaminei B_{12} Testul Schilling este valoros în diagnosticul diferenţial al malabsorbţiei,

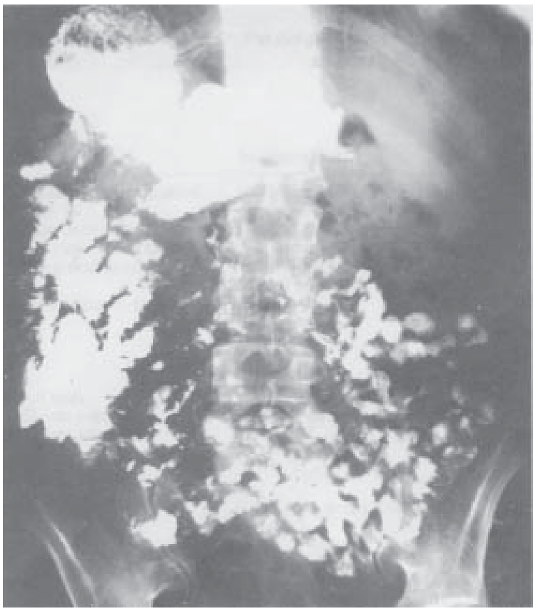
Tabelul 285-3

Afecţiuni asociate cu anomalii ale biopsiilor intestinului subţire

BIOPSIA ARE VALOARE DIAGNOSTICĂ (LEZIUNI DIFUZE)
Boala Whipple: lamina propria infiltrată cu macrofage care conţin glicoproteine PAS pozitive
Abetalipoproteinemia: structură normală a vilozităţilor; celule epiteliale vacuolate datorită excesului lipidic
Agamaglobulinemia: vilozităţi aplatizate sau absente; infiltrat limfocitar crescut; absenţa plasmocitelor
Complexul *Mycobacterium avium*
BIOPSIA POATE AVEA VALOARE DIAGNOSTICĂ (LEZIUNI PARCELARE)
Limfomul intestinal: infiltrarea laminei propria şi submucoasei cu celule maligne
Limfangiectazii intestinale: limfatice dilatate în lamina propria; vilozităţi aplatizate
Enterita eozinofilică: infiltraţii eozinofilice difuze sau focale în lamina propria şi mucoasă
Amiloidoza: prezenţa amiloidului, confirmată prin coloraţii speciale
Enterita regională: granuloame necazeificate
Infecţie parazitară: invazia mucoasei de către paraziţi; aderarea trofozoiţilor la suprafaţa mucoasei, ca în giardiază
Mastocitoza sistemică: infiltraţie mastocitară a laminei propria
BIOPSIA ESTE ANORMALĂ, DAR NU ŞI DIAGNOSTICĂ
Sprue celiac: vilozităţi scurte sau absente; cripte hipertrofiate; leziuni ale epiteliului de suprafaţă; infiltrat mononuclear
Sprue „colagenic": nediferenţiabil de sprue celiac; depunere subepitelială extensivă de colagen
Sprue tropical: leziuni similare celor din sprue celiac, cu scurtarea sau absenţa vilozităţilor; infiltrat limfocitar
Deficitul de folaţi: vilozităţi scurtate; megalocitoză; mitoze reduse la nivelul criptelor
Deficitul de vitamină B_{12}: similar deficitului de folaţi
Enterita acută de iradiere: similar cu deficitul de folaţi
Sclerodermia sistemică: fibroză în jurul glandelor Brunner
Sindroame de supracolonizare bacteriană: leziuni focale ale vilozităţilor şi infiltrat limfocitar crescut

fiind efectuat în mod obişnuit, în trei etape: (1) fără factor intrinsec, (2) cu factor intrinsec şi (3) după o perioadă de tratament cu antibiotice sau cu medicamente antiinflamatoare. Deoarece vitamina B_{12} se absoarbe în principal la nivelul ileonului distal, un test Schilling anormal poate indica o afecţiune patologică a intestinului subţire distal. În afecţiunile care afectează ileonul terminal, cum sunt enterita regională şi limfoamele, primele două faze ale testului Schilling sunt frecvent anormale. Receptorii ileali sunt lezaţi în aceste afecţiuni, iar absorbţia deficitară a vitaminei B_{12} nu este corectabilă prin administrarea de factor intrinsec sau antibiotice. Totuşi, testul Schilling se poate normaliza după tratament cu prednison sau sulfasalazină. Testul Schilling poate fi, de asemenea, util în stabilirea diagnosticului de colonizare bacteriană anormală a intestinului subţire, care poate fi prezentă în anumite afecţiuni cum sunt sindromul de ansă oarbă, sclerodermia şi diverticuloza multiplă a intestinului subţire (vezi mai jos). În sindromul de ansă oarbă, de exemplu, bacteriile pot de fapt să ingereze vitamina B_{12}, rezultând o absorbţie deficitară a vitaminei B_{12}.


A


B


C

FIGURA 285-3 *A.* Radiografie simplă a intestinului subţire evidenţiind un aspect normal al mucoasei. *B.* Radiografie intestinală la un pacient cu sprue celiac. De notat dilataţia intestinului subţire, absenţa reperelor mucoasei şi segmentarea şi agregarea bariului. *C.* Radiografie intestinală la un pacient cu vase limfatice obstruate determinate de boala Köhlmeier-Degos, cu aspect de „clape de acordeon" (marginea inferioară).

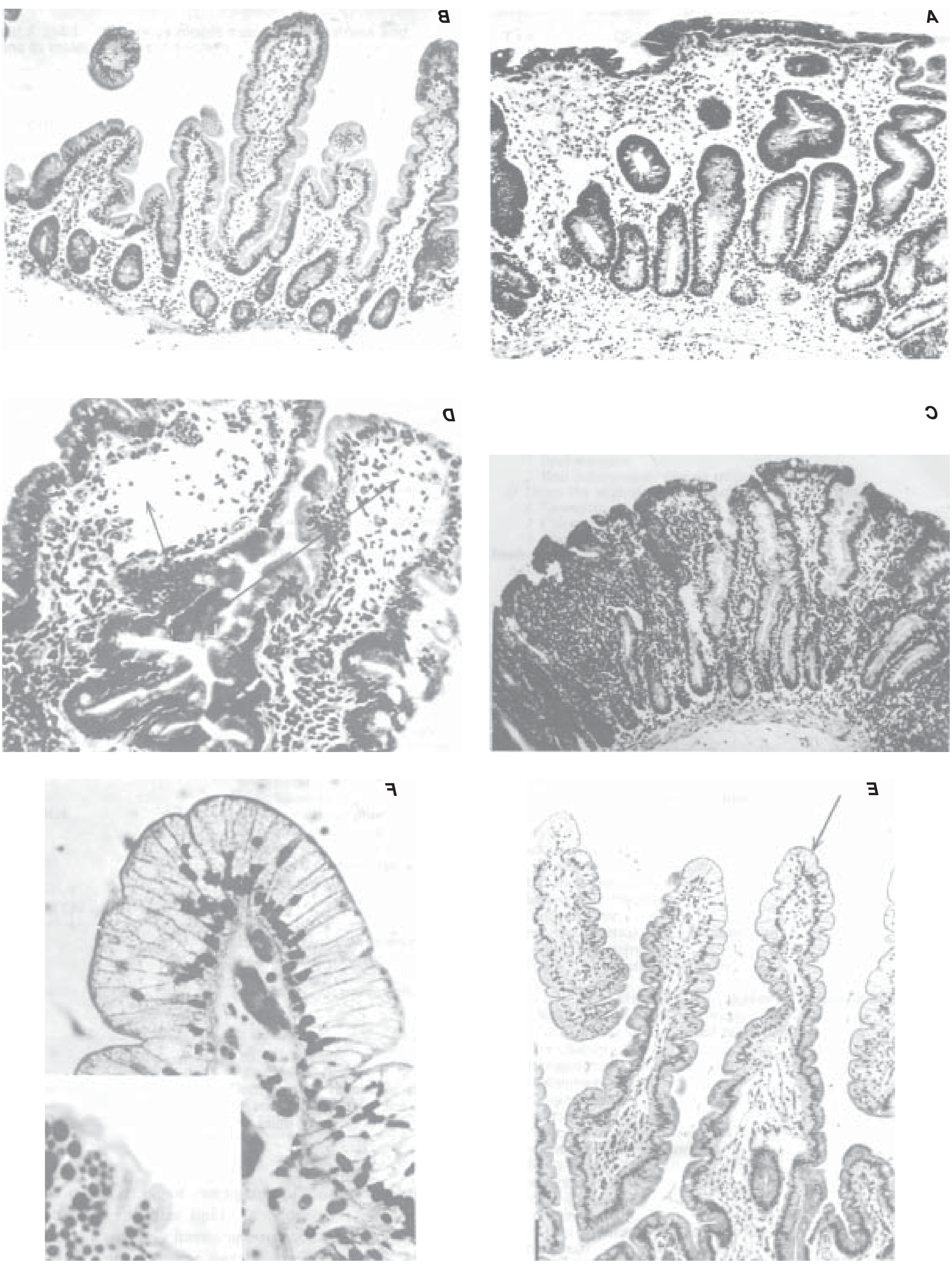


FIGURA 285-4 Biopsii intestinale perorale tipice. *A.* Mucoasă jejunală la un pacient cu sprue celiac. De notat absența virtuală a vilozităților, criptele alungite (unele apar tăiate prin secțiune), infiltratul mononuclear, epiteliul cubic în loc de cilindric la vârful vilozităților (300x). *B.* Biopsie la același pacient de la punctul *A*, după 9 luni de dietă fără gluten. De notat reapariția vilozităților, aspectul normal al celulelor cilindrice și reducerea infiltratului și a înălțimii criptelor (300x). *C.* Biopsie la un pacient cu agamaglobulinemie. Aspectul este foarte asemănător celui din sprue celiac. Există un infiltrat mononuclear marcat, unele dintre celule fiind agregate (200x). *D.* Aderarea vilozităților la un pacient cu enteropatie cu pierdere de proteine. De notat vârfurile lărgite și dilatate, ca și spațiile limfatice (*săgeți*) (450x). *E.* Biopsie intestinală la un pacient cu abetalipoproteinemie. Vârfurile vilozităților au un aspect dantelat (*săgeata*), determinat de grăsimea reținută (300x). *F.* Microscopie de rezoluție înaltă a vilozităților de la punctul *E.* Vacuolele sunt umplute cu lipide (750x). Detaliul arată picături lipidice colorate în negru (osmiu) în celulele mucoasei (colorație Giemsa cu osmiu, 800x).

În aceste condiţii, prima fază a testului Schilling este de regulă anormală, la fel ca şi faza a doua. După un tratament antibiotic adecvat, testul Schilling revine de obicei la normal. Absorbţia vitaminei B_{12} este frecvent anormală la pacienţii cu insuficienţă pancreatică exocrină (vezi capitolul 304).

Testul la secretină şi alte teste pancreatice Testul la secretină, testul secreţiei la colecistokinină, perfuzia intraduodenală cu aminoacizi esenţiali şi testul cu bentiromidă, care pot fi utile în diagnosticul insuficienţei pancreatice, sunt discutate detaliat în capitolul 303. O valvă ileocecală intactă împiedică refluxul bacteriilor din colon; pierderea valvei ileocecale, ca de exemplu prin rezecţie ileocecală, facilitează proliferarea bacteriană în intestinul subţire.

Nivelurile serice ale calciului, albuminei, colesterolului, magneziului şi fierului Valori serice anormale ale calciului, albuminei, colesterolului, magneziului şi fierului pot fi întâlnite în diferite boli de malabsorbţie. Valoarea principală a acestor teste constă în sugerarea prezenţei unei funcţii intestinale de absorbţie inadecvate. Aceste teste au de regulă o valoare limitată în diagnosticul diferenţial al malabsorbţiei dar, dacă sunt anormale, pot fi utile în susţinerea diagnosticului.

Carotenii serici, vitamina A şi timpul de protrombină Absorbţia vitaminelor liposolubile A, D, E şi K este frecvent alterată la pacienţii cu steatoree. Determinarea valorilor serice ale carotenilor şi vitaminei A constituie teste de screening utile pentru malabsorbţie. Totuşi, alte teste sunt nu numai mai sensibile, dar oferă de multe ori şi informaţii mai specifice decât o face determinarea nivelurilor serice ale carotenilor sau vitaminei A. Timpul de protrombină constituie un test important, deoarece pacienţii cu malabsorbţie se pot prezenta cu hemoragii anormale secundare deficienţei vitaminei K. Dacă activitatea redusă a protrombinei este secundară malabsorbţiei, atunci ea trebuie corectată prompt prin administrare parenterală de vitamina K.

Teste respiratorii Testul respirator cu acizi biliari utilizează ^{14}C-colilglicină şi constituie un test de screening destul de fidel pentru diagnosticul sindroamelor de supracolonizare bacteriană intestinală. Aproximativ două treimi din pacienţii cu o cultură pozitivă din intestinul subţire vor demonstra valori anormale ale testului respirator cu acizi biliari. Totuşi, la pacienţii cu suspiciune de malabsorbţie a acizilor biliari, testul este puţin sensibil în absenţa determinării excreţiei fecale de săruri biliare. Excreţia pulmonară de hidrogen după ingestia de lactoză constituie un test sensibil, specific şi neinvaziv pentru determinarea deficitului de lactază. Pentru determinarea supracolonizării bacteriene intestinale s-au dovedit de folos şi testele respiratorii cu lactuloză şi cu ^{14}C-xiloză.

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE SEMNELOR ŞI SIMPTOMELOR BOLILOR DE MALABSORBŢIE

Semnele şi simptomele evidenţiate frecvent în bolile de malabsorbţie sunt enumerate în tabelul 285-4. Cele mai frecvente simptome sunt malnutriţia, scăderea ponderală şi diareea. Totuşi, în fiecare din condiţiile patologice enumerate în tabelul 285-4 este importantă determinarea cauzei malabsorbţiei.

BOLILE DE MALABSORBŢIE

(vezi tabelul 285-5)

DIGESTIE DEFECTUOASĂ **Boli hepatice şi ale tractului biliar** În general se consideră că pacienţii cu o afecţiune hepatică acută sau cronică nu dezvoltă un sindrom de malabsorbţie secundar unei digestii intraluminale inadecvate. Steatoreea a fost descrisă în hepatita acută virală, în obstrucţia cronică a tractului biliar extrahepatic, în ciroza biliară primitivă şi ciroza postnecrotică sau nutriţională. Absorbţia vitaminei B_{12} şi a D-xilozei este de regulă normală, iar biopsiile din mucoasa intestinului subţire nu sunt, în general, relevante. Steatoreea asociată afectării hepatice şi a tractului biliar extrahepatic se presupune că este rezultatul secreţiei sau excreţiei hepatice insuficiente de săruri biliare conjugate, având drept consecinţă afectarea formării miceliilor. În afară de steatoree, pacienţii cu afectare hepatică prezintă o absorbţie deficitară a calciului şi vitaminei D, generând o afectare osoasă metabolică severă. Aceasta este comună în special la pacienţii cu ciroză biliară primitivă. Radiografiile de schelet pot evidenţia o porozitate osoasă crescută, subţierea corticalei, compresie vertebrală şi fracturi patologice spontane. Pacienţii cu boală hepatică indusă de consumul de alcool pot avea, de asemenea, o insuficienţă pancreatică exocrină. Din acest motiv, funcţia pancreatică trebuie evaluată la pacienţii cu boală hepatică şi malabsorbţie.

Tabelul 285-4

Bazele fiziopatologice ale semnelor şi simptomelor din bolile de malabsorbţie

Simptom sau semn	Fiziopatologie
GASTROINTESTINALE	
Malnutriţie generalizată şi scădere ponderală	Malabsorbţie de grăsimi, glucide şi proteine → pierdere de calorii, anorexie
Diaree	Absorbţie defectuoasă sau secreţie crescută a apei şi electroliţilor; acizi biliari dihidroxilaţi neabsorbiţi → reducerea absorbţiei apei şi electroliţilor; încărcarea excesivă cu lichide şi electroliţi a colonului poate depăşi capacitatea de absorbţie a acestuia
Flatulenţă	Fermentarea bacteriană a glucidelor neabsorbite
Glosită, cheilită, stomatită	Deficit de fier, vitamină B_{12}, folaţi şi alte vitamine
Durere abdominală	Distensia sau inflamaţia intestinului, pancreatită cronică
UROGENITALE	
Nicturie	Absorbţie întârziată a apei, hipopotasemie
Azotemie, hipotensiune	Depleţie de apă şi electroliţi
Amenoree, scăderea libidoului	Depleţie de proteine şi deficit de calorii → hipopituitarism secundar
HEMATOPOIETICE	
Anemie	Absorbţie deficitară a fierului, vitaminei B_{12}, a acidului folic şi piridoxinei
Fenomene hemoragice	Malabsorbţia vitaminei K → hipoprotrombinemie
MUSCULOSCHELETICE	
Durere osoasă	Depleţie proteică → formare defectuoasă a osului → osteoporoză Malabsorbţie a calciului → demineralizare osoasă → osteomalacie Malabsorbţia vitaminei D
Osteoartropatie	Cauză necunoscută
Tetanie, parestezii	Malabsorbţie de calciu → hipocalcemie; malabsorbţie de magneziu → hipomagneziemie
Astenie	Anemie; depleţie electrolitică (hipopotasemie)
SISTEM NERVOS	
Scăderea vederii nocturne	Absorbţie deficitară a vitaminei A → deficit de vitamină A
Xeroftalmie	Deficit de vitamină A
Neuropatie periferică	Deficit de vitamină B_{12}, tiamină
TEGUMENTARE	
Eczemă	Cauză necunoscută
Purpură	Deficit de vitamină K
Hiperkeratoză şi dermatită foliculară	Deficit de vitamină A, zinc, acizi graşi esenţiali şi alte vitamine

Tabelul 285-5

Clasificarea sindroamelor de malabsorbţie
Digestie inadecvată
Steatoree postgastrectomie*
Deficitul sau inactivarea lipazei pancreatice
Insuficienţă pancreatică exocrină
Pancreatită cronică
Carcinom pancreatic
Fibroză chistică
Rezecţie pancreatică
Gastrinom (sindrom Zollinger-Ellison)*
Reducerea concentraţiei intraintestinale de săruri biliare (cu formare deficitară de micelii)
Boală hepatică
Boală hepatică parenchimatoasă
Colestază (intrahepatică sau extrahepatică)
Proliferare bacteriană anormală în intestinul subţire
Stază în ansa aferentă
Stenoze sau stricturi
Fistule
Anse oarbe
Diverticuli multipli ai intestinului subţire
Stări de hipomotilitate (diabet, sclerodermie, pseudo-obstrucţie intestinală)
Întreruperea circuitului enterohepatic al sărurilor biliare
Rezecţie ileală
Boli inflamatorii ale ileonului (boala Crohn)
Medicamente (prin stocarea sau precipitarea sărurilor biliare)
Neomicină
Carbonat de calciu
Colestiramină
Suprafaţă inadecvată de absorbţie
Rezecţie intestinală sau bypass intestinal
Boală vasculară mezenterică cu rezecţie intestinală masivă
Enterită regională cu rezecţii multiple de intestin
Bypass jejunoileal
Gastroileostomie (inadecvată)
Obstrucţie limfatică
Limfangiectazii intestinale
Limfom
Tulburări cardiovasculare
Pericardită constrictivă
Insuficienţă cardiacă congestivă
Insuficienţă vasculară mezenterică
Vasculită
Defecte primare de absorbţie la nivelul mucoasei
Afecţiuni inflamatorii sau infiltrative
Boala Crohn*
Amiloidoză
Sclerodermie*
Limfom*
Enterită de iradiere
Enterită eozinofilică
Sprue tropical
Enterită infecţioasă (de exemplu salmoneloză)
Sprue colagenic
Boala Whipple
Jejunită ulcerativă nespecifică
Mastocitoză
Boli dermatologice (de exemplu dermatită herpetiformă)
Anomalii biochimice sau genetice
Sprue celiac (enteropatia indusă de gluten)
Deficitul de dizaharidaze
Hipogamaglobulinemie
Abetalipoproteinemie
Boala Hartnup
Cistinuria
Malabsorbţia monozaharidelor
Boli endocrine sau metabolice
Diabet zaharat*
Hipoparatiroidism
Insuficienţă suprarenaliană
Hipertiroidism
Gastrinom (sindrom Zollinger-Ellison)*
Sindrom carcinoid

* Malabsorbţie cauzată de defecte multiple.

Malabsorbţia postgastrectomie Prezenţa malabsorbţiei a fost detectată frecvent la pacienţii supuşi unei gastrectomii subtotale. Steatoreea este mai frecventă după anastomoza Billroth II decât după cea Billroth I. De obicei, pierderea de grăsimi este minimă, măsurând 7-10 g/24 ore. Pacienţii cu steatoree mare au de regulă o digestie intraluminală deficitară, secundară unor factori diverşi: (1) Prin anastomoza Billroth II, duodenul este şuntat, determinând o trecere redusă a conţinutului gastric în duodenul proximal (ansa aferentă). Aceasta determină scăderea stimulului pentru eliberarea de *secretină* şi *colecistokinină* (CCK) din duoden, cu scăderea răspunsului enzimatic pancreatic. (2) Poate fi vorba despre un *amestec inadecvat* între enzimele pancreatice şi sărurile biliare secretate în duodenul proximal, cu conţinutul gastric care este evacuat în jejun. (3) Poate apărea *staza* de conţinut intestinal în ansa aferentă, determinând o proliferare bacteriană anormală în intestinul subţire proximal. La rândul ei, aceasta poate determina tulburarea metabolismului sărurilor biliare (vezi „Malabsorbţia secundară supracolonizării bacteriene a intestinului subţire; Fiziopatologie", mai jos). (4) Prezenţa maldigestiei poate conduce la *depleţie de proteine*, care poate determina la rândul ei o agravare ulterioară a funcţiei pancreatice. (5) *Pierderea funcţiei de rezervor a stomacului* poate determina un timp de tranzit intestinal scurt. Poate că cel mai important factor este golirea rapidă a stomacului, care determină concentraţii scăzute ale secreţiilor digestive în primele 60-80 de minute după mese. Astfel de tulburări au fost descrise la pacienţi cu gastrectomie subtotală şi duodenostomie (Billroth I), gastrojejunostomie (Billroth II) şi cu vagotomie tronculară şi piloroplastie (V&P). Rata evacuării gastrice este ceva mai mică la pacienţii cu V&P şi poate fi explicaţia pentru deficitele nutriţionale în general mai puţin severe la aceşti pacienţi. La unii dintre pacienţi, tratamentul cu enzime pancreatice conduce la ameliorări semnificative. Trebuie obţinute probe de lichid duodenal şi jejunal pentru cultură, atât pentru germeni aerobi, cât şi pentru cei anaerobi şi trebuie instituit un tratament antibiotic adecvat în cazul când există dovezi în sprijinul unei supracolonizări bacteriene anormale (titruri peste 10^5 germeni pe mililitru de lichid jejunal). Deoarece duodenul constituie sediul principal al absorbţiei fierului şi calciului, la pacienţii cu anastomoză Billroth II, se poate dezvolta de asemenea o malabsorbţie pentru calciu şi fier. În această situaţie apare frecvent o tulburare metabolică osoasă ocultă.

SUPRAFAŢĂ INADECVATĂ DE ABSORBŢIE (SINDROMUL DE INTESTIN SCURT) Rezecţia intestinală extensivă conduce deseori la un sindrom de intestin scurt. Afecţiunile care conduc cel mai frecvent la sindromul de intestin scurt sunt (1) rezecţia intestinală masivă pentru o afecţiune vasculară a intestinului subţire, (2) enterita regională cu rezecţii intestinale multiple şi (3) bypass-ul jejunoileal pentru obezitate endogenă. În general, absorbţia alimentelor va fi influenţată de extinderea şi sediul rezecţiei de intestin subţire, de prezenţa valvulei ileocecale şi de adaptarea intestinului subţire restant. Rezecţia a 40-50% din intestinul subţire este tolerată, de regulă, bine, dacă sunt respectate duodenul proximal, jumătatea distală a ileonului şi valvula ileocecală. În schimb, rezecţia numai a ileonului şi a valvulei ileocecale poate induce o diaree severă şi malabsorbţie, chiar dacă a fost rezecat mai puţin de 30% din intestinul subţire.

În tratamentul sindromului de intestin scurt sunt importante câteva măsuri: (1) Dieta trebuie să conţină cel puţin 2.500 kcal şi să fie constituită în principal din glucide şi proteine, cu restricţie de grăsimi sub 40 g/zi. Dieta hipolipidică este eficientă în reducerea diareei, probabil datorită producţiei reduse de hidroxiacizi graşi cu lanţ lung de carbon. Aceşti hidroxiacizi graşi, în esenţă, acţionează ca purgative şi cresc secreţia de apă şi electroliţi atât la nivelul colonului, cât şi la nivelul intestinului subţire. (2) Suplimentarea cu vitamine şi electroliţi este deseori necesară, incluzând de obicei K^+, Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}, oligoelemente (Zn, Cd, Mn), fier, folaţi, vitamină B_{12}, alte

vitamine (A, D, E, K, B_1, B_2, B_6, biotină) și acizi grași esențiali. (3) Medicamente specifice (de exemplu alcaloizi din beladonă, difenoxilat, loperamidă și codeină), care reduc motilitatea intestinală și prelungesc timpul de contact cu mucoasa, sunt utile pentru controlul diareei. Aceste medicamente reduc, de asemenea, pierderile prin ileostomă. (4) Agenții chelatori ai sărurilor biliare, de tipul colestiraminei, reduc efectele sărurilor biliare, care stimulează secreția de apă și electroliți la nivelul colonului. (5) Pacienții cu sindrom de intestin scurt pot avea o hipersecreție acidă gastrică, care este frecvent tranzitorie și care determină diluarea secrețiilor pancreatice, ca și inactivarea enzimelor pancreatice. În aceste condiții, antagoniștii receptorilor H_2 sau inhibitorii sunt utili, deoarece reduc secreția acidă gastrică și scad volumul lichidului care pătrunde în intestinul subțire proximal, determinând astfel o concentrație crescută a enzimelor pancreatice. În plus, poate fi necesară o terapie substitutivă cu enzime pancreatice. (6) Efectuarea unui bypass colonic poate fi utilă pentru administrarea de lichide și electroliți, deoarece o porțiune a colonului poate absorbi 1.000-1.500 ml de lichid pe zi. (7) Octreotidul, analogul cu acțiune prelungită al somatostatinei, reduce secrețiile digestive (biliare, pancreatice, de suc intestinal) și poate ameliora astfel diareea. În final, (8) alimentația parenterală totală este necesară frecvent în primele 6 luni după o rezecție masivă de intestin, până când se obține un oarecare grad de adaptare. Acești pacienți pot necesita o alimentație parenterală hipercalorică pe termen prelungit, prin intermediul unui cateter cauciucat de silicon montat în vena cavă superioară, acest lucru putând fi realizat la domiciliu. → ***Pentru amănunte privind enterita regională vezi capitolul 286.***

MALABSORBȚIA SECUNDARĂ SUPRACOLONIZĂRII BACTERIENE A INTESTINULUI SUBȚIRE

Intestinul subțire proximal este, de regulă, steril, datorită: (1) mediului gastric acid, (2) peristalticii intestinale care împinge bacteriile spre intestinul subțire distal și (3) secreției de imunoglobuline în lumenul intestinal, cu rol de coproanticorpi. Atunci când se izolează bacterii de la nivelul intestinului subțire superior, acestea constituie frecvent o contaminare prin transport de la nivelul cavității bucale sau al tractului respirator superior, iar titrul colonizării depășește rareori 10^4 germeni pe mililitru de suc jejunal. Mecanismul major de limitare a proliferării bacteriene la nivelul intestinului subțire îl constituie peristaltica normală. Orice afecțiune care determină tulburarea peristalticii intestinale poate conduce la o stază anormală a conținutului intestinal și la un mecanism ineficient de curățire a bacteriilor. Acest fapt, la rândul său, poate conduce la proliferare bacteriană anormală și la malabsorbție. O valvă ileocecală intactă împiedică refluxul bacteriilor din colon; pierderea valvei ileocecale, ca de exemplu prin rezecția ileocecală, facilitează proliferarea bacteriană în intestinul subțire. Diferite boli de malabsorbție au fost asociate proliferării anormale bacteriene la nivelul intestinului subțire, fiind prezentate în tabelul 285-6.

Fiziopatologie Supracolonizarea bacteriană poate conduce la tulburări ale metabolismului sărurilor biliare, conducând direct și indirect de apariția steatoreei. În primul rând, bacteriile (în special bacteriile anaerobe gram-pozitive) pot produce deconjugarea intraluminală a sărurilor biliare, cu producția consecutivă de acizi biliari liberi. Spre deosebire de sărurile biliare conjugate, sărurile biliare neconjugate pot fi absorbite la nivelul intestinului subțire proximal prin difuziune neionică, rezultând concentrații reduse de săruri biliare la nivel jejunal. În al doilea rând, concentrația scăzută de săruri biliare, concentrația crescută de săruri biliare neconjugate și concentrația scăzută de săruri conjugate contribuie toate la formarea insuficientă de micelii intraluminale și astfel la malabsorbție de grăsimi. Pe lângă aceste anomalii, la pacienții cu stază intestinală s-au demonstrat leziuni ale mucoasei intestinale. Aceste leziuni au adesori o distribuție focală, iar aspectul histologic variază în ceea ce privește severitatea, de la modificări minime ale arhitecturii vilozitare, la leziuni severe cu absența virtuală a vilozităților. Cauza acestor leziuni nu este clară; cauzele posibile includ leziuni secundare invaziei bacteriene, toxinelor bacteriene sau unor produși de metabolism, cum sunt sărurile biliare neconjugate. În această privință, anumite bacterii, ca de exemplu *Bacteroides*, elaborează proteaze care solubilizează proteinele marginii în perie și distrug dizaharidazele de tipul zaharazei și maltazei. Absorbția defectuoasă a vitaminei B_{12} nu este corelată cu metabolismul ineficient al sărurilor biliare, dar pare a fi determinată de consumul vitaminei B_{12} de către microorganisme.

Multe dintre anomaliile precedente privind sărurile biliare pot fi corectate printr-un tratament antibiotic adecvat. Atunci când s-a instituit un astfel de tratament, are loc scăderea sărurilor biliare neconjugate din sucul jejunal, faza lipidică miceIară crește, iar steatoreea diminuă sau dispare. În plus, prin utilizarea unor antibiotice de spectru larg, ca de exemplu tetraciclina, se poate obține o ameliorare semnificativă a absorbției vitaminei B_{12}.

Manifestări clinice Testele respiratorii – cele cu acizi biliari marcați cu ^{14}C, ^{14}C-xiloză și lactuloză – sunt utile ca teste de screening pentru sindroamele de malabsorbție determinate de supracolonizarea bacteriană a intestinului subțire. Testul respirator cu hidrogen la 2 ore după administrarea de 50 g de glucoză, anticipează cu fidelitate prezența unei supraproliferări bacteriene; un test pozitiv este caracterizat prin creșterea hidrogenului respirator cu cel puțin 12 părți per milion (ppm) în cursul primelor 2 ore după administrarea a 50 g glucoză și printr-un titru de hidrogen respirator în timpul postului crescut peste 15 ppm. Diagnosticul definitiv este caracterizat prin demonstrarea unui număr mare de microorganisme (peste 10^5 pe mililitru) și a unei flore polimicrobiene în culturile sucului duodenal sau jejunal sau în culturi obținute din fragmente de biopsie de mucoasă nespălate, în special atunci când secrețiile din lumen sunt reduse. Alte manifestări clinice cuprind: (1) steatoree moderată, de regulă cu valori între 15 și 30 g de grăsime pe 24 de ore, (2) anemie macrocitară

Tabelul 285-6

Cauze de supraproliferare bacteriană intestinală (colonizare intestinală)
Anomalii de structură care produc staza conținutului intestinal
Diverticuli multipli ai intestinului subțire
Stenoze
Boala Crohn*
Enterită de iradiere*
Boli vasculare ocluzive: vasculite
Gastrectomie subtotală Billroth II cu stază la nivelul ansei aferente*
Laparotomii multiple determinând aderențe și obstrucție parțială a intestinului subțire
Fistule: Gastrocolice, gastroileale, jejunoileale, jejunocolice
Anomalii motorii care determină hipomotilitate intestinală
Sclerodermie*
Amiloidoză*
Diabet zaharat*
Hipotiroidism
Vagotomie
Pseudoobstrucție intestinală (vezi tabelul 285-7)
Alte cauze
Hipogamaglobulinemie*
Hiperplazie ganglionară limfatică
Insuficiență pancreatică
Hipo/aclorhidrie gastrică
Gastrectomie subtotală
Anemie pernicioasă
Utilizare prelungită de antagoniști ai receptorilor H_2, inhibitori ai pompei protonice

* Fără evidențierea unei boli subiacente

cu o măduvă osoasă megaloblastică, (3) absorbție deficitară a vitaminei B_{12}, necorectabilă prin administrare de factor intrinsec și (4) corectarea steatoreei și a absorbției deficitare de vitamină B_{12} prin antibioterapie. Absorbția D-xilozei, prelevările biopsice per os de intestin subțire și alte teste pentru funcția de absorbție (vezi tabelul 285-2) pot fi normale la acești pacienți. De obicei se recomandă o terapie antibiotică în una sau mai multe cure (2-3 săptămâni pe lună) cu antibiotice ca tetraciclină, ciprofloxacin, ampicilină, metronidazol sau trimetoprim-sulfametoxazol. În final, trebuie remarcat că proliferarea excesivă a bacteriilor în duoden apare frecvent după tratamentul îndelungat cu omeprazol, ceea ce în mod clar provoacă o absorbție deficitară a vitaminei B_{12}, dar de obicei nu se asociază cu malabsorbție semnificativă clinic a grăsimilor și glucidelor.

Pseudoobstrucția intestinală cronică (vezi și capitolul 288) Pseudoobstrucția intestinală cronică este un sindrom heterogen determinat de o varietate de cauze (vezi tabelul 254-7) Pseudoobstrucția intestinală primară sau idiopatică este o afecțiune cronică ce se caracterizează prin episoade recurente de obstrucție intestinală din care au fost excluse toate cauzele cunoscute de obstrucție mecanică și alte condiții patologice care ar putea produce pseudoobstrucție intestinală. Pe lângă tulburările motilității intestinului subțire, au fost descrise și modificări ale motilității esofagiene, gastrice și colonice. Primele manifestări clinice sunt greața și vărsăturile, durerea abdominală, constipația, distensia, diareea și simptomatologia legată de tractul urinar. Pacienții prezintă de obicei un tranzit prelungit al chimului de-a lungul tractului gastrointestinal, în special la nivelul intestinului subțire, unde activitatea presională este frecvent alterată. Cisapridul administrat oral accelerează evacuarea gastrică, normalizează tranzitul intestinal și ameliorează activitatea propulsivă a intestinului subțire la pacienții cu pseudoobstrucție. Octreotidul se poate dovedi, de asemenea, util uneori. Frecvent este prezentă malabsorbția, secundară stazei intestinale, cu proliferare bacteriană secundară la nivelul intestinului subțire.

Sprue tropical Sprue tropical este o boală de malabsorbție de cauză necunoscută care afectează turiștii sau locuitorii din regiunile tropicale. Au fost recunoscute forme de boală epidemice și endemice. Sprue tropical poate debuta la luni sau ani de zile după ce un pacient s-a întors din regiunea tropicală. Etiologia acestei afecțiuni nu a fost elucidată, dar poate rezulta secundar unuia sau mai multor factori: (1) deficit nutrițional, (2) un microorganism infecțios transmisibil și (3) o toxină elaborată de un microorganism sau conținută în dietă. Este de interes constatarea că bacilii coliformi, cunoscuți ca fiind producători de enterotoxină care stimulează secrețiile lichidiene, au fost izolați din jejunul pacienților cu sprue tropical, nu însă și de la pacienții cu supraproliferare bacteriană în intestinul subțire proximal. Anorexia, diareea, scăderea ponderală, simptomele secundare anemiei, sechelele de deficit nutrițional (vezi tabelul 285-4) și distensia abdominală constituie manifestări comune. Pacienții au, de regulă, un deficit de fier, ca și de vitamină B_{12} și folați. Examenele de laborator evidențiază frecvent anemie (de tip megaloblastic în 60% din cazuri) și o absorbție deficitară a grăsimilor, xilozei și vitaminei B_{12}. Malabsorbția a cel puțin două principii nutritive este considerată esențială pentru diagnostic. Clasic, biopsia jejunală evidențiază vilozități scurte și îngroșate, cripte alungite și un infiltrat crescut cu celule mononucleare în lamina propria și epiteliu. Endoscopia poate evidenția dantelarea valvulelor conivente și aspectul mozaicat al mucoasei. (vezi tabelul 285-3). Totuși, aceste aspecte biopsice nu sunt caracteristice, iar leziunea poate fi focală; în plus, interpretarea este dificilă, deoarece biopsiile „de control" la pacienții asimptomatici care locuiesc în aceeași zonă tropicală sunt frecvent considerate anormale atunci când sunt comparate cu biopsiile normale ale pacienților din zonele temperate. Aceste aspecte histologice au fost denumite *jejunită tropicală*. Tratamentul cu vitamină B_{12}, folați și antibiotice este eficient în inducerea unei remisiuni. De obicei se administrează o cură scurtă, de 2-4 săptămâni, de tratament combinat conținând o sulfamidă sau tetraciclină și acid folic. Ocazional, pacienții pot necesita un tratament antibiotic prelungit.

Sclerodermia Cu toate că există rapoarte numeroase privind afectarea intestinului subțire în sclerodermie, o malabsorbție franca a fost descrisă la numai o treime dintre pacienți. Malabsorbția este determinată de 3 factori cheie: (1) motilitate intestinală deficitară și pseudodiverticuloză intestinală, determinând o stază relativă a conținutului intestinal și implicit supracolonizare bacteriană, (2) afectarea peretelui intestinal și (3) ischemie vasculară. La unii dintre acești pacienți, poate fi evidențiată uneori o proliferare bacteriană anormală la nivelul intestinului subțire superior, tratamentul antibiotic cu medicamente ca ciprofloxacin, trimetoprim-sulfametoxazol și metronidazol putând fi urmat de reducerea steatoreei, creșteri în greutate și o îmbunătățire a absorbției vitaminei B_{12}. În peretele intestinului poate fi prezentă, de asemenea, o depunere masivă de colagen, în special la nivelul tunicii musculare a mucoasei, submucoasei și muscularei externe, cu o atrofie musculară semnificativă. Studiul activității mioelectrice duodenale în sclerodermie evidențiază absența complexelor motorii migratoare în activitatea bazală și o excitabilitate redusă a intestinului subțire la stimuli mecanici de tipul distensiei și la stimuli umorali ca pentagastrina sau secretina. Această disfuncție motorie constituie un factor important al dilatației, atoniei și stazei intestinale din sclerodermie. Tratamentul cu medicamente prochinetice ca octreotidul, cisapridul și eritromicina pot aduce beneficii.

Malabsorbția în SIDA La pacienții cu SIDA apar frecvent malabsorbția și scăderea ponderală. Aceste manifestări sunt produse deseori de infecții intestinale sau de sarcom Kaposi al intestinului subțire. Mucoasa jejunală este frecvent anormală la pacienții infectați cu HIV, aceste aspecte putând fi mascate de o infecție oportunistă. Totuși, astfel de manifestări pot fi determinate de o malabsorbție frecvent constatată la pacienții cu SIDA la care infecția intestinală identificabilă și sarcomul Kaposi intestinal au fost excluse. Prezența malabsorbției la acești pacienți a fost evidențiată prin steatoree și teste anormale de absorbție a D-xilozei. Nivelul seric al zincului poate fi scăzut. În plus, prelevările biopsice de intestin subțire au evidențiat infiltrare densă cu celule mononucleare și histiocite. În mucoasă au fost identificate, de asemenea, și microorganisme (vezi și capitolul 308).

Tabelul 285-7

Cauze de pseudoobstrucție intestinală cronică
Primară: idiopatică
Miopatie viscerală
Neuropatie viscerală
Secundară
Boli vasculare de colagen
Sclerodermie
Dermatomiozită/polimiozită
Lupus eritematos sistemic
Amiloidoză
Boli endocrine
Hipotiroidism
Diabet zaharat
Boli neurologice
Boala Chagas
Neuropatia viscerală paraneoplazică
Carcinomul pulmonar cu celule mici
Medicamente
Administrare cronică de narcotice (sindromul de intestin narcotic)
Antidepresive triciclice
Alte cauze
Diverticuli jejunali
Bypass jejunoileal

* Vezi capitolul 288

AFECȚIUNI ASOCIATE CU OBSTRUCȚIE LIMFATICĂ **Boala Whipple** Aceasta este o afecțiune rară caracterizată clinic prin artralgii, durere abdominală, diaree, scădere ponderală progresivă, vase limfatice dilatate în peretele intestinal și absorbție intestinală alterată. Sunt prezente frecvent și astenia, subfebrilitatea, accentuarea pigmentării cutanate și limfadenopatiile periferice. În plus, pot fi prezente insuficiență cardiacă, endocardită, uveită și manifestări din partea SNC, cuprinzând confuzie, pierderi de memorie, semne neurologice focale de nervi cranieni, nistagmus și oftalmoplegie. Examenele de laborator evidențiază de obicei prezența steatoreei, absorbția deficitară a D-xilozei, aspecte anormale la examenul radiologic al intestinului subțire, hipoalbuminemie și anemie. Hipoalbuminemia este determinată de pierderea excesivă de albumină serică prin tractul gastrointestinal, ca și de o sinteză insuficientă de albumină.

Diagnosticul este determinat prin demonstrarea prezenței de macrofage la nivelul mucoasei, care conțin granule citoplasmatice mari care dau o culoare roșu aprins la colorația cu acid periodic Schiff (PAS). Astfel de macrofage pot fi evidențiate și în alte țesuturi cum ar fi ganglionii limfatici, splina sau ficatul. Evidențierea macrofagelor PAS-pozitive în lamina propria nu este specifică bolii Whipple, dar înlocuirea virtuală a majorității elementelor celulare ale mucoasei de către astfel de macrofage este observată numai în acestă boală. Pe lângă macrofagele PAS-pozitive, biopsiile jejunale evidențiază frecvent limfatice dilatate și un anumit grad de aplatizare a vilozităților mucoasei intestinale. Deoarece mulți pacienți cu boala Whipple prezintă bacteriemie, testarea sângelui periferic folosind tehnica PCR (polymerase chain reaction) poate fi utilă în diagnostic.

Studii electronomicroscopice au relevat prezența unor structuri sub formă de bastonașe (sau corpi baciliformi) de 0,3-0,5 până 2,5 µm, în interiorul și adiacent macrofagelor din lamina propria, ca și în interiorul celulelor epiteliale și al polimorfonuclearelor. Bacterii nu au putut fi cultivate, dar aceste structuri au fost identificate ca fiind actinomicete gram-negative, cu caracteristici distincte morfologic, denumite *Tropheryma whippelii*. După tratamentul cu antibiotice al pacientului, corpii baciliformi diminuă sau dispar, concomitent cu scăderea numărului de macrofage PAS-pozitive. De asemenea, reapariția bacteriilor semnalizează frecvent debutul unei recidive a bolii după ce tratamentul antibiotic a fost întrerupt. La pacienții cu SIDA s-au raportat teste de sânge pozitive pentru ADN de *T. whippelii*.

Boala Whipple a fost considerată inițial ca fiind invariabil fatală. Totuși, în prezent este clar faptul că tratamentul antibiotic va induce de regulă o remisiune clinică. În puține cazuri a fost observată remisiunea completă a modificărilor histologice de la nivelul mucoasei jejunale, iar o parte din aceste cazuri au fost urmărite mai mult de 10 ani. Pacienții cu boală Whipple trebuie tratați cu antibiotice cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazolul, cel puțin un an. Tratamentul cu tetraciclină sau penicilină, fiecare ca medicație unică, nu este adecvat ca tratament inițial; rata de recidivă în cazurile tratate cu aceste medicamente este de circa 40%. Cel mai important parametru pentru urmărirea bolii și pentru stabilirea prognosticului este prezența sau absența bacililor în biopsiile de intestin subțire.

Limfoamele intestinale Steatoreea este una din manifestările limfoamelor intestinale *primare*. Boala apare predominant la bărbați, media de vârstă la care debutează simptomatologia fiind în jur de 50 de ani. Diagnosticul ar trebui suspectat la pacienții cu malabsorbție cu unul din următoarele semne clinice: (1) sindrom de malabsorbție în care semnele clinice și biopsia sunt asemănătoare cu cele din sprue celiac, dar în care există un răspuns incomplet la dieta fără gluten, (2) *durere abdominală și febră* și (3) semne și simptome ale unei ocluzii intestinale. Manifestările obișnuite de limfom generalizat sunt de regulă absente. Nu apar, de regulă, hepatomegalia, splenomegalia, formațiuni abdominale palpabile și adenopatii periferice. Limfangiografia și TC pot identifica ganglioni limfatici intraabdominali anormali. Diagnosticul poate fi stabilit prin laparotomie și desori prin examinarea mai multor mostre de biopsie mucoasă, obținute per oral. Poate fi întâlnită absența totală a microvililor sau tocirea și scurtarea microvililor. Spre deosebire de sprue celiac, lamina propria este, de regulă, infiltrată masiv cu celule limfoide. Neoplazia malignă poate fi diagnosticată prin identificarea celulelor limfoide cu caracteristici citologice de malignitate, a celulelor reticulare în afara centrilor germinali și a infiltrării și distrucției criptelor de către celule limfoide pleiomorfe. Anumiți pacienți sintetizează sau secretă un fragment de lanț greu de IgA (*boala lanțurilor alfa*). Ultima este probabil o variantă de limfom intestinal.

Mecanismul malabsorbției în cazul limfoamelor intestinale poate fi datorat mai multor factori: (1) afectare difuză a mucoasei intestinului subțire, (2) interesarea peretelui intestinal cu obstrucție limfatică și (3) stenoză localizată cu staza conținutului intestinal și suprapopulare bacteriană. Trebuie subliniat faptul că este desori dificil de făcut diferențierea, numai pe baza manifestărilor clinice și morfologice, între boala Crohn, sprue celiac și limfomul intestinal. Într-adevăr, există dovezi care arată că limfomul intestinal se poate dezvolta ca o complicație tardivă a afecțiunii sprue celiac.

Evoluția limfomului intestinal durează de la 4 luni până la 4 ani de la debutul simptomelor. Perforația, hemoragia și obstrucția intestinală constituie complicații comune terminale. Tratamentul complex pare să fie superior atât chirurgiei cât și chimioterapiei luate separat.

BOLI CARDIOVASCULARE Steatoreea a fost descrisă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență circulatorie a arterei mezenterice superioare și pericardită constrictivă. La pacienții cu pericardită constrictivă au fost descrise limfatice mucoase dilatate și pierdere crescută de proteine la nivel intestinal. Mecanismul steatoreei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică rămâne încă nesigur. Poate fi determinat de congestia și edemul mucoasei, de hipoxia mucoasei sau de tulburări ale funcției pancreatice. Cu toate că o steatoree pronunțată este neobișnuită la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, acești pacienți sunt frecvent anorexici, iar aportul scăzut de grăsimi poate masca o steatoree latentă. Steatoreea nu este frecventă la pacienții cu vasculită și se presupune că este determinată de infarcte segmentare ale intestinului subțire, secundare ischemiei intestinale.

DEFECTE ALE FUNCȚIEI MUCOASEI

BOLI INFLAMATORII SAU INFILTRATIVE **Enterita regională** Manifestările clinice ale enteritei regionale sunt descrise în capitolul 286. Malabsorbția din enterita regională poate fi secundară unor factori diverși: (1) întreruperea circulației enterohepatice a sărurilor biliare consecutivă afectării sau rezecției ileale, (2) deconjugarea sărurilor biliare consecutivă supracolonizării bacteriene, la rândul ei corelată cu dezvoltarea fistulelor și/sau stenozelor, (3) boala inflamatorie intestinală activă având ca rezultat afectarea funcției celulelor mucoasei, (4) o suprafață de absorbție diminuată rezultată în urma rezecției sau fistulelor și (5) o depleție severă de proteine care determină deteriorarea funcției pancreatice exocrine. Boala ileală activă și/sau rezecția ileală, având ca rezultat întreruperea circulației enterohepatice a sărurilor biliare conjugate și deficitul acestora, pare a fi factorul major responsabil de steatoree, ca și de absorbția deficitară a vitaminei B_{12}. Funcția absorbtivă a intestinului subțire este corelată cu extensia afectării sau rezecției ileale. Virtual, în cazul în care segmentul în care apare disfuncția ileală măsoară peste 90-100 cm, toți pacienții prezintă steatoree și malabsorbție de vitamină B_{12}. După rezecția intestinală, capacitatea funcțională a intestinului subțire restant va depinde de sediul și extinderea rezecției, ca și de prezența bolii intestinale

reziduale. Rezecţia intestinală masivă determină, de regulă, o absorbţie deficitară a tuturor principiilor alimentare. Atunci când malabsorbţia este secundară stenozelor sau anselor oarbe rezultate în urma intervenţiilor chirurgicale anterioare, antibioterapia poate fi utilă, însă pentru o ameliorare de durată este, de regulă, necesară rezecţia chirurgicală a ariilor afectate. În boala inflamatorie difuză, poate apărea un sindrom de malabsorbţie florid, cu steatoree, hipocalcemie, malabsorbţie de vitamină B_{12} şi hipoalbuminemie secundară pierderilor intestinale crescute de proteine. Tratamentul cu sulfasalazină, glucocorticoizi şi alte imunosupresoare se poate dovedi util (vezi capitolul 286).

După *rezecţia ileală*, pacienţii pot prezenta frecvent o diaree supărătoare. Aceasta este determinată de *întreruperea circulaţiei enterohepatice*, în urma căreia o cantitate crescută de săruri biliare ajung la nivelul colonului, unde interferă cu absorbţia de apă şi electroliţi, având astfel un efect purgativ. *Diareea indusă de sărurile biliare* în urma rezecţiei poate răspunde la tratamentul cu colestiramină, o răşină de schimb care leagă sărurile biliare şi determină pierderea de către acestea a efectelor lor biologice asupra intestinului. Pacienţii cu rezecţie ileală sub 100 cm şi o excreţie fecală de grăsimi sub 20 g/zi prezintă cel mai bun răspuns simptomatic la colestiramină, de obicei la o doză de 4 g de 3 ori/zi.

Jejunoileita cronică ulcerativă negranulomatoasă Această afecţiune este caracterizată prin durere abdominală, scădere ponderală, febră, diaree, steatoree, hipoalbuminemie şi enteropatie cu pierdere de proteine. Manifestările clinice mimează tabloul clinic întâlnit atât în enterita regională, cât şi în sprue celiac. Într-adevăr, leziunile pot fi nediferenţiabile faţă de cele din sprue celiac. Totuşi, excluderea glutenului din dietă nu aduce nici un beneficiu. Tratamentul cortizonic produce o ameliorare clinică tranzitorie, dar efectele pe termen lung sunt neprecizabile.

Amiloidoza Vezi capitolul 309.

Leziuni de iradiere ale intestinului subţire Iradierea abdominală normală sau excesivă este deseori urmată de leziuni morfologice extinse ale intestinului subţire. Aceste modificări cuprind o reducere a mitozelor la nivelul criptelor, scurtarea marcată a vilozităţilor, megalocitoza celulelor epiteliale şi infiltrare cu celule inflamatorii la nivelul laminei propria. Acestea pot fi asociate cu diaree tranzitorie şi o absorbţie intestinală deficitară. Totuşi, în decursul celor 2 săptămâni ce urmează opririi radioterapiei, apare restaurarea arhitecturii normale a intestinului subţire. O diaree şi o malabsorbţie persistente pot apărea la scurt timp după radioterapie, dar poate exista şi o perioadă de latenţă de câţiva ani până la apariţia diareei. Steatoreea de 10-40 g/zi, a fost constatată frecvent, dar absorbţia deficitară a fierului, calciului, D-xilozei sau a vitaminei B_{12} este mai puţin frecventă. La unii dintre pacienţi, se pot dezvolta stenoze determinate de vasculopatia şi ischemia secundare radioterapiei, putând genera consecutiv staza conţinutului intestinal şi proliferare bacteriană anormală. La alţi pacienţi au fost evidenţiate limfangiectazii intestinale, probabil secundare obstrucţiei limfatice. Diareea şi malabsorbţia pot fi refractare la toate metodele terapeutice. Tratamentul cu antibiotice, enzime pancreatice, regimul fără gluten, glucocorticoizi suprarenalieni şi opiacee s-a dovedit a avea un succes limitat.

Enterita eozinofilică Gastroenterita eozinofilică este o afecţiune de etiologie necunoscută a stomacului, intestinului subţire şi a colonului, caracterizată prin eozinofilie sanguină periferică şi infiltrare eozinofilică a peretelui tubului digestiv, dar fără modificări de tip vasculitic. Manifestările clinice, de regulă recurente, sunt variate şi corelate cu situsul afectării tractului digestiv. Au fost identificate trei tipuri principale de boală: (1) Boală care afectează predominant mucoasa, manifestată prin anemie feriprivă, hipoalbuminemie secundară enteropatiei cu pierdere de proteine şi steatoree uşoară. Pacienţii din această categorie se prezintă deseori cu sindrom de malabsorbţie şi un istoric de intoleranţă la anumite alimente. (2) Boală care afectează predominant tunica musculară, caracterizată printr-o marcată îngroşare şi rigiditate a stomacului şi intestinului subţire proximal, cu simptomatologie de tip obstructiv şi imagini radiologice de îngustare şi obstrucţie pilorică. Din acest motiv, enterita eozinofilică trebuie luată în consideraţie în diagnosticul diferenţial al obstrucţiei pilorice, al bolilor difuze ale intestinului subţire şi al ileocolitei. Într-adevăr, enterita eozinofilică mimează deseori enterita regională. (3) Boală cu afectare predominant subseroasă, în care manifestările principale sunt ascita cu eozinofilie marcată în lichidul de ascită. Cu toate că această clasificare, bazată pe tunica afectată predominant este utilă pentru înţelegerea manifestărilor principale, trebuie subliniat faptul că boala se manifestă de asemenea în forme clinice mixte, de exemplu cu ascită (afectare seroasă) şi obstrucţie (afectare musculară). Diareea survine la 30-60% din pacienţi, indiferent dacă eozinofilele infiltrează mucoasa, musculara sau seroasa intestinală. *Ancylostoma caninum*, viermele prezent la animalele de casă în Australia de NE şi posibil în întreaga lume, a fost identificat ca o posibilă cauză de durere abdominală neelucidată, cu enterită eozinofilică dovedită bioptic. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste serologice.

Rapoartele anterioare au subliniat rolul alergiei alimentare şi manifestările la nivelul mucoasei ale acestei afecţiuni. Totuşi, alergia alimentară a fost corelată cu simptomatologia la mai puţin de 20% din cazuri. La aceşti pacienţi, nivelul seric al IgE determinat pe nemâncate este frecvent crescut, iar provocarea cu alimente alergizante determină deseori dureri abdominale, diaree şi creşterea marcată a IgE serice. Totuşi, la majoritatea pacienţilor cu enterită eozinofilică studiile imunologice, incluzând determinarea imunoglobulinelor serice, a complementului seric, a numărului de limfocite şi a răspunsului limfocitelor la mitogeni nespecifici, nu evidenţiază anomalii. Astfel, atât mecanismele mediate de IgE, cât şi cele dependente de IgE pot fi operative la pacienţii cu gastroenterită eozinofilică. Este clar faptul că evidenţierea alergiei sau a sensibilităţii la alimente este deseori absentă şi nu este necesară pentru diagnosticul de enterită eozinofilică. În plus, chiar şi la pacienţii cu alergie alimentară, restricţiile de dietă sunt frecvent ineficiente, iar aceşti pacienţi pot necesita o terapie cortizonică de lungă durată. Ketotifenul şi cromolinul sunt deasemenea folositori. Tratamentele de elecţie pentru ameliorarea simptomatologiei sunt intervenţia chirurgicală şi glucocorticoizii.

Dermatita şi malabsorbţia Un sindrom de malabsorbţie, de regulă uşor, a fost descris la pacienţi cu o varietate de boli dermatologice, incluzând psoriazisul, dermatita eczematiformă şi dermatita herpetiformă. Modificări ale mucoasei intestinului subţire proximal sunt identificate aproape întotdeuna la majoritatea pacienţilor cu dermatită herpetiformă. Într-un studiu, 21 din 22 de pacienţi au prezentat leziuni, care variază în severitate de la o mucoasă complet aplatizată, la un aspect aproape normal. Leziunile mucoase au frecvent o distribuţie focală. Evidenţierea clinică şi paraclinică a malabsorbţiei semnificative a fost puţin frecventă în acest studiu, fapt datorat probabil lungimii limitate a intestinului subţire în această afecţiune dermatologică. În timp ce leziunile cutanate ale dermatitei herpetiforme răspund la sulfone, nu acelaşi lucru se întâmplă cu leziunile digestive. Dimpotrivă, la unii pacienţi cu leziuni de aplatizare şi tocire a mucoasi şi steatoree, se poate obţine o ameliorare notabilă a arhitecturii vilozitare şi o regresie a steatoreei după eliminarea glutenului din dietă, fără ameliorarea concomitentă a leziunilor cutanate. Mai mult, la pacienţii cu dermatită herpetiformă şi aspect normal al mucoasei intestinului subţire, administrarea unei diete alimentare cu un conţinut crescut de gluten poate determina leziuni de aplatizare şi tocire a mucoasei, nediferenţiabile faţă de cele din sprue

celiac. Ca și în sprue celiac, se observă o incidență mai mare a HLA A1 și HLA B8. Aceste observații ridică întrebarea, interesantă, dacă anumiți pacienți cu dermatită herpetiformă și sindrom de malabsorbție au un sprue celiac latent.

ANOMALII GENETICE SAU BIOCHIMICE **Sprue celiac** Sprue celiac este o afecțiune caracterizată prin malabsorbție, anomalii de structură a intestinului subțire și intoleranță la gluten, o proteină prezentă în grâu și în produsele de grâu. A fost denumită în mod sugestiv *enteropatia indusă de gluten*. Maladia celiacă la copii și sprue celiac la adulți constituie, probabil, una și aceeași afecțiune, cu aceeași patogenie.

Nu există date suficiente care să permită o estimare de acuratețe a incidenței acestei afecțiuni în nici o populație. Acest lucru se datorează în mare parte faptului că severitatea acestei boli prezintă variații mari, iar subiecții pot prezenta modificări caracteristice ale mucoasei fără să dezvolte simptome evidente. În cele mai multe rapoarte, 70% din pacienții raportați erau de sex feminin. Incidența la frați este mult mai mare decât cea în populația generală, sugerând transmiterea maladiei celiace prin intermediul unei gene dominante cu penetranță incompletă. Pacienții cu sprue celiac prezintă o incidență crescută a antigenelor serice de histocompatibilitate de tipul HLA DR3 și HLA DQw2, în special. Fenotipul HLA DR3 a fost evidențiat în 70-90% din cazurile de pacienți cu sprue celiac, spre deosebire de 20-25% din cazurile de subiecți normali. Antigenele sistemului HLA pot fi legate la gene de răspuns imun care pot determina recunoașterea imunologică a anumitor substanțe (vezi capitolul 306). A fost sugerat faptul că astfel de factori genetici ar putea predispune la toleranța imunologică a unor proteine alimentare cum sunt peptidele din gluten sau o producție patologică de anticorpi antiglutenici, care pot determina legarea glutenului la celulele epiteliale, cu leziuni tisulare consecutive. Neconcordanța privind dezvoltarea maladiei la frații cu aceleași HLA și la unii gemeni monozigoți a ridicat întrebarea dacă nu există o genă (sau mai multe) neidentificată(e) încă necesară(e) pentru dezvoltarea bolii.

Fiziopatologie Glutenul, ca și gliadina înrudită, sunt proteine cu masă moleculară mare, prezente în special în grâu. Fracțiunea glutenică solubilă în alcool este alcătuită din polipeptide gliadinice bogate în gliadină, care pot fi fracționate în subgrupurile γ, β, δ și α; peptidele tuturor celor 4 clase de gliadină sunt toxice și induc leziuni intestinale atunci când sunt administrate pacienților cu sprue non-tropical în remisiune. Mecanismul exact pentru acest proces nu este clar, însă au fost propuse două teorii și anume o teorie „toxică" și una imunologică. Unul dintre mecanismele posibile la acești pacienți presupune absența unei anumite peptidaze, astfel încât glutenul sau peptidele sale mari cu conținut de glutamină nu pot fi hidrolizate eficient în peptide mici (dipeptide sau aminoacizi). În consecință, în mucoasă se pot acumula peptide „toxice". S-a demonstrat că pacienții cu sprue celiac în remisiune vor dezvolta steatoree și modificări caracteristice ale mucoasei atunci când li se administrează gluten. Rezultate similare sunt obținute prin administrarea de hidrolizate peptidice care conțin cel puțin opt aminoacizi, cu un reziduu terminal de glutamină. S-a demonstrat că, atunci când se instilează gluten în *ileonul* pacienților cu sprue celiac, modificările histologice încep să apară în decurs de câteva ore. Acest lucru nu se întâmplă în *jejunul superior*, sugerând un efect mai mult local decât sistemic. După ce fracțiile de gluten nociv lezează celulele suprafeței de absorbție, celulele lezate sunt descuamate rapid de pe suprafața mucoasei în lumenul intestinal. Spre a compensa acest lucru, proliferarea celulară se accentuează, criptele se hipertrofiază, accentuându-se totodată și migrarea celulară, care tinde să înlocuiască celulele lezate și descuamate. Această reînnoire accelerată a celulelor poate fi stopată printr-o dietă fără gluten.

Mucoasa intestinală a pacienților cu sprue celiac prezintă numeroase alterări enzimatice, dintre care niveluri serice scăzute de dizaharidaze, fosfatază alcalină și hidrolaze peptidice, ca și o incapacitate de digestie a peptidelor glutenice. Totuși, aceste anomalii revin la normal după un tratament eficient cu o dietă fără gluten. Există dovezi suplimentare privind principiul toxicității glutenului și a produșilor de degradare ai glutenului în sprue celiac. În primul rând, gliadina, în special fracțiunea de A-gliadină, este toxică pentru mucoasa din sprue în cultura de organ, determinând modificări ultrastructurale și reducerea activității dizaharidazice. În al doilea rând, mucoasa pacientului cu sprue hidrolizează un anumit produs de digestie a gliadinei (fracția a 9-a) într-un mod defectuos, iar fracțiunea 9 are o toxicitate selectivă asupra mucoasei pacientului cu sprue. În cel de-al treilea rând, fracțiuni specifice din glutenul administrat în dieta pacienților cu sprue celiac determină alterări tranzitorii ale aspectului histologic al mucoasei și deprimarea activității dizaharidazice, dar recuperarea completă se observă în decurs de 72 de ore. Apariția rapidă a acestor modificări, ca și refacerea rapidă, se corelează bine cu un efect toxic direct. Două secvențe tetrapeptidice prezente în cereale sunt toxice la pacienții cu boală celiacă – și anume: Pro-Ser-Gly-Gly și Gly-Gly-Gly-Pro. În pofida unor studii intensive, totuși nu s-a putut demonstra nici o deficiență persistentă, specifică sau selectivă a vreunei peptidaze sau a unei alte enzime.

S-a sugerat, de asemenea, faptul că glutenul și metaboliții săi ar putea iniția o *reacție imunologică* la nivelul mucoasei intestinale. Pe de altă parte și interacțiunea limfocitelor T cu epiteliul criptelor poate constitui un eveniment primar în patogenia leziunilor intestinale. Prezența infiltratului cu celule mononucleare în lamina propria a mucoasei, răspunsul benefic la tratamentul cortizonic, identificarea unor anticorpi anormali antigliadină în serul pacienților cu sprue celiac, sinteza unor cantități crescute de anticorpi antigliadină în mucoasa din cultura de organ și eliberarea unor limfokine de tipul factorului inhibitor al migrării celulare (MIF) de către mucoasa pacienților cu sprue celiac incubată cu gliadină, au fost citate ca argumente în sprijinul acestei ipoteze.

Posibilul rol al adenovirusului serotip 12 (Ad12) în patogenia acestei afecțiuni a fost propus pe baza a două observații: (1) existența unor secvențe omoloage de aminoacizi între un segment al A-gliadinei și o proteină virală (E16) produsă de serotipul Ad12 și (2) faptul că pacienții cu sprue celiac netratat au o frecvență mult mai mare a anticorpilor anti-Ad12, în comparație cu pacienții cu sprue celiac tratat și cazurile de control. Deși, alte studii nu au confirmat aceste rezultate, aceste observații sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia trebuie să existe un *factor de mediu*, precum și o *predispoziție genetică*, pentru a explica de ce numai anumite persoane dezvoltă sprue celiac. În ciuda studiilor intensive, încă nu există informații suficiente pentru a integra diverșii factori alimentari, imunologici și genetici implicați în această maladie într-un sistem de înțelegere clară a patogenezei acestei afecțiuni.

Biopsiile jejunale ale pacienților cu sprue celiac evidențiază în mod frecvent o leziune caracteristică. Se constată aplatizarea, turtirea suprafeței mucoasei cu microvili, fie absenți, fie îngroșați și scurtați. Criptele sunt alungite și există de regulă un infiltrat dens cu celule inflamatorii la nivelul laminei propria. Suprafața epiteliului este modificată, cu alterarea marginii în perie a celulelor, care sunt mai mult cubice decât columnare, cu infiltrat de celule inflamatorii la nivelul stratului epitelial. Modificările sunt cele mai severe de regulă la nivelul intestinului proximal, probabil datorită faptului că această zonă este expusă la cea mai mare concentrație de gluten. Modificările morfologice tipice ilustrate în figura 285-4 sunt caracteristice maladiei celiace, dar nu sunt specifice. Modificări similare au fost descrise și în alte afecțiuni cum sunt limfoamele, sprue tropical și hipogamaglobulinemia asociată cu malabsorbție. Multe anormalități biochimice au fost demonstrate în biopsiile de mucoasă recoltate de la pacienți cu sprue celiac. Alterarea

esterificării acizilor grași în trigliceride, scăderea aportului de aminoacizi și scăderea activității dizaharidazelor intestinale (în special lactaza) au fost bine documentate. Acest ultim factor poate fi cauza incidenței crescute de intoleranță la lapte, la pacienții cu sprue celiac netratat sau la cei cu recăderi. Totuși, marea abundență de celule criptice nediferențiate poate fi importantă, deoarece celulele criptice au, în mod normal, o capacitate mai redusă de absorbție a principiilor alimentare decât o au celulele viloase.

Deoarece la pacienții cu sprue celiac mucoasa este lezată și alterată, poate fi prezentă o *diminuare a secreției de hormoni pancreatotropi* (secretină și colecistokinină – CCK). Aceasta rezultă într-o stimulare pancreatică redusă, cu niveluri intraluminale mai reduse de enzime pancreatice secretate ca răspuns la ingestia de alimente. În plus, vezicula biliară apare ca rezistentă la acțiunea colecistokininei, conducând la contracții absente sau minime ale veziculei biliare, ceea ce conduce la rândul său la stocarea de săruri biliare într-o veziculă biliară inertă. Aceste două defecte pot determina o digestie insuficientă a grăsimilor și proteinelor intraluminale, care se va suprapune peste defectul de transport intestinal secundar leziunilor mucoasei.

Diareea este frecvent întâlnită la pacienții cu sprue celiac fiind determinată de un număr de factori cuprinzând *absorbția defectuoasă* a apei și electroliților la nivel duodenal și jejunal, *secreția netă* de apă și electroliți de către o mucoasă jejunală cu permeabilitate anormală și secreția netă de apă și electroliți la nivelul colonului, indusă de acizii grași și hidroxiacizii grași neabsorbiți. Totuși, în sprue celiac, intestinul subțire distal are capacitatea de a se adapta la leziunile și la pierderea proprietăților absorbtive de la nivelul intestinului subțire proximal. Într-adevăr, la pacienții cu sprue celiac s-a demonstrat o absorbție ileală crescută pentru sodiu, clor și apă.

Manifestări clinice Majoritatea pacienților cu sprue celiac prezintă un tablou caracteristic de malabsorbție cu scădere ponderală, distensie abdominală și meteorism, diaree, steatoree și teste anormale ale funcției de absorbție. Anomaliile caracteristice ale testelor absorbției intestinale sunt prezentate în tabelul 285-2. Trebuie subliniat, totuși, că unii pacienți se pot prezenta cu anomalii izolate, care nu sugerează inițial diagnosticul de sprue celiac. Astfel, un pacient poate fi investigat pentru o anemie feriprivă fără o pierdere de sânge aparentă sau pentru o hemoragie anormală secundară hipoprotrombinemiei, dar poate să nu prezinte diaree sau steatoree evidentă. La fel, pacienții cu sprue celiac pot prezenta o boală osoasă neexplicată, fără diaree sau steatoree. Acești pacienți acuză de regulă dureri și sensibilitate osoasă, evidențiindu-se frecvent o demineralizare extinsă a oaselor, deformări prin compresie, cifoscolioză și fracturi Milkman. Tulburările emoționale sunt comune la acești pacienți, iar mulți dintre pacienții cu scădere ponderală diagnosticată inițial ca fiind secundară unei anxietăți și depresii severe se demonstrează în final că suferă de sprue celiac. Manifestările neurologice ale bolii celiace includ ataxia cerebeloasă, neuropatia senzorială, miopatia, diminuarea reflexelor și convulsii. Diagnosticul diferențial trebuie să cuprindă sprue celiac în cazul fiecărui tip de tablou clinic dintre cele prezentate anterior. Pe lângă dermatita herpetiformă, există asocieri dovedite între sprue celiac și diabetul zaharat, deficitul primar de IgA, colangita sclerozantă primitivă, ciroza biliară primitivă, colita ulceroasă și, poate cel mai important, colita limfocitară sau microscopică (vezi capitolul 286 și 298).

Pentru stabilirea diagnosticului de sprue celiac trebuie îndeplinite trei criterii: (1) demonstrarea malabsorbției, (2) o mucoasă (jejunală) anormală la biopsie, cu aplatizarea vilozităților și modificări ale epiteliului de suprafață și (3) ameliorarea clinică, biochimică și histologică după o dietă fără gluten.

În studii recente, modificări endoscopice distinctive au fost găsite la 22 din 28 de pacienți cu modificări microscopice caracteristice pentru sprue la biopsie (6 din 9 cu recădere și 16 din 19 cu simptome inițiale). Mucoasa a fost atrofică și a prezentat un aspect pătat, cu arii parcelare de mucoasă palidă alternând cu mucoasă edematoasă; ariile palide au prezentat un aspect mozaicat pronunțat. De menționat că valvulele conivente au prezentat o leziune actualmente recunoscută ca fiind caracteristică pentru sprue – un aspect dantelat distinctiv. Pliurile duodenale trebuie întotdeauna examinate cu ocazia endoscopiei gastro-intestinale. Dacă sunt absente sau reduse, este indicată biopsia duodenală. Anomaliile pliurilor Kerkring sunt un semn util al bolii celiace, în special la pacienții cu simptome minime sau tranzitorii.

În cazurile echivoce, pacientul poate fi provocat cu 30-50 g gluten pe zi pe cale orală, iar dacă apar brusc diaree și steatoree semnificative, se poate confirma diagnosticul de enteropatie indusă de gluten. Trebuie subliniat faptul că testele pentru absorbția intestinală pot evidenția anomalii care să varieze de la modificări minime la unele foarte severe. S-a arătat că anomaliile testelor de absorbție sunt destul de bine corelate cu lungimea intestinului subțire afectat și, într-o mai mică măsură, cu severitatea leziunii proximale. Anticorpii antigliadinici, antiendomissium și antireticulină au fost utilizați într-o mare măsură pentru diagnosticul maladiei celiace. Apoximativ 90% dintre pacienții cu boala celiacă simptomatică netratată și mulți dintre pacienții cu boală latentă asimptomatică au anticorpi antigliadină tip IgA și/sau IgG; titrurile acestora scad după instituirea dietei fără gluten. Titruri crescute de anticorpi antiendomissium se găsesc la peste 90% din pacienții cu boală celiacă activă și scad, de asemenea, odată cu ameliorarea ce urmează instituirii dietei fără gluten. Anticorpii antireticulină sunt mai puțin sensibili dar mai specifici decât cei antigliadină, care pot fi găsiți și în alte afecțiuni ale mucoasei intestinului subțire, cum ar fi boala Crohn. Determinarea combinată a anticorpilor antigliadină, antiendomissium și antireticulină conferă sensibilitate și specificitate optime pentru detectarea bolii celiace. Acești anticorpi sunt, de asemenea, utili pentru a urmări răspunsul la tratament și aderența la dieta fără gluten, precum și ca teste de screening a bolii celiace printre rudele bolnavului.

O variantă posibilă a bolii celiace este *sprue colagenic*. În această afecțiune, biopsiile intestinului subțire evidențiază caracteristic o mucoasă aplatizată și mase întinse de material hialin eozinofilic în lamina propria. Într-un studiu efectuat pe biopsii de la 145 de indivizi cu sprue celiac, 31% dintre acestea au arătat o îngroșare a membranei bazale asociată frecvent cu depuneri de colagen, dar o depunere densă de colagen a fost întâlnită numai la 8% din pacienți. La o treime dintre acești ultimi pacienți s-a dezvoltat o malabsorbție fatală, neremitentă. Aceste observații au sugerat că îngroșarea membranară colagenică este o descoperire destul de frecventă în biopsiile jejunale ale pacienților cu sprue, dar că depozitele dense de colagen reprezintă o manifestare rară și pot indica un prognostic defavorabil.

TRATAMENT

În ciuda nesiguranței legate de diagnosticul bolii celiace, starea a aproximativ 80% din pacienți se ameliorează după instituirea *regimului fără gluten*. Ameliorarea simptomatică apare de obicei în câteva săptămâni, însă ameliorarea testelor de absorbție intestinală și a aspectului histologic poate să dureze luni de zile. S-a demonstrat în mod repetat faptul că instituirea unei diete stricte fără gluten conduce la o ameliorare mult mai consistentă decât se întâmplă în cazul unei restricții suboptimale de gluten. Studii recente arată că ovăzul, ingerat în cantități de aproximativ 50 g/zi, se poate folosi în siguranță la pacienții cu boală celiacă pentru o perioadă de cel puțin 6-12 luni. Totuși, chiar și în cazul menținerii stricte a dietei fără gluten, unele cazuri prezintă

o ameliorare redusă a aspectelor histologice intestinale. Pacienţii cu sprue celiac trataţi cu glucocorticoizi şi care respectă dieta fără gluten au prezentat o ameliorare simptomatică, ca şi o ameliorare a testelor histologice intestinale şi a celor absorbtive. Mecanismul prin care glucocorticoizii protejează mucoasa intestinală de efectele glutenului nu este clar.

Dacă un pacient cu sprue celiac nu răspunde la dieta fără gluten, trebuie luate în considerație alte posibilităţi sau alţi factori de complicaţie: (1) diagnosticul nu este corect, (2) pacientul nu respectă strict dieta, (3) poate coexista o altă boală, ca de exemplu o insuficienţă pancreatică, (4) pacientul poate avea o ulceraţie a jejunului sau a ileonului, (5) poate fi prezent un deficit de lactază cu intoleranţă secundară la lapte, (6) pacientul poate avea sprue colagenic, (7) pacientul a dezvoltat un limfom intestinal, boală care pare să survină mai frecvent la pacienţii cu sprue decât în populaţia generală şi (8) pacientul a dezvoltat o colită limfocitară sau microscopică. În final, trebuie subliniat că un număr mic de pacienţi prezintă o ameliorare mult mai tardivă după instituirea dietei fără gluten, cu rezultate semnificative abia după 24-36 luni de tratament. Aproximativ 50% din pacienţii cu sprue refractar răspund la tratamentul cu glucocorticoizi; aceşti pacienţi pot necesita, de asemenea, hiperalimentaţie parenterală sau tratament cu medicamente imunosupresive cum ar fi 6-mercaptopurina.

Mastocitoza sistemică Un anumit grad de malabsorbţie apare la 30% din pacienţii cu mastocitoză sistemică. De regulă, malabsorbţia nu este severă şi se manifestă în principal printr-o steatoree minimă sau moderată şi o absorbţie deficitară a D-xilozei şi a vitaminei B_{12}. Biopsiile de intestin subţire evidenţiază tipic aplatizarea moderată a vilozităţilor şi infiltrat mastocitar. Tratamentul cu antagonişti de receptori histaminici H_1 şi H_2 şi cromolin asigură ameliorarea diareii la unii pacienţi.

Sindroame datorate deficitului de dizaharidaze Cum s-a indicat mai sus, hidroliza dizaharidelor se petrece pe sau în marginea în perie (microvili) a celulelor epiteliului intestinal, prin acţiunea dizaharidazelor specifice. S-au observat atât deficite primare (genetice sau familiale), precum şi secundare (dobândite).

Deficitul de lactază la adult Pot apărea deficite izolate de lactază la nivelul mucoasei; acestea sunt însoţite de simptome de intoleranţă la lactoză. Deoarece lactoza este principalul carbohidrat din lapte, aceşti indivizi prezintă intoleranţă la lapte, cu simptome care includ crampe abdominale, meteorism sau distensie şi diaree. Simptome similare apar şi după ingestia de lactoză. Lactoza nehidrolizată nu se poate absorbi, iar efectele sale osmotice în lumen determină deplasări de lichid în tractul intestinal. De asemenea, pH-ul scaunului va scădea datorită producerii de acid lactic şi acizi graşi cu lanţ scurt, prin fermentarea lactozei de către bacteriile din colon. Cu toate că deficitul primar de lactază intestinală pare a fi ereditar, intoleranţa la lapte sau lactoză poate să nu devină clinic evidentă până la pubertate sau adolescenţa târzie. Incidenţa acestei afecţiuni prezintă diferenţe rasiale semnificative. S-ar părea că circa 5-15% dintre adulţii din populaţia albă prezintă deficit de lactază intestinală, în timp ce acest lucru se petrece la 80-90% din populaţia de culoare neagră din America, Bantu sau Orient.

Diagnosticul poate fi suspectat atunci când se obţine o anamneză de simptomatologie gastrointestinală urmată ingestiei de lapte. Ingestia unor cantităţi moderate de lactoză determină de obicei meteorism, crampe şi flatulenţă, nu însă şi diaree. Marea majoritate a pacienţilor cu intoleranţă la lactoză sunt conştienţi că nu tolerează laptele şi astfel îl evită. Aceste simptome nu rezultă în urma unor reacţii alergice la proteinele din lapte (alergie sau hipersensibilitate la lapte) şi pot fi demonstrate prin măsurarea hidrogenului expirat după ingestia de 50 g de lactoză, care este un test sensibil şi specific. Baza raţională a acestui test constă în eliberarea hidrogenului din lactoza neabsorbită de către bacteriile din colon, determinând creşterea substanţială a excreţiei respiratorii de hidrogen. Testul este neinvaziv şi nu este influenţat de evacuarea gastrică sau de factori metabolici. Aproximativ 70% din pacienţii cu intoleranţă primară la lactoză răspund la dieta cu restricţie de lactoză, însă restul de 30% nu va răspunde la măsurile dietetice datorită unui sindrom de colon iritabil subiacent. Când aportul de lactoză este limitat la mai puţin de 250 ml de lapte pe zi, simptomele gastrointestinale sunt probabil neglijabile la mulţi pacienţi care se identifică pe ei înşişi ca având intoleranţă severă la lactoză. Aceste observaţii sugerează că diferite simptome abdominale sunt frecvent, în mod greşit, atribuite intoleranţei la lactoză. Utilizarea suplimentelor digestive conţinând lactoză poate să nu fie necesară pentru un aport de lapte <240 g/zi.

Deficitul dobândit de lactază este desori observat în asociere cu o varietate de boli gastrointestinale, din care multe prezintă leziuni histologice ale mucoasei. Acestea cuprind sprue tropical şi celiac, enterita regională, infecţii virale şi bacteriene ale tractului intestinal, giardioza, abetalipoproteinemia, fibroza chistică şi colita ulceroasă.

Deficitul altor dizaharidaze Leziunile mucoasei intestinale pot determina reducerea nivelurilor altor dizaharidaze, cum este zaharaza-izomaltaza, dar de obicei aceste enzime nu sunt la fel de scăzute precum lactaza, iar simptomele de intoleranţă specifică, cum este intoleranţa la zaharoză, nu sunt frecvente. Există situaţii de intoleranţă primară şi aparent ereditară la zaharoză, dar acestea apar mereu în asociaţie cu deficitul de zaharază-izomaltază. Deficitul de zaharază-izomaltază, deşi nu este la fel de frecvent ca deficitul de lactază, la copii constituie totuşi o cauză importantă de diaree, meteorism şi durere abdominală cu caracter de crampă. Desori, astfel de pacienţi nu sunt capabili să menţină o dietă cu cantitate mică de zaharoză. Astfel, observaţia că simptomele malabsorbţiei zaharozei pot fi ameliorate prin simpla ingestie de drojdie de bere cu celule viabile are o mare importanţă practică.

Hipogamaglobulinemia Vezi capitolul 307.

Abetalipoproteinemia Vezi capitolul 341.

Boala Hartnup, cistinuria Vezi capitolul 350.

TULBURĂRI ENDOCRINE ŞI METABOLICE **Diabetul zaharat** Apariţia diareei şi a steatoreei la pacienţii cu diabet zaharat a fost bine documentată. Atunci când steatoreea acompaniază diabetul, aceasta poate fi determinată de (1) prezenţa insuficienţei pancreatice exocrine, (2) coexistenţa bolii celiace (6% dintre pacienţii insulino-dependenţi au prezentat dovada histologică a bolii celiace), (3) proliferarea bacteriană anormală în intestinul subţire proximal sau (4) un diabet sever şi necontrolat per se (de exemplu aşa-numita diaree diabetică). Pacienţii din primele trei categorii vor răspunde, de obicei, satisfăcător la tratamentul cu extracte pancreatice, la dieta fără gluten şi respectiv la antibiotice. Patogenia diareei şi steatoreei la pacienţii din cea de-a patra categorie rămâne puţin înţeleasă. Ei pot prezenta o afectare a sistemului nervos autonom, cu modificări degenerative ale nervilor şi ganglionilor parasimpatici şi simpatici. La unii pacienţi, poate apărea o proliferare anormală a bacteriilor, contribuind la malabsorbţie.

La pacienţii cu diaree şi steatoree determinate de diabetul per se, manifestările clinice par a fi destul de uniforme. Diabetul apare, de regulă, la o vârstă fragedă şi este frecvent sever şi dificil de controlat. S-a remarcat o incidenţă crescută la bărbaţi. De regulă, sunt prezente diferite semne ale neuropatiei autonome diabetice, incluzând hipotensiunea ortostatică, anhidroza, impotenţa şi tulburările micţionale. De asemenea, sunt frecvente şi boala vasculară periferică şi neuropatia periferică. Examenul radiologic gastrointestinal poate evidenţia o golire întârziată

a stomacului și alterarea tranzitului intestinal. Biopsiile intestinale per orale sunt normale. Testele pentru funcția de absorbție intestinală sunt normale, cu excepția steatoreei și azotoreei. Nu s-a putut obține un răspuns terapeutic satisfăcător cu extracte pancreatice, dietă fără gluten sau glucocorticoizi. Antibioticele cu spectru larg pot fi utile în cazul prezenței unei supracolonizări bacteriene. Diareea persistentă poate rezulta de asemenea din ingerarea alimentelor dietetice conținând mari cantități de sorbitol, adesea considerate în mod eronat ca fiind „fără zahăr". Clonidina s-a dovedit utilă la pacienții cu diaree masivă și care nu răspund la măsurile dietetice și la anticolinergice.

Hipoparatiroidismul Steatorea a fost descrisă la unii dintre pacienții cu hipoparatiroidism idiopatic. În unele cazuri, pe lângă hipocalcemie, au mai fost descrise o absorbție deficitară a D-xilozei și vitaminei B_{12}, niveluri serice reduse ale fierului și aspecte radiografice anormale ale intestinului subțire. La acești pacienți, nivelul seric al fosforului este mai frecvent crescut (datorită hipoparatiroidismului) decât scăzut (cum se întâmplă în malabsorbția primară). Cauza malabsorbției în această afecțiune este neclară.

Insuficiența corticosuprarenaliană Cu toate că există puține studii asupra excreției de grăsimi în insuficiența corticosuprarenaliană, malabsorbția, în special a grăsimilor, pare să se manifeste mai frecvent decât s-a apreciat în general. Pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană prezintă o steatoree corectabilă prin tratamentul cu glucocorticoizi corticosuprarenalieni.

Hipertiroidismul Există puține studii detaliate asupra funcției absorbtive intestinale la pacienții cu hipertiroidism. A fost raportată steatoree și hipoalbuminemie ușoară sau moderată, dar absorbția D-xilozei și vitaminei B_{12} sunt frecvent normale. Steatorea se remite de obicei după tratamentul eficient al hipertiroidismului. Studiile clinice arată că steatorea din hipertiroidism nu este dată de un defect al funcției pancreatice, biliare sau intestinale, ci este rezultatul hiperfagiei, cu ingestia unor cantități neobișnuit de mari de grăsimi, asociate unei goliri rapide a stomacului și unui tranzit intestinal accelerat.

Gastrinomul (sindromul Zollinger-Ellison) Manifestările clinice ale gastrinoamelor sunt descrise în capitolul 95 și 284. Malabsorbția este frecventă în această boală. Acidifierea și diluarea conținutului intestinal determinate de hipersecreția acidă gastrică generează tulburări semnificative ale digestiei și absorbției grăsimilor. Formarea deficitară a micellilor lipidice, secundară inactivării lipazei pancreatice, constituie probabil factorul major al producerii steatoreei. Alți factori care contribuie la malabsorbția din această boală cuprind (1) precipitarea sărurilor biliare conjugate cu glicină datorită pH-ului intraluminal scăzut, (2) alterarea mucoasei intestinale, cu ulcerații și metaplazie și (3) esterificarea defectuoasă a acizilor grași și formarea deficitară de chilomicroni.

Sindromul carcinoid (vezi și capitolul 295) Cu toate că diareea apare frecvent în sindromul carcinoid, malabsorbția cu steatoree semnificativă nu este frecventă. În multe din cazurile de sindrom carcinoid cu steatoree, există o rezecție intestinală anterioară (de obicei ileală), cauza cea mai importantă în producerea steatoreei, în aceste cazuri, fiind rezecția. Totuși, a fost bine documentată și afectarea directă a peretelui intestinal și a mezenterului de către tumora carcinoidă. De asemenea, și anomaliile metabolismului serotoninei pot deține un rol important, sugerat de reducerea steatoreei observate la unii dintre acești pacienți atunci când sunt tratați cu metisergid – un medicament antiserotoninic. Cu toate că pot apărea reacții adverse, pacienților li se poate administra un tratament cu 8-12 mg metisergid pe zi, pentru controlul diareei și al steatoreei.

ENTEROPATIA CU PIERDERE DE PROTEINE Tractul gastrointestinal deține un rol semnificativ în metabolismul și degradarea fiziologică a proteinelor plasmatice. Valoarea exactă a pierderii normale de proteine prin mucoasa gastrointestinală la oameni nu este cunoscută, dar studiile experimentale cu albumină marcată au sugerat că 10-20% din turn-over-ul normal al albuminei poate fi pus pe seama pierderii intestinale de proteine. Totuși, în anumite condiții patologice, poate apărea o pierdere gastrointestinală excesivă de proteine. Un număr mare de afecțiuni s-au demonstrat a fi asociate unei pierderi intestinale de proteine. Unele dintre acestea sunt enumerate în tabelul 285-8.

Fiziopatologie Pentru explicarea trecerii proteinelor plasmatice prin mucoasa gastrointestinală au fost propuse diferite mecanisme, atât pentru stările normale, cât și pentru cele patologice. În primul rând, proteinele plasmatice pot trece în tractul gastrointestinal printr-o mucoasă inflamată sau ulcerată, mecanism care explică pierderea de proteine observată ocazional în boala Crohn și colita ulceroasă. În al doilea rând, pierderea de proteine plasmatice poate apărea în cazul alterării structurii celulelor mucoasei. De exemplu, pacienții cu sprue celiac au o structură anormală a vilozităților și a epiteliului de suprafață, aceste modificări putând facilita difuziunea proteinelor plasmatice între aceste celule. În al treilea rând, în prezența unei presiuni limfatice crescute, poate apărea o trecere accentuată a proteinelor plasmatice în lumen, prin spațiile intercelulare ale epiteliului mucoasei. Acest mecanism poate apărea în bolile în care există o afectare granulomatoasă sau neoplazică a limfaticelor. În al patrulea rând, vasele limfatice dilatate ale mucoasei pot străpunge epiteliul de suprafață, descărcându-și conținutul în lumenul intestinal. Se presupune că acest mecanism este important în patogenia steatoreei și hipoproteinemiei la pacienții cu limfangiectazie intestinală idiopatică (vezi „Limfangiectazia intestinală", mai jos).

În trecut, pentru detectarea și cuantificarea pierderii gastrointestinale de proteine se utilizau în primul rând injectarea intravenoasă de macromolecule marcate radioactiv, cum sunt albumina serică marcată cu ^{125}I, $^{51}CrCl_3$, albumina marcată cu ^{51}Cr și ^{111}In. Pacienții cu o pierdere excesivă de proteine prin scaun pot excreta între 2 și 40% din cantitatea radioactivă injectată, față de 0,1-0,7% la subiecții normali. Atunci când probele de scaun sunt contaminate cu urină, pot apărea rezultate fals-pozitive. Totuși, testele cu compuși marcați radioactiv au fost depășite de o metodă sensibilă și fidelă, *neizotopică*, de măsurare a pierderilor intestinale de proteine, care implică determinarea α_1-antitripsinei (AT). Această enzimă serică, care are aceeași greutate moleculară ca și albumina (50.000), este rezistentă la proteoliză și nu este degradată în lumenul intestinal. Măsurarea AT serice și fecale se poate face ușor prin imunodifuziune radială, în vederea determinării pierderii de AT prin scaun (pierderea normală este sub 2,6 mg/g de

Tabelul 285-8

Afecțiuni asociate enteropatiei cu pierdere de proteine

Stomac	**Colon**
Carcinomul gastric	Neoplasmul colic
Boala Menetrier	Colita ulceroasă
Gastrita atrofică	Colita granulomatoasă
Sindromul postgastrectomie	Megacolonul
Intestin subțire	**Cord**
Limfangiectazia intestinală	Insuficiența cardiacă congestivă
Sprue celiac	Pericardita constrictivă
Sprue tropical	Defectul septal interatrial
Enterita regională	Cardiomiopatii primitive
Boala Whipple	**Alte localizări**
Limfomul	Carcinomul esofagian
Tuberculoza intestinală	Fistula gastrocolică
Enterita acută infecțioasă	Agamaglobulinemia
Sclerodermia	Nefroza
Diverticuloza jejunală	
Gastroenteropatia alergică	
Gastroenterita cu eozinofile	
Supracolonizare bacteriană	

fecale) sau a clearance-ului intestinal al AT (normal sub 13 ml/zi). Testele efectuate prin sondaj pentru AT pot fi utilizate, de asemenea, ca o metodă simplă de screening pentru pierderea intestinală de proteine.

Limfangiectazia intestinală *Fiziopatologie* Limfangiectazia intestinală este caracterizată printr-o pierdere intestinală excesivă de proteine, hipoproteinemie, edeme, limfocitopenie, malabsorbție și dilatarea anormală a vaselor limfatice ale intestinului subțire. Incidența crescută a revărsatelor chiloase și prezența unor limfatice periferice, retroperitoneale și toracice anormale indică faptul că limfangiectazia intestinală face parte dintr-o afecțiune congenitală generalizată a sistemului limfatic. S-a sugerat faptul că vasele limfatice viscerale hipoplastice determină obstrucția fluxului limfatic, cu dezvoltarea consecutivă a unei presiuni limfatice intestinale crescute. Aceasta poate determina, la rândul ei, dilatarea vaselor limfatice de la nivelul peretelui intestinal și al mezenterului. Se presupune că hipoproteinemia și steatorea sunt produse de ruperea vaselor limfatice dilatate cu descărcarea conținutului de limfă în lumenul intestinal. La adulți, aproximativ 1.500 ml de limfă, conținând 70 g de grăsime și 50 g de albumină, traversează canalul toracic în fiecare zi. Pierderea unei cantități mici din limfă poate determina o pierdere considerabilă de proteine și grăsimi în lumenul intestinal. În plus, absorbția trigliceridelor alimentare cu lanț lung stimulează fluxul limfatic, putând stimula mai departe pierderea retrogradă de limfă în lumenul intestinal. Trei tipuri de argumente susțin pierderea intestinală de limfă în limfangiectazia intestinală: (1) din duodenul acestor pacienți a fost izolat lichid chilos, (2) a fost documentat pasajul retrograd al substanței de contrast din limfaticele retroperitoneale în duoden și jejun și (3) o steatoree semnificativă poate persista la pacienți și după instituirea unei diete lipsite complet de grăsimi, sugerând o pierdere intestinală crescută de lipide endogene, prezente în limfă.

Manifestări clinice Boala afectează în principal copiii și adulții tineri. Toți pacienții prezintă edeme, care pot avea un caracter asimetric, datorită limfaticelor periferice hipoplastice. Revărsatele chiloase și diareea constituie simptome comune. Semnul de laborator principal este hipoproteinemia, cu niveluri serice reduse ale albuminei, imunoglobulinelor IgA, IgG și IgM, transferinei și ceruloplasminei. În ciuda hipogamaglobulinemiei moderate sau severe, nu pare să existe o incidență crescută a infecțiilor cu piogeni. În plus, răspunsul anticorpilor circulanți la provocarea cu antigene de *Brucella* și antigene tifoide este normal. Steatoreea este de obicei ușoară, cu toate că, în unele cazuri, pierderea fecală de grăsimi poate depăși 40 g/zi. Unii pacienți prezintă hipocalcemie și o absorbție defectuoasă a vitaminei B_{12}. Limfocitopenia (secundară pierderii de limfocite prin limfă) este frecventă, cu valori ale limfocitelor variind între 400 și 1.000/ml (normal: 1.500-4.000/ml). Aceasta este asociată unei reduceri a sensibilității de tip întârziat, evidențiată prin supraviețuirea prelungită a homogrefelor și răspunsul cutanat redus la antigene urliene sau moniliazice.

Radiografiile intestinului subțire sunt deseori anormale, evidențiind modificări de tipul edemului mucoasei și imagini tipice malabsorbției. Limfangiogramele pot evidenția limfatice periferice și viscerale hipoplastice, cu absența grupurilor ganglionare limfatice retroperitoneale. Biopsiile de mucoasă jejunală relevă în mod caracteristic vase limfatice dilatate și telangiectazice în lamina propria și submucoasă. Vilozitățile pot avea formă de măciucă, datorită distorsiunilor determinate de limfaticele dilatate excesiv (vezi figura 285-4). Asemenea modificări ale mucoasei intestinale se pot remite după un tratament adecvat. De aceea, diagnosticul de limfangiectazie intestinală se stabilește prin (1) biopsia intestinului subțire și (2) demonstrarea unei pierderi intestinale excesive de proteine, utilizând macromolecule marcate radioactiv.

Rx TRATAMENT

Dieta hipolipidică, reducând fluxul limfatic, determină de obicei o ameliorare semnificativă cu reducerea excreției fecale de grăsimi și a pierderii intestinale de proteine, cu creșterea nivelului seric al calciului și albuminei și cu creșterea perioadei de înjumătățire a albuminei marcate cu ^{125}I injectate. Rezultate similare se pot obține prin substituția trigliceridelor alimentare cu lanț lung de carbon cu trigliceride cu lanț mediu (TLM), deoarece TLM sunt transportate ca acizi grași cu lanț mediu în principal prin vena portă, și mai puțin pe cale limfatică.

BIBLIOGRAFIE

Amer MH, El-Akkad S: Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. Gastroenterology 106:840, 1994

Arranz E, Ferguson A: Intestinal antibody pattern in celiac disease: Occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. Gastroenterology 104:1263, 1993

Chin JS et al: Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. Gastroenterology 95:1279, 1988

Corazza G et al: Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. Gastroenterology 102:1517, 1992

Ferguson A et al: Clinical and pathological spectrum of coeliac disease–active, silent, latent, potential. Gut 34:150, 1993

Fine KD, Fordtran JS: The effect of diarrhea on fecal fat excretion. Gastroenterology 102:1936, 1992

Fine KD: The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. N Engl J Med 334:1163, 1996

Fried M et al: Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. Gut 35:23, 1994

Hammer HF et al: Carbohydrate malabsorption: Its measurement and its contribution to diarrhea. J Clin Invest 86:1936, 1990

Janatuinen ER et al: A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. N Engl J Med 333:1033, 1995

Kagnoff M et al: Evidence for the role of human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. Gut 28:5, 1987

Kerlin P, Wong L: Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. Gastroenterology 95:982, 1988

Ladinser B et al: Endomysium antibodies in coeliac disease. Gut 35:776, 1994

Loughran TP et al: T-cell intestinal lymphoma associated with celiac sprue. Ann Intern Med 104:44, 1986

Marcuard SP et al: Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B-12). Ann Intern Med 120:211, 1994

Relman DA et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 327:293, 1992

Saltzman JR et al: Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. Gastroenterology 106:615, 1994

Suarez FL et al: A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self reported lactose intolerance. N Engl J Med 333:1, 1995

Schiller LR et al: Studies on the prevalence and significance of radiolabeled bile acid malabsorption in a group of patients with idiopathic chronic diarrhea. Gastroenterology 92:151, 1987

Trier JS: Medical progress: Celiac sprue. N Engl J Med 325:1709, 1991

Troncone R et al: Gluten-sensitive enteropathy. Pediatr Clin North Am 43:355, 1996

Van Elburg RM et al: Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. Gut 34:354, 1993

286

Robert M. Glickman

AFECȚIUNI INTESTINALE INFLAMATORII: colita ulceroasă și boala Crohn

DEFINIȚIE *Boala inflamatorie intestinală* (BII) este un termen general utilizat pentru desemnarea unui grup de boli inflamatorii cronice, de cauză necunoscută, ale tractului gastrointestinal. Deoarece nu există manifestări patognomonice sau teste diagnostice specifice, aceste boli rămân, într-un sens strict al cuvântului, diagnostice de excludere. Totuși, manifestările lor sunt suficient de caracteristice pentru a permite un diagnostic de acuratețe în majoritatea cazurilor. Boala inflamatorie intestinală cronică poate fi divizată în două grupuri majore, *colita ulceroasă* cronică nespecifică și *boala Crohn*. Descrierea originală a bolii, realizată în 1932 de Crohn, Ginzberg și Oppenheimer, a localizat această afecțiune la segmentele ileonului. Totuși, același proces poate afecta mucoasa bucală, esofagul, stomacul și duodenul, ca și jejunul sau ileonul. Boala Crohn a intestinului subțire mai este cunoscută și sub denumirea de *enterită regională*. Un aspect inflamator similar poate apărea și la nivelul colonului, fie izolat, fie în asociație cu afectarea intestinului subțire. În majoritatea cazurilor, această formă de colită poate fi diferențiată clinic și anatomopatologic de colita ulceroasă, purtând și denumirea de *boala Crohn a colonului*. *Colita granulomatoasă* este un termen inadecvat, deoarece numai o parte din cazuri prezintă granuloame. Din punct de vedere clinic, aceste boli sunt caracterizate de afectarea inflamatorie recurentă a segmentelor intestinale, cu manifestări clinice variate, determinând frecvent o evoluție cronică, impredictibilă.

EPIDEMIOLOGIE Caracteristicile epidemiologice și etiologice ale bolii Crohn și colitei ulceroase se suprapun într-o oarecare măsură și vor fi discutate, de aceea, împreună. Aceste afecțiuni sunt mult mai frecvente la albi decât la negri și asiatici, având o incidență crescută (de trei până la șase ori) la evrei față de alte nații. Sunt afectate în mod egal ambele sexe.

Incidența și prevalența celor două boli diferă puțin, majoritatea studiilor arătând că mai frecventă este colita ulceroasă. În Statele Unite și Europa de Vest, colita ulceroasă (incluzând și proctita ulceroasă) are o incidență de 6-8 cazuri la 100.000 locuitori și o prevalență estimată de 70-150 de cazuri la 100.000 locuitori. Incidența estimată a bolii Crohn (colonică și a intestinului subțire) este de aproximativ 2 cazuri la 100.000 locuitori, iar prevalența estimată este de 20-40 cazuri la 100.000 locuitori. Mulți consideră că incidența bolii Crohn (în special a celei colonice) este în creștere. În Europa de Vest și America de Nord, prevalența bolii Crohn a crescut de 5 ori mai rapid decât cea a colitei ulceroase.

Deși vârful de incidență al ambelor boli a fost raportat între 15 și 35 de ani, ele au fost observate în toate decadele de vârstă. S-a raportat o incidență familială crescută, estimativ 2-5% din persoanele cu boală Crohn sau colită ulceroasă având una sau mai multe rude de sânge afectate. Totuși, nu există o specificitate pentru o anumită formă de BII în cadrul unei anumite familii. Acest tip de agregare familială a cazurilor poate pleda atât pentru influența unor factori genetici, cât și pentru cea a unor factori de mediu comuni (vezi mai jos) în patogenia acestor boli. S-a sugerat că pentru aceste boli există probabil o bază ereditară, peste care se suprapune o componentă de mediu puternică.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE Deși cauzele colitei ulceroase și ale bolii Crohn rămân necunoscute, anumite caracteristici ale acestor boli au sugerat diferiți factori care ar putea fi implicați: factori genetici, infecțioși, imunologici și psihologici.

Bolile inflamatorii digestive sunt mult mai frecvente la albi, apar cu frecvență crescută la evrei și prezintă anumite caracteristici familiale. Acestea sugerează posibilitatea existenței unei predispoziții *genetice* pentru aceste boli. Incidența crescută a bolii Crohn la gemenii monozigoți constituie argumente puternice în favoarea unei componente genetice. Studiile privind identificarea unor markeri genetici care ar putea avea valoare la indivizii susceptibili (de exemplu, antigene de histocompatibilitate) nu au condus la determinarea nici unui marker.

Natura inflamatorie cronică a acestor afecțiuni a determinat un studiu aprofundat pentru depistarea unei cauze *infecțioase*. În ciuda numeroaselor încercări de identificare a unor agenți bacterieni, fungici sau virali cunoscuți, până acum nu a fost izolat nici unul. Rapoartele preliminare despre izolarea unor variante transmisibile de *Pseudomonas* sau a unor agenți cu efecte citopatice necesită să fie încă confirmate. Așa cum se discută mai jos, mulți agenți infecțioși pot produce colită sau ileită *acută*; totuși, nu există argumente că acești agenți ar fi implicați în bolile inflamatorii *cronice* intestinale.

Teoria conform căreia ar putea fi implicat un mecanism *imunologic* se bazează pe faptul că manifestările extraintestinale care pot însoți aceste boli (de ex. artrita, pericolangita) pot reprezenta fenomene autoimune și că agenții terapeutici de tipul glucocorticoizilor, azatioprinei și ciclosporinei își pot exercita acțiunea prin intermediul mecanismelor imunosupresive. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale prezintă *anticorpi* orientați împotriva celulelor colonice, antigenelor bacteriene de tipul *Escherichia coli*, lipopolizaharidelor și proteinelor străine de tipul proteinelor laptelui de vacă. În general, prezența și titrurile acestor anticorpi nu se corelează cu activitatea bolii. Probabil că aceste antigene permit accesul la celulele imunocompetente, secundar lezării epiteliului. În plus, BII a fost descrisă în asociație cu agamaglobulinemia, ca și cu deficitul de IgA, provocând controverse în ceea ce privește rolul anticorpilor umorali. De asemenea, pentru explicarea manifestărilor extraintestinale ale BII au fost implicate și *complexele imune*. Deși există exemple clare de leziuni tisulare produse de complexe imune, studii care au utilizat tehnici specifice de detectare nu au demonstrat o creștere a frecvenței complexelor imune la pacienții cu BII.

Anomaliile *imunității mediate celular* asociate cu BII cuprind anergie cutanată, un răspuns redus la variați stimuli mitogeni și reducerea numărului de limfocite T periferice. Deoarece multe din aceste modificări pot să dispară în perioadele de remisiune ale bolii, probabil că ele reprezintă fenomene secundare. La nivelul mucoasei pacienților cu BII au fost descrise multe anomalii asociate ale imunității mediate celular. Acestea includ un număr crescut de celule cu IgG la nivelul mucoasei, precum și modificări în subseturile de celule T, sugerând o stimulare antigenică. Activarea celulelor imune de la nivelul mucoasei conduce la o exprimare complexă de citokine, care pot contribui la răspunsul inflamator al mucoasei. În plus, la nivelul mucoasei pacienților cu BII este crescut și nivelul altor mediatori noncitokinici de tipul prostaglandinelor și tromboxanului, stimulând suplimentar răspunsul inflamator. Informații noi privind înțelegerea patogeniei BII au fost furnizate recent de diferite modele animale de BII, incluzând un model transgenic de șobolan cu BII care exprimă HLA B27 uman și un șoarece cu deficit de interleukină 2 și o formă de colită cronică spontană la tamarin*. Totuși, nici una din modificările imunologice nu s-a dovedit specifică pentru colita ulceroasă sau boala Crohn.

De asemenea, s-a pus accent pe trăsăturile *psihologice* la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. În aceste boli, debutul în urma unui stres psihologic major, cum ar fi pierderea unui membru de familie, este des întâlnit. S-a sugerat faptul că

* Tamarinul (*Tamarinus imperator*) – din ordinul Primates – maimuță care trăiește în ținuturile Amazonului superior.

pacienții cu BII au o personalitate caracteristică, ceea ce îi face susceptibili la stresuri emoționale crescute. Argumentele în favoarea rolului direct al unor factori emoționali în etiologia bolilor inflamatorii intestinale sunt inconsistente, dar există puține îndoieli că o boală cronică de cauză necunoscută care afectează indivizi în prima perioadă a vieții lor determină furie, anxietate și un anumit grad de depresie. Acești factori constituie indiscutabil factori importanți în evoluția bolii și în răspunsul la tratament.

ANATOMIE PATOLOGICĂ În colita ulceroasă este prezentă o reacție inflamatorie care afectează în principal mucoasa colonului. Macroscopic, colonul apare ulcerat, hiperemic și, de regulă, hemoragic (figura 286-1). O caracteristică remarcabilă a inflamației este faptul că este *continuă* și *uniformă*, fără intercalarea unor arii de mucoasă normală. De obicei este afectat și rectul (95% din cazuri), inflamația extinzându-se proximal într-o manieră continuă, dar pe distanță variabilă. Atunci când colonul este interesat în întregime, ileonul terminal poate fi, de asemenea, implicat însă doar pe o lungime de câtiva centimetri, afectare numită „ileita în contracurent“, ce nu conduce niciodată la îngroșările și îngustările caracteristice bolii Crohn. Celulele superficiale ale mucoasei și epiteliul criptelor sunt implicate într-o reacție inflamatorie cu infiltrare neutrofilică (figura 286-2A). Aceasta progresează spre lezarea epiteliului cu pierderea a numeroase celule epiteliale, având ca rezultat formarea de ulcerații multiple. Infiltrarea criptelor cu neutrofile conduce la formarea unor abcese mici ale criptelor, caracteristice (dar nu specifice) și la eventuala distrucție a criptelor. Poate apare, de asemenea, o pierdere de epiteliu la nivelul criptelor, ca și o pierdere de celule caliciforme (producătoare de mucus) și edem submucos. Prin repetarea ciclurilor inflamatorii apare o ușoară fibroză submucoasă. Activitatea regenerativă este evidențiată de criptele cu epiteliu neregulat și bifurcație bazală. Este important de subliniat faptul că, spre deosebire de boala Crohn, nu sunt afectate, de regulă, și tunicile mai profunde decât submucoasa. În colita ulceroasă severă, așa cum se observă în megacolonul toxic, peretele intestinal poate deveni extrem de subțire și cu mucoasa denudată, iar inflamația se poate extinde la seroasă, determinând dilatație și perforație consecutivă.

Inflamația recurentă poate conduce la aspecte caracteristice de cronicitate. Fibroza și retracția longitudinală determină scurtarea colonului. Pierderea haustrațiilor determină deci aspect radiologic neted, de „țeavă“ al colonului. Insulele de mucoasă regenerată, înconjurate de arii de mucoasă ulcerată și denudată, determină un aspect de „polipi“ ce pătrund în lumenul colonului. Totuși, aceștia au o natură inflamatorie și nu una neoplazică, fiind denumiți, de aceea, *pseudopolipi* (figura 286-2B).

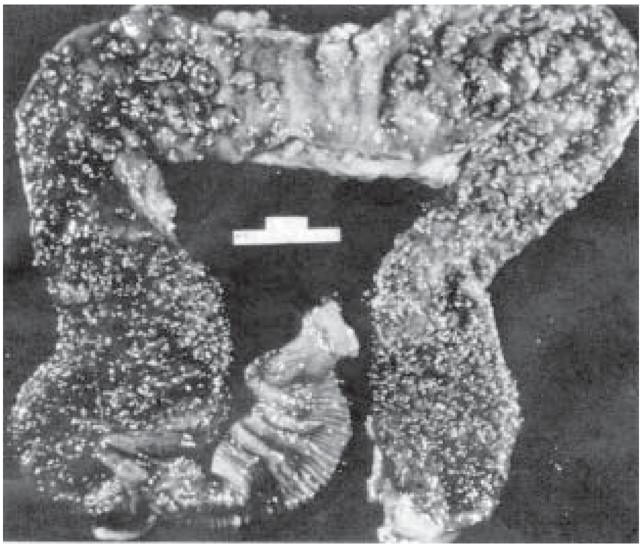


FIGURA 286-1 Colită ulceroasă. Colon rezecat cu o porțiune de ileon terminal. Se observă o inflamație uniformă, eritem și hemoragie și un ileon terminal normal.

În colita ulceroasă cu evoluție prelungită, epiteliul mucoasei poate prezenta modificări *displazice*. Modificările de tipul atipiilor nucleare și celulare se presupune că reprezintă modificări cu caracter de premalignitate care apar după evoluții prelungite ale colitei ulceroase. Displazia marcată, evidențiată la biopsiile de colon ale pacienților cu colită ulceroasă veche, este asociată cu un risc crescut de coexistență a unui carcinom de colon localizat în alt segment al colonului și poate influența decizia efectuării unei colectomii.

Boala Crohn, spre deosebire de colita ulceroasă, este caracterizată printr-o inflamație cronică care afectează *toate tunicile peretelui intestinal*, precum și mezenterul și ganglionii limfatici regionali. Indiferent dacă este afectat colonul sau intestinul subțire, modificările anatomopatologice de bază sunt aceleași.

Modificările anatomopatologice cele mai precoce în boala Crohn sunt puțin descrise, deoarece intervenția chirurgicală nu se efectuează, de elecție, în faza precoce a bolii. La laparotomie, ileonul terminal apare hiperemiat și infiltrat, cu tumefierea și hiperemia mezenterului și a ganglionilor limfatici regionali. În acest stadiu precoce, peretele intestinal, deși edemațiat, este de regulă suplu. În timp ce un număr de pacienți cu acest tablou inițial va dezvolta ulterior enterită regională, o proporție semnificativă va prezenta o remisiune completă. Această formă acută de ileită va prezenta, indubitabil, cauze diverse. Într-adevăr, s-a demonstrat că un număr semnificativ de pacienți cu acest tablou de debut sunt infectați cu *Yersinia enterocolitica*, un microorganism capabil să producă o ileită inflamatorie acută, autolimitată.

Pe măsură ce boala progresează, aspectul macroscopic devine caracteristic. Intestinul apare foarte îngroșat și tare, cu lumenul îngustat (figura 286-3). Această stenoză caracteristică poate apărea în orice regiune a intestinului și poate fi asociată cu grade variate de obstrucție intestinală. Mezenterul apare îngroșat, grăsos și se extinde deseori la nivelul suprafeței seroasei intestinale sub forma unor proiecții digitiforme. Aspectul mucoasei este variabil, depinzând de severitatea și stadiul bolii, dar, spre deosebire de colita ulceroasă, aspectul mucoasei poate fi relativ normal. În cazurile mult mai avansate, mucoasa are un aspect nodular, „în pietre de pavaj“. Acest aspect rezultă din îngroșarea și ulcerațiile mucoasei, având de regulă o distribuție liniară de-a lungul axului longitudinal al intestinului subțire, la baza pliurilor mucoasei. Ulcerațiile pot penetra în submucoasă și musculară și pot conflua, formând canale intramurale, care se manifestă sub formă de fistule și fisuri.

Există și alte modificări morfologice care diferențiază boala Crohn de colita ulceroasă. În boala Crohn, afectarea este, de regulă, *discontinuă*; diferitele segmente intestinale afectate sunt separate între ele prin „zone omise“ de intestin aparent normal. În aproximativ 50% din cazurile de boală Crohn a colonului, rectul este cruțat. O netă diferență este afectarea continuă a mucoasei și în toate cazurile a rectului, în colica ulceroasă. În plus, în boala Crohn, procesul inflamator transmural, care afectează seroasa și mezenterul, determină și formarea de fistule și abcese. În urma inflamației seroasei, ansele intestinale adiacente pot adera printr-o reacție peritoneală fibroasă, formând o masă palpabilă, localizată cel mai frecvent în fosa iliacă dreaptă. Pot apărea fistule între ansele intestinale aderente, colon și alte organe adiacente, cum ar fi vezica urinară sau vaginul. Traiectele fistuloase se pot întinde la piele sau se pot termina ca fistule oarbe în peritoneu sau spațiul retroperitoneal, fiind înconjurate de anse aderente de intestin subțire și de țesut inflamator. În colita ulceroasă nu se observă formare de fistule.

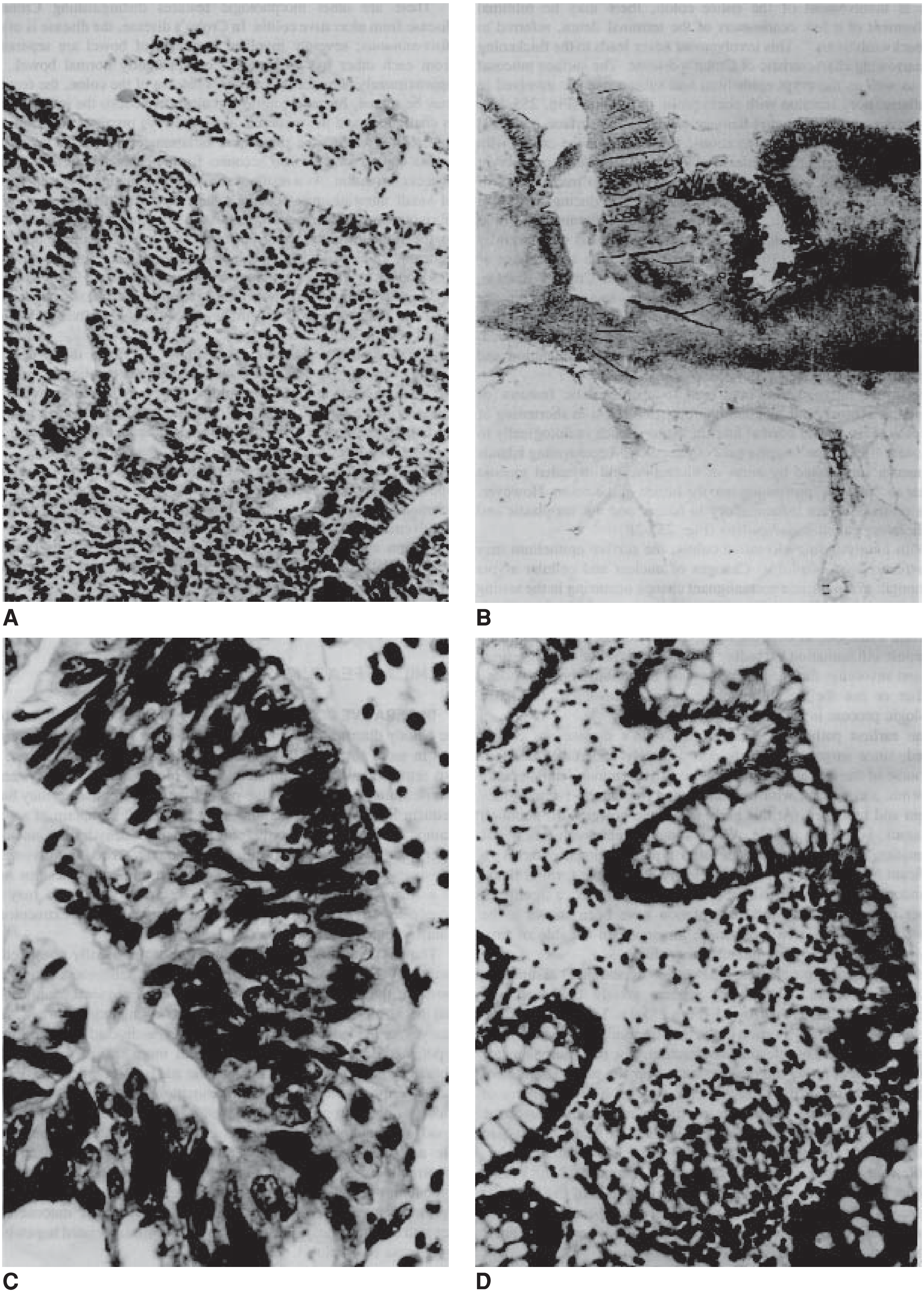


FIGURA 286-2 Biopsii ale colonului în bolile intestinale inflamatorii. *A*. Colită ulceroasă. Suprafața mucoasei este distrusă și submucoasa este infiltrată difuz cu leucocite polimorfonucleare. Sunt prezente, de asemenea, și abcese ale criptelor. *B*. Pseudopolip. Insulă regenerativă a mucoasei cu arii de ulcerații adiacente. *C*. Colită ulceroasă. Displazie severă, apărută după o evoluție prelungită a colitei ulceroase. De notat modificările atipice la nivel nuclear și aspectul marcat în palisadă al nucleilor celulelor criptice. *D*. Boala Crohn a colonului. De notat mucoasa relativ intactă cu un granulom solitar în lamina propria.

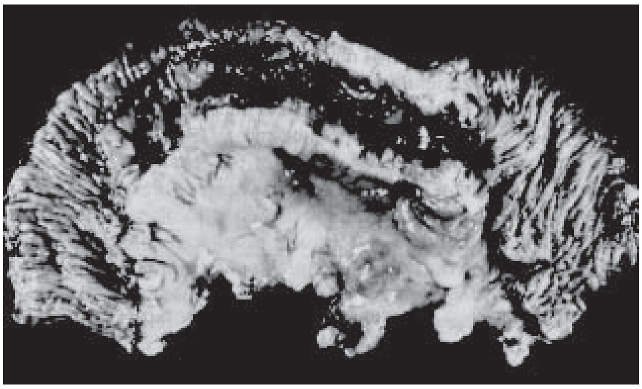


FIGURA 286-3 Enterită regională. Probă de ileon terminal rezecat demonstrând îngroșarea peretelui intestinal și inflamația cronică a mucoasei. De notat relativ brusca demarcație dintre segmentul de intestin afectat și mucoasa macroscopic normală pe laterale.

Din punct de vedere microscopic, prezența granuloamelor joacă un rol important în diferențierea bolii Crohn de alte forme de boală inflamatorie intestinală, acestea nefiind prezente în colita ulceroasă. Granuloamele pot fi evidențiate prin biopsii rectale sau colonoscopice (vezi figura 286-2D). Dacă sunt prezente, evidențierea granuloamelor este foarte utilă pentru stabilirea diagnosticului, însă caracteristica principală a bolii este inflamația cronică a tuturor tunicilor peretelui intestinal.

În majoritatea statisticilor privind distribuția bolii Crohn, aproximativ 30% afectează numai intestinul subțire (de obicei ileonul terminal), 30% afectează numai colonul și 40% afectează segmentul ileocolic, în special ileonul și colonul drept. La un număr mic de pacienți (în special copii și adolescenți), pot fi prezente ulcerații difuze și extensive ale jejunului și ileonului.

Deși deseori există suficiente semne care să permită diferențierea între colita ulceroasă și boala Crohn (tabelul 286-1), această diferențiere nu este posibilă totuși în 10-20% din cazuri.

MANIFESTĂRI CLINICE

COLITA ULCEROASĂ Simptomele principale ale colitei ulceroase sunt diareea hemoragică și durerea abdominală, asociind frecvent, în cazurile mai severe, febră și scădere ponderală. În cazurile ușoare de boală pot apărea unul sau două scaune neformate pe zi conținând puțin sânge, fără manifestări sistemice. În schimb, pacientul cu boală severă poate prezenta scaune neformate frecvente, conținând sânge și puroi, acuzând crampe severe și prezentând simptome și semne de deshidratare, anemie, febră și scădere ponderală. În cazul unei afectări predominant rectale, constipația apare mai frecvent decât diareea, iar tenesmele pot constitui acuza principală. Ocazional, simptomele intestinale pot fi mascate de febră, scădere ponderală sau alte manifestări extracolonice ale bolii (vezi mai jos).

Semnele fizice ale colitei ulceroase sunt de obicei nespecifice; poate fi prezentă o distensie abdominală sau o sensibilitate de-a lungul colonului. În cazurile ușoare, examenul fizic general va fi normal. Manifestările extracolonice includ artrită, modificări cutanate sau semne de afectare hepatică. Febra, tahicardia și hipotensiunea posturală sunt, de regulă, asociate cazurilor mai grave. Examenele de laborator sunt adesea nespecifice și reflectă de regulă gradul și severitatea hemoragiei și inflamației. Poate fi prezentă anemia, care reflectă o afecțiune cronică, dar și un deficit de fier secundar pierderii cronice de sânge. La pacientul cu boală severă, febril, se observă frecvent o leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare, precum și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută. Anomaliile electrolitice, în special hipopotasemia, reflectă gradul diareei. Hipoalbuminemia apare frecvent în forma severă, fiind de regulă secundară pierderii intraluminale de proteine

Tabelul 286-1

Manifestările patologice și clinice ale BII

	Colita ulceroasă	**Boala Crohn**
PATOLOGIE		
Segmentară	0	+ +
Afectare transmurală	+/–	+ +
Granuloame	0	+/+ + (50%)
Fibroză	+	+ +
Fisuri, fistule	+/–	+ +
Afectarea stratului grăsos mezenteric, a ganglionilor limfatici	0	+ +
CLINIC		
Diaree	++	+ +
Sângerare rectală	++	+
Durere abdominală	+	+ +
Mase palpabile	0	+ +
Fistule	+/–	+ +
Stricturi	+	+ +
Afectarea intestinului subțire	+/– („ileită în contracurent“)	++
Afectarea rectului	+ + (95%)	+/+ + (50%)
Boală extraintestinală	++	++
Megacolon toxic	+	+/–
Recurență postcolectomie	0	+
Malignizare (în boala cu evoluție prelungită)	+	+/–

NOTĂ: 0 = niciodată; +/– = rar; + = ocazional; ++ = frecvent, comun

prin mucoasa ulcerată. Un nivel crescut al fosfatazei alcaline poate indica asocierea unei afectări hepatobiliare (vezi mai jos).

Evoluția clinică a colitei ulceroase este variabilă. Majoritatea bolnavilor suferă o recădere în anul care urmează primului atac, reflectând natura recurentă a bolii. Pot exista totuși și perioade prelungite de remisiune, cu simptome minime. În general, severitatea simptomelor reflectă extinderea afectării colonului și intensitatea inflamației. Există, pe de o parte, pacienți care prezintă o afectare limitată a rectului (proctita ulcerativă) sau a rectului și sigmoidului (proctosigmoidita ulcerativă). Boala este de regulă ușoară, cu manifestări sistemice sau extracolonice minime, cu toate că tratamentul proctitei ulceroase poate fi ocazional dificil, prezentând sângerare rectală și tenesme. Simptomele majore sunt sângerarea rectală și tenesmele. Majoritatea acestor pacienți, în special cei cu afectare rectală izolată, nu vor dezvolta o formă severă. La restul pacienților, boala se poate extinde proximal, afectând o arie variabilă de intestin. Este posibil ca 85% din pacienții cu colită ulceroasă să prezinte o simptomatologie ușoară sau moderată de natură intermitentă, care poate fi tratată ambulator. La aproximativ 15% din pacienți, boala prezintă o evoluție fulminantă, afectează întregul colon și se manifestă prin diaree hemoragică severă și semne și simptome sistemice. Acești pacienți prezintă riscul dezvoltării unei dilatații și perforații toxice a colonului (descrise mai jos) și reprezintă o urgență medicală.

BOALA CROHN După cum s-a arătat mai sus, caracteristicile anatomo-patologice de bază ale bolii Crohn sunt aceleași, indiferent dacă este afectat intestinul subțire sau colonul. Tabloul clinic va reflecta totuși pe larg localizarea anatomică a bolii și, într-o anumită măsură, va putea prognoza tipul complicațiilor ce pot surveni. Manifestările clinice ale colitei ulceroase și ale bolii Crohn sunt prezentate comparativ în tabelul 286-1.

Manifestările clinice majore ale bolii Crohn sunt febra, durerea abdominală, diareea (frecvent fără sânge) și astenia generală. Poate apărea și scădere ponderală. În cazul *afectării*

colonice, simptomele cele mai frecvente sunt diareea și durerea. Sângerarea rectală este semnificativ mai puțin frecventă decât în colita ulceroasă, fapt ce reflectă (1) neafectarea rectului, la mulți dintre pacienți și (2) caracterul transmural al bolii, numai cu afectare neregulată a mucoasei. Pot apărea complicații anorectale severe, de tipul fistulelor, fisurilor și abceselor perirectale. Aceste manifestări pot precede debutul clinic al colitei și trebuie să ridice întotdeauna suspiciunea unei boli Crohn asociate. În cazul inflamației perirectale recurente, canalul anal poate fi îngroșat și pot fi prezente fistule sau escoriații perianale. În cazul unei afectări colonice extinse, poate apărea dilatarea colonului. Totuși, deoarece boala Crohn determină deseori îngroșarea peretelui colonic, acest aspect este mult mai rar în boala Crohn decât în colita ulceroasă. Manifestările extracolonice (discutate mai jos) și în special artrita apar mult mai frecvent în boala Crohn a colonului decât în cea a intestinului subțire.

În cazul *afectării intestinului subțire* pot apărea semne și simptome suplimentare. Tipic, boala debutează în tinerețe, la persoane cu istoric de astenie, scădere ponderală variabilă, disconfort sau durere în fosa iliacă dreaptă și diaree. Mai pot fi prezente, de asemenea, febră ușoară, anorexie, greață și vărsături. Durerea abdominală poate fi persistentă și localizată în fosa iliacă dreaptă sau poate avea un caracter de colică sau crampă, reflectând un grad variabil de stenoză intestinală. Diareea este frecvent moderată, de regulă fără sânge macroscopic; dacă nu există afectare rectală, tenesmele sunt absente. Examenul fizic efectuat în acest moment evidențiază adesea o sensibilitate în fosa iliacă dreaptă, cu împăstare sau masă tumorală care reflectă anse intestinale aderente. În acest stadiu, pacientul poate prezenta o anemie ușoară, leucocitoză ușoară sau moderată și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută.

Deoarece ileita acută poate avea un debut brusc cu febră, leucocitoză și durere în fosa iliacă dreaptă, tabloul clinic poate fi nediferențiabil de cel al apendicitei acute. Adesea, diagnosticul nu poate fi stabilit decât prin laparotomie, la care ileonul terminal de culoare roșie-cărnoasă caracteristică, stratul grăsos mezenteric cu aspect păstos și ganglionii limfatici infiltrați vor infirma diagnosticul de apendicită, care nu ar putea produce singură acest aspect.

În timp ce diareea și durerea abdominală vor atrage de obicei atenția clinicianului asupra posibilității unei enterite regionale, tabloul clinic poate fi dominat de alte simptome. La copii și vârstnici, pot predomina febra de origine nedeterminată și scăderea ponderală inexplicabilă, putând determina inițial suspectarea unui proces malign subiacent. La unii pacienți, prima manifestare a bolii poate fi obstrucția intestinală; la alții, boala se prezintă cu infecție perianală sau cu o infecție a tractului urinar rezultată în urma unei fistule enterovezicale. Similar, prin compresia ureterului de către o masă inflamatorie localizată în fosa iliacă dreaptă, pot apărea obstrucția ureterului drept și hidronefroza. Ocazional, în cazul evoluției spre o afectare masivă a intestinului subțire, pot predomina semnele malabsorbției. Aceste manifestări, alături de anorexie și efectele catabolice ale procesului inflamator cronic, pot conduce la grade variate de scădere ponderală. Complicațiile bolii sunt adeseori localizate, rezultând din inflamația intestinală și afectarea structurilor adiacente.

Obstrucția intestinală este o complicație frecventă apărând la 20-30% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii. În stadiile inițiale, obstrucția este determinată de regulă de inflamația acută și edemul segmentului intestinal afectat, de obicei ileonul terminal. Totuși, pe măsură ce boala progresează și se dezvoltă fibroza, obstrucția poate fi determinată de o îngustare fixă a intestinului.

Formarea de fistule constituie o complicație frecventă a enteritei regionale cronice, ca și a bolii Crohn a colonului. Fistulele pot apărea între segmente adiacente de intestin; ele pot pătrunde, de asemenea, în spațiul retroperitoneal, prezentându-se sub forma unor fistule cutanate sau abcese cu evoluție lentă. La un număr semnificativ de pacienți, prima manifestare a bolii poate fi prezența unor fisuri rectale persistente, a unor abcese perirectale sau fistule rectale. Cu toate că este relativ rară, pneumaturia trebuie să ridice suspiciunea unor fistule enterovezicale, fiind deseori asociată cu infecție urinară persistentă.

Boala Crohn fiind o afecțiune transmurală, cu o îngroșare marcată a peretelui intestinal, *perforația liberă a intestinului* nu este frecventă. Totuși, într-un număr mic de cazuri, aceasta poate reprezenta manifestarea de debut a bolii și diagnosticul poate fi stabilit abia cu ocazia laparotomiei efectuată pentru perforația unui viscer. Evacuarea pe cale rectală de sânge roșu aprins trebuie să alerteze clinicianul de posibilitatea unei afectări rectale concomitente (ileocolită). Boala Crohn poate afecta orice porțiune a tractului gastro-intestinal. Ulcerele aftoase sunt cea mai frecventă manifestare orală a bolii Crohn. De asemenea, boala Crohn poate afecta și *stomacul* sau *duodenul*. Afectarea este localizată de obicei la nivelul antrului și/sau a primului sau a celui de-al doilea segment duodenal. Simptomele pot include o durere care mimează ulcerul peptic. Târziu în cursul evoluției, cicatricele cronice pot determina o obstrucții a căii de evacuare a stomacului sau o obstrucție duodenală.

Statisticile arată o incidență în creștere a *neoplaziilor intestinului subțire* și *colonului*, dezvoltate în cursul evoluțiilor prelungite ale bolii Crohn. Totuși, frecvența malignizării în această boală este redusă în comparație cu frecvența malignizării în colita ulceroasă (vezi mai jos). Prezența unei afectări ileale extensive, determinând *malabsorbția sărurilor biliare*, asociază o reabsorbție scăzută a sărurilor biliare și o tendință accentuată de apariție a litiazei biliare (vezi capitolul 285). Aproape 30% din pacienții cu afectare ileală extinsă dezvoltă calculi, iar în condițiile unei afectări ileale fără afectare colonică, apare o absorbție colonică crescută de oxalați alimentari, determinând apariția hiperoxaluriei și dezvoltarea unor *calculi urinari cu oxalați*. Un factor predispozant suplimentar pentru dezvoltarea calculilor urinari îl constituie deshidratarea secundară diareei.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de BII trebuie suspectat la toți pacienții care se prezintă cu diaree sau diaree hemoragică, infecții perianale persistente și durere abdominală. Apar, de asemenea, și debuturi atipice, cum ar fi febra de origine inexplicabilă în absența manifestărilor intestinale sau cu manifestări extracolonice de tipul artritei sau a afectării hepatice, care preced sau maschează afectarea intestinală. Deoarece boala Crohn poate afecta și intestinul subțire, trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tuturor sindroamelor de malabsorbție, al obstrucțiilor intestinale intermitente și al fistulelor abdominale.

Examenele de laborator sunt, de regulă, nespecifice, reflectând extinderea și severitatea reacției inflamatorii. În plus, atunci când boala Crohn afectează intestinul subțire, pot fi prezente manifestări ale malabsorbției. Poate fi prezentă o anemie de grad variat, rezultată în urma pierderii oculte de sânge sau a reacției inflamatorii cronice a măduvei osoase. La apariția anemiei pot contribui, de asemenea, malabsorbția vitaminei B_{12} și a folaților. Deși testul Schilling poate fi anormal la pacienții cu afectare ileală extinsă, anemia macrocitară secundară deficitului de vitamină B_{12} este rară, confirmând eficacitatea absorbtivă crescută a vitaminei la nivel ileal. Atunci când este prezentă o diaree semnificativă, anomaliile electrolitice pot fi semnificative (hipopotasemie, hipomagnezemie). Hipocalcemia poate reflecta o afectare extinsă a mucoasei și malabsorbția vitaminei D. Hipoalbuminemia poate rezulta în urma malabsorbției aminoacizilor, precum și a enteropatiei cu pierdere de proteine. Secundar depleției de săruri biliare și leziunilor mucoasei pot apare grade diferite de steatoree. Anomaliile

ușoare ale markerilor funcției hepatice (în special creșterea nivelului fosfatazei alcaline serice) pot reflecta dezvoltarea unei steatoze hepatice la un pacient malnutrit sau coexistența unei colangite sclerozante precoce. Icterul semnificativ nu este frecvent.

Sigmoidoscopia și *examenele radiologice* ale intestinului sunt foarte importante în stabilirea diagnosticului bolilor inflamatorii intestinale. Sigmoidoscopia trebuie efectuată la toți pacienții cu diaree cronică și în toate cazurile de sângerare rectală. În timp ce examenele meticuloase prin clismă baritată cu contrast de aer ale unui colon bine pregătit pot evidenția modificările precoce ale bolii Crohn și colitei ulceroase (vezi mai jos), examenul convențional prin clismă baritată este de obicei „normal" în stadiile precoce. Vizualizarea directă a mucoasei colonice, în asociere cu biopsia acesteia, constituie modalitatea cea mai sensibilă de determinare a inflamației mucoasei rectale. La pacientul cu diaree activă, aceasta poate fi adesea efectuată fără o pregătire anterioară prin clisme. Scopul sigmoidoscopiei inițiale este de a determina *dacă* este prezentă inflamația mucoasei și nu neapărat de a determina, de la prima examinare, *extinderea* bolii. Astfel, dacă se detectează modificări sigmoidoscopice în primii 8-10 cm, nu mai este necesară introducerea instrumentului pe toată lungimea sa, ceea ce ar putea cauza disconfort în cazul inflamației intestinale acute. În colita ulceroasă, aspectul cuprinde pierderea vascularizației sanguine, eritem difuz, friabilitatea mucoasei și frecvent exsudat alcătuit din mucus, sânge și puroi. Sunt caracteristice friabilitatea mucoasei și afectarea uniformă a mucoasei. O dată detectate arii de mucoasă afectată (de regulă la nivelul rectului), nu mai există zone de mucoasă normală până la atingerea capătului proximal al leziunii. Ulcerele sunt superficiale, pot fi mici sau confluente dar ulcerațiile apar invariabil în zonele de colită activă. Examenul colonoscopic complet nu este indicat la pacientul cu colită ulceroasă acută. Biopsia rectală poate demonstra inflamația rectală. În cazurile cronice, mucoasa poate prezenta un aspect granulomatos, putând fi prezenți pseudopolipi.

Pentru diagnosticul bolii Crohn a colonului este de valoare și examenul endoscopic al colonului. Cel mai proeminent aspect îl constituie ulcerațiile, care pot fi eroziuni superficiale aftoase sau fisuri longitudinale profunde. Ele apar de obicei în segmente de mucoasă altfel normale. Deoarece mucoasa nu este afectată uniform, friabilitatea și granulațiile difuze, caracteristice colitei ulceroase, nu caracterizează și colita Crohn. În schimb, aspectul de piatră de pavaj, rezultat în urma unor leziuni neregulate ale suprafeței mucoasei, reflectă inflamația submucoasei și este caracteristic bolii Crohn. Pseudopolipii, edemul și stenozele pot fi observate atât în colita Crohn, cât și în colita ulceroasă. Biopsiile mucoasei colonice relevă granuloame la 30-50% din probele prelevate din ariile afectate. Este compatibilă, dar nespecifică, prezența abceselor criptice, infiltrația cu celule inflamatorii sau ulcerațiile. Deoarece ariile de „omisiune" și cruțarea rectului sunt caracteristice bolii Crohn, colonoscopia poate fi superioară sigmoidoscopiei în evaluarea bolii Crohn. Examenul colonoscopic este indicat și atunci când boala Crohn pare să afecteze numai intestinul subțire. Biopsiile ileale pot fi utile, iar afectarea colonică concomitentă apare într-un număr semnificativ de cazuri. Leziunile inflamatorii perianale, ca și ariile de afectare rectală vizualizate la endoscopie, evidențiază frecvent o inflamație granulomatoasă. Biopsiile rectale de la nivelul mucoasei aparent nealterate prezintă și aspecte microscopice de inflamație granulomatoasă, la 5-15% dintre pacienți.

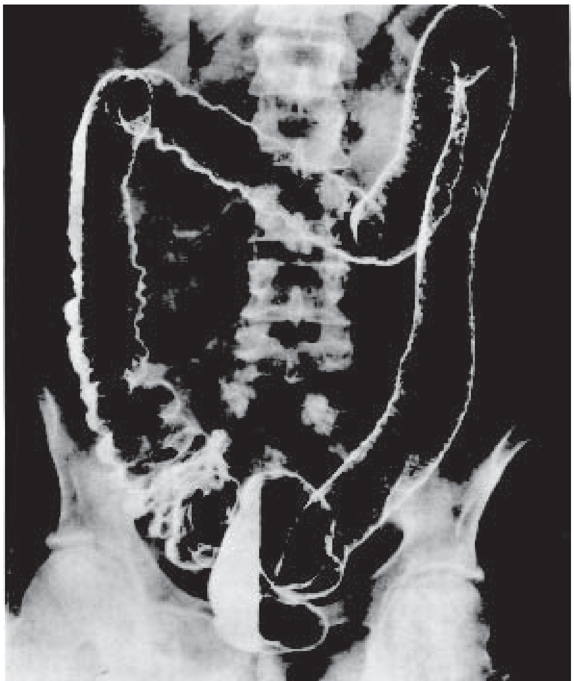


FIGURA 286-4 Colită ulceroasă acută, examen cu contrast de aer. De observat ulcerația difuză, fină, a întregului colon, determinând un aspect dințat al conturului intestinal (*prin amabilitatea R Gold, Columbia Presbyterian Medical Center*).



FIGURA 286-5 Colită ulceroasă cronică. De observat pierderea haustrațiilor și stenoza fuziformă de la nivelul colonului transvers. (*prin amabilitatea R Gold, Columbia Presbyterian Medical Center*).

Investigarea intestinală *radiologică* furnizează informații importante pentru diagnosticul BII. În colita ulceroasă, clismele baritate pot evidenția extinderea bolii și pot contribui la definirea modificărilor asociate de tipul stenozelor, pseudopolipilor și carcinoamelor. Modificările cele mai precoce observate în colita ulceroasă sunt iritabilitatea și umplerea incompletă, secundare inflamației asociate. Pot fi observate ulcerații fine, serpiginoase, determinând un contur neregulat al intestinului (figura 286-4). Ulcerațiile pot deveni mai adânci și determină, în evoluțiile fulminante de boală, un contur aspru, neregulat. Formațiunile polipoide sunt rezultatul edemațierii mucoasei dintre ulcerații. Distribuția difuză a ulcerațiilor este observată cel mai bine pe filmele de evacuare și cu ajutorul clismelor baritate cu contrast de aer. În stadiul cronic de boală (figura 286-5), aspectele caracteristice sunt scurtarea intestinului,

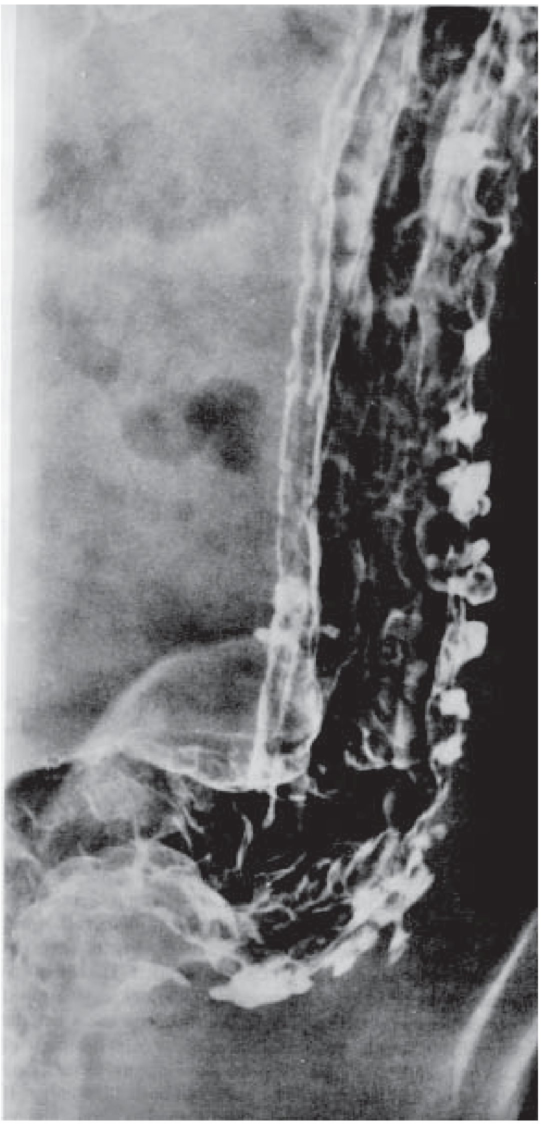


FIGURA 286-6 Colită Crohn. Examen cu contrast de aer.

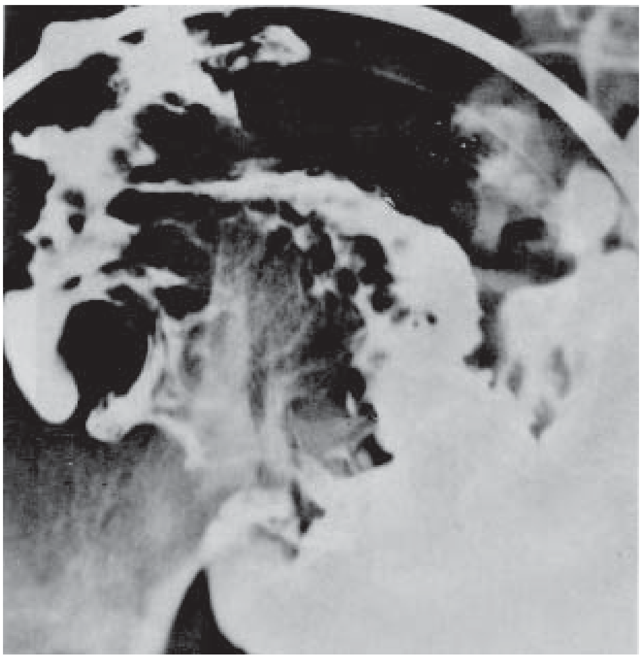


FIGURA 286-7 Ileocolită Crohn. Se observă formațiunile nodulare, ulcerațiile ileonului terminal și deformarea cecului.

estomparea flexurilor, îngustarea lumenului intestinal și rigiditatea. Intestinul are un aspect simetric, fără haustrații, tubular, cu o estompare a modelului mucoasei. Stenozele nu sunt frecvente, iar atunci când apar, au un lumen concentric cu margini ce se îngustează fuziform. Excentricitatea trebuie să ridice suspiciunea de carcinom asociat.

Examenul cu clismă baritată la pacienții cu boală Crohn a colonului prezintă aspecte care permit, de regulă, diferențierea de colita ulceroasă. Aspectele caracteristice bolii Crohn cuprind cruțarea rectului, prezența zonelor omise și evidențierea de ulcerații mici care apar la nivelul unor noduli mici, neregulați. Frecvent, ulcerațiile mici se extind, pentru a forma ulcerații longitudinale (figura 286-6) și fisuri transverse care, în realitate, sunt tracturi sinusale limitate. Acestea se pot extinde la țesuturile vecine, producând fistule. Îngroșările neregulate și fibroza pot determina formarea de stenoze, care pot fi multiple. În 10-15% din cazuri, boala poate afecta uniform întreg colonul, făcând mai dificilă diferențierea de colita ulceroasă. Refluxul bariului în ileonul terminal, pe parcursul clismei baritate, poate evidenția modificări ileale caracteristice enteritei regionale.

Când boala Crohn afectează intestinul subțire, cel mai caracteristic este afectat ileonul terminal, modificările fiind similare celor de la nivelul colonului. Examenul radiografic atent al intestinului subțire demonstrează pierderea detaliilor mucoasei și rigiditatea segmentelor afectate, care rezultă secundar edemului submucos sau prezenței stenozelor. Inflamația submucoasă poate conduce la un aspect caracteristic, de piatră de pavaj, al mucoasei (figura 286-7), putând fi observate traiecte fistuloase, în special la nivelul zonei ileocecale (figura 286-8). Afectarea stomacului și duodenului determină, de regulă, un aspect radiografic de rigiditate și infiltrare a mucoasei, putând mima o tumoră infiltrativă. Dacă acest aspect este determinat de enterita regională, aproape întotdeauna există o afectare concomitentă a jejunului sau ileonului. În boala Crohn, examenul TC abdominal poate fi util în evaluarea anselor intestinale îngroșate, separate, și ajută la diferențierea unor anse îngroșate, mate (flegmon), de abcesul intraabdominal.

Deși examenele baritate furnizează deseori informații asupra caracteristicilor și întinderii bolii, la pacientul cu colită severă este necesară prudență în efectuarea acestor investigații, la care examenul baritat și golirea prealabilă a intestinului pot determina agravarea bolii și pot precipita dilatarea toxică a colonului.

Colonoscopia fibrooptică este de mare ajutor în diagnosticul bolilor inflamatorii ale colonului. Astfel, ariile situate dincolo de distanța de investigare a sigmoidoscopului pot fi acum direct vizualizate și biopsiate. În faza de evoluție precoce

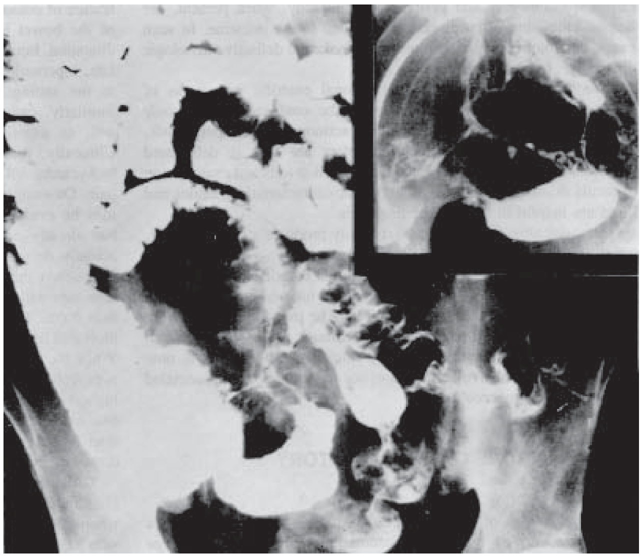


FIGURA 286-8 Enterită regională. Radiografie evidențiind fistule între ansele intestinale. Figura din colțul din dreapta sus prezintă o vedere generală a zonei; de remarcat fistulele între ansele adiacente ale colonului.

a inflamației colonice, examenul endoscopic și biopsia constituie tehnicile cele mai sensibile pentru demonstrarea afectării mucoasei. Leziunile polipoide, stenozele și zonele neclare la examenul radiologic pot fi definite, de regulă, complet. Examenele colonoscopice și biopsiile periodice sunt utilizate din ce în ce mai frecvent pentru supravegherea apariției cancerului la pacienții cu boli inflamatorii intestinale cu evoluție prelungită (vezi mai jos).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În diagnosticul diferențial al BII trebuie luate în considerare multe afecțiuni. Raționamentul va fi determinat, în mare măsură, de manifestările clinice de debut ale bolii. Atunci când simptomul de debut este *sângerarea rectală*, trebuie luată în considerare o sursă colonică. Deoarece frecvent se constată prezența *hemoroizilor*, ei trebuie considerați o sursă potențială de hemoragie, până la confirmarea prin sigmoidoscopie, colonoscopie și/sau clismă baritată a altor leziuni colonice. *Neoplasmele colonice* (carcinoame, polipi adenomatoși) se pot manifesta, de asemenea, prin sângerare rectală, putând fi diagnosticate, de regulă, prin clismă baritată și biopsie ulterioară sigmoidoscopică sau colonoscopică. Trebuie reamintit faptul că neoplasmul malign poate complica colita ulceroasă cu evoluție prelungită. Sângerarea rectală din *diverticulii colonici* sau *malformațiile arteriovenoase* nu prezintă, de regulă, probleme de diagnostic diferențial, deoarece sunt absente modificările radiologice și endoscopice de boală inflamatorie intestinală. *Proctita de iradiere*, care se poate prezenta ca o arie localizată de colită, constituie o descoperire frecventă după iradierea pelvină. Totuși, debutul poate apărea la perioade diferite după iradiere (luni sau ani). Aspectele caracteristice la sigmoidoscopie cuprind atrofia mucoasei și telangiectazii, precum și friabilitate și mici ulcerații. În sindromul Behçet poate apărea o colită uneori nediferențiabilă de colita ulceroasă, asociată cu ulcerații aftoase bucale, uveită și uretrită.

Colita acută poate fi determinată de o varietate de agenți *infecțioși* (capitolul 128). Manifestându-se frecvent prin diaree sanguinolentă, colita infecțioasă poate fi greu diferențiabilă de BII la debut, iar cazurile severe pot prezenta o dilatație toxică a colonului simulând megacolonul toxic. Biopsia rectală în colita infecțioasă arată un infiltrat marcat cu polimorfonucleare, un edem pronunțat și cruțarea relativă a criptelor, aspecte care o pot diferenția de boala inflamatorie intestinală idiopatică. O enumerare a acestor agenți este prezentată în tabelul 286-2. Trebuie remarcat de asemenea că o exacerbare neexplicată a simptomelor BII se poate datora unei colite infecțioase suprapuse. Astfel, în toate cazurile de exacerbare a BII, trebuie realizate culturi corespunzătoare pentru a depista o infecție asociată.

Amibiaza poate debuta cu diaree sanguinolentă și poate fi nediferențiabilă la sigmoidoscopie de colita ulceroasă idiopatică. O călătorie recentă în străinătate menționată în anamneză sau contactul cu homosexuali reprezintă indicii importante. Studiile serologice privind amibiaza pot fi utile, cu toate că titrurile pozitive indică o infecție anterioară, nelocalizată în timp. Deoarece pentru eradicarea infecției este necesar un tratament amibicid specific iar corticoterapia poate fi nocivă, trebuie făcute toate eforturile pentru a exclude acest diagnostic la indivizii suspecți, pe baza titrurilor serologice și a examenului atent al secrețiilor și biopsiilor colonice. *Dizenteria* acută *bacilară* poate fi determinată de *Shigella* și *Salmonella* sau *Campylobacter*, toate diagnosticate ușor prin coprocultură. Infecția cu *Yersinia enterocolitica*, ce se poate prezenta ca ileită acută, poate produce, de asemenea, o colită autolimitată, uneori cu reacție granulomatoasă. Agenții infecțioși pot produce și o proctită acută nediferențiabilă de proctita ulceroasă idiopatică. Astfel de infecții, frecvent întâlnite la homosexuali, pot fi determinate de infecția cu virusul herpes simplex, *gonoree*, *limfogranulomatoza veneriană* (LGV), infecția cu citomegalovirusuri, *Isospora* sau *Treponema pallidum*, ca și de *amibiază*. La bărbații homosexuali, colonii non-LGV de *Chlamydia* produc o proctită granulomatoasă foarte asemănătoare bolii Crohn rectale.

Colita pseudomembranoasă (colita asociată antibioterapiei) este determinată de o toxină necrolitică elaborată de *Clostridium difficile* care proliferează în intestin în anumite condiții (vezi capitolul 148). Foarte frecvent, boala apare după antibioterapie, care deteriorează probabil echilibrul ecologic normal al florei intestinale, permițând astfel proliferarea *Clostridium difficile*. Au fost implicate aproape toate antibioticele, cu toate că frecvența cazurilor legate de utilizarea de vancomicină sau de aminoglicozide este redusă. De cele mai multe ori diareea este abundentă, apoasă, deși în 5% din cazuri apare și o diaree sanguinolentă. La sigmoidoscopie se evidențiază leziuni caracteristice, multiple, sub forma unor plăci discrete de culoare gălbuie, care prezintă la biopsie semne de inflamație acută și ulcerație, cu o pseudomembrană de fibrină și material necrotic. Uneori, leziunile pot fi localizate dincolo de zona de accesibilitate a sigmoidoscopului, fiind necesară colonoscopia. Diagnosticul se obține cel mai bine prin detectarea toxinei *Clostridium difficile* în scaun. Tratamentul este direcționat inițial pe eradicarea *Clostridium difficile* din scaun. Vancomicina (250 mg po. x 4/zi timp de 7-14 zile) constituie tratamentul de elecție pentru pacienții cu boală severă, iar ameliorarea trebuie să apară în decurs de 5 zile. Deoarece tratamentul cu vancomicină este scump, au fost propuse și tratamente alternative. Utilizarea metronidazolului (500 mg po. x 4/zi timp de 7-14 zile) s-a demonstrat a fi la fel de eficientă ca și a vancomicinei. Bacitracinul (20.000 unități x 4/zi timp de 7-14 zile) este destul de eficient. După toate formele de terapie s-au observat recăderi (15-30% din cazuri), necesitând reinstituirea antibioterapiei pentru eradicarea microorganismului.

Ocazional, cauze infecțioase de colită se suprapun peste colita ulceroasă sau boala Crohn nesuspectate. În acest caz, o dată ce infecția acută s-a remis, simptomatologia și modificările inflamatorii ale mucoasei pot persista, ridicând suspiciunea unei BII asociate. Situații similare pot surveni la pacientul cu BII, care poate dezvolta rareori o *colită pseudomembranoasă*. Detectarea toxinei *Clostridium difficile* în scaun și tratamentul consecutiv ajută la clarificarea acestei situații.

Colita ischemică poate produce durere abdominală și sângerare rectală, în special la vârstnici, putând fi foarte greu de diferențiat de boala inflamatorie intestinală, în special de boala Crohn. Datorită unei circulații colaterale excelente, rectul este, de regulă, neafectat. Aspectele radiologice sunt deseori caracteristice, evidențiind edem sau hemoragie submucoasă („amprente digitale“) care, tipic, dispar spontan în decurs de câteva săptămâni.

Precoce în evoluția bolii, boala inflamatorie intestinală poate fi greu de diferențiat de diareea funcțională. Prezența

Tabelul 286-2

Cauze microbiologice de colită
Infecția cu *Shigella*
Infecția cu *Salmonella*
Amibiaza (infecția cu *Enteramoeba histolytica*)
Infecția cu *Yersinia enterocolitica*
Infecția cu *Campylobacter jejuni*
Limfogranulomatoza veneriană (LGV)
Infecția cu *Chlamidia* „non-LGV“
Infecția cu *Neisseria gonorrhoeae*
Colita pseudomembranoasă (cauzată de toxina *Clostridium difficile*)
Tuberculoza (infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*)
Infecția cu *Escherichia coli* enteropatogen 0157:H7
Infecția cu *Aeromonas hydrophila*
Infecția cu *Plesiomonas shigelloides*

unor simptome constituţionale de tipul extenuării, febrei, scăderii ponderale, diareei nocturne, în asociaţie cu semne de laborator ce indică anemie, viteză de sedimentare a hematiilor crescută sau prezenţa sângelui ocult în scaun, trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilităţii BII. Similar, identificarea leucocitelor pe frotiul de scaun colorat sugerează o cauză inflamatorie a diareei. În toate cazurile, sunt necesare coproculturi şi examene parazitologice ale scaunului, pentru a exclude agenţii patogeni bacterieni sau amibiaza. În *sindromul de colon iritabil*, sigmoidoscopia, biopsiile rectale şi clisma baritată sunt toate normale (vezi capitolul 287).

O dată stabilit diagnosticul de BII, diferenţierea între colita ulceroasă şi boala Crohn este, de regulă, posibilă (vezi tabelul 286-1).

În cazul afectării intestinului subţire (enterita regională), diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere boli care se manifestă prin abcese intraabdominale, fistule, ocluzie intestinală şi malabsorbţie. Detectarea unei afectări colonice concomitente la pacienţii cu boală ileală ajută deseori la diferenţierea bolii Crohn de alte afecţiuni ale ileonului. În cazul unei afectări difuze a jejunului şi ileonului, enterita regională trebuie diferenţiată de *jejunoileita ulcerativă negranulomatoasă*. În această boală, durerea abdominală şi diareea constituie manifestări predominante, iar scăderea ponderală, malabsorbţia şi hipoproteinemia tind să fie mult mai marcate decât în enterita regională. Biopsiile intestinului subţire arată o leziune mult mai difuză cu vilozităţi aplatizate (similar celei din sprue celiac), infiltrarea laminei propria şi ulceraţii mucoase. *Limfomul abdominal* poate prezenta de asemenea aspecte radiologice şi clinice greu de diferenţiat de enterita regională. Când sunt prezente, hepatosplenomegalia şi adenopatiile periferice reprezintă indicii importante, dar deseori boala este limitată la intestin. În astfel de cazuri, pentru stabilirea diagnosticului histologic definitiv este de obicei necesară laparotomia.

În fazele avansate ale ileitei regionale, cu arii de stenoză şi fistule de drenaj, aceasta poate fi confundată, de asemenea şi cu *infecţia fungică intestinală cronică* de tipul actinomicozei, aspergilozei şi blastomicozei. Aceste infecţii sunt frecvent observate la pacienţii debilitaţi, cu sistem imun compromis. Testele cutanate fungice şi examenul lichidului de drenaj al fistulelor şi al materialului bioptic pentru granule caracteristice şi fungi, sunt utile în stabilirea diagnosticului.

Tuberculoza intestinală produce leziuni stenotice caracteristice, de regulă la nivelul ileonului terminal, dar frecvent prin contiguitate şi la nivelul cecului şi al colonului ascendent. Spre deosebire de enterita regională, ariile de omitere nu sunt comune. Histologic, inflamaţia granulomatoasă observată în infecţia cu *Mycobacterium tuberculosis* poate fi nediferenţiabilă de enterita regională; pentru aceasta sunt necesare coloraţii care evidenţiază bacilii acid-alcoolo-rezistenţi şi culturi. Din fericire, în ţările vestice tuberculoza intestinală primară este rară în prezent.

COMPLICAŢIILE AFECŢIUNILOR INTESTINALE INFLAMATORII

Complicaţiile BII pot fi clasificate în complicaţii locale, care reprezintă efectul direct al inflamaţiei mucoasei şi al efectelor acesteia, şi complicaţii sistemice (tabelul 286-3). Complicaţiile locale ale BII de tipul fistulelor, abceselor şi stenozelor au fost descrise mai sus. În plus, atât colita ulceroasă, cât şi boala Crohn pot fi complicate de perforaţie, dilataţie toxică şi dezvoltarea unui carcinom.

PERFORAŢIA Perforaţia intestinală poate apărea în colita ulceroasă severă, deoarece, datorită ulceraţiilor extinse, peretele intestinal poate deveni extrem de subţire. Manifestările clinice sunt cele ale peritonitei acute, cu semne de inflamaţie peritoneală şi demonstrarea prezenţei aerului liber sub diafragm la radiografiile abdominale simple, efectuate în poziţie ortostatică. Acestea reprezintă indicaţii pentru colectomie imediată.

Dilatarea toxică a colonului poate apărea în colita Crohn, însă este mult mai frecventă în colita ulceroasă. Această complicaţie poate fi cel mai bine considerată o formă severă de colită ulceroasă, care prezintă în plus, dilatarea colonului. Se presupune că tonusul neuromuscular al intestinului este afectat de inflamaţia severă determinând dilataţia. Utilizarea nejudicioasă a unor agenţi care induc hipomotilitate (codeină, difenoxilat, loperamid, paregoric, agenţi anticolinergici) pentru tratamentul diareei apărute în cadrul colitei ulceroase, poate precipita apariţia acestei complicaţii. Similar, pregătirea cu purgative pentru clisma baritată, ca şi o hipopotasemie coexistentă, pot reprezenta factori favorizanţi. Din punct de vedere clinic, manifestările colitei severe cuprind febră înaltă, tahicardie, depleţie de volum, dezechilibru electrolitic şi durere abdominală. La examenul obiectiv, pacientul prezintă o stare toxică, iar dilatarea colonului poate fi evidentă. Este prezentă sensibilitatea abdominală, iar în cazul în care s-a produs deja perforaţia, apar semne de iritaţie peritoneală. Diareea se poate reduce mult, datorită atoniei colonice, creând falsa impresie de ameliorare a colitei ulceroase. Radiografiile abdominale simple evidenţiază dilatarea colonului cu un diametru colonic ce depăşeşte 6 cm. În peretele colonului poate fi prezent aer şi pot să apară imagini de insule neregulate, de ulceraţie a mucoasei. Sediul cel mai frecvent al dilataţiei este colonul transvers, acest lucru fiind probabil o consecinţă a poziţiei pacientului, deoarece, dacă pacientul se află în ortostatism, acesta reprezintă segmentul cel mai înalt al colonului. Această formă de colită constituie o urgenţă medicală reală, fiind asociată unei mortalităţi ce depăşeşte 30% în cazul apariţiei perforaţiei. Tratamentul adecvat este abordat mai jos.

CARCINOMUL ŞI BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ În comparaţie cu populaţia generală, persoanele cu boală inflamatorie intestinală cronică prezintă o incidenţă crescută a carcinoamelor, în special persoanele cu afectare extinsă a mucoasei (pancolită) şi cele a căror boală evoluează

Tabelul 286-3

Complicaţii sistemice ale bolilor intestinale inflamatorii
Complicaţii nutriţionale şi metabolice
Scădere ponderală, scăderea masei musculare, întârzierea creşterii (la copii)
Deficit electrolitic (K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+})
Hipoalbuminemie (reducerea aportului nutritiv, enteropatie cu pierdere de proteine)
Anemie (boală cronică, deficit de fier; rareori, în boala Crohn, deficit de folaţi sau vitamină B_{12})
Deficit de săruri biliare în afectarea ileală (steatoree şi deficit de vitamine liposolubile; creşterea absorbţiei oxalaţilor la nivel colonic ducând la calculi renali; creşterea litogenităţii bilei ducând la calculi biliari)
Complicaţii musculoscheletice
Artralgii periferice, artrită
Spondilită anchilozantă, sacroileită
Miozită granulomatoasă (rară)
Boli hepatobiliare
Steatoză hepatică
Colelitiază
Pericolangită, ciroză biliară (rară)
Colangită sclerozantă
Carcinom al canalelor biliare
Hepatită cronică activă şi ciroză
Complicaţii cutanate şi mucoase
Eritem nodos
Pyoderma gangrenosum
Stomatită aftoasă
Boală Crohn a mucoasei bucale, gingivale sau vaginale
Complicaţii oftalmologice: Irită, uveită, episclerită
Tromboze venoase şi tromboembolism (hipercoagulabilitate, deshidratare, stază)

o perioadă lungă de timp. Riscul cumulativ de cancer începe să crească după 10 ani de la stabilirea diagnosticului. Deși incidența cancerului variază în funcție de populația de pacienți studiați, incidența globală a cancerului a fost estimată la 0,5-1% după o perioadă de 10 ani. S-a estimat că, în cazul pancolitei, incidența cancerului este de 12% la 15 ani, 23% la 20 de ani și 42% la 24 de ani după debutul bolii, cu toate că rezultatele obținute la nivelul policlinicilor au fost mai mici, sugerând o incidență a cancerului colonului de 10% după 26 de ani de evoluție. La copii, riscul de cancer crește mult mai abrupt după primii 10 ani de evoluție, reflectând probabil incidența mai mare a pancolitei la copii. Pacienții cu proctită ulceroasă (boală limitată la rect) nu prezintă un risc crescut de cancer. Cancerul intestinului subțire sau al colonului apărut în boala Crohn a fost mai puțin studiat, dar incidența ambelor cancere este crescută comparativ cu populația generală. Aceasta este totuși mai mică decât în colita ulceroasă, poate datorită afectării mai reduse a mucoasei în boala Crohn, față de colita ulceroasă.

Dezvoltarea carcinomului colonic în evoluția BII demonstrează diferențe importante față de carcinomul apărut la populația fără colită. În condițiile prezenței colitei, diferitele semne precoce de alarmă ale neoplasmului colonic (sângerare rectală, tulburări de tranzit intestinal) pot fi deseori dificil de interpretat. La pacienții cu colită, distribuția carcinoamelor este mult mai uniformă de-a lungul colonului decât la pacienții fără colită; la cei din urmă, majoritatea carcinoamelor sunt rectosigmoidiene, fiind localizate în zona accesibilă sigmoidoscopului. La pacienții cu colită, tumorile sunt deseori multiple, plate și infiltrate și par să aibă un grad mai mare de malignitate. Există unele dovezi care sugerează că acest lucru reflectă mai mult vârsta mai tânără a celor afectați, decât coexistența colitei. Alți factori suplimentari care contribuie la dificultatea diagnosticării sunt neregularitățile mucoasei, ulcerațiile și pseudopolipii, făcând carcinoamele mici dificil de diagnosticat radiologic sau endoscopic.

Au fost făcute eforturi pentru dezvoltarea unor metode de screening eficiente pentru detectarea carcinoamelor dezvoltate în cadrul BII. Antigenul carcinoembrionar (ACE) poate fi crescut nespecific la pacienții cu colită ulceroasă, având de aceea o valoare limitată. S-a sugerat efectuarea unor clisme baritate și/sau sigmoidoscopii sau colonoscopii periodice, dar interpretarea este uneori împiedicată de anomaliile proprii colitei. Efectuarea suplimentară a biopsiilor de mucoasă colonică poate aduce un ajutor semnificativ. S-a sugerat inițial că, la pacienții cu colită cu risc crescut, poate fi prezentă o leziune precanceroasă generalizată, aceștia având fie un neoplasm ocult fie dezvoltând ulterior un neoplasm. Studiile efectuate la pacienții cu colită cu evoluție prelungită au arătat că dacă era prezentă o displazie severă, șansele prezenței concomitente a unui neoplasm malign sunt de 50% la pacienții care au fost supuși ulterior colectomiei. Aceste observații au fost complicate de faptul că modificările displazice au fost evidențiate numai în 60% din biopsiile rectale, făcând recomandabilă colonoscopia cu biopsii multiple. În plus, la unii pacienți fără colectomie, displazia nu a fost o descoperire consistentă la biopsiile ulterioare. Oricum, este prudent ca pacienții cu colită ulceroasă cu o evoluție de peste 8-10 ani să fie examinați periodic, la intervale regulate, prin colonoscopii și biopsii mucoase multiple. Nu a fost stabilită frecvența acestor examinări, recomandările variind între 6 luni și 2 ani. Dacă se identifică o displazie severă, prudența recomandă controale la perioade mai mici de 6 luni. Deși majoritatea clinicienilor nu recomandă colectomia „profilactică“ la pacientul cu colită ulceroasă veche și displazie ușoară sau moderată, prezența displaziei severe poate identifica un subgrup de pacienți care au deja un carcinom ocult sau un risc crescut de a dezvolta unul. Nu se pot face recomandări generale pentru acest grup restrâns de pacienți dar, în această situație, mulți medici recomandă colectomia.

MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ALE BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE

Există o mare varietate de simptome și semne extraintestinale asociate BII și care pot apare atât în colita ulceroasă, cât și în boala Crohn (vezi tabelul 286-3). Deoarece unele dintre aceste manifestări pot să nu coincidă sau pot masca boala inflamatorie intestinală subiacentă, pot ridica din acest motiv probleme dificile privind diagnosticul. Cauza lor nu este de obicei cunoscută.

Manifestările articulare apar la aproximativ 25% din pacienții cu BII. Acestea pot varia de la artralgii la artrită acută cu articulații dureroase, tumefiate. Artrita este mono- sau poliarticulară, nedeformantă și frecvent migratorie. Genunchii, gleznele și pumnii sunt articulațiile cel mai frecvent afectate, dar poate fi afectată orice articulație. Lichidul articular, dacă este aspirat, evidențiază semne de artrită acută, fără cristale sau semne de infecție. Testele pentru artritele specifice (factor reumatoid, anticorpi antinucleari și factorul LE) sunt negative. Tipic, severitate artritei se corelează cu activitatea bolii intestinale subiacente. Rareori, artrita periferică poate preceda cu adevărat simptomele bolii inflamatorii intestinale. Artrita este observată mai frecvent la pacienții cu afectare colonică decât la cei cu afectare izolată a intestinului subțire (enterita regională).

Spre deosebire de aceasta, artrita centrală sau spondilita anchilozantă asociată BII nu este corelată cu activitatea bolii intestinale subiacente. Ea poate preceda cu ani de zile boala intestinală și poate persista după remisiunea chirurgicală sau medicală a BII. Simptomele constau în durere și rigiditate ușoară la nivelul coloanei vertebrale și eventual limitarea mișcărilor. Poate asocia de asemenea și sacroileită. Examenul radiologic evidențiază, de regulă, modificări caracteristice. Spre deosebire de artrita periferică, în spondilita anchilozantă există o asociere marcată a antigenului HLA B27, indiferent de prezența sau absenței BII.

Ca și în cazul artritei periferice, *manifestările cutanate* apar mai frecvent în cazul afectării colonice. Acestea apar la aproximativ 15% din pacienți și severitatea lor se corelează cu activitatea bolii intestinale subiacente. Poate fi observat *eritem nodos*, ce se vindecă fără cicatrizare. *Pyoderma gangrenosum*, o leziune ulceroasă apărând, de regulă, la nivelul trunchiului, este relativ nedureroasă și se poate vindeca însoțită de cicatrizare. Rareori, leziunea poate persista chiar și după colectomia pentru colita ulceroasă. *Ulcerele aftoase* se aseamănă cu „ulcerațiile dureroase“ ale cavității bucale, fiind prezente, în perioadele de boală activă, la aproximativ 5-10% dintre pacienți, intrând ulterior în rezoluție. Cauza acestora este necunoscută, tratamentul fiind simptomatic. *Manifestările oftalmologice* de tipul episcleritei, iritei recurente și uveitei apar la aproximativ 5% din pacienți și pot constitui o manifestare severă a bolii. În general, activitatea lor evoluează paralel cu cea a bolii intestinale, dar ele pot răspunde brusc atunci când se execută colectomia, pentru alte indicații.

Tulburările funcționale ale ficatului sunt frecvente în BII. În formele severe, la pacienții malnutriți, tulburările ușoare ale aminotransferazelor serice și fosfatazei alcaline apar deseori și constituie un indiciu al hepatitei focale nespecifice sau al infiltrației grăsoase a ficatului. Factorii ce favorizează infiltrația grasă a ficatului în forma gravă a bolii sunt nutriția inadecvată, asociată uneori cu terapia cu steroizi. Leziunea nu este invazivă și se remite odată cu boala. *Pericolangita* este caracterizată histologic prin inflamația tractului portal, proliferarea ductelor biliare și inele fibrotice în jurul ductelor biliare. Unii specialiști afirmă că această afecțiune reprezintă forma intrahepatică a colangitei sclerozante. Foarte des, leziunea este clinic inaparentă, singura sa manifestare fiind nivelul crescut al fosfatazei alcaline

serice. De obicei nu evoluează și nu necesită terapie. Rareori poate evolua spre ciroză biliară sau ciroză postnecrotică. În cazuri rare, pacienții cu BII pot dezvolta *colangită sclerozantă* (capitolul 302), o inflamație cronică cu etiologie necunoscută, interesând ductele biliare intra- și extrahepatice, care pot produce diverse tipuri de obstrucție biliară extrahepatică. Administrarea de corticosteroizi și imunosupresive nu este eficientă. Numai uneori boala recidivează după colectomie și nu trebuie să constituie singura indicație pentru colectomie. Colangiocarcinomul cu localizare în tractul biliar extrahepatic are o incidență crescută la pacienții cu colită ulceroasă cronică, în special cei cu colangită sclerozantă. Acești pacienți vor prezenta obstrucție a căilor biliare extrahepatice, care trebuie diferențiată de *colangita sclerozantă*. În cele din urmă, *hepatita autoimună cronică activă*, care poate progresa spre *ciroză*, poate apărea în BII, deși relația dintre cele două afecțiuni nu este cunoscută. Nu există suficiente dovezi care să demonstreze că evoluția acestei afecțiuni hepatice ar fi influențată de colectomie.

Rx TRATAMENT

Tratamentul colitei ulceroase și al bolii Crohn se bazează pe anumite principii terapeutice comune. Tratamentul inițial al tuturor formelor de BII necomplicată este în primul rând medicamentos, iar principiile terapiei medicamentoase sunt similare în cele două tipuri de afecțiuni. Tratamentul chirurgical este rezervat pentru cazurile cu (1) complicații specifice și (2) lipsă de răspuns la tratament. Există totuși diferențe semnificative în ce privește abordarea pacientului cu colită ulceroasă și a celui cu boală Crohn. Răspunsul la terapia medicamentoasă poate să difere, complicațiile diferă adesea și prognosticul după terapia chirurgicală nu este același.

Colita ulceroasă TERAPIE MEDICALĂ Odată ce diagnosticul a fost stabilit, trebuie evaluată severitatea bolii. Forma ușoară de colită ulceroasă, inclusiv proctita ulceroasă, poate fi tratată de regulă ambulator. Trebuie remarcat că, în anumite cazuri, afecțiunea, deși limitată la nivelul rectului, poate fi severă. Starea pacientului se poate înrăutăți brusc, deși gravitatea crizelor nu este anunțată de debutul insidios. Scopul terapiei este controlul procesului inflamator și compensarea pierderilor nutriționale. Corectarea echilibrului hidroelectrolitic prin perfuzii cu lichide și electroliți oferă de obicei o anumită ameliorare. Transfuziile de sânge pot fi necesare, în special atunci când are loc o sângerare continuă. Agenții care controlează diareea (difenoxilat, loperamid, codeină, anticolinergice) trebuie folosiți cu maximă prudență, pentru a nu induce dilatația colonică și megacolonul toxic. Decizia de a institui alimentația parenterală trebuie să fie determinată de starea nutrițională a pacientului și când se anticipează o evoluție de lungă durată a bolii. În formele severe, chiar lichidele limpezi administrate pe cale orală pot stimula activitatea colonului, de aceea se recomandă adesea suspendarea alimentării orale. În acest stadiu, alimentația intravenoasă periferică sau centrală este utilizată temporar, ca terapie de substituție (vezi capitolul 78). Deși nu există nici o dovadă că alimentația parenterală este eficientă ca terapie primară, aceasta este o componentă importantă a planului terapeutic. În formele mai puțin severe, când pacienții tolerează administrarea orală de lichide, dietele fluide (lichidiene) se pot dovedi de mare ajutor, crescând aportul de principii nutritive elementare cu un volum minim de materii fecale.

Principalele medicamente folosite în terapia colitei ulceroase sunt antiinflamatoarele, *sulfasalazina* – sau Azulfidina – și *glucocorticoizii*. Sulfasalazina este o combinație de sulfapiridină (o sulfonamidă) și acid 5-aminosalicilic. Nu se absoarbe în stomac și jejun, ajunge în ileon și colon unde este scindată de bacterii în părțile componente. Sulfapiridina eliberată este eficient absorbită și excretată masiv în urină, iar salicilatul liber – componentul activ – rămâne masiv în colon și e excretat în scaun. Se presupune că salicilatul își exercită acțiunea prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. În timp ce majoritatea medicilor recunosc rolul sulfasalazinei în profilaxia recidivelor colitei ulceroase, este mai puțin cunoscut faptul că acest agent este benefic în tratamentul colitei ulceroase acute în formele ușoare și moderate. Sunt recomandate doze terapeutice de 4-6 g/zi. Doza inițială este de 500 mg x 2/zi și se crește treptat, zilnic sau la două zile cu 1 g, până la atingerea dozei terapeutice. Preparatele topice de 5-aminosalicilat (mesalazină) administrate sub formă de clismă sunt eficiente în controlul proctocolitei distale. Alte forme de prezentare ale acidului 5-aminosalicilic, orale sau rectale și modul lor de administrare sunt prezentate în tabelul 286-4.

În formele severe în care pacientul nu tolerează medicația orală și se dorește adesea un efect rapid, se începe tratamentul cu glucocorticoizi. ACTH-ul este la fel de eficient în aceleași doze și administrat pe aceleași căi, dar majoritatea medicilor îl recomandă mai rar. Alegerea ține de preferința individuală; de obicei, se începe cu prednison – 45-60 mg/zi, per os. În formele severe, administrarea parentală a corticosteroizilor (exemplu prednisolon 45-60 mg/zi iv.) este de preferat, pentru a evita incertitudinea absorbției orale. Ameliorarea stării pacientului survine de obicei în 7-10 zile, cu reducerea frebrei, revenirea apetitului și încetarea scaunelor cu sânge.

După o îmbunătățire inițială a stării generale se poate relua alimentarea orală, cu alimente sărace în fibre; în acest moment, doza de steroizi poate fi redusă treptat. Principiul de bază este că odată ce starea generală a pacientului s-a ameliorat, nu există nici o dovadă că administrarea de steroizi influențează favorabil evoluția ulterioară a bolii sau că are un rol în profilaxia recurențelor. În practică, terapia steroidică poate fi redusă treptat sau întreruptă 2-3 luni după încheierea tratamentului. La unii pacienți (10-15%) eforturile de a elimina complet steroizii se pot asocia cu recăderi și pot fi necesare doze de întreținere mici până la moderate de steroizi (10-15 mg prednison/zi) pentru a inhiba activitatea bolii. Nu trebuie făcută confuzia cu administrarea profilactică de steroizi la pacienții la care se înregistrează remisiuni ale bolii ci reprezintă mai degrabă un tratament al unei forme de boală care nu răspunde complet. O dată ce în stadiul acut pacientul reia alimentația orală, trebuie adăugată în tratament sulfasalazina, după cum s-a arătat anterior, într-o doză de 2 g/zi. Studii recente au demonstrat că această doză, administrată ca doză de întreținere la pacienții cu colită ulceroasă, este eficientă în scăderea frecvenței recidivelor și trebuie continuată și după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Din păcate, pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază sau cei care prezintă reacții alergice severe la gruparea sulfamidică nu pot fi menținuți cu această terapie. Pacienții care prezintă intoleranță (cefalee, greață) sau reacții alergice ori erupții cutanate pot înlocui sulfasalazina cu unul dintre preparatele orale care conțin acid 5-aminosalicilic, prezentate în tabelul 286-4. Clismele cu mesalazină sunt eficiente ca terapii topice pentru colita ulceroasă distală și sunt necesare pentru menținerea remisiunii.

Rolul imunosupresoarelor (de exemplu azatioprina) în colita ulceroasă nu este pe deplin elucidat. Administrate ca agenți unici în colita ulceroasă, se dovedesc ineficiente. Terapia cu imunosupresoare poate fi instituită, totuși, în doze de 1,5-2 mg/kg corp când glucocorticoizii se dovedesc ineficienți sau când este necesară o doză foarte mare de steroizi pentru a reduce inflamația. Se recomandă monitorizarea hemogramei și observarea atentă pentru prevenirea infecțiilor. Introducerea azatioprinei în tratament poate avea de asemenea un rol redus în scăderea dozei de steroizi la pacienții cu colită ulceroasă cronică, la care trebuie menținut

tratamentul cu glucocorticoizi pentru a controla activitatea bolii. Ciclosporina (4 mg/kg pe zi), un puternic agent imunosupresor, este eficace în special în formele severe, producând ameliorări clare la pacienții care altfel ar necesita colectomie.

Megacolonul toxic este complicația majoră a colitei ulceroase severe care necesită intervenție urgentă și tratament intensiv, precum și un control interdisciplinar – internist sau gastroenterolog și chirurg. Odată stabilit diagnosticul, se recomandă administrarea de fluide iv., corectarea echilibrului hidroelectrolitic și transfuzii de sânge. Mulți medici recomandă antibioterapia cu antibiotice cu spectru larg (după efectuarea corespunzătoare a antibiogramei) deoarece există teama de perforație și o mare probabilitate de a se produce bacteriemie și perforație ocultă. Alimentația orală este suspendată și se montează sonda nazogastrică. De asemenea, se începe administrarea iv. de corticosteroizi. Stabilizarea stării generale se produce în 24-48 ore, după părerea majorității medicilor. Dacă în acest timp nu au apărut semne de evoluție pozitivă și perforația pare iminentă, se face de urgență colectomia. Uneori, prin tratamentul medicamentos adecvat se pot obține unele rezultate cu evitarea colectomiei, dar acest procedeu este riscant și pune în pericol viața pacientului, rata mortalității crescând marcat dacă apare perforație și atingând aproximativ 50% în cazurile în care colectomia se efectuează ulterior.

La celălalt capăt al spectrului se află pacienții cu forme ușoare de colită ulceroasă, limitată la rect sau rectosigmoid. Terapia se începe cu sulfasalazină, 0,5-1 g de 4 ori pe zi, după masă. Alternativ, la pacienții ce prezintă alergie la grupări sulfat, se instituie clismele cu 5-aminosalicilat sau preparatele orale cu 5-aminosalicilat. Dacă simptomele rectale, cum ar fi tenesmele, sunt foarte intense, steroizii topici sub formă de clismă pot produce îmbunătățiri substanțiale. Echivalentul a 100 mg hidrocortizon (20 mg prednison) se diluează în 60-100 ml de ser fiziologic și se administrează în clismă înainte de culcare. Uneori, pacienții cu tenesme severe tolerează mai bine steroizii preparați sub formă de spumă. Clismele de retenție s-a demonstrat că eliberează substanța activă pe toată lungimea colonului descendent, iar absorbția steroizilor este redusă (10-20% până în colonul descendent). Dacă se recomandă pentru control doze crescute de steroizi administrați rectal, este preferabil să se administreze oral prednison în doze moderate (20 mg/zi po.)

PSIHOTERAPIA Încrederea și înțelegerea reciprocă, precum și compasiunea și atenția acordate de medic sunt esențiale în terapia oricărei boli cronice și în special în tratamentul de durată al pacienților cu BII. Deseori, pacienții sunt adulți tineri și inteligenți, refractari față de o boală care îi afectează în cei mai productivi ani. Medicul îi poate totuși convinge, printr-o participare viguroasă, să ducă o viață normală și productivă pe cât posibil. Asistența psihiatrică poate fi necesară mai mult la cei cu BII cronică, în formele grave de depresie survenite la copii, adolescenți și vârstnici, în special în cazurile în care se recomandă colectomia – atât în etapa preoperatorie, cât și postoperator.

GRAVIDITATEA ȘI COLITA ULCEROASĂ Majoritatea medicilor se tem de implicațile sarcinii asupra colitei ulceroase, dar prognosticul bolii este excelent, atât pentru gravidă, cât și pentru făt. În general sarcina nu este amenințată de colită ca boală subiacentă, neînregistrându-se creșterea ratei mortalității infantile sau a nașterilor premature față de populația generală. Când pacientele cu colită inactivă rămân însărcinate, la aproximativ 50% se înregistrează o exacerbare a bolii, cu o creștere a frecvenței crizelor în timpul primului trimestru sau post-partum. Terapia este mult asemănătoare celei administrate celorlalți pacienți. Sulfasalazina este recomandată în formele ușoare și moderate. Nu există dovezi că acest medicament ar induce malformații fetale sau că ar produce alte tulburări fătului. Femeile care suferă de colită inactivă și se află sub tratament cu sulfasalazină când rămân însărcinate pot continua tratamentul, pentru a proteja mama de o recădere a bolii în perioada post-partum. Atât sulfasalazina cât și 5-aminosalicilatul pot fi administrate pe perioada alăptării. Corticosteroizii se administrează în aceleași doze și cu aceleași indicații ca înainte de sarcină. Imunosupresoarele trebuie, totuși, evitate în timpul sarcinii. O abordare terapeutică similară este valabilă și în cazul tratării bolii Crohn în timpul sarcinii.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL Aproximativ 20-25% din pacienții cu colită ulceroasă necesită colectomie în cursul evoluției bolii lor. O indicație majoră pentru colectomie este lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos intensiv. Acest grup include pacienții la care nu se înregistrează ameliorare după 7-10 zile de terapie medicală optimă, chiar dacă nu prezintă semne de dilatație colonică. Febra, diareea sanguinolentă și starea de oboseală accentuată pot persista și necesită a se lua în considerare colectomia de semielecție. Colectomia de elecție este rezervată pacienților a căror boală rămâne cronic activă și necesită tratament continuu cu corticosteroizi. La acești pacienți există riscul de a dezvolta complicațiile secundare corticoterapiei permanente. După colectomie, acești pacienți își recapătă în general energia și își recâștigă greutatea pe care au avut-o înainte de îmbolnăvire. După cum s-a arătat, pacienții cu colită cronică prezintă un risc ridicat de a dezvolta cancer colonic. Majoritatea specialiștilor nu recomandă colectomia profilactică la pacienții cu boală puțin activă, dar displazia pronunțată la biopsia colonoscopică realizată ca parte a unui program de investigare, ar trebui să-i determine pe medici să recomande colectomia.

Decizia de a indica colectomia în afara situațiilor de urgență este dificilă, atât pentru medic, cât și pentru pacient. Mulți pacienți este firesc să fie refactari la ideea colectomiei și

Tabelul 286-4

Derivați de acid 5-aminosalicilic și indicațiile lor

Medicamentul	Metoda de condiționare	Doza	Indicații în colita ulcerativă	Indicații în boala Crohn
Sulfasalazina (Azulfidina)	Azo-reductaze bacteriene colonice	2-4 g	Colită activă Întreținere	Boală colonică activă
Olsalazina (Dipentum)	Azo-reductaze bacteriene colonice	1 g	Colită activă Întreținere	Boală colonică activă
Mesalazin (Asacol)	Eudragit S Eliberare la pH>7	800-2400 mg	Colită activă Întreținere	Boală colonică activă Boală activă
Mesalazin (Pentasa)	Microgranule cu etilceluloză Eliberare îndelungată	1500-4000 mg	Colită activă Întreținere	Întreținere
Clisme cu mesalazină (Rowasa)	Disponibilă în mod direct	4 g	Boală activă pe colonul descendent Întreținere	Boală la nivelul colonului distal
Supozitoare cu mesalazină Rowasa)	Disponibilă în mod direct	500 mg	Proctită activă Întreținere	Proctita Crohn

SURSA: Adaptat după Griffin și Miner

nu se pot obişnui cu ideea de a trăi permanent cu o ileostomă. În majoritatea centrelor din oraşele mari din S.U.A. există grupuri specializate care vizitează pacienţii înainte de operaţie şi le răspund la o serie de întrebări practice legate de ileostomă. De asemenea, este indicat să se apeleze la o asistentă competentă în îngrijirea ileostomei pentru sfaturi practice legate de folosirea acesteia.

Procedura chirurgicală standard pentru aproape toţi pacienţii supuşi colectomiei este proctocolectomia totală cu ileostomă permanentă, dar mai există câteva alternative care nu sunt de neglijat. *Ileostoma continentă* are un rezervor ileal fixat subcutan cu o valvă proeminentă pentru prevenirea refluării conţinutului ileal. Acesta se colectează în rezervor, care se goleşte prin intermediul unui cateter cauciucat. Doar o mică deschizătură este vizibilă la exterior, fiind mai estetică decât clasica ileostomă. Totuşi, frecventele probleme datorate scurgerilor şi lipsei de etanşeitate au făcut această procedură puţin atractivă. Există un mare entuziasm pentru *anastomoza ileo-rectală* cu pungă ileală internă creată pentru a funcţiona ca un rezervor. Aceasta are de regulă rezultate bune, cu continenţă şi 5-7 scaune/zi. Complicaţiile cum sunt inflamaţia pungii ileale şi necesitatea revizuirii chirurgicale sunt mai puţin frecvente decât în ileostoma continentă. Îmbunătăţirea tehnicilor a permis *anastomoza ileo-anală* cu pungă internă modelată din intestinul subţire anastomozat la canalul anal. Atunci când acest procedeu este realizat de chirurgi cu experienţă, continenţa este excelentă, totuşi la 20% din pacienţi apar scurgeri nocturne. Deoarece după aceste proceduri anastomotice poate rămâne mucoasă rectală, trebuie realizată proctoscopia de supraveghere a displaziei.

Boala Crohn Tratamentul medical al bolii Crohn este similar în multe privinţe cu cel al colitei ulceroase. Într-un studiu multicentric – National Cooperative Crohn's Disease Study – sulfasalazina s-a dovedit eficientă în tratamentul bolii colonice active. Glucocorticoizii au dat de asemenea rezultate, dar nu sunt atât de eficienţi ca atunci când este afectat intestinul subţire. Indicaţiile şi dozele sunt similare cu cele din colita ulceroasă. Deoarece în boala Crohn poate apărea infecţia intraabdominală din fistule sau formarea de abcese, corticosteroizii trebuie administraţi cu precauţie, iar bolnavul trebuie urmărit îndeaproape, pentru că aceştia pot masca semnele stării septice. În general, boala nu are debut brusc, exploziv, iar dilataţia toxică şi perforaţia sunt mai puţin frecvente decât în colita ulceroasă. Principiile tratamentului sunt aceleaşi. Datorită naturii indolente a bolii, răspunsul la terapie este adesea mai puţin complet decât în colita ulceroasă, iar boala tinde să progreseze în ciuda aparentei inactivităţi clinice. Poate să fie mai dificil de obţinut remisiunea bolii şi întreruperea tratamentului cu corticosteroizi. Ca şi în colita ulceroasă, studiile au demonstrat că nu este necesară continuarea terapiei cu corticosteroizi după remisiune, deoarece frecvenţa recăderilor nu este influenţată de administrarea profilactică de corticosteroizi. Din păcate, sulfasalazina nu scade frecvenţa recurenţelor în boala Crohn.

Deşi răspunsul la terapia atacului iniţial al colitei Crohn poate fi satisfăcător, mulţi pacienţi continuă să prezinte semne ale bolii active – scădere în greutate, diaree şi deteriorarea stării generale. Afectarea perianală şi predominant a colonului stâng (abcese perirectale şi formarea de fistule) poate constitui o afecţiune recurentă. Într-un studiu controlat, administrarea de *metronidazol* (20 mg/kg corp/zi – în doze fracţionate) a dat rezultate bune la unii pacienţi care prezentau fistule perineale cronice asociate cu boala Crohn. Nu este clar dacă medicamentul este activ datorită proprietăţilor bactericide sau prin alt mecanism. Acest medicament se poate dovedi eficient în terapia complicaţiilor perineale ale bolii Crohn înainte de instituirea terapiei chirurgicale. La pacienţii care primesc aceste doze de metronidazol în tratament cronic, un efect secundar semnificativ este reprezentat de neuropatia senzorială periferică ce poate necesita reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului dacă simptomele persistă. Rolul imunosupresoarelor a fost mai bine stabilit în ultimii ani; s-a dovedit că utilizarea 6-mercaptopurinei sau a azatioprinei (1,5-2 mg/kg corp) scade activitatea bolii, determină închiderea fistulelor sau le face mai puţin active, permite scăderea dozei de corticosteroizi şi reduce rata recidivelor dacă sunt folosite ca tratament de întreţinere. Adeseori se obţin rezultate benefice prin adăugarea acestor medicamente la o doză maximală şi la pacienţii care nu răspund la altă terapie. Răspunsul la tratament poate apărea însă după 3-4 luni.

Tratamentul bolii Crohn ce afectează intestinul subţire (enterita regională) este similar cu cel din boala Crohn colonică, dar, după cum s-a menţionat, la mulţi pacienţi coexistă afectarea intestinului subţire şi a colonului. Există oricum câteva remarci suplimentare pertinente. *Ocluzia intestinală* este o complicaţie frecventă, cu interesarea ileonului. Iniţial, ea poate fi secundară inflamaţiei acute şi poate răspunde la corticosteroizi. Terapia cu steroizi devine mai puţin eficientă odată cu interesarea recurentă şi dezvoltarea fibrozei şi poate fi necesară intervenţia chirurgicală. Problemele de nutriţie adesea sunt mai severe în cazul afectării intestinului subţire decât în cazul afectării izolate a colonului. La natura catabolică generală a bolii se adaugă faptul că suprafaţa de absorbţie este redusă, fie din cauza intervenţiei chirurgicale, fie din cauza interesării unor mari porţiuni de intestin. Progresele realizate de tehnica alimentării parenterale au făcut posibilă menţinerea aportului zilnic de calorii prin administrare intravenoasă, această formă de alimentare putând fi menţinută timp de săptămâni sau luni (vezi capitolul 78). Alimentaţia parenterală este din ce în ce mai frecvent folosită în formele severe, ca mijloc de punere a tractului digestiv „în repaus“ şi pentru pregătirea preoperatorie a pacienţilor malnutriţi. Totuşi boala recidivează frecvent la reluarea alimentaţiei orale. Cel mai adesea, alimentaţia parenterală prelungită, la domiciliu, poate fi necesară când nu se poate institui alimentaţia orală şi la copiii ce prezintă tulburări severe de creştere asociate cu boala Crohn. Uneori este posibilă alimentaţia parenterală asociată cu o dietă suplimentară, orală, pentru îmbunătăţirea stării nutriţionale a pacientului.

La pacienţii care prezintă afectarea întinsă a intestinului subţire şi la cei care prezintă sindromul de intestin scurt (consecutiv rezecţiei chirurgicale) este necesară administrarea suplimentară de electroliţi, minerale şi vitamine. Ileita sau rezecţia extinsă se pot asocia cu diareea indusă de absorbţia diminuată de săruri biliare. Pentru normalizarea scaunelor se poate institui tratamentul cu colestiramină şi trigliceride cu lanţ mediu pot fi necesare pentru a reduce malabsorbţia lipidelor (vezi capitolul 285). Pacienţilor cu stenoză pe anumite porţiuni de intestin li se recomandă o dietă săracă în fibre. Dieta fără lactoză se instituie la pacienţii cu deficit de lactază. Alte modificări în dietă nu s-au dovedit a avea un rol important în evoluţia bolii. Pacienţii vor fi încurajaţi să consume o dietă hrănitoare şi apetisantă la libera lor alegere. Tratamentul chirurgical este în general rezervat pentru complicaţiile bolii Crohn, şi nu ca formă primară de terapie. Spre deosebire de pacienţii cu colită ulceroasă, mai mulţi dintre cei care suferă de enteropatia Crohn cronică necesită intervenţie chirurgicală. Circa 70% necesită cel puţin o dată în cursul bolii tratament chirurgical. Deşi fiecare caz poate necesita o altă abordare, operaţia este indicată: (1) pentru îngustările sau ocluziile intestinale şi stenozele persistente sau fixe, (2) pentru formarea fistulelor simptomatice la nivelul vezicii urinare, vaginului sau pielii, (3) pentru fistulele anale persistente şi abcesele perianale şi (4) pentru abcesele intraabdominale, dilataţia toxică a colonului sau perforaţie. Spre deosebire de colita ulceroasă, în care colectomia este

curativă, în boala Crohn, rezecţia chirurgicală a intestinului subţire sau gros este urmată de o rată ridicată de recurenţă. Când se practică rezecţia segmentelor intestinului subţire sau ale ileonului şi reanastomoza, la 50-75% din pacienţi recurenţele apar adesea în 5 ani, invariabil proximal de locul anastomozei. Când se practică o colectomie totală cu ileostomie în enteropatia Crohn colonică, fără afectarea semnificativă a intestinului subţire, rata de recurenţă este mai scăzută, aproximativ 10-30%. În ciuda acestor recurenţe, la majoritatea pacienţilor nu apare sindromul de intestin scurt şi la majoritatea pacienţilor simptomele se ameliorează semnificativ. Datorită recurenţelor bolii, mulţi medici ezită să recomande tratamentul chirurgical, cu excepţia cazurilor indicate mai sus. Alternativ, operaţia poate fi indicată la pacienţii cu boală activă persistentă care necesită menţinerea cronică a unei terapii cu doze inacceptabil de mari de glucocorticoizi. Cum pacienţii cu colită Crohn fără interesare majoră a intestinului subţire au o rată scăzută a recurenţelor, astfel de recurenţe nu sunt debilitante. Când boala afectează extensiv intenstinul subţire, tratamentul chirurgical poate să nu fie posibil şi trebuie rezervat numai complicaţiilor specifice ale bolii.

La copii, tratamentul bolii Crohn prezintă probleme deosebite, datorită faptului că această afecţiune determină întârzierea creşterii (în cazul bolii active). Pe lângă utilizarea tratamentului medicamentos convenţional, se recomandă terapie nutritivă intensă şi utilizarea judicioasă a tratamentului chirurgical.

PROGNOSTIC

În general, prognosticul BII s-a îmbunătăţit după introducerea tratamentului cu sulfasalazină şi corticosteroizi, precum şi după instituirea alimentaţiei parenterale. În colita ulceroasă *acută* aceste mijloace terapeutice pot produce remisiunea la circa 90% din pacienţi. Rata mortalităţii consecutive atacului iniţial este sub 5%. Factorii care înrăutăţesc prognosticul şi cresc rata mortalităţii sunt afectarea generalizată a întregului colon, debutul bolii după vârsta de 60 de ani şi megacolonul toxic.

Prognosticul pe termen lung pentru colita ulceroasă *cronică* este mai dificil de precizat, datorită naturii variabile şi intermitente a bolii şi progreselor în terapie. Colita ce interesează colonul stâng şi proctita ulceroasă au un prognostic foarte favorabil şi probabil nu cauzează nici o creştere a ratei mortalităţii; în mod similar, prognosticul pe termen lung al colitei extensive s-a îmbunătăţit considerabil. Studii mai vechi sugerau un prognostic nefavorabil pentru colita generalizată, cu o rată de supravieţuire de sub 50% la 15 ani de la debutul bolii. Totuşi, studii mai recente arată o rată de mortalitate la 10 ani de 5-10% din pacienţii cu atac sever la debut (cu excepţia megacolonului toxic). La aproximativ 75% apar recidive şi 20-25% necesită colectomie. Problema dezvoltării carcinomului în colita ulceroasă cronică cu evoluţie îndelungată este importantă în determinarea prognosticului pe termen lung. Colonoscopia efectuată periodic şi biopsiile se recomandă pentru detectarea displaziilor şi selecţionarea cazurilor cu risc crescut, ce necesită colectomie.

Prognosticul pentru boala Crohn este mai rezervat decât în colita ulceroasă, excepţie făcând *enterita regională acută* depistată adesea în timpul unei laparotomii la pacienţii suspecţi de apendicită. Aceasta are un prognostic excelent. Mai mult de 2/3 din aceşti pacienţi nu prezintă semne clinice de enterită regională, iar forma acută de ileită se poate datora infecţiei cu *Yersinia* (vezi mai sus). În majoritatea acestor situaţii se recomandă un tratament conservator, nefiind recomandată rezecţia chirurgicală.

La majoritatea pacienţilor cu boala Crohn evoluţia este cronică şi intermitentă, indiferent de segmentul interesat. Boala răspunde din ce în ce mai puţin la tratamentul medicamentos, odată cu trecerea timpului 2/3 din pacienţi dezvoltând complicaţii ce necesită tratament chirurgical la un anumit moment al evoluţiei. Spre deosebire de colita ulceroasă, la care mortalitatea este mai mare în faza iniţială a bolii, în boala Crohn rata mortalităţii creşte cu durata bolii şi este în jur de 5-10%. Majoritatea cauzelor ce duc la exitus sunt complicaţiile, în special peritonita şi septicemia. Aşa cum am arătat mai sus, după operaţie, la majoritatea pacienţilor cu boală Crohn se înregistrează recidive şi recăderi. Fără îndoială, terapia adecvată permite ca majoritatea pacienţilor cu boală Crohn să ducă o viaţă relativ normală şi productivă.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂŢI

KIRSNER JB, SHORTER RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1995

PODOLSKY DK: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 325:928, 1991

SLEISENGER MH, FORDTRAN JS (eds): *Gastrointestinal Diseases*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1993

STENSON WF, MACDERMOTT RP: Inflammatory bowel disease, in *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed, T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995

ASPECTE ETIOLOGICE ŞI DIAGNOSTICE

BLASER MJ, RELLER LB: *Campylobacter* enteritis. N Engl J Med 305:1444, 1981

COLOMBEL JF et al: Clinical characteristics of Crohn's disease. Gastroenterology 111:604, 1996

GOLDBERG HI et al: Computed tomography in the evaluation of Crohn's disease. Am J Roentgenol 140:277, 1983

MACDERMOTT RP, STENSON WF: Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. Adv Immunol 42:285, 1988

SURAWICZ CM, BELIC L: Rectal biopsy helps to distinguish acute self limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 86:104, 1984

TERAPIA BII

BOHR J et al: Collagenous colitis: A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. Gut 39:846, 1996

COLLINS RH et al: Colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 94:1089, 1988

EKBOM A et al: Ulcerative colitis and colorectal cancer. N Engl J Med 323:1228, 1990

FARMER RG et al: Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between clinical pattern and prognosis. Gastroenterology 88:1818, 1985

GAGINELLA TS, WALSH RE: Sulfasalazine: Multiplicity of action. Dig Dis Sci 37:801, 1992

GIONCHETTI P, CAMPIERI M: Medical treatment of ulcerative colitis. Curr Opin Gastroenterol 12:352, 1996

GRIFFIN MG, MINER PB JR: Conventional drug therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 24:509, 1995

HANAUER SB: Drug therapy: Inflammatory bowel disease. N Eng J Med 334:841, 1996

LICHTIGER S et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 330:1841, 1994

PEMBERTON JH et al: Ileal ulcerative colitis–anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Long-term results. Ann Surg 206:504, 1987

PEPPERCORN MA: Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. Ann Intern Med 112:50, 1990

PRESENT DH et al: 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. Ann Intern Med 111:641, 1989

PROVENCALE D et al: Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 109:1188, 1995

RANSOHOFF DF et al: Ulcerative colitis and colon cancer: Problems in analyzing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. Dis Colon Rectum 28:383, 1985

RIDDELL RH et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease. Hum Pathol 14:931, 1983

SANDBORN WJ et al: Ulcerative colitis disease activity following treatment of associated primary sclerosing cholangitis with cyclosporine. Gut 34:242, 1993

SCHROEDER KW et al: Coated oral 5-aminosalicylate acid therapy for mild to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 317:1625, 1987

SUGITA A et al: Colorectal cancer in ulcerative colitis: Influence of anatomical extent and age at onset in colitis-cancer interval. Gut 32:169, 1991

287 *Richard B. Lynn, Lawrence S. Friedman*

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Sindromul de intestin iritabil (SII) este cea mai comună boală gastrointestinală în practica medicală. Deși nu pune în pericol viața, poate cauza o mare suferință pacienților și un sentiment de frustrare medicilor. SII este caracterizat prin durere abdominală și dereglarea activităților intestinale, incluzând diaree, constipație, sau alternanța dintre diaree și constipație. Simptomele sunt tipic intermitente dar pot fi și continue și trebuie să fie prezente cu cel puțin 3 luni înainte ca diagnosticul de SII să fie luat în considerare.

DEFINIȚIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE Durerea abdominală și dereglarea activităților intestinale sunt simptome nespecifice, prezente la pacienți cu o mare varietate de boli (vezi tabelul 287-1). Totuși, s-a stabilit că unele simptome caracteristice, cunoscute sub denumirea de criteriile Manning, cresc probabilitatea SII atunci când sunt prezente. Criteriile Manning includ durerea abdominală sau disconfortul ameliorat odată cu defecația sau în asociere cu o modificare a frecvenței sau consistenței scaunului, distensie abdominală, senzație de evacuare incompletă și evacuare de mucus. Criteriile de diagnostic pentru SII incluzând și criteriile Manning au fost elaborate pentru a standardiza cercetarea și pot fi utile și în practica medicală (tabelul 287-2). Pacienții care prezintă dureri abdominale fără dereglarea activităților intestinale sau dereglarea activităților intestinale fără durere abdominală pot fi considerați a avea SII dacă nu se găsește nici o explicație alternativă a simptomelor. Totuși, pacienții cu constipație cronică, de altfel neexplicată, și în lipsa durerilor abdominale, se consideră a avea o afecțiune distinctă (vezi capitolul 42).

În afară de dereglarea activităților intestinale și durere abdominală, pacienții cu SII pot prezenta simptome în legătură cu tractul digestiv superior, incluzând durere de piept necardiacă, pirozis, disfagie și senzație de nod în gât. Pacienții cu SII pot prezenta, de asemenea, o mare varietate de simptome nondigestive cum ar fi astenia, tulburări urologice și acuze ginecologice.

EPIDEMIOLOGIE Prevalența estimată a SII variază în funcție de definiția folosită și de populația studiată. Simptomele compatibile cu SII sunt raportate la 10-22 la sută din populația adultă a Statelor Unite, cu o predominanță a femeilor > 2:1 printre pacienții ce se prezintă la doctor. Totuși, mai puțin de jumătate dintre adulții ce prezintă simptome solicită consult medical (vezi mai jos). În mod tipic, simptomele încep în tinerețe, iar prevalența SII este similară la pacienții în vârstă și la adulții mai tineri. SII este o boală răspândită în întreaga lume cu rate similare ale prevalenței raportate într-o varietate de state industrializate și neindustrializate. Până în prezent, pacienții cu simptome de SII au constituit chiar 25-50 la sută din pacienții din ambulatoriu trimiși la gastroenterolog, ceea ce reflectă prevalența înaltă și cronicitatea SII ca și dificultatea în tratarea bolii.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE SII este considerat adesea o afecțiune „funcțională“ pentru că nu s-a descoperit nici o etiologie structurală, biochimică sau infecțioasă. Se crede că perturbarea fundamentală este legată de afectarea funcției motorii sau senzoriale a tractului GI. Alte afecțiuni funcționale ale tractului GI includ toracalgia noncardiacă, dispepsia neulceroasă și dischinezia biliară. Asemănările dintre aceste afecțiuni și SII sugerează că ele au mecanisme fiziopatologice comune. Problemele funcționale ale intestinului sunt adesea atribuite, în mod eronat, stressului. În pofida investigațiilor extinse, nu există totuși nici o dovadă că stressul emoțional este cauza SII, dar la mulți pacienți stressul poate duce la exacerbarea SII.

SII este, probabil, un grup eterogen de afecțiuni. Numeroase studii au raportat anomalii motorii sau senzoriale ale tractului GI la unii pacienți cu SII, dar nici una dintre acestea nu este prezentă la toți pacienții și nici nu poate explica întregul complex simptomatic. Unele dintre aceste anomalii pot caracteriza subgrupuri de pacienți cu SII. Studii ce descriu anomaliile motorii și senzoriale în SII au fost, în general, realizate pe pacienți aflați fie în repaus, fie supuși unei stimulări acute dar nu și în timp ce trăiesc episoade spontane caracteristice SII. Așadar, relevanța anomaliilor observate pentru fiziopatologia SII rămâne incertă.

SII se consideră adesea a fi cauzat de motilitatea perturbată a colonului pentru că simptomele caracteristice sunt legate de disfuncția colonică, iar durerea abdominală este frecvent

Tabelul 287-1

Unele situații clinice care se pot prezenta cu simptome similare SII

Malabsorbție intestinală: intoleranță la lactoză
Infecții: giardioză
Boli inflamatorii ale intestinului: boala Crohn, colita ulcerativă, colita în boli de colagen, colita limfocitară
Neoplasme: cancerul de colon, adenom vilos, tumori ale intestinului subțire
Afecțiuni ce determină ocluzie: fecalom, volvulus sigmoid intermitent, megacolon
Insuficiență vasculară: angină abdominală, colita ischemică
Afecțiuni ginecologice: endometrioza
Afecțiuni psihiatrice: depresie, atacuri de panică, somatizare, anxietate
Pseudoobstrucția intestinală cronică idiopatică

Tabelul 287-2

Evaluarea pacienților cu simptome de SII

I. Criterii de diagnostic pentru SII
  A. Cel puțin 3 luni de simptome continue sau recurente de
    1. Durere abdominală sau disconfort care:
      a. se ameliorează după defecație
      b. se asociază cu o modificare a frecvenței scaunelor, sau
      c. se asociază cu o modificare a consistenței scaunelor, și
    2. Două sau mai multe din următoarele, cel puțin într-un sfert din ocazii sau zile:
      a. frecvență a scaunelor perturbată (> 3 evacuări intestinale pe zi sau < 3 evacuări intestinale pe săptămână)
      b. consistență a scaunului perturbată (scaun fragmentat/tare sau moale/apos)
      c. evacuare alterată a scaunului (efort mare de defecație, scaun imperios, senzație de evacuare incompletă)
      d. eliminare de mucus
      e. balonare sau senzație de distensie abdominală
II Istoric rezumativ pentru a exclude alte cauze
  A. Excluderea simptomelor incompatibile cu SII izolate:
    1. Sânge în scaun vizibil sau ocult
    2. Scădere ponderală
    3. Febră
    4. Durere sau diaree care trezesc pacientul din somn
  B. Stabilirea obiceiurilor alimentare pentru a exclude intoleranța la lactoză sau folosirea excesivă de sorbitol, fructoză sau cafeină
  C. Revizuirea medicației cu posibile efecte secundare gastrointestinale
  D. Considerarea depresiei sau panicii
III. Examinarea fizică: trebuie să nu fie semnificativă; dacă este pozitivă, este necesară o evaluare suplimentară
IV. Teste de laborator
  A. hemogramă, VSH, probe biochimice
  B. Fibrosigmodioscopie (pacienți > 40 de ani; toți pacienții cu diaree)
  C. Dacă diareea constituie simptomul predominant:
    1. Examinarea scaunului pentru ouă și paraziți, leucocite fecale, grăsimi excesive
    2. Teste pentru funcția tiroidiană
    3. Biopsia mucoasei rectosigmoidiene pentru colita microscopică

SURSĂ: Adaptat după Thompson și colab. cu permisiune

localizată în arii de proiecție a colonului. Motilitatea anormală a colonului a fost raportată la unii pacienți, dar aceste aspecte nu au fost în mod convingător legate de patogeneza SII. În mod similar, tehnicile de înregistrare continuă au identificat anomalii ale motilității intestinului subțire, dar relevanța lor în SII este neclară. Cel mai reproductibil aspect la pacienții cu SII este alterarea senzației viscerale. Distensia cu balon a rectului, colonului sigmoid sau intestinului subțire determină dureri abdominale la pacienții cu SII la volume care, de obicei, nu cauzează durere la subiecții de control. Totuși, se cunoaște prea puțin despre mecanismul acestei anomalii a senzației de durere sau dacă defectul fundamental se găsește la nivelul receptorilor senzoriali și neuronilor din peretele intestinal sau la nivelul sistemului nervos central unde este recepționată durerea. La pacienții cu SII a fost evidențiată scăderea pragului pentru durere la mai multe nivele ale intestinului, sugerând că această afecțiune presupune o tulburare generalizată a senzației de durere viscerală.

FACTORI PSIHOSOCIALI Factorii psihosociali joacă un rol important SII. Doar 15-50% dintre adulții cu simptome de SII solicită consult medical. În comparație cu subiecții de control fără SII și cu persoanele cu simptome de SII care nu solicită consult medical, pacienții cu simptome de SII care se prezintă la medic au o frecvență crescută a diagnosticelor psihiatrice, incluzând tulburări de personalitate, anxietate, depresie, isterie și somatizare. Pacienții simptomatici care nu solicită consult medical nu sunt diferiți din punct de vedere psihologic de subiecții sănătoși. Prin urmare, dacă factorii psihosociali nu cauzează simptomele de SII, pot însă influența modul în care răspund pacienții simptomatici. Dacă cei care se prezintă la medic acuză tulburări GI mai severe, nu este clar dacă ei au, de fapt, simptome mai severe, deoarece tulburările lor psihiatrice afectează senzația de durere, sau dacă ei au aceleași simptome, dar le relatează ca fiind mai severe.

Originea disfuncțiilor psihosociale la pacienții cu SII probabil variază. Una dintre ipoteze este că pacienții simptomatici cu SII care solicită consult medical au deprins un comportament de bolnav cu origine în copilărie. În unele cazuri, anamneza poate decela abuz fizic sau sexual în copilărie.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de SII se bazează pe anamneză amănunțită pentru a identifica simptome caracteristice (de exemplu criteriile Manning), pe examenul fizic, pe anumite teste de laborator și, dacă este necesar, pe teste suplimentare efectuate pentru a exclude alte afecțiuni (vezi tabelul 287-2). În majoritatea cazurilor, nu este necesară amânarea desemnării SII ca cel mai probabil diagnostic, până când toate celelalte posibile etiologii ale durerii abdominale și ale modificărilor activității intestinale sunt excluse prin examene radiologice sau endoscopice suplimentare. O astfel de abordare presupune teste costisitoare, adeseori invazive, care măresc anxietatea pacientului și îi întăresc convingerile nerealiste că ar trebui depistată o anumită afecțiune. Pe de altă parte, la persoanele cu debut recent al simptomelor, și în mod special la cei peste 40 de ani și la cei cu antecedente de simptome stabile de SII care au suferit o modificare a simptomelor, este indicată investigarea completă a tractului GI.

Anamneza trebuie să includă o descriere detaliată a durerii abdominale, dar trebuie cunoscut că pot fi întâlnite variații mari la pacienții cu SII. Trebuie stabilită o descriere atentă a frecvenței, consistenței și volumului scaunelor. Trebuie revizuită lista completă a medicamentelor administrate, deoarece multe dintre acestea cauzează diaree sau constipație (vezi capitolul 42). Este esențială o anamneză atentă a obiceiurilor alimentare, incluzând abuzul de băuturi conținând cofeină și băuturi sau alimente îndulcite cu fructoză sau sorbitol care pot cauza diaree, balonare sau crampe. Trebuie luată în considerare și o dietă de probă fără lactoză, timp de trei săptămâni, pentru a exclude intoleranța la lactoză. În mod special, este important să fie cercetați factorii psihosociali care ar fi putut influența pacientul să solicite consult medical, incluzând evenimente specifice care au grăbit prezentarea inițială a pacientului. Panica și depresia adesea se prezintă cu simptome GI.

Examenul fizic la pacienții cu SII în general este sărac în semne. Poate fi evidențiată o sensibilitate abdominală, adesea în fosa iliacă stângă, dar, în mod tipic, este ușoară. Prezența unei mase tumorale abdominale, hepatomegalia sau splenomegalia, sau un test pozitiv pentru sângerarea digestivă ocultă nu sunt compatibile cu SII izolat și necesită evaluare suplimentară. La femei trebuie realizat un examen pelvin pentru a detecta o eventuală endometrioză.

Pot fi necesare anumite proceduri pentru a exclude alte boli. Fibrosigmoidoscopia este în general inclusă în evaluarea tuturor pacienților peste 40 de ani pentru a exclude neoplasmele colonice. La pacienții mai tineri cu SII, la care diareea este simptomul predominant, fibrosigmoidoscopia este, de asemenea, indicată pentru a exclude o boală inflamatorie intestinală. Dacă simptomele constau în diaree persistentă, trebuie efectuate biopsii sigmoidoscopice pentru a exclude afecțiuni cum ar fi colagenozele sau colita limfocitară. La mulți pacienți suspecți de SII, clisma cu bariu sau colonoscopia pot să nu fie necesare, dar trebuie luate în considerare dacă pacientul are peste 40 de ani sau dacă are un istoric familial bogat de neoplasm colorectal. Simptomele sugestive pentru afecțiuni ale tractului GI superior sau ale tractului biliar pot necesita evaluări suplimentare.

Rx TRATAMENT

Cel mai important aspect al tratamentului este stabilirea unei relații cu eficiență terapeutică între medic și pacient. Un rezultat favorabil este mai probabil atunci când medicul nu se erijează în judecător al pacientului, stabilește în mod realist așteptările și limitările, încurajează pacientul să-și înțeleagă boala și implică pacientul în deciziile terapeutice. Discutarea circumstanțelor care au condus la decizia de a solicita consult medical poate fi în mod particular fructuoasă. Pacientul are nevoie să fie asigurat asupra naturii benigne a bolii și asupra prognosticului excelent pe termen lung. Poate fi de ajutor sublinierea că, deși nu există tratament pentru SII, există măsuri care pot fi luate atât de medic cât și de pacient pentru a ameliora simptomele.

Recomandările inițiale în general se focalizează asupra modificărilor în dietă. Acestea includ evitarea de produse lactate; alimente, băuturi sau medicamente care conțin fructoză sau sorbitol, cafeina în exces sau alimente care formează gaze, precum leguminoasele. Suplimentele de fibre pot fi adesea recomandate, indiferent de acuzele la prezentare, dar sunt în mod particular utile atunci când constipația este simptomul predominant (vezi tabelul 287-3). Fibrele naturale, cum ar fi tărâța de grâu, sunt puțin costisitoare, dar suplimentele de fibre cum ar fi semințele de in, policarbofilul și metilceluloza cauzează mai puțin balonare și disconfort. De fapt, toate suplimentele de fibre pot cauza balonare și disconfort, dar aceste simptome adesea se remit în câteva săptămâni. Deși eficacitatea suplimentelor de fibre în SII nu a fost dovedită niciodată, în parte datorită ratei înalte a răpunsului Placebo în studiile controlate, un tratament de probă cu fibre este în general sigur și rezonabil.

În timp ce starea majorității pacienților se ameliorează cu măsurile simple subliniate anterior, unii, cu simptome persistente, pot beneficia de medicamente suplimentare, după cum se arată în tabelul 287-3. Deși nici un medicament nu s-a dovedit eficient în studiile controlate, unii pacienți pot beneficia de unul sau mai multe dintre ele. Pe de altă parte, tatonarea cu mai multe serii de medicamente trebuie

Tabelul 287-3

Medicamente cu beneficii potențiale în SII

Tipul de medicament și exemple	Doza inițială tipică	Indicații
Suplimente de fibre		SII cu predominanța constipației.
Tărâțe de grâu	1/2 ceașcă, 10-30 g/zi	Poate fi încercat în SII cu orice complex de simptome
Semințe de in	1/2-1 lingură de 2-4 ori pe zi	
Antispastice (anticolinergice)		SII cu predominanța durerii
Tinctură de belladonă	5-10 picături PO de 3 ori pe zi	Prevenirea durerii abdominale după mese
Dicyclomine	10-20 mg de 3-4 ori pe zi	
Cimetropium bromide	50 mg de 3 ori pe zi	
Antidiareice		SII cu predominanța diareii
Difenoxilat	2,5-5 mg de 4 ori pe zi	
Loperamid	2 mg de 2 ori pe zi	
Colestiramină	1/2-1 pachet de 2 până la 4 ori pe zi	
Antidepresive triciclice		SII cu predominanța durerii
Amitriptilina	10-25 mg la nevoie	
Desipramine	50 mg la nevoie	
Agenți prokinetici		SII cu predominanța constipației
Cisaprid	5 - 10 mg de 3 ori pe zi	
Domperidon	10 - 20 mg de 4 ori pe zi	
Anxiolitice de tip benzodiazepinic		Anxietate, de utilizat pe perioade scurte

evitată, deoarece îi poate crea pacientului falsa convingere că poate găsi un remediu.

Tratamentul va fi orientat către sindromul predominant. În SII cu predominanță a diareei, poate fi utilizat un agent anti-diareic precum loperamida sau difenoxilat cu atropină. Pentru simptome tip durere abdominală și balonare poate fi folosit un agent anticolinergic (de exemplu belladona) ca antispastic. Agenții anticolinergici mai noi (de exemplu diciclomina și cimetropium) par să acționeze mai selectiv pe musculatura netedă GI, decât agenții anticolinergici mai vechi, și, deci, au mai puține efecte secundare. Antidepresivele triciclice, care s-au dovedit eficiente în unele sindroame dureroase cronice, pot fi de asemenea utile la unii pacienți cu SII, având predominant durere; totuși, este neclar dacă răspunsul la antidepresivele triciclice, se datorează efectelor lor antidepresive sau anticolinergice, sau unui efect direct asupra căilor senzoriale care mediază percepția durerii. Agenții anxiolitici pot fi utilizați pentru perioade scurte atunci când se produce o exacerbare a simptomelor în relație cu stressul, dar nu trebuie utilizați pe termen lung datorită riscului de obișnuință, efectului de *rebound* la oprirea medicației și interacțiunilor medicamentoase.

Alte medicamente pot fi utile în cazuri selecționate. De exemplu colestiramina poate fi de ajutor la unii pacienți având aparent SII cu predominanța diareei, la care diareea este rezultatul malabsorbției de săruri biliare din ileonul terminal (vezi capitolul 42). Cisapridul poate ameliora constipația și durerea abdominală la pacienții cu SII având predominanța constipației. Alte medicamente care au fost testate în tratamentul SII includ blocanții canalelor de calciu, *gonadotropin releasing hormone*, antagoniști ai receptorilor serotoninergici, agoniști de somatostatină și agoniști kappa opioizi. În cazurile refractare sau severe pot fi de folos psihoterapia, hipnoterapia și biofeedback-ul. În toate cazurile, trebuie realizate eforturi spre a obține un ferm suport psihosocial empatic în contextul unor relații susținute medic-pacient.

BIBLIOGRAFIE

CAMILLERI M, PRATHER CM: The irritable bowel syndrome: Mechanisms and a practical approach to management. Ann Intern Med 116:1001, 1992

DROSSMAN DA et al: Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome: A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 95:701, 1988

DROSSMAN DA: Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. Ann Intern Med 123:782, 1995

DROSSMAN DA, THOMPSON WG: The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. Ann Intern Med 116:1009, 1992

KLEIN KB: Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: A critique. Gastroenterology 95:232, 1988

LYNN RB, FRIEDMAN LS: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 329:1940, 1993

LYNN RB, FRIEDMAN LS: Irritable bowel syndrome: managing the patient with abdominal pain and altered bowel habits. Med Clin North Am 79:373, 1995

MANNING AP et al: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. BMJ 2:653, 1978

TALLEY NJ et al: Psychological treatments for irritable bowel syndrome: A critique of controlled treatment trials. Am J Gastroenterol 91:277, 1996

THOMPSON WG et al: Functional bowel disorders and functional abdominal pain, in *The Functional Gastrointestinal Disorders*, DA Drossman et al (eds). Boston, Little, Brown, 1994

WHITEHEAD WE et al: Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome: Comparison of community and medical clinic samples. Gastroenterology 95:709, 1988

288 *Kurt J. Isselbacher, Alan Epstein*

BOLI DIVERTICULARE, VASCULARE ȘI ALTE AFECȚIUNI ALE INTESTINULUI ȘI PERITONEULUI

BOALA DIVERTICULARĂ

Diverticulii pot fi congenitali sau dobândiți și pot afecta intestinul subțire sau gros. Diverticulii congenitali constau în hernierea peretelui intestinal pe întreaga grosime, în timp ce diverticulii dobândiți, mai frecvent întâlniți, constau în hernierea mucoasei prin stratul muscular, în general la locul de penetrare a unei artere nutritive.

DIVERTICULII INTESTINULUI SUBȚIRE Diverticulii pot apărea în orice porțiune a intestinului subțire; totuși, cu excepția diverticulului Meckel, majoritatea sunt localizați în duoden și jejun. Cel mai adesea, diverticulii sunt asimptomatici și sunt descoperiți întâmplător la examenul baritat al tractului gastrointestinal superior. Totuși, ocazional, ei pot produce simptome fie datorită vecinătății anatomice cu alte structuri sau, rar, datorită inflamației sau sângerării.

Diverticulii duodenali apar izolat pe suprafața medială a celei de-a doua porțiuni a duodenului. La majoritatea pacienților, ei nu produc simptome. Rareori, se pot prezenta ca diverticulită acută, cu durere abdominală, febră, sângerare gastrointestinală sau, cel mai rar, perforație. Diverticulii periampulari se asociază ocazional cu colangită sau pancreatită. Diverticulii jejunali, deși mai puțin comuni, pot fi de asemenea sediul unei inflamații

acute, al unei sângerări sau al unei perforații ce determină abces sau peritonită.

Diverticulii jejunali multipli pot fi asociați cu malabsorbție prin proliferare bacteriană excesivă în interiorul diverticulilor, la fel ca și în alte situații, în care staza intestinală (de exemplu ansele oarbe) permite proliferarea bacteriană. Consecințele proliferării bacteriene cu leziunea consecutivă a mucoasei, deconjugarea sărurilor biliare și malabsorbția vitaminei B_{12} sunt discutate în capitolul 285.

Diverticulul Meckel, un duct omfalomezenteric persistent, este cea mai frecventă anomalie congenitală a tractului digestiv, fiind găsită la aproximativ 2% dintre autopsiile la adulți. Diverticulul are deschidere largă, aproximativ 5 cm lungime, și apare pe fața antimezenterică a ileonului, cel mai adesea situat la mai puțin de 100 cm de valva ileocecală. Sacul diverticular poate fi căptușit cu mucoasă ileală normală (aproximativ 50%) sau poate conține mucoasă gastrică, duodenală, pancreatică sau colonică. Deși rar simptomatic după vârsta de 5 ani, diverticulul Meckel poate produce hemoragie, inflamație și obstrucție la copii și adolescenți.

Hemoragia survine aproape exclusiv înainte de vârsta de 10 ani și invariabil este consecința ulcerației peptice a mucoasei ileale adiacente unui diverticul Meckel căptușit cu mucoasă gastrică. Diagnosticul poate fi stabilit prin scintigrafie abdominală după injectare de technetium, care este captat de mucoasa gastrică ectopică a diverticulului. Nu sunt neobișnuite rezultatele fals negative și fals pozitive ale acestei scintigrame; de aceea, trebuie atent evaluate și alte date clinice și de laborator înainte de a recomanda intervenția chirurgicală. La copiii mari și la adulții tineri, inflamația diverticulului poate mima apendicita acută. De asemenea, poate apărea o obstrucție mecanică dacă diverticulul se invaginează în lumenul intestinal sau se răsucește în jurul unui rest fibros al ductului omfalomezenteric care se întinde de la diverticul la peretele abdominal. Tratamentul oricăreia dintre aceste complicații ale diverticulului Meckel constă în rezecția chirurgicală.

DIVERTICULII COLONICI Diverticulii colonului constituie hernieri sau protruzii saculare ale mucoasei prin musculară, în locul unde o arteră nutritivă penetrează musculara. Diverticulii apar cel mai frecvent în colonul sigmoid și scad în frecvență în colonul proximal. Incidența lor crește cu vârsta, fiind între 20 și 50% la populațiile occidentale peste vârsta de 50 de ani. Mecanismul exact al formării lor este necunoscut, dar poate fi în relație cu o creștere a presiunii intraluminale. Îngroșarea stratului muscular al colonului la majoritatea pacienților cu diverticuli sugerează că hernierea mucoasei este cauzată de creșterea presiunii produsă de contracțiile musculaturii colonice. Raritatea diverticulilor colonici la populațiile din țările subdezvoltate a condus la speculația că diverticulii s-ar datora dietei occidentale înalt rafinate, care este deficitară în fibre alimentare și componente nedigerabile. S-a avansat ideea că asemenea diete conduc la scăderea cantității de materii fecale, îngustarea colonului și creșterea presiunii intraluminale cu scopul de a mobiliza mase fecale mai mici. Totuși, rolul fibrelor alimentare în etiologia și tratamentul bolii diverticulare rămâne de stabilit.

Diverticulii colonici sunt de obicei asimptomatici și constituie o descoperire întâmplătoare la clisma cu bariu sau colonoscopie. Complicațiile majore inflamatorii, atât acute cât și cronice, și cele hemoragice apar doar la un număr mic dintre indivizii cu diverticuloză. Întrucât diverticuloza este destul de comună la pacienții vârstnici, trebuie evitată tentația de a atribui durerea sau sângerarea diverticulilor, până când alte afecțiuni, în special neoplasmul colonic, nu au fost excluse.

DIVERTICULITA Inflamația poate să apară în interiorul sau în jurul sacului diverticular. Cauza diverticulitei este probabil mecanică, în legătură cu retenția în diverticul a reziduurilor alimentare nedigerate și a bacteriilor, care pot să formeze o masă densă numită *coprolit*. Aceasta compromite perfuzia sanguină a sacului cu pereți subțiri (alcătuiți doar din mucoasă și seroasă) făcând-o susceptibilă la invazia de către bacteriile din colon. Procesul inflamator poate varia de la un mic abces intramural sau pericolic până la peritonită generalizată. Unele atacuri sunt însoțite de simptome minime și par să se vindece spontan. Studiile efectuate asupra specimenelor rezecate arată că majoritatea perforațiilor sacului diverticular sunt mici și au drept consecință inflamația sacului însuși, și a suprafeței seroasei adiacente. Diverticulita apare mai frecvent la bărbați decât la femei și de 3 ori mai frecvent la nivelul colonului descendent decât la nivelul celui ascendent. Aceasta sugerează că diverticulita poate fi în relație cu presiunile intraluminale mai mari și conținutul fecal mai solid din colonul sigmoid și descendent.

Diverticulita colonică acută este o afecțiune de severitate variabilă, caracterizată prin febră, durere în fosa iliacă stângă și semne de iritație peritoneală – spasm muscular, apărare, sensibilitate la decompresie bruscă. Examinarea rectală poate evidenția o masă tumorală sensibilă dacă zona inflamată este în apropierea rectului. Deși constipația poate să nu fi fost remarcată înainte de debutul bolii, inflamația din jurul colonului adesea duce la un anumit grad de constipație acută sau oprirea tranzitului. Sângerarea rectală, de regulă microscopică, se observă în 25% din cazuri; rareori este masivă. Leucocitoza cu polimorfonucleare se întâlnește frecvent. Complicațiile constau în perforație liberă care duce la peritonită acută, sepsis și șoc, în special la bătrâni. Perforația poate fi limitată prin aderența epiploonului sau a structurilor vecine cum ar fi vezica urinară sau intestinul subțire. Prin extinderea procesului inflamator în alte organe se pot constitui ulterior abcese sau fistule. Pericolita severă poate cauza strictură fibroasă în jurul intestinului, care poate fi asociată cu obstrucție colonică și poate mima un neoplasm.

Diagnostic În faza acută a diverticulitei, clisma baritată și sigmoidoscopia pot fi periculoase, deoarece substanța de contrast sau aerul introdus sub presiune pot conduce la ruptura unui diverticul inflamat și pot converti o leziune limitată în perforație liberă. Aceste investigații se efectuează în siguranță după tratamentul adecvat și vindecarea diverticulitei. Aspectele radiologice la clisma cu bariu sugestive pentru diverticulită sunt scurgerea de bariu din sacul diverticular, stenozarea și prezența unei mase inflamatorii pericolonice. La mulți pacienți, distorsiunea provocată de inflamație nu permite deosebirea clară între cancer și diverticulită. În aceste cazuri, pentru diagnosticul de certitudine pot fi necesare colonoscopia sau rezecția chirurgicală. Tomografia computerizată abdominală poate fi utilă pentru evidențierea prezenței unui abces pericolic.

Rx **TRATAMENT**

Majoritatea pacienților cu diverticulită acută necesită repaus intestinal, administrarea de lichide intravenos și antibiotice cu spectru larg. Atacuri repetate de diverticulită, în aceeași arie, în general, necesită rezecție chirurgicală. Atacurile severe cu semne peritoneale acute, suspiciune de abces sau perforație necesită administrare intravenoasă de antibiotice împotriva bacteriilor gram-negative anaerobe, urmată de drenaj chirurgical sau rezecție. Procedura obișnuită este colostomia derivativă cu rezecția segmentului colonic interesat; reanastomoza se realizează ulterior la a doua operație.

BOALA DIVERTICULARĂ DUREROASĂ FĂRĂ DIVERTICULITĂ Unii pacienți cu diverticuloză dezvoltă dureri colicative recurente în fosa iliacă stângă fără dovada clinică sau anatomo-patologică a diverticulitei acute. Ei au adesea alternanțe de constipație cu diaree și durerea poate fi ameliorată consecutiv defecației sau eliminării de gaze. Aceste caracteristici sugerează coexistența sindromului de

intestin iritabil (vezi mai jos). Examinarea în cursul unui episod dureros evidențiază sensibilitatea colonului sigmoid, dar semnele de inflamație peritoneală precum sensibilitatea la decompresia bruscă, contractura musculară, febra și leucocitoza sunt absente. Clisma baritată evidențiază imaginile tipice de diverticuli fără semne de inflamație sau stenoză, precum și un desen neregulat „în dinți de fierăstrău" al lumenului, care reflectă hipertrofie musculară și spasm. La unii pacienți durerea este suficient de severă, astfel încât să fie indicată spitalizarea și supravegherea precum și restricția alimentară deoarece ingestia de alimente agravează durerea, cauzând contracții colonice. Anticolinergicele, care reduc contracțiile sigmoidului, și sedarea ușoară sunt în mod uzual tot ceea ce este necesar. După recuperare, pacientul trebuie să urmeze o dietă bogată în reziduuri alimentare sau să-și administreze un laxativ de volum cum ar fi hemiceluloza, tărâță neprelucrată sau extract de sământă de in. De obicei, rezecția chirurgicală nu este indicată dacă nu survine diverticulita acută sau complicațiile sale.

HEMORAGIA DIN DIVERTICULI Hemoragia masivă din diverticulii colonici este una din cauzele cele mai frecvente de hematochezie la pacienții peste 60 de ani. Această complicație a diverticulozei este cauzată de eroziunea unui vas de către un coprolit din interiorul sacului diverticular. Sângerarea nu este dureroasă și nu este însoțită de semne sau simptome de diverticulită. Majoritatea cazurilor de hemoragie ușoară sau moderată se opresc spontan prin repaus la pat și transfuzie de sânge. Localizarea sângerării poate fi determinată prin scintigrafie sau angiografie. La pacienții cu hemoragie severă, angiografia mezenterică are atât rol diagnostic în localizarea sediului sângerării cât și terapeutic pentru că perfuzia intraarterială de substanțe vasoconstrictoare sau cheag sanguin artificial poate uneori să controleze în mod eficient hemoragia. Colonoscopia este de asemenea utilă în evaluarea hematocheziei acute și endoscopistul poate fi capabil să cauterizeze angiodisplaziile (vezi capitolul 44). Localizarea hemoragiei din diverticuli demonstrată angiografic pe mai multe serii a fost mai frecventă la nivelul colonului drept, în mod particular la nivelul colonului ascendent, în contrast cu colonul sigmoid, unde diverticulii sunt mai numeroși.

TULBURĂRI DE MOTILITATE

Motilitatea intestinală normală presupune o interacțiune fină între activitatea sistemului motor al intestinului, influențele neurale din partea sistemului nervos autonom și central, precum și factorii hormonali, în special neuropeptidele intestinale. În plus, multe medicamente utilizate în tratamentul diferitelor boli (de exemplu opioide, antibiotice) afectează și influențează în mod direct sau indirect motilitatea intestinală. Cititorul poate consulta câteva lucrări competente citate în bibliografie, privind mecanismul complex implicat în reglarea motilității intestinale.

Tabelul 288-1 prezintă unele din afecțiunile comune cât și unele din cele mai puțin frecvente ale sistemului neural și motor al intestinului. În cele ce urmează, vor fi discutate doar afecțiunile mai relevante și mai importante din punct de vedere clinic.

MEGACOLONUL Megacolonul, sau colonul gigant, se caracterizează prin distensia masivă a colonului, de obicei însoțită de constipație severă sau oprirea tranzitului. Această situație clinică poate fi congenitală sau dobândită și se întâlnește la toate grupele de vârstă. Megacolonul toxic acut este o complicație severă a colitei ulcerative (vezi capitolul 286).

Megacolonul aganglionar (maladia Hirschsprung) Aceasta este o afecțiune congenitală datorată absenței neuronilor intestinali (a ganglionilor) în colonul distal și rect. Acest segment aganglionar își pierde inhibiția neuronală și rămâne contractat. Maladia Hirschsprung este o afecțiune genetică eterogenă – unii pacienți au o formă autosomal dominantă a bolii, prezentând mutații în gena *RET*; mulți au o formă autosomal recesivă, prezentând o mutație la nivelul genei care codifică receptorul pentru endotelina B. Aceste defecte au drept consecință, în perioada gestației, lipsa migrării celulelor crestei neurale către colonul distal. Această boală devine manifestă precoce, în copilărie, apărând mai frecvent la sexul masculin și adesea este familială. Acești copii prezintă distensie abdominală masivă, absența mișcărilor intestinale și tulburări de nutriție datorate obstrucției cronice a colonului, La unii indivizi cu simptome mai puțin severe, boala poate să nu fie diagnosticată până în adolescență sau până la vârsta adultului tânăr. Segmentul aganglionar și contractat al intestinului este incapabil de a se relaxa pentru a permite trecerea materiilor fecale, cauzând dilatarea importantă a colonului proximal normal. La examinarea rectală, ampula este lipsită de materii fecale și sfincterul anal este normal. Clisma cu bariu evidențiază un segment îngustat la nivelul rectosigmoidului, cu dilatare masivă supraiacentă. Diagnosticul se pune prin biopsie chirurgicală efectuată pe toată grosimea peretelui intestinal afectat, sub anestezie, și demonstrarea absenței celulelor ganglionare în segmentul afectat. La majoritatea pacienților segmentul aganglionar este situat la nivelul rectosigmoidului. Tratamentul de elecție constă într-o procedură de rezecție a zonei aganglionare, după care colonul inervat normal se anastomozează la rectul distal, chiar deasupra sfincterului intern, astfel realizând un by-pass al segmentului aganglionar contractat, permițând defecația normală.

Megacolonul dobândit În America Centrală și de Sud, infecția cu *Trypanosoma cruzi* (boala Chagas) poate avea drept consecință distrugerea celulelor ganglionare din colon, producând un tablou clinic similar megacolonului congenital, cu excepția faptului că debutul are loc la vârsta adultă mai degrabă decât în copilărie. Și alte boli sunt asociate cu megacolon la adulți. Pacienții cu schizofrenie sau depresie, mai ales cei internați cronic, pot avea încetinirea tranzitului și dilatație colonică masivă. Afecțiunile neurologice severe, incluzând atrofia cerebrală, leziuni ale măduvei spinării și parkinsonismul, pot cauza de asemenea megacolon. Mixedemul, bolile infiltrative cum ar fi amiloidoza și scleroza sistemică primitivă pot, de asemenea, să reducă motilitatea colonică și să producă distensie colonică marcată. Narcoticele, în special morfina și codeina, pot cauza constipație severă, mai ales când sunt administrate la pacienții imobilizați la pat. Tușeul rectal la adulții cu megacolon dobândit evidențiază un rect destins cu materii fecale, spre deosebire de rectul gol din megacolonul aganglionar. Tratamentul este al bolii de bază, precum și prin utilizarea cu precauție a clismelor și laxativelor.

PSEUDOOBSTRUCȚIA INTESTINALĂ Pseudoobstrucția intestinală este o tulburare acută sau cronică a motilității, caracterizată prin distensie sau dilatație a intestinului subțire și gros. Durerea abdominală, greața și vărsăturile pot conduce la confuzia cu obstrucție mecanică, dar, după cum arată și numele acestei afecțiuni, cauza nu este obstrucția ci mai degrabă o tulburare severă de motilitate cu distensie consecutivă. Pseudoobstrucția poate fi primară sau secundară și acută sau cronică. În pseudoobstrucția primară sau idiopatică, nu poate fi identificat vreun factor cauzal iar tulburările de motilitate sunt atribuite anomaliilor inervației simpatice sau ale tunicilor musculare ale intestinului. Pseudoobstrucția secundară poate fi consecința sclerozei sistemice primitive, diabetului, amiloidozei, afecțiunilor neurologice, medicamentelor sau sepsisului.

Pseudoobstrucția secundară cronică sau intermitentă Numeroase situații clinice pot cauza dilatația cronică a intestinului subțire sau gros. Unele dintre acestea pot interesa musculatura netedă a intestinului, printre acestea numărându-se scleroza sistemică primitivă, amiloidoza sau distrofia musculară.

Afecțiunile endocrine incluzând mixedemul și diabetul zaharat pot avea drept consecință distensia cronică, care, la pacientul diabetic, este consecința neuropatiei viscerale autonome. Afecțiunile neurologice cronice, incluzând boala Parkinson și accidentul vascular cerebral, se pot complica cu pseudo-obstrucția cronică; la acești pacienți, medicamentele și relativa imobilitate constituie factori favorizanți. În fine, pacienții psihotici (în special cei instituționalizați) pot suferi de megacolon persistent.

Simptomele pseudoobstrucției cronice secundare sunt: constipație cronică sau intermitentă, dureri abdominale cu caracter de crampă, anorexie și flatulență. Pot fi prezente distensia gastrică și tulburări de deglutiție. Examenul radiologic evidențiază distensia gazoasă a intestinului subțire și gros și ocazional a stomacului. Prezența nivelelor hidroaerice este neobișnuită și trebuie să ridice suspiciunea de obstrucție mecanică. Examenul radiologic gastrointestinal seriat și clisma cu bariu nu evidențiază anomalii specifice ale intestinului cum ar fi tumori, stenoze sau volvulus. Prezența unei afecțiuni autoimune sau a unei endocrinopatii poate necesita confirmare prin teste serologice sau din sânge total; în amiloidoză sau în distrofia musculară poate fi necesară biopsia.

Tratamentul pseudoobstrucției cronice intestinale este dificil datorită complexității și cronicității bolii sistemice de bază. Pacienții cu scleroză sistemică primitivă pot răspunde la antibiotice cu spectru larg dacă este suspectată creșterea excesivă a bacteriilor intestinale. La pacientul diabetic, dismotilitatea gastrică poate beneficia de terapia cu metoclopramid. Administrarea discontinuă a medicației psihotrope sau anti-parkinsoniene poate fi uneori urmată de ameliorare. Purgativele și clismele pot fi necesare pentru scăderea consistenței scaunelor și utilizarea regulată a laxativelor și a unei diete bogate în fibre vegetale poate fi de ajutor în prevenirea recurențelor.

Pseudoobstrucția intestinală idiopatică Acest termen este utilizat pentru a descrie situația clinică a pacienților cu semne și simptome de pseudoobstrucție la care nu poate fi identificată o boală sistemică. Pacientul tipic are atacuri recurente de durere și distensie abdominală cu greață și vărsături. Intestinul subțire este cel mai adesea interesat, iar constipația cronică este cu mult mai rară decât în pseudoobstrucția secundară. Steatoreea secundară proliferării bacteriene excesive în intestinul subțire este comună și poate conduce la diaree cronică și malnutriție. Mulți pacienți prezintă anomalii ale motilității esofagului și ale vezicii urinare asociate celei a intestinului subțire și gros. La pacienții cu acest sindrom au fost descrise defecte neuromusculare, incluzând anomalii ale plexului mezenteric și miopatie a musculaturii netede intestinale și a

Tabelul 288-1

Unele tulburări de motilitate datorită sistemului nervos enteric

Tulburarea	Comentarii
Pseudoobstrucția intestinală	
Neuropatie viscerală	Afecțiune autosomal dominantă caracterizată prin dilatația jejunului și ileonului și degenerarea cu pierderea neuronilor
Neuropatia viscerală cu calcificări ale ganglionilor bazali	Afecțiune autosomal recesivă cu dilatația duodenului și a intestinului subțire și retard mental. Calcificarea ganglionilor bazali și degenerarea plexului mienteric
Megacolonul	
Maladia Hirschsprung	Afecțiune congenitală caracterizată prin dilatație colonică, proximal de un segment colonic distal și rectal contractat, aganglionar. Cauzat de insuficiența migrării, în perioada gestațională, a celulelor crestei neurale către colonul distal. O formă autosomal dominantă este asociată cu mutații la nivelul genei *RET* și o formă autosomală recesivă cu o mutație la nivelul genei receptorului endotelinei B.
Neoplazie endocrină multiplă tip 2A (MEN-2A)	Caracteristici similare maladiei Hirschsprung. Sunt caracteristice cancerul tiroidian medular, hiperplazia paratiroidiană și feocromocitomul. Mutație a genei *RET*.
Generalizată cu hiperganglionoză tip MEN-2B (sindrom Sipple)	Sunt notate achalazia și pseudoobstrucția împreună cu ganglioneuromatoza plexurilor mienterice și submucoase. Sunt caracteristice cancerul tiroidian medular, feocromocitomul și neuroamele mucoasei. Sunt raportate mutații ale genei *RET*.
Neurofibromatoza (boala von Recklinghausen)	Sunt notate achalazie și megacolon, cu displazie neuronală a plexului mienteric. Sunt caracteristice tumori ale sistemului nervos central, neurofibroame, iris pigmentat, hamartoame, pete café au lait și retard mental.
Generalizată, cu hipoganglionoză	
Boala Chagas	Achalazie, pseudoobstrucție intestinală și colonică ; megaloureter, miocardită datorată infecției cu *Trypanosoma cruzi*. Posibil răspuns autoimun la antigenul parazitic.
Sindroame paraneoplazice	Achalazie, gastropareză și pseudoobstrucție intestinală notate la unii pacienți cu cancer pulmonar cu celule mici și tumori carcinoide. Anticorpi serici împotriva neuronilor enterici.
Infecția cu citomegalovirus	Sunt notate tulburări de motilitate esofagiană, evacuare gastrică întârziată, achalazie și pseudoobstrucție, cu incluzii virale în nucleul neuronal și pierderea neuronilor mienterici.
Distrofia miotonică	Afecțiune autosomal dominantă cu tulburări ale tranzitului esofagian și gastric, cu pseudoobstrucție intestinală, pierdere selectivă a substanței P și a neuronilor enterici care conțin encefalină și conservarea neuronilor care conțin neuropeptidul Y sau polipeptidul intestinal vasoactiv. Sunt caracteristice miotonie, astenie, cataractă, anomalii cardiace, atrofie gonadică și retard mental.
Generalizate, diverse	
Boala Parkinson	Achalazie, pseudoobstrucție și megacolon raportate la unii pacienți, cu corpi Lewy în plexul mienteric al esofagului și colonului
Diabetul zaharat	Gastropareză și dismotilitate intestinală și colonică, cu neuropatie autonomă generalizată. Plexul mienteric intact morfologic.
Amiloidoza	Achalazie, gastropareză și pseudoobstrucție, cu depozite de amiloid, atât în fibrele musculare netede, cât și în plexul mienteric.
Boala Fabry	Tulburări ale evacuării gastrice, diverticuloză jejunală și colonică și malabsorbție, cu depozite de glicolipide în neuronii plexului mienteric și un număr redus de celule ganglionare mari. Angiokeratoame cutanate, insuficiență renală și leziuni cardiovasculare și ale sistemului nervos central sunt, de asemenea, întâlnite.
Tulburări cauzate de toxine neuronale exogene	Pseudoobstrucție intestinală și colonică, cu argirofilie crescută a plexului mienteric.

SURSĂ: Adaptat după Goyal și Hirano, cu permisiune

vezicii urinare (aşa-zisa miopatie viscerală). La unii pacienţi au fost raportate nivele crescute ale prostaglandinei E.

Tratamentul pseudoobstrucţiei idiopatice este nesatisfăcător. Trebuie evitată intervenţia chirurgicală efectuată cu scopul de îndepărta „obstrucţia“, deoarece afecţiunea este cel mai adesea agravată de intervenţia chirurgicală abdominală. Tratamentul medical cu metoclopramid şi droguri colinergice nu a avut succes. Nutriţia suportivă sub forma dietelor sărace în reziduuri naturale sau supraalimentaţia parenterală pot fi utile. Din nefericire, lipsa unui tratament eficient şi natura progresivă a bolii fac prognosticul pseudoobstrucţiei cronice destul de nefavorabil. Este frecventă moartea prin malnutriţie şi steatoree. Nu este clar încă impactul pe termen lung al nutriţiei parenterale totale în această boală.

Pseudoobstrucţia intestinală acută Această entitate, denumită uneori şi *sindromul Ogilvie*, se caracterizează prin dilataţie intestinală acută, interesând mai ales colonul dar, ocazional, de asemenea şi intestinul subţire. La fel ca şi în alte forme de pseudoobstrucţie, caracteristicile clinice sunt dificil de deosebit de cele din ocluzia mecanică. Pacientul poate să acuze dureri abdominale colicative în etajul inferior abdominal şi constipaţie acută. Examenul clinic evidenţiază un abdomen destins, cu timpanism, şi cu reducerea sau absenţa zgomotelor intestinale. Sensibilitatea localizată în regiunea colonului destins este frecventă, dar sensibilitatea abdominală difuză, rigiditatea sau sensibilitatea la decompresie bruscă sunt neobişnuite. Radiografiile abdominale evidenţiază dilataţia masivă a intestinului subţire şi colonului, ocazional cu prezenţa de nivele hidroaerice. Cecul fiind cea mai voluminoasă parte a colonului, este adesea dilatat masiv şi sensibil. Debutul acestor simptome survine de obicei la pacienţi care au suferit recent un stress chirurgical sau medical sever, cum ar fi intervenţie chirurgicală majoră, infarct miocardic, sepsis şi insuficienţă respiratorie. Pacienţii cu pseudoobstrucţie acută sunt frecvent ventilaţi mecanic, trataţi cu narcotice sau sedative şi au tulburări metabolice şi electrolitice. Sindromul Ogilvie se poate datora de asemenea unei obstrucţii paraneoplazice.

Tratmentul pseudoobstrucţiei acute necesită corectarea atentă a tulburărilor hidroelectrolitice, intubarea stomacului sau a intestinului subţire pentru decompresie şi evitarea medicamentelor care deprimă motilitatea intestinală. Clisma cu bariu poate fi periculoasă datorită riscului de a perfora intestinul deja dilatat. Colonoscopia decompresivă este utilă la unii pacienţi, iar cecostomia poate fi necesară la unii pacienţi cu dilataţie cecală masivă. Evoluţia depinde în mare măsură de prognosticul afecţiunilor medicale sau chirurgicale asociate. Pacienţii care se vindecă de afecţiunea medicală sau chirurgicală de bază, redobândesc de obicei o funcţie colonică normală.

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL Vezi cap. 287

CONSTIPAŢIA CRONICĂ Mecanismul defecaţiei este discutat în capitolul 42. Constipaţia cronică este larg răspândită în societatea occidentală, unde aproximativ 10% din populaţie îşi administrează regulat laxative. Majoritatea cazurilor de costipaţie cronică provin din neglijarea sistematică a impulsurilor aferente, lipsa de iniţiere a defecaţiei şi acumularea de mase fecale voluminoase şi deshidratate în rect. Această suprimare voluntară a reflexului defecaţiei poate apărea în perioada de educaţie privind utilizarea toaletei în copilărie sau mai târziu în viaţă datorită sentimentului de inadecvare socială, unor împrejurări nepotrivite, lipsei facilităţilor privind toaleta sau datorită unor afecţiuni care necesită imobilizare la pat. Constipaţia cronică este cu mult mai frecventă la femei, având debutul tipic în adolescenţa tardivă sau la vârsta adultului tânăr. Pe măsură ce distensia rectului de către fecale devine cronică, pacientul devine mai puţin conştient de plenitudinea rectală. Mişcările peristaltice intestinale devin progresiv mai dificile şi hemoroizii sau fisurile anale agravează supresia senzaţiei de defecaţie. Pentru a evita aceste probleme, pacienţii încep să utilizeze cronic laxativele sau clismele, fără de care defecaţia devine imposibilă.

℞ TRATAMENT

Medicul va face toate eforturile pentru a educa pacientul în ceea ce priveşte lanţul de evenimente care a condus la constipaţie cronică. De asemenea, va face eforturi pentru a modifica obiceiuri care durează de ani de zile, iar pacientul trebuie să înţeleagă importanţa faptului de a da curs senzaţiei de defecaţie, mai degrabă decât de a o suprima. Este util să-şi facă un obicei din a defeca zilnic, la aceeaşi oră. La majoritatea indivizilor, senzaţia de defecare apare dimineaţa, după micul dejun. Exerciţiile fizice cum ar fi o scurtă plimbare, chiar înainte de tentativa de defecaţie, pot fi utile. Pacienţii sunt instruiţi să crească volumul dietei consumând o cantitate mai mare de fibre alimentare din alimente cum ar fi legume crude şi cereale neprelucrate sau să utilizeze în mod regulat laxative de volum cum ar fi hemiceluloza, extractul de seminţe de in şi tărâţe neprelucrate. Succesul unui astfel de regim depinde într-o anumită măsură de durata simptomelor. Pacienţii vârstnici cu constipaţie îndelungată, care folosesc frecvent clisma şi laxativele, nu răspund în aceeaşi măsură la aceste metode ca şi pacienţii tineri, ale căror obiceiuri intestinale sunt mai puţin formate. În plus, tonusul muscular scăzut, activitatea fizică redusă şi creşterea incidenţei altor afecţiuni, fac mai dificilă această problemă la grupele de vârstă înaintată. Pacienţii vârstnici imobilizaţi la pat dezvoltă adesea constipaţie severă sau chiar fecalom dacă nu sunt luate măsuri profilactice. Aceasta este valabil nu numai pentru pacienţii cu antecedente de constipaţie, dar şi pentru cei care aveau scaune regulate înainte de a fi imobilizaţi la pat. Administrarea regulată de laxative osmotice sau de volum şi purgative uşoare este necesară până când sunt reluate activitatea fizică şi dieta normală. Debutul formării fecalomului la pacienţii imobilizaţi la pat este indicat de o senzaţie de distensie rectală, de defecaţie imperioasă sau tenesme. Ocazional, fecalomul va conduce la obstrucţie cronică parţială cu dilataţie şi creşterea conţinutului lichidian proximal de sediul său; astfel, poate să apară „diaree paradoxală“, pe măsură ce conţinutul lichidian depăşeşte obstacolul. Această situaţie va fi agravată dacă se administrează medicamente antidiareice, deoarece constipaţia subiacentă va fi accentuată. Manevra adecvată constă în golirea manuală a rectului sau administrarea de clisme uşoare, dacă fecalomul nu poate fi atins cu degetul.

TULBURĂRI ALE CIRCULAŢIEI MEZENTERICE

Ischemia intestinului este rezultatul final al întreruperii sau reducerii perfuziei sale cu sânge. Totuşi, manifestările clinice ale ischemiei intestinale variază de la simptome cronice uşoare la episoade acute dramatice, în funcţie de segmentul vascular interesat, de extinderea ocluziei sau ischemiei şi de viteza de instalare a procesului. Clinicianul trebuie să fie avizat asupra spectrului manifestărilor clinice (tabelul 288-2). Intestinul primeşte vascularizaţia sa arterială prin ramuri din trunchiul celiac şi din arterele mezenterice superioară şi inferioară. Intestinul subţire este irigat de arterele celiacă şi mezenterică superioară, iar colonul de către ramuri din arterele mezenterice superioară şi inferioară. O bogată reţea de vase de anastomoză precum şi posibila dezvoltare a circulaţiei colaterale determină tabloul clinic al insuficienţei arteriale intestinale acute sau cronice.

ISCHEMIA MEZENTERICĂ ŞI INFARCTUL MEZENTERIC Ischemia intestinală acută poate fi clasificată în ocluzivă sau neocluzivă. *Ocluzia* poate rezulta prin tromboză sau embolie arterială a arterelor celiacă şi mezenterică superioară, sau prin ocluzie venoasă cu aceeaşi distribuţie. Embolia arterială

apare mai ales la pacienții cu fibrilație atrială cronică sau recurentă, proteze valvulare sau valvulopatii; tromboza arterială este, de regulă, asociată cu ateroscleroză extensivă sau cu debit cardiac scăzut. Ocluzia venoasă este rară; se întâlnește ocazional la femeile care iau contraceptive orale. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu ischemie mezenterică nu au ocluzie definită a unui vas principal, situație denumită *ischemie nonocluzivă*. Cauza exactă a acestei afecțiuni este obscură; hipotensiunea arterială sistemică, aritmiile cardiace, insuficiența cardiacă prelungită, tratamentul digitalic, deshidratarea și endotoxinemia pot constitui factori implicați.

Simptomul major al ischemiei acute mezenterice este durerea abdominală severă, adesea colicativă și periombilicală la debut, ulterior devenind difuză și constantă. Vărsăturile, anorexia, diareea și constipația sunt, de asemenea, frecvente dar de mică valoare diagnostică. Examinarea abdomenului poate evidenția sensibilitate și distensie. Zgomotele intestinale sunt adesea normale chiar și în prezența infarctului sever. Unii pacienți au, la examenul clinic, un abdomen surprinzător de normal în contrast cu durerea abdominală severă. Sângerarea gastrointestinală ușoară este adesea detectată prin examinarea fecalelor pentru sângerare ocultă; hemoragia masivă este neobișnuită cu excepția colitei ischemice (vezi mai jos). Un element de laborator tipic este leucocitoza marcată, cu polimorfonucleare. Mai târziu în evoluția bolii (după 24-72 ore), se produce gangrena intestinului, cu peritonită difuză, sepsis și șoc. Radiografia abdominală simplă la pacienții cu ischemie mezenterică poate evidenția niveluri hidroaerice și distensie. Examenul radiologic cu bariu al intestinului subțire arată dilatație nespecifică, motilitate redusă și prezența de pliuri mucoase groase („amprente digitale“) (figura 288-1).

Ischemia mezenterică acută este o situație clinică gravă cu morbiditate și mortalitate crescute. Pacienții cu suspiciune de embolie arterială acută trebuie să fie investigați imediat prin angiografie celiacă și mezenterică pentru a localiza embolusul, urmată de embolectomie. Restabilirea circulației normale poate permite recuperarea completă dacă este realizată înainte de a apărea necroză ireversibilă sau gangrenă. Din nefericire, infarctul și necroza transmurală sunt frecvent constatate în cursul intervențiilor chirurgicale, necesitând rezecție. În general, tromboza arterială sau venoasă nu se pretează îndepărtării chirurgicale a trombusului, fiind necesară rezecția segmentului intestinal afectat. În mod similar, pacienții cu ischemie nonocluzivă nu sunt candidați pentru chirurgie vasculară corectivă (deoarece vasele mari sunt integre). Acești indivizi au adesea necroză întinsă a intestinului subțire sau gros datorită extinderii largi a procesului ischemic. Decizia de a opera atunci când se suspectează ischemie mezenterică este adesea dificilă, deoarece pacientul are de obicei risc chirurgical mare datorită vârstei înaintate, deshidratării, sepsis-ului și altor afecțiuni medicale severe.

Tabelul 288-2

Tipuri de ischemie intestinală

Situația clinică	Etiologia	Manifestări clinice	Atitudinea terapeutică
Embolia arterei mezenterice	Embolus arterial asociat cu fibrilație atrială sau valvulopatie reumatismală	Durere abdominală acută centrală, șoc, peritonită	Angiografie imediată și embolectomie, dacă este posibilă
Angina abdominală	Ateroscleroză a arterelor celiacă și mezenterică superioară	Durere postprandială cronică, scădere ponderală	Angiografie și intervenție chirurgicală în cazuri selectate
Colita ischemică	Debit sanguin scăzut	Durere abdominală acută joasă, sângerare rectală	Sigmoidoscopie; intervenție chirurgicală numai pentru peritonită

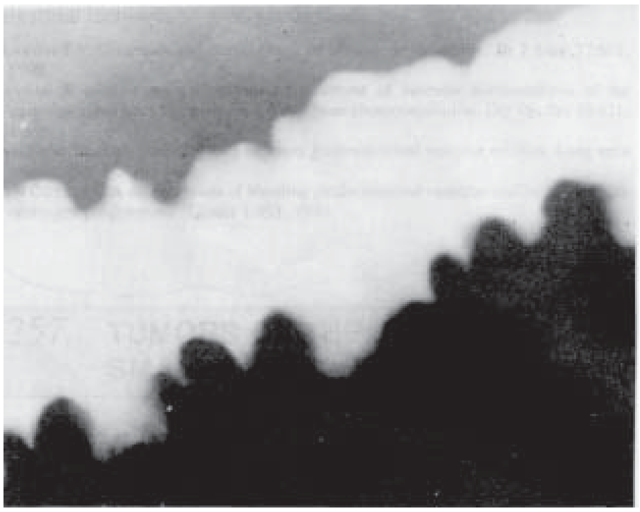


FIGURA 288-1 Clismă baritată evidențiind „amprente digitale“ sau edem submucos al marginii inferioare a colonului transvers la un pacient având colită ischemică acută.

Insuficiența arterială cronică poate preceda insuficiența vasculară acută, producând așa-numita angină abdominală. Ca și în angina pectorală, durerea din insuficiența mezenterică cronică apare în situații de necesar crescut de debit sanguin splanchnic. Pacientul acuză dureri surde sau colicative intermitente la nivelul etajului abdominal mijlociu, la 15-30 minute după o masă, cu o durată de câteva ore postprandial. Poate apărea o scădere ponderală semnificativă datorită reducerii aportului alimentar. Ischemia intestinală cronică poate produce, de asemenea, leziuni ale mucoasei și malabsorbție care, la rândul său, agravează scăderea ponderală. Deoarece angina abdominală poate progresa spre infarct intestinal trebuie luată în considerare, în mod serios, efectuarea angiografiei pentru a confirma diagnosticul la acei pacienți care sunt candidați pentru intervenția chirurgicală pe vasele abdominale. Singurul tratament definitiv constă în chirurgia vasculară sau angioplastia cu balonaș pentru a îndepărta trombusul sau efectuarea unui bypass arterial la nivelul intestinului ischemic.

Un număr de boli sistemice sunt asociate cu *vasculită* a arterelor mari și mici care irigă intestinul. Cel mai adesea, aceste afecțiuni pot fi recunoscute prin asocierea manifestărilor extraintestinale ca în poliarterita nodoasă, lupusul eritematos, dermatomiozită, purpura Henoch-Schönlein (vasculita alergică) și vasculita reumatoidă. Când sunt interesate arterele mai mari, ca în poliarterita nodoasă, tabloul clinic al infarctului intestinal acut este similar celui al ocluziei vasculare embolice sau aterosclerotice. Adesea, interesarea vaselor mai mici conduce la arii de hemoragie și edem intramural care au drept consecință durerea abdominală, grade variabile de ocluzie intestinală și sângerare. Clisma baritată poate arăta „amprente digitale“ și „spiculi“ datorate edemului, hemoragiei și ulcerațiilor localizate (vezi figura 288-1). În multe situații, tratamentul afecțiunii de bază poate duce la regresia simptomelor. Dacă se dezvoltă semne de abdomen acut, de obicei este indicată explorarea chirurgicală.

Hemoragia intramurală a intestinului subțire poate apărea în vasculită, traumatisme sau tulburări de coagulare, în special la pacienții care primesc anticoagulante. Aspectele clinice și radiologice seamănă cu cele întâlnite în vasculite și hemoragia mucoasă localizată.

COLITA ISCHEMICĂ Ischemia colonului cel mai adesea afectează vârstnicii datorită frecvenței mai mari a bolii vasculare la această grupă de vârstă. Colita ischemică este aproape

întotdeauna o boală nonocluzivă. Șuntarea sângelui la distanță de mucoasă poate contribui la această situație dar mecanismul ischemiei nu este cunoscut.

Tabloul clinic depinde de gradul ischemiei și de viteza instituirii ei. În *colita ischemică acută fulminantă*, manifestările majore sunt durerea abdominală joasă severă, sângerarea rectală și hipotensiunea. Dilatația colonului și semnele fizice de peritonită se întâlnesc în cazurile severe. Radiografia abdominală simplă poate evidenția amprentă digitală datorită hemoragiei și edemului din submucoasă (figura 288-1). Clisma baritată este periculoasă în situațiile acute datorită riscului de perforație. Sigmoidoscopia sau colonoscopia pot detecta ulcerații, friabilitate și pliuri proeminente datorită hemoragiei submucoasei. Angiografia nu este de ajutor în îngrijirea pacienților cu suspiciuni de colită ischemică, pentru că o leziune ocluzivă remediabilă se întâlnește rareori. Rezecția chirurgicală poate fi necesară la unii pacienți având colită ischemică fulminantă pentru excizia segmentului intestinal gangrenat; alți pacienți cu grade mai mici de ischemie pot să răspundă la tratamentul medical conservator.

Colita ischemică subacută este cea mai obișnuită variantă clinică a bolii ischemice a colonului. Aceasta produce grade mai mici de durere și sângerare, adesea evoluând pe parcursul a câteva zile sau săptămâni. Colonul stâng poate fi interesat, dar rectul este, de regulă, cruțat datorită irigației colaterale, trăsătură distinctivă față de colita ulcerativă acută. Clisma baritată evidențiază edem, aspect de pietre de pavaj, amprente digitale și, ocazional, ulcerații superficiale. Angiografia nu este indicată deoarece aproape toate cazurile sunt nonocluzive. Ocazional, *formarea unei stenoze* poate urma unui episod de colită ischemică sau poate fi prezentă de novo, fără antecedente de durere sau diaree cu sânge. Majoritatea cazurilor de colită ischemică nonocluzivă se rezolvă în 2-4 săptămâni și nu recidivează. Intervenția chirurgicală nu este necesară decât pentru obstrucția secundară stenozei post-ischemice.

ANGIODISPLAZIA COLONULUI Acestea sunt ectazii vasculare sau malformații arteriovenoase (MAV) care apar la nivelul colonului drept la mulți dintre indivizii vârstnici și pot cauza sângerare (vezi capitolul 44). Angiodisplazia este o leziune degenerativă care constă din vase dilatate, sinuoase, cu pereți subțiri, căptușiți cu endoteliu vascular. Poate să rezulte prin obstrucția parțială a plexurilor venoase submucoase, secundară tensiunii generate în peretele cecal, în cursul contracției musculare. Macroscopic, angiodisplaziile arată similar steluțelor vasculare ale pielii și la colonoscopie apar ca vase care se ramifică în formă de stea la nivelul submucoasei, măsurând între 2 mm și 1 cm în diametru. Leziunile sunt, de regulă, multiple și se întâlnesc în principal la nivelul cecului și colonului ascendent, dar la unii pacienți pot să fie distribuite de la stomac până la rect.

Angiodisplazia cecală este importantă datorită probabilității de sângerare, fie masivă, fie cronică. La pacienții peste 60 de ani, aproximativ un sfert din episoadele de sângerare colonică sunt secundare angiodisplaziei. Diagnosticul se stabilește cel mai ușor prin colonoscopie, care permite tratamentul prin fotocoagulare cu laser, electrocauterizare sau injectarea unui agent sclerozant. Unii pacienți cu sângerare masivă necontrolabilă sau cu multiple sedii ale angiodisplaziei pot necesita hemicolectomie dreaptă. Angiodisplaziile pot răspunde de asemenea la tratamentul cronic estro-progestativ.

AFECȚIUNI ANORECTALE

HEMOROIZII Plexul venos hemoroidal intern este localizat la nivelul submucoasei, deasupra valvelor lui Morgagni. Canalul anal îl separă de plexul venos hemoroidal extern dar cele două spații comunică sub canalul anal a cărui submucoasă este atașată țesutului subiacent formând depresiunea interhemoroidală. De câte ori plexul hemoroidal intern se dilată, se asociază o accentuare a țesutului de susținere și proeminența venoasă formată poartă numele de *hemoroid intern*. Atunci când venele din plexul hemoroidal extern devin mărite în volum sau trombozate, masa rezultantă, de culoare albăstruie, se numește *hemoroid extern*.

Ambele tipuri de hemoroizi sunt foarte frecvente și se asociază cu o creștere a presiunii hidrostatice în sistemul venos portal, așa cum se petrece în timpul sarcinii, efortului de defecație sau în ciroză. Atunci când hemoroizii interni se măresc, durerea nu este caracteristică dacă nu se complică prin tromboză, infecție sau eroziune a suprafeței mucoasei supraiacente. Majoritatea indivizilor acuză prezența de sânge roșu aprins pe hârtia igienică sau sânge care „coafează“ scaunul, asociate cu senzația vagă de disconfort anal. Disconfortul se accentuează odată cu mărirea hemoroizilor sau prolabarea lor prin anus: prolapsul este adesea însoțit de edem și spasm sfincterian. Prolapsul, dacă nu este tratat, de regulă devine cronic datorită faptului că tunica musculară rămâne întinsă iar pacientul acuză pătarea permanentă a lenjeriei și senzație vagă de durere. Hemoroizii prolabați pot fi evidenți sau trombozați; membrana mucoasă supraiacentă poate sângera profuz consecutiv traumei produsă de defecație.

Hemoroizii externi, fiind situați sub tegument, sunt adesea dureroși, mai ales dacă are loc o creștere bruscă a volumului lor. Aceste episoade conduc la o tumefacție sensibilă, de culoare albăstruie, la nivelul orificiului anal datorită trombozei unei vene din plexul extern și nu presupune asocierea cu dilatația venelor interne. Deoarece trombusul, de regulă, este situat la nivelul mușchilor sfincterieni, adeseori apare spasm anal.

Diagnosticul de hemoroizi interni și externi se pune prin inspecție, tușeu rectal și vizualizare directă prin anoscop și proctoscop. Deoarece aceste leziuni sunt foarte frecvente, nu trebuie să fie considerate drept cauză a sângerării rectale sau a unei anemii hipocrome cronice, până când nu se efectuează investigarea completă a tractului gastrointestinal proximal. Sângerarea acută poate fi, ocazional, atribuită hemoroizilor interni. Anemia cronică sau detectarea de sânge ocult în scaun în prezența unor hemoroizi largi, dar fără semne evidente de sângerare necesită investigații pentru a descoperi un polip, cancer sau ulcer.

Rx **TRATAMENT**

Majoritatea hemoroizilor răspund la tratament conservator cum ar fi băi locale sau alte forme de căldură umedă, supozitoare, laxative osmotice și repaus la pat. Hemoroizii interni care rămân permanent prolabați se tratează, cel mai bine, chirurgical; grade mai ușoare de prolaps sau mărire de volum însoțite de prurit anal și sângerare intermitentă pot fi îngrijite cu succes prin bandajare sau injectare de substanțe sclerozante. Hemoroizii externi care se trombozează acut se tratează prin incizie, extragerea cheagului și compresia ariei incizate ulterior îndepărtării cheagului. Nu trebuie să fie efectuată nici o procedură chirurgicală în prezența inflamației anusului, proctitei ulcerative sau colitei ulcerative. Întotdeauna trebuie practicată proctoscopia sau colonoscopia înainte ca un pacient să fie subiect al hemoroidectomiei.

INFLAMAȚIA ANALĂ Leziunile inflamatorii perianale pot fi primare sau pot fi asociate cu o boală inflamatorie intestinală sau cu diverticuloza, așa după cum s-a menționat anterior. *Fisurile anale* sunt eroziuni superficiale ale canalului anal care, de regulă, se vindecă rapid cu tratament conservator. *Ulcerele anale* sunt mai profunde și trenante și produc simptome ca rezultat al spasmului dureros al sfincterului anal extern în timpul și după defecație. Atât fisura cât și ulcerul pot sângera; vindecarea ulcerului este adesea asociată cu hipertrofie papilară

anală și un anumit grad de contractură anală. *Fistula perianală*, un traiect între lumenul rectal și tegumentele perianale apare, de regulă, consecutiv unor abcese criptice locale. Fistula este un canal cu inflamație cronică, constituit din țesut fibros care înconjură un țesut de granulație și al cărui lumen este dificil de pus în evidență. *Abcesele perirectale* adeseori reprezintă exteriorizarea, în aria anală, a unui exudat purulent provenind din rectosigmoid; cauzele de bază pot fi reprezentate de diverticulită, boala Crohn, colita ulcerativă sau o intervenție chirurgicală recentă. Fistulele între rect și vagin sau între rect și vezica urinară constituie complicații serioase ale unor afecțiuni granulomatoase, infecțioase sau maligne și impun ca pacientul să fie spitalizat pentru diagnostic complet și tratament.

BOLI PERITONEALE ȘI MEZENTERICE

PERITONITA ACUTĂ Peritonita este un proces inflamator localizat sau generalizat al peritoneului, care poate apărea atât în forme acute cât și în forme cronice. În forma acută, activitatea motorie a intestinului este redusă, iar lumenul intestinal este destins de gaze și lichide. Lichidele acumulate rezultă din insuficienta reabsorbție a celor 7 - 8 litri - normal secretați zilnic în lumen și absorbiți la nivelul intestinului distal și colonului. Datorită acumulării lichidului în cavitatea peritoneală ca și datorită reducerii aportului oral, poate surveni depleția rapidă a volumului plasmatic, cu alterarea funcției cardiace și renale.

Etiologie *Peritonita bacteriană* poate fi produsă de pătrunderea germenilor în cavitatea peritoneală printr-o perforație a tractului gastrointestinal sau prin plăgi externe penetrante. *Peritonita chimică* rezultă din revărsarea enzimelor pancreatice, a sucului gastric sau bilei ca urmare a unei leziuni sau perforații a tractului intestinal sau biliar. *Peritonita aseptică* survine la pacienți cu lupus eritematos sistemic, porfirie și febră mediteraneană familială (FMF) în timpul episoadelor acute ale acestor boli (vezi mai jos).

Cauzele cele mai frecvente ale peritonitei bacteriene sunt apendicita, perforațiile asociate cu diverticulita, ulcerul peptic, colecistita gangrenoasă și ocluzia necrozată a intestinului subțire prin bride aderente, hernii încarcerate sau volvulus. Orice leziune ce conduce la eliberarea în peritoneu a bacteriilor intestinale poate fi o sursă de peritonită, inclusiv carcinoamele perforate, corpii străini sau colita ulcerativă. Cavitatea peritoneală este deosebit de rezistentă la contaminare și, în absența perpetuării contaminării, peritonita rămâne localizată. Pacienții cu ciroză etilică și ascită au o mare susceptibilitate de a dezvolta *peritonită bacteriană spontană*, de obicei prin agenți patogeni enterali. Această complicație survine în absența vreunei perforații viscerale decelabile și poate fi produsă de penetrarea bacteriilor prin peretele intestinal (vezi capitolul 299).

Manifestări clinice Simptomele cardinale ale peritonitei sunt durerea abdominală acută și sensibilitatea. Localizarea durerii și sensibilității depinde de cauza determinantă și de caracterul localizat sau generalizat al inflamației. În *peritonita localizată* precum cea din apendicita sau diverticulita necomplicate, semnele fizice sunt limitate la zona de inflamație. Odată cu extinderea inflamației peritoneale survine *peritonita generalizată* cu sensibilitate abdominală difuză și durere vie la decomprimare bruscă. Contractura peretelui abdominal este o constatare frecventă în peritonită și poate fi localizată sau generalizată.

Peristaltismul poate fi inițial prezent dar, de obicei, se reduce pe măsură ce boala progresează, iar zgomotele intestinale dispar. Hipotensiunea, tahicardia, oliguria și leucocitoza depășind 20 000 celule/mm^3 sunt frecvente, în special în peritonitele generalizate. Radiografiile abdominale simple pot evidenția dilatația intestinului gros și subțire, cu edem al peretelui intestinului subțire evidențiat prin distanțarea între ansele adiacente ale intestinului subțire plin cu gaze. Paracenteza exploratorie este uneori valoroasă pentru determinarea naturii exudatului, ca și pentru evidențierea directă sau în culturi a bacteriilor.

PERITONITA GONOCOCICĂ Implică, în general, extinderea unei infecții gonococice dintr-un focar primar al tractului genital feminin. Semnele inflamației sunt de obicei limitate la pelvis, dar pot fi manifestări ale unei peritonite generalizate ușoare. Ocazional, pacientul are durere și sensibilitate în hipocondrul drept, datorită perihepatitei gonococice afectând capsula hepatică și peritoneul adiacent (sindromul Fitz - Hugh - Curtis; vezi de asemenea capitolul 150).

PERITONITA LA AMIDON Anumiți pacienți pot dezvolta o peritonită granulomatoasă acută ca o reacție de corp străin la amidonul folosit pentru pudrarea mănușilor chirurgicale. Tabloul clinic este cel al unei dureri abdominale acute cu febră, la 10 - 30 zile după o intervenție operatorie abdominală. Diagnosticul poate fi precizat prin paracenteză și demonstrarea particulelor de amidon în monocite. Totuși, majoritatea pacienților sunt reexplorați datorită supoziției unui abces sau a peritonitei bacteriene, cu constatarea granuloamelor de corp-străin diseminate în peritoneu.

PSEUDOMIXOMUL PERITONEAL Este o afecțiune rară, rezultat al rupturii unui mucocel apendicular, unui chist ovarian mucoid sau a unui adenocarcinom mucosecretant intestinal sau ovarian. Abdomenul devine plin cu formațiuni gelatinoase. Ocazional, poate surveni vindecarea odată cu îndepărtarea mucocelului sau a chistului ovarian și a țesutului mixomatos. În alte cazuti, totuși, materia mucoidă reapare, conducând la degradare progresivă și eventual moarte. Carcinomul coloid al stomacului sau colonului cu determinări secundare peritoneale pot fi asemănătoare pseudomixomului la laparotomie. Evoluția acestui tip de tumoră cu malignitate severă este spre cașexie rapidă și deces apropiat. Diagnosticul poate fi, de obicei, stabilit pe decelarea celulelor cu marcată malignitate în determinările peritoneale.

PNEUMATOZA CHISTICĂ INTESTINALĂ Este o afecțiune în care la nivelul subseroasei peretelui intestinal se acumulează multiple bule sau chisturi pline cu gaz. Sursa exactă a gazului nu a fost satisfăcător explicată. În unele cazuri, boala este asociată cu ulcerații specifice ale mucoasei intestinale, în particular ulcer peptic cu obstrucția căii de evacuare. Chisturile din peretele intestinului subțire sunt interpretate ca o complicație ocazională a ocluziei vasculare mezenterice. În intestinul gros, aceste chisturi sunt în general benigne, putând fi văzute în multe alte afecțiuni și, de obicei, dispărând cu timpul.

Nu există semne fizice specifice secundare pneumatozei și diagnosticul este stabilit fie radiologic, fie prin laparotomie. Ocazional, chisturile subseroase se pot rupe, producând pneumoperitoneu.

ASCITA CHILOASĂ Vezi capitolul 46.

LIPODISTROFIA MEZENTERICĂ Este o afecțiune rară, intersând de obicei femeile de vârstă medie și caracterizându-se histopatologic prin înfiltrarea mezenterului cu țesut fibros și macrofage încărcate cu lipide. Pacienții se prezintă cu durere abdominală - ce caracterizează boala - și, ocazional, cu formațiuni tumorale abdominale. Diagnosticul se realizează prin laparotomie, cu decelarea formațiunilor fibroadipoase dense la nivelul rădăcinii mezenterului, cu retracția și distorsiunea anselor intestinale.

FEBRA MEDITERANEANĂ FAMILIALĂ*

Febra mediteraneană familială (FMF, poliserozita familială paroxistică) este o afecțiune moștenită de cauză necunoscută, caracterizată prin episoade recurente de febră, peritonită și/

* Regretatul Sheldon M. Wolff a fost autorul precedent al acestei secțiuni.

sau pleurită. La unii pacienţi se întâlnesc şi artrită, leziuni cutanate şi amiloidoza.

FMF apare predominant la pacienţi având ca strămoşi evrei non-ashkenazi (sefarzi), armenieni şi arabi. Totuşi, boala se întâlneşte şi la descendenţi ai italienilor, evreilor ashkenazi şi anglo-saxonilor precum şi de alte naţionalităţi.

Primele studii genetice în FMF s-au făcut în Israel, unde afecţiunea pare să fie moştenită autosomal recesiv. Consangvinitatea printre părinţii pacienţilor cu FMF ajunge până la 20%, procent ce poate fi chiar subestimat. Aproximativ 60% dintre pacienţi sunt bărbaţi. Gena presupusă a cauza FMF este localizată pe braţul scurt al cromozomului 16.

ETIOLOGIE Cauza FMF nu este cunoscută. Febra şi inflamaţia sunt semne atât de pregnante încât s-au efectuat multe încercări de a demonstra implicarea unor agenţi infecţioşi şi/sau a produselor lor. Totuşi studii largi au eşuat în a dovedi rolul vreunui agent infecţios. Alte studii au sugerat un deficit al unui inhibitor al C5a a complementului, implicând alterări ale sistemului imun. Demonstrarea faptul că FMF este o afecţiune moştenită autosomal recesiv a condus la ipoteza că ar putea fi şi o eroare moştenită de metabolism. Totuşi nu a putut fi găsită o astfel de eroare.

ANATOMOPATOLOGIE În ciuda manifestărilor clinice zgomotoase din cursul unui atac de FMF, nu au putut fi identificate leziuni anatomopatologice specifice. La laparatomie se evidenţiază inflamaţie peritoneală acută cu un exudat care conţine predominant leucocite polimorfonucleare. Un număr disproporţionat de mare de pacienţi de sex masculin dezvoltă o colecistopatie cu sau fără litiază biliară. Inflamaţiile pleurale şi articulare sunt, de asemenea, nespecifice.

În amiloidoza care însoţeşte FMF, amiloidul este depus în intima şi media arteriolelor şi în regiunea subendotelidă a venulelor, glomerulilor şi splinei. În afară de vasele lor, inima şi ficatul nu sunt interesate.

MANIFESTĂRI CLINICE Simptomele de FMF debutează, adesea, la vârste cuprinse între 5 şi 15 ani, deşi uneori atacurile pot apărea în prima copilărie sau, dimpotrivă, mult mai târziu, până la vârsta de 50 de ani. Durata şi frecvenţa atacurilor variază mult la acelaşi pacient şi nu există o regulă a recidivelor. Episodul acut tipic durează 24-48 ore, dar uneori se poate prelungi până la 7-10 zile. Frecvenţa atacurilor variază de la două pe săptămână până la unul pe an, dar intervalul cel mai des întâlnit între două atacuri este de 2-4 săptămâni. Se întâlneşte şi remisiune spontană cu durată de câţiva ani. Odată cu înaintarea în vârstă sau cu dezvoltarea amiloidozei, severitatea şi frecvenţa atacurilor poate să scadă.

Febra Febra este o manifestare cardinală şi este prezentă în majoritatea atacurilor. Rareori, febra poate fi prezentă fără serozită. Creşterea temperaturii poate fi precedată de un frison şi atinge vârful în 12-24 ore. Defervescenţa este, adesea, însoţită de diaforeză. Febra are valori între 38,5 şi 40°C, dar este variabilă.

Durerea abdominală Durerea abdominală apare la mai mult de 95% dintre pacienţi şi poate varia în intensitate la acelaşi pacient. Un disconfort minor premonitor poate precede un episod acut cu 24-48 ore. Durerea debutează, de regulă, într-un cadran abdominal şi se răspândeşte interesând, ulterior, întregul abdomen. Sediul iniţial este foarte sensibil. Sensibilitatea poate rămâne localizată cu reflectare în alte zone şi poate iradia dorsal. Poate exista junghi toracic şi durere în unul sau în amândoi umerii, tipic pentru iritaţia diafragmului. Uneori apar greaţă şi vărsături. Abdomenul este, de regulă destins şi poate deveni rigid cu diminuarea sau dispariţia zgomotelor intestinale. La examenul radiologic, peretele intestinal poate apărea edematos, tranzitul substanţei baritate este încetinit şi se pot observa niveluri lichidiene. O intervenţie chirurgicală abdominală poate precipita un atac de FMF, care poate fi confundat cu alte complicaţii postoperatorii.

Durerea toracică Majoritatea pacienţilor cu atacuri abdominale prezintă la un moment dat şi durere toracică iradiată, iar 75% dezvoltă, de asemenea, durere pleuritică acută cu sau fără simptome abdominale. La 30% atacurile de pleurită preced debutul atacurilor abdominale cu intervale de timp variabile, iar un mic număr de pacienţi nu dezvoltă niciodată atacuri abdominale. Durerea toracică este, de obicei, unilaterală şi este asociată cu diminuarea murmurului vezicular, frecătură pleurală sau cu un revărsat pleural tranzitor.

Durerea articulară În Israel, 75% dintre pacienţi descriu cel puţin un episod de artrită acută. Artrita poate fi distinctă de atacurile abdominale sau pleurale, poate fi acută sau, rareori, cronică şi poate interesa una sau mai multe articulaţii. Adesea apare revărsat articular cu interesarea mai frecventă a articulaţiilor mari. Imaginile radiologice sunt nespecifice. Deşi cercetată minuţios, artrita francă a fost rareori constatată în Statele Unite. Unii pacienţi au istoric de boală asemănătoare reumatismului articular acut în copilărie, dar în loturi mari de pacienţi, incluzând 30 din Orientul Mijlociu, artrita nu a fost observată. În cursul atacurilor acute artralgiile moderate sunt frecvente, dar nu sunt specifice.

Manifestări cutanate Interesarea cutanată apare la o treime din pacienţi. Aceste leziuni constau în zone inflamate, dureroase, eritematoase de 5-20 cm în diametru, de regulă localizate la nivelul porţiunii distale a membrelor inferioare, al maleolei mediale sau pe faţa dorsală a piciorului. Pot apărea fără durere abdominală sau pleurală şi cedează în 24-48 ore.

Alte semne şi simptome A fost raportată interesarea altor membrane seroase, dar pericardita şi meningita sunt rare. Hematuria, splenomegalia şi prezenţa unor mici pete albe denumite *corpi coloizi* la examenul fundului de ochi au semnificaţie discutabilă. Rareori cefaleea cu caracter migrenos poate însoţi atacurile abdominale acute, iar unii pacienţi pot deveni, într-o anumită măsură, confuzi sau pot prezenta labilitate emoţională extremă în cursul atacurilor. Nu este clar dacă acestea sunt manifestări primare ale FMF sau efecte secundare ale durerii şi febrei.

Complicaţii Frecvent apare depresia şi lipsa motivaţiei, iar pacienţii cu FMF necesită susţinere considerabilă. Un număr izbitor de mare de pacienţi dezvoltă colecistopatii.

Amiloidoza a fost raportată în Israel, Africa de Nord şi în Orientul Mijlociu, dar apariţia sa este rară în Statele Unite. Aceste descoperiri sunt chiar mai uimitoare deoarece sunt cunoscute la fel de multe cazuri de FMF în Statele Unite ca şi în Israel. Astfel, se pare că o serie de factori de mediu, nutriţionali precum şi genetici pot juca un anumit rol în dezvoltarea amiloidozei în FMF.

INVESTIGAŢII DE LABORATOR În timpul atacurilor acute aproape invariabil apare leucocitoză cu polimorfonucleare între 10 000 şi 30 000 leucocite/μl. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în cursul atacurilor, dar revine la normal între acestea. Fibrinogenul plasmatic, haptoglobina serică, ceruloplasmina şi proteina C reactivă cresc în cursul episoadelor acute. Lipidele plasmatice sunt normale şi nu se evidenţiază anomalii ale funcţiilor hepatice sau renale. Odată cu instalarea amiloidozei, probele de laborator sunt tipice pentru sindromul nefrotic, urmat de insuficienţă renală.

DIAGNOSTIC Atunci când atacurile tipice de FMF survin la un individ cu fond etnic propice, cu istoric familial de FMF, diagnosticul se pune cu uşurinţă. Atunci când un pacient se prezintă pentru prima oară, trebuie excluse o varietate de alte boli febrile precum apendicita acută, pancreatita, porfiria, colecistita, ocluzia intestinală şi alte drame abdominale majore.

Unele hiperlipidemii moştenite pot mima tabloul clinic al FMF, dar analiza lipidogramei le exclude. Pacientul cu FMF nu este imun la alte boli şi, atunci când un atac diferă de modelul obişnuit sau este mai prelungit, trebuie luate în considerare alte posibilităţi diagnostice. Forma pleurală a

bolii este uneori dificil de deosebit de infecția acută sau infarctul pulmonar, dar rezoluția rapidă a simptomelor rezolvă problema. Eritemul este uneori dificil de deosebit de tromboflebita superficială sau de celulită.

Cea mai dificilă problemă de diagnostic diferențial al FMF este pacientul care se prezintă cu febră izolată. În această situație, poate fi necesară o investigație diagnostică extensivă pentru febra de origine neprecizată. Din fericire, asemenea pacienți sunt rari și toți dezvoltă în cele din urmă o interesare a seroaselor. Până când nu vor fi disponibile teste specifice de diagnostic ale FMF, pacienții cu febră recurentă, dar fără semne de inflamație a unei membrane seroase nu trebuie considerați ca având FMF.

PROGNOSTIC În ciuda severității simptomelor din cursul unor atacuri, majoritatea pacienților sunt, în mod remarcabil, fără acuze între atacuri și sunt capabili să ducă o viață normală. Cel mai mare pericol pentru acești pacienți îl reprezintă perioadele prelungite de spitalizare datorate erorilor de diagnostic sau neînțelegerii acestei afecțiuni. În Statele Unite, prognosticul pacienților cu FMF nu pare să fie diferit de cel al pacienților cu alte boli cronice care nu sunt fatale. Moartea, de regulă, survine prin cauze care nu au legătură cu boala de bază.

În trecut, aproximativ 25% din pacienții cu FMF din Israel dezvoltau amiloidoză și această complicație, de regulă, conducea la deces. Totuși, utilizarea pe scară largă a colchicinei a avut drept rezultat scăderea dramatică a incidenței amiloidozei.

Rx TRATAMENT

Printre mijloacele terapeutice încercate se numără antibioticele, hormonii (incluzând estrogenii și glucocorticoizii), antipireticele, imunoterapia, psihoterapia, dietele cu conținut redus sau fără lipide, clorochina și fenilbutazona. Studiate și urmărite atent, nici unul dintre aceste mijloace terapeutice nu s-a dovedit eficient.

În ultimii 25 de ani perspectiva asupra pacienților cu FMF s-a modificat radical. În 1972, Goldfinger a arătat că utilizarea profilactică a colchicinei reduce în mod semnificativ numărul atacurilor. Ulterior, studii controlate în Statele Unite și Israel au arătat că administrarea cronică a colchicinei reduce considerabil numărul atacurilor de FMF. Se recomandă administrarea orală a 0,6 mg colchicină de trei ori pe zi. Totuși, la această doză pacienții dezvoltă, adeseori, efecte adverse gastrointestinale; în acest caz doza trebuie redusă la 0,6 mg de două ori pe zi. Deși, ocazional, pacienții răspund la 0,6 mg într-o singură doză zilnic, această cantitate este puțin probabil să aducă beneficii. Majoritatea pacienților cu FMF răspund favorabil la profilaxia cu colchicină.

BIBLIOGRAFIE

TULBURĂRI DE MOTILITATE

COLEMONT LJ, CAMILLERI M: Chronic intestinal pseudo-obstruction: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 64:60, 1989

DROSSMAN DA, THOMPSON WG: The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. Ann Intern Med 116:1009, 1992

GOYAL RK, HIRANO I: Mechanisms of disease: The enteric nervous system. N Engl J Med 334:1106, 1996

JOHNSON LR (ed): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2d ed. New York, Raven Press, 1987

KELLOW JE, MALCOLM A: Motility. Curr Opin Gastroenterol 12:134, 1996

LYNN RB, FRIEDMAN LS: Irritable bowel syndrome. Managing the patient with abdominal pain and altered bowel habits. Med Clin North Am 79:373, 1995

PRESTON DM, LENNARD-JONES JE: Severe chronic constipation of young women: Idiopathic slow transit constipation. Gut 27:41, 1986

BOLI DIVERTICULARE

BRIAN JE, STAIR JM: Non-colonic diverticular disease. Surg Gynecol Obstet 161:189, 1985

STEFANSSON T et al: Increased risk of left sided colon cancer in patients with diverticular disease. Gut 34:499, 1993

THOMPSON WG, PATEL DG: Clinical picture of diverticular disease of the colon. Clin Gastroenterol 15:903, 1986

ISCHEMIA ȘI ANGIODISPLAZIA INTESTINALĂ

CLAVIN PA: Diagnosis and management of mesenteric infarction. Br J Surg 77:601, 1990

KITCHENS CS: Evolution of our understanding of the pathophysiology of primary mesenteric venous thrombosis. Am J Surg 163:346, 1992

NAVEAU S et al: Long-term results of treatment of vascular malformation of the gastrointestinal tract by neodynium YAG laser photocoagulation. Dig Dis Sci 35:821, 1990

SARGEANT IR et al: Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: Long term results. Gut 34:470, 1993

VAN CUTSEM et al: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. Lancet I:953, 1990

BOLI PERITONEALE ȘI MEZENTERICE

GORTINE SR: Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerine. Dis Colon Rectum 38:453, 1995

PRESS OW et al: Evaluation and management of chylous ascites. Ann Intern Med 96:358, 1982

SCHWARTZ SI et al: *Principles of Surgery*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1994

TITO L et al: Spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 8:27, 1988

YAMADA T et al (eds): *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1995

FEBRA MEDITERANEANĂ FAMILIALĂ

DANIELS M et al: Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the Jewish populations in Israel. Am J Med Genet 55:311, 1995

DINARELLO CA et al: Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med 291:934, 1974

MEYERHOFF J: Familial Mediterranean fever: Report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. Medicine 59:66, 1980

PRAS E et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 326:1509, 1992

ZEMER D et al: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 314:1001, 1986

289

William Silen

OCLUZIA INTESTINALĂ ACUTĂ

ETIOLOGIE ȘI CLASIFICARE Ocluzia intestinală poate fi *mecanică* sau *nonmecanică* (datorată unor tulburări neuromusculare care produc *ileus adinamic* sau *dinamic*). Convențional, cauzele ocluziei mecanice a lumenului sunt împărțite în (1) leziuni *extrinseci* intestinului, de exemplu bride aderente, hernii interne sau externe, (2) leziuni *intrinseci* ale peretelui intestinal, de exemplu diverticulită, carcinom, enterită regională și (3) obstrucții ale lumenului, de exemplu prin calculi biliari sau invaginație. Din punct de vedere clinic este, totuși, mai important să se constate dacă mecanismul obstructiv interesează intestinul subțire sau gros, deoarece cauzele, simptomele și tratamentul sunt diferite (vezi mai jos). Aderențele și herniile externe sunt cele mai frecvente cauze de obstrucție a intestinului subțire, constituind circa 70-75% din cazurile de acest tip. Totuși, aderențele nu sunt aproape niciodată cauze de ocluzie a intestinului gros, acestea fiind reprezentate de carcinoame, diverticulită sigmoidiană și volvulus, care, în această ordine, sunt cele mai frecvente cauze de obstrucție a colonului și împreună totalizează circa 90% din cazuri. Pseudoobstrucția intestinală primară (vezi capitolul 288) reprezintă o tulburare cronică a motilității, care mimează frecvent obstrucția

mecanică. În aceste cazuri ar trebui evitate intervenţiile chirurgicale inutile.

Ileusul adinamic este probabil cea mai comună dintre toate cauzele de ocluzie. Apariţia acestuia este mediată prin intermediul componentei hormonale a sistemului simpatoadrenergic. Ileusul adinamic poate apărea după orice fel de leziuni peritoneale, iar severitatea şi durata lui vor fi dependente parţial de tipul leziunii peritoneale. Acidul clorhidric, conţinutul colonului şi enzimele pancreatice sunt printre cele mai iritante substanţe, spre deosebire de sânge şi urină, care irită mai puţin. Ileusul adinamic apare, în anumite grade, după fiecare operaţie pe abdomen. Hematoamele retroperitoneale, în particular cele asociate cu fracturi vertebrale, sunt cauze frecvente de ileus adinamic. Acesta poate avea şi alte cauze retroperitoneale, cum ar fi calculii ureterali sau pielonefritele severe. Afecţiunile toracice, inclusiv pneumoniile bazale, fracturile costale şi infarctul miocardic produc frecvent ileus adinamic, la fel ca şi dezechilibrele electrolitice, în special depleţia de potasiu. În sfârşit, ischemia intestinală, fie ca rezultat al unei ocluzii vasculare, fie datorată chiar distensiei intestinale, poate perpetua un ileus adinamic.

Ileusul *spastic* sau *dinamic* este foarte rar întâlnit şi apare ca urmare a contracţiei extreme şi prelungite a intestinului. A fost observat în intoxicaţii cu metale grele, uremie, porfirie şi ulceraţii intestinale extensive.

FIZIOPATOLOGIE Distensia intestinală este cauzată de acumularea de gaze şi lichide proximal de şi la nivelul segmentului obstruat. Între 70-80% din gazul intestinal este reprezentat de aerul înghiţit şi, datorită conţinutului ridicat în azot al acestuia, care este slab absorbit din lumenul intestinal, îndepărtarea aerului prin aspiraţie gastrică continuă este foarte utilă ca adjuvant în tratamentul distensiei intestinale. Acumularea lichidelor proximal de obstrucţia mecanică nu se datorează numai lichidelor înghiţite, salivei, sucului gastric şi secreţiilor pancreatice şi biliare, ci şi interferării cu transportul normal al apei şi sodiului. În primele 12-24 de ore de la ocluzie apare o scădere importantă a fluxului de sodiu şi consecutiv de apă din lumen în sânge, în segmentul proximal destins al intestinului. După 24 de ore apare o circulaţie inversă a sodiului şi a apei înspre lumen, care contribuie în continuare la distensie şi la pierderile hidroelectrolitice. Presiunea din lumen creşte de la 2-4 cmH_2O, cât este normal, la 8-10 cmH_2O. În timpul mişcărilor peristaltice, în caz de obstrucţie simplă sau de „ansă închisă", presiunea poate ajunge la 30-60 cmH_2O. Ocluzia cu ansa închisă a intestinului subţire apare atunci când lumenul intestinal este obliterat în două locuri, printr-un singur mecanism, cum ar fi un inel herniar sau bride aderente, care determină închiderea la ambele capete a ansei; aceste cazuri sunt asociate, de regulă, şi cu întreruperea aportului sanguin. Strangularea ansei se întâlneşte, deci, frecvent, fiind asociată cu distensie marcată proximal de ansa intestinală interesată. O formă de ocluzie cu ansă intestinală închisă apare în cazul în care există o ocluzie completă a colonului, în prezenţa unei valvule ileocecale competente (85% din cazuri). Cu toate că aprovizionarea cu sânge a colonului nu este afectată prin mecanismul ocluziv, distensia cecului este extremă datorită diametrului său mai mare (legea Laplace), iar deteriorarea aportului de sânge la nivel intramural este considerabilă, ceea ce are ca urmare gangrena peretelui cecal – de regulă anterior. Când distensia este extremă, poate apărea necroza intestinului subţire, prin acelaşi mecanism de interferare a circulaţiei sanguine intramurale, dar acest fenomen nu este frecvent în ocluziile intestinului subţire. În momentul în care circulaţia sanguină este deteriorată, apare invazia bacteriană şi se dezvoltă peritonita. Efectele sistemice ale distensiei marcate includ ascensiunea diafragmului cu limitarea ventilaţiei şi atelectazie consecutivă. Întoarcerea venoasă prin vena cavă inferioară poate fi, de asemenea, afectată.

Pierderile hidroelectrolitice pot fi foarte importante şi pot determina, în cazul în care nu sunt corectate în timp util, hemoconcentraţie, hipovolemie, insuficienţă renală, şoc şi exitus. Vărsăturile, acumularea lichidelor în lumen, prin mecanismul descris anterior, ca şi stocarea fluidelor în peretele intestinal edemaţiat şi în cavitatea peritoneală, ca rezultat al alterării întoarcerii venoase de la nivel intestinal, contribuie toate la pierderile masive de fluide şi de electroliţi, în special de potasiu. În momentul în care apare un obstacol semnificativ în întoarcerea venoasă, intestinul devine intens congestionat şi sângele se prelinge în lumenul intestinal. Pierderile sanguine pot atinge niveluri semnificative în cazul în care sunt interesate segmente intestinale de dimensiuni mari.

SIMPTOMATOLOGIE *Ocluziile mecanice ale intestinului subţire* sunt caracterizate prin dureri abdominale cu caracter colicativ, localizate în epigastru şi periombilical, care tind să fie cu atât mai intense, cu cât ocluzia este mai sus situată. Durerea apare în paroxisme, starea generală a pacientului fiind relativ bună în intervalul dintre paroxisme. Pacienţii relatează frecvent borborisme audibile, apărute simultan cu durerile paroxistice. Durerea poate diminua în intensitate odată ce distensia progresează, probabil datorită faptului că motilitatea este alterată la nivelul intestinului edemaţiat. Când apare strangularea, durerea este de regulă mai mult localizată şi poate fi permanentă şi severă, fără a avea o componentă colicativă, fapt care, de multe ori, determină întârzierea stabilirii diagnosticului. Vărsăturile apar aproape întotdeauna; ele apar mai devreme şi sunt mai importante cantitativ, cu cât ocluzia este mai înaltă. Vărsăturile conţin iniţial bilă şi mucus şi nu se modifică în cazul în care ocluzia este localizată în porţiunea superioară a intestinului subţire. În cazul ocluziei ileale joase, vărsăturile devin fecaloide, de culoare portocaliu-brună, cu miros fetid, rezultatul dezvoltării în exces a bacteriilor proximal de ocluzie. Singultusul (sughiţul) este frecvent. Constipaţia şi imposibilitatea de trecere a gazelor prin rect apare întotdeauna când obstrucţia este completă, deşi câteodată există posibilitatea de trecere a materiilor fecale şi a gazelor, spontan sau după o clismă, la scurt timp după instalarea unei ocluzii complete. Diareea este observată ocazional în ocluziile parţiale. Prezenţa de sânge în scaun este rară, dar apare în caz de invaginaţie. În afară de unele diferenţe minore, nesemnificative în ceea ce priveşte caracterele durerii, notate mai sus, simptomatologia ocluziilor strangulate nu diferă de cea a ocluziilor nestrangulate.

Ocluzia mecanică a colonului produce dureri colicative, similare cu cele din ocluziile intestinului subţire, dar de mult mai mică intensitate. Ocazional, durerile pot fi chiar absente în cazul pacienţilor vârstnici mai stoici. Vărsăturile apar târziu, dacă apar, în special când valvula ileocecală este competentă. Paradoxal, vărsăturile fecaloide sunt foarte rare. O anamneză cu o alterare recentă a tranzitului intestinal, cu prezenţă de sânge în scaun, este foarte frecventă, deoarece carcinomul şi diverticulita sunt cele mai frecvente cauze de ocluzie a colonului. Constipaţia devine progresivă, fiind urmată de oprirea tranzitului intestinal, cu incapacitatea de trecere a gazelor. Simptomatologia acută poate apărea în decursul unei săptămâni. Volvulusul cecal seamănă foarte mult, din punct de vedere clinic, cu ocluzia intestinului subţire, în timp ce pacienţii cu volvulus de sigmoid au un tablou mai tipic de ocluzie a colonului, în care predomină distensia marcată şi cu durere mai puţin semnificativă.

În *ileusul adinamic*, durerile colicative sunt absente, fiind evident doar disconfortul produs de distensia abdomenului. Vărsăturile pot fi frecvente, dar sunt rareori în cantitate mare. Sunt constituite de regulă din conţinut gastric şi bilă şi nu sunt aproape niciodată fecaloide. Oprirea completă a tranzitului intestinal poate sau nu să apară. Singultusul (sughiţul) este foarte frecvent.

SEMNE FIZICE *Distensia abdominală* este semnul de bază al tuturor ocluziilor intestinale. Este mai puțin marcată în cazul ocluziilor înalte ale intestinului subțire și este foarte importantă în cazul ocluziilor colonului. Timpuriu, în special în cazul ocluziilor intestinului subțire cu anse închise, strangulate, distensia poate fi slab perceptibilă sau chiar absentă. Sensibilitatea și rigiditatea musculară sunt, de regulă, minime; temperatura depășește rareori 37,8°C în ocluziile nestrangulate ale intestinului subțire și gros. Contrar concepției populare, acest lucru este valabil și în cazul ocluziilor strangulate, până foarte târziu, ceea ce conduce la întârzieri nedorite în aplicarea tratamentului. Semnele și simptomele șocului apar, de asemenea, *foarte târziu* în ocluziile strangulate. Apariția șocului, sensibilitatea, rigiditatea musculară și febra semnifică, de regulă, contaminarea peritoneului cu conținut intestinal infectat. Orificiile herniare trebuie întotdeauna examinate cu atenție pentru a detecta prezența unei mase tumorale. Prezența unei formațiuni abdominale palpabile semnifică, de regulă, o ocluzie a intestinului subțire cu ansă închisă, strangulată; aceasta este palpabilă, datorită faptului că este în tensiune, prin acumularea de lichide. Auscultația poate evidenția borborisme puternice, de tonalitate înaltă, care coincid cu durerile abdominale colicative, dar acest lucru este deseori absent în stadiile tardive ale ocluziilor strangulate și nestrangulate. Un abdomen silențios nu exclude posibilitatea unei ocluzii și nici nu stabilește neapărat diagnosticul de ileus adinamic.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR ȘI RADIOLOGICE Leucocitoza, cu devierea spre stânga a formulei leucocitare, este prezentă de obicei în caz de strangulare, dar o formulă leucocitară normală nu exclude strangularea. Creșterea nivelului seric al amilazei este întâlnită ocazional, în toate formele de ocluzie intestinală, în special în cele strangulate.

Examenul radiologic este foarte valoros, dar în anumite cazuri poate, de asemenea, deruta. În ocluziile nestrangulate complete ale intestinului subțire, examenul radiologic este edificator. Distensia anselor intestinale pline cu lichid și cu gaze, de obicei cu niveluri hidroaerice, dând aspectul de trepte, de tuburi de orgă sau de cascadă, și absența sau diminuarea conținutului gazos al colonului sunt patognomonice (figura 289-1). Aceste constatări sunt absente, totuși, în ceva mai mult de jumătate din cazurile de ocluzii intestinale strangulate, în special în fazele timpurii. O imagine încețoșată, datorată fluidului peritoneal și câteodată o imagine „în bob de cafea“ se observă în ocluziile strangulate. Ocazional, radiografiile pot fi normale, dar atunci când simptomele indică o ocluzie a intestinului subțire, o radiografie normală sugerează strangularea. Diferențierea radiologică între o ocluzie mecanică parțială de intestin subțire și un ileus adinamic poate fi imposibilă, deoarece gazul este prezent atât în intestinul subțire, cât și în cel gros; totuși, distensia colonului este de obicei mai accentuată în cazul ileusului adinamic. O substanță radioopacă administrată oral poate fi utilă pentru diferențiere.

Ocluzia colonului cu valvula ileocecală competentă se recunoaște ușor, deoarece distensia gazoasă este limitată în principal la colon. Clismele baritate, sigmoidoscopia sau colonoscopia, în funcție de nivelul de ocluzie suspectat, sunt, de obicei, recomandate pentru a determina natura leziunii, excepție făcând cazurile în care se bănuiește o perforație asociată, cazuri rare de altfel. Sigmoidoscopia poate avea caracter terapeutic în volvulusul de sigmoid. În cazul în care valvula ileocecală este incompetentă, radiografiile sunt asemănătoare celor din ocluziile parțiale ale intestinului subțire sau din ileusul adinamic, clismele baritate sau colonoscopia fiind necesare pentru stabilirea diagnosticului corect. Bariul administrat oral este inofensiv atunci când ocluzia este situată la nivelul intestinului subțire, deoarece sulfatul de bariu nu se condensează în cazul acestei localizări. *Bariul nu trebuie administrat în nici un caz oral pacienților cu posibile ocluzii la nivelul colonului,* până în momentul în care această posibilitate nu este exclusă cu ajutorul clismei baritate.

Rx TRATAMENT

Ocluziile intestinului subțire Rata generală de mortalitate prin ocluziile intestinului subțire este de circa 10%, chiar și în cazul celor mai favorabile condiții. În timp ce mortalitatea în cazul ocluziilor nestrangulate este de circa 5-8%, în ocluziile strangulate se situează între 20 și 75%. Peste jumătate din cazurile de exitus prin ocluzii intestinale apar în cazul celor strangulate; totuși, acestea din urmă constituie doar între un sfert și o treime din cazuri. Studii amănunțite indică faptul că datele clinice, de laborator și radiologice nu sunt demne de încredere în ceea ce privește diferențierea între o ocluzie intestinală strangulată și una nestrangulată, în cazul în care ocluzia intestinală este completă. Ocluzia completă este sugerată de oprirea completă a tranzitului intestinal pentru gaze și materii fecale la nivelul rectului și de constatarea la examenul radiografic a absenței gazului în intestinul distal. Deoarece ocluzia strangulată a intestinului subțire este întotdeauna completă, intervenția chirurgicală este obligatorie la astfel de pacienți, dar după o prealabilă pregătire. Preoperator trebuie să fie restabilit echilibrul hidroelectrolitic și trebuie instituită decomprimarea prin aspirație nazogastrică. Înlocuirea potasiului este foarte importantă, deoarece aportul este nul și pierderile prin vărsături sunt importante. Pentru pregătirea preoperatorie pot fi necesare circa 6-8 ore. În timpul acestei perioade se administrează antibiotice cu spectru larg, dacă există suspiciunea unei strangulări, dar operația nu trebuie amânată decât în cazul în care există semne clinice și radiologice neechivoce care să indice rezoluția ocluziei în timpul perioadei preoperatorii. Tentativele de introducere a unui tub lung în intestinul subțire eșuează de regulă, punând inutil bolnavul în situații neplăcute și ineficiente, întârziind refacerea adecvată a echilibrului hidroelectrolitic și aspirația digestivă. *Există probabil foarte puține indicații, dacă există, pentru utilizarea unui tub*



FIGURA 289-1 Ocluzie mecanică acută a intestinului subțire (dreapta sus). Se remarcă niveluri hidroaerice, distensie marcată a anselor intestinale și absența gazului colonic.

intestinal lung. Amânarea intervenţiei chirurgicale, datorită ameliorării stării generale a pacientului prin reechilibrare volemică și electrolitică și aspiraţie gastrică, conduce la întârzierea inutilă și chiar periculoasă a unui tratament eficient. Tratamentul nechirurgical este eficient doar în prezenţa unei ocluzii incomplete și este utilizat la pacienţi cu (1) episoade repetate de ocluzie parţială, (2) ocluzie parţială postoperatorie recentă și (3) ocluzie parţială ce urmează unui episod recent de peritonită difuză.

Ocluzia colonului Rata mortalităţii prin ocluziile colonului este de circa 20%. Ca și în cazul ocluziilor intestinului subţire, tratamentul nechirurgical este contraindicat, cu excepţia cazurilor de ocluzie parţială. Ocazional, dar nu întotdeauna, atunci când ocluzia este incompletă, tratamentul nechirurgical poate realiza o decompresiune suficientă, astfel încât un tratament chirurgical definitiv poate fi amânat la o dată ulterioară. Acest lucru poate fi obţinut, de regulă, prin suspendarea oricărui aport oral și eventual prin instituirea unei aspiraţii nazogastrice; manevrele de decomprimare ale unei ocluzii *complete* a colonului prin intubare sunt aproape invariabil sortite eșecului. Un tub intestinal lung nu va decomprima o ocluzie colonică cu o valvulă ileocecală competentă. Când obstrucţia este completă, sunt indicate intervenţiile chirurgicale precoce, în special în cazul în care valvula ileocecală este competentă; gangrena cecală este probabilă când diametrul cecului depășește 10 cm pe radiografia abdominală simplă. În ocluzia colonului stâng – sediul cel mai frecvent – tratamentul de elecţie este reprezentat de decomprimarea preliminară peoperatorie prin cecostomie sau colostomie transversă, urmată de rezecţia definitivă a leziunii primare. Recent, rezecţia primară a leziunii în ocluziile colonului stâng, cu spălarea „pe masă" a colonului, a fost considerată ca fiind sigură. În cazul unei leziuni a colonului drept sau transvers, rezecţia primară cu anastomoză poate fi realizată în siguranţă, deoarece nu apare distensia ileonului cu discrepanţă consecutivă de mărime și nici nesiguranţa în ceea ce privește anastomoza.

Ileusul adinamic Acest tip de ileus răspunde, de regulă, la metode nechirurgicale de decompresiune continuă și la un tratament adecvat al afecţiunii primare. Prognosticul este de obicei favorabil. Decomprimarea cu succes a unui ileus colonic sever a fost realizată cu ajutorul colonoscopiei, dar această metodă ar trebui evitată în caz de sensibilitate în fosa iliacă dreaptă, care sugerează o posibilă gangrenă cecală. Rareori, distensia adinamică a colonului poate deveni atât de importantă, încât este necesară o cecostomie, deoarece există riscul de apariţie a gangrenei cecale. Ileusul spastic răspunde, de regulă, la tratamentul afecţiunii primare.

BIBLIOGRAFIE

Bulkley GB et al: Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: Prospective controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgement. Ann Surg 193:628, 1981

Dubois A et al: Postoperative ileus: Physiopathology, etiology and treatment. Ann Surg 178:781, 1973

Eskelinen M et al: Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnosis of acute small-bowel obstruction. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 29:715, 1994

Hofsetter SR: Acute adhesive obstruction of the small intestine. Surg Gynecol Obstet 152:141, 1981

Jackson BR: The diagnosis of colonic obstruction. Dis Colon Rectum 25:603, 1982

Peschiera JL, Beerman SP: Intestinal dysfunction associated with acute thoracolumbar fractures. Orthop Rev 19:284, 1990

Silen W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 18th ed. London, Oxford, 1991

290 APENDICITA ACUTĂ

William Silen

INCIDENŢĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE Incidenţa maximă a apendicitei acute apare în decadele a doua și a treia de viaţă. Afecţiunea poate fi întâlnită în orice perioadă a vieţii, dar este relativ rară la vârste extreme. Bărbaţii și femeile sunt afectaţi în mod egal, cu excepţia perioadei dintre pubertate și 25 de ani, când predomină afectarea bărbaţilor, în raport de 3/2. Perforaţia este relativ mult mai frecventă la copiii mici și la vârstnici, perioade în care și mortalitatea este cea mai crescută. Rata mortalităţii a scăzut constant în Europa și Statele Unite, de la 8,1/100 000 de locuitori în 1941, la mai puţin de 1/100 000 de locuitori în 1970 și ulterior. Incidenţa absolută a bolii a scăzut, de asemenea, cu aproximativ 40% între 1940 și 1960, dar de atunci a rămas neschimbată. Totuși, diferiţi factori, cum ar fi schimbarea obiceiurilor alimentare, alterarea florei intestinale și o alimentaţie mai echilibrată, cu aport crescut de vitamine, ar explica incidenţa redusă, dar motivele reale nu au fost elucidate. Incidenţa globală a apendicitei este mult mai scăzută în ţările subdezvoltate, în special în regiuni ale Africii, și în regiuni cu dezvoltare socio-economică redusă.

PATOGENIE S-a crezut întotdeauna că modificarea patogenică primară ar fi obstrucţia lumenului. În timp ce obstrucţia poate fi întâlnită în 30-40% din cazuri, studii recente au arătat că ulceraţia mucoasei constituie evenimentul iniţial în majoritatea apendicitelor acute. Cauzele ulceraţiei sunt necunoscute; se pare că ar fi implicată și o etiologie virală. S-a sugerat că infecţia cu *Yersinia* ar putea determina boala, deoarece au fost găsite titruri crescute de complement în peste 30% din cazurile dovedite, la o săptămână de la operaţie. Dacă reacţia inflamatorie, însoţită de ulceraţii ale mucoasei, este suficientă pentru a obstrua micul lumen al apendicelui, chiar și pentru scurt timp, nu se știe foarte clar. Obstrucţia, în cazul în care este prezentă, este determinată de obicei de un mic fecalom, care rezultă din acumularea și condensarea materiilor fecale în jurul fibrelor vegetale. Adenopatiile ganglionare, asociate cu infecţii virale (de exemplu rujeola), bariul condensat, viermi intestinali (ascarizi sau tenii) și tumori (tumori carcinoide sau carcinoame) pot obstrua, de asemenea, lumenul. Secreţia de mucus destinde organul, care are o capacitate de numai 0,1-0,2 ml, crescând presiunea intraluminală până la 60 cmH_2O. Bacteriile din lumen se multiplică și invadează peretele apendicelui, odată cu compromiterea întoarcerii venoase și a circulaţiei arteriale, datorită presiunii intraluminale crescute. În final, apar gangrena și perforaţia organului. Dacă procesul evoluează lent, organele vecine, cum ar fi ileonul terminal, cecul și omentul, pot constitui o barieră în jurul ariei apendicelui, astfel încât va apărea un abces localizat, în timp ce deteriorarea rapidă a circulaţiei poate determina o perforaţie, cu acces liber în cavitatea peritoneală. Rupturi ulterioare ale abceselor apendiculare primare pot produce fistule între apendice și vezica urinară, intestinul subţire, sigmoid sau cec. Ocazional, apendicita acută poate fi prima manifestare a bolii Crohn. Infecţia cronică a apendicelui poate apărea în caz de tuberculoză, amebiază, actinomicoză. O axiomă foarte utilă clinic afirmă că *inflamaţia cronică a apendicelui nu este în mod normal o cauză de durere abdominală prelungită, de mai multe săptămâni sau luni*. În schimb, este clar că apar crize recurente de apendicită acută, adesea cu rezoluţia completă a inflamaţiei și a simptomatologiei între crize. Apendicitele acute recurente ar putea deveni mai frecvente odată cu utilizarea necontrolată a antibioticelor și dacă bontul apendiceal lung devine tot mai frecvent, pe măsura utilizării mai frecvente a apendicectomiei laparoscopice.

MANIFESTĂRI CLINICE Anamneza și secvenţialitatea apariţiei simptomelor sunt printre cele mai importante elemente de diagnostic ale apendicitei. Simptomul iniţial este aproape întotdeauna *durerea abdominală* de tip visceral, care apare

datorită contracțiilor apendicelui sau datorită distensiei lumenului. Este de regulă slab localizată în regiunea periombilicală sau epigastrică. Frecvent, este asociată cu necesitatea imperioasă de defecație sau cu flatulență, dar nici unul dintre acestea nu ameliorează durerea. Această durere de tip visceral este de intensitate mică, frecvent colicativă, rareori intensă, durând de regulă 4-6 ore, putând să nu fie remarcată de pacienții stoici sau de unii pacienți în timpul somnului. În momentul în care inflamația cuprinde și suprafața peritoneală, durerea devine somatică, permanentă și mai severă, accentuată de mișcări sau de tuse și localizată, de regulă, în *fosa iliacă dreaptă*. *Anorexia* este atât de frecventă, încât prezența foamei ar trebui să ridice suspiciuni în ceea ce privește corectitudinea diagnosticului de apendicită acută. *Greața și vărsăturile* apar în 50-60% din cazuri, dar vărsăturile sunt foarte rar importante și în cantitate mare. Apariția de grețuri și vărsături înainte de apariția durerii este extrem de rară. Modificarea tranzitului intestinal are o importanță diagnostică redusă, deoarece se poate întâmpla să apară sau nu vreo modificare de tranzit; prezența diareei determinată de un apendice inflamat, situat în imediata apropiere a sigmoidului, poate crea dificultăți serioase de diagnostic. Polakiuria și disuria apar în cazul în care apendicele este situat în apropierea vezicii urinare. Secvența tipică a simptomelor (dureri slab localizate periombilical, urmate de greață și vărsături, cu localizarea ulterioară a durerii în fosa iliacă dreaptă) apare la circa 50-60% din pacienți și unele variații sunt prezentate mai jos.

Examenul fizic variază în funcție de timpul scurs de la debutul afecțiunii și de localizarea apendicelui, care poate fi situat profund la nivelul fundului de sac pelvin; în fosa iliacă dreaptă, având diferite relații cu peritoneul, cecul sau intestinul subțire; în hipocondrul drept (în special în timpul sarcinii) sau chiar în fosa iliacă stângă. *Diagnosticul nu poate fi stabilit cu certitudine decât dacă poate fi pusă în evidență sensibilitatea.* Sensibilitatea poate lipsi în stadiile precoce, viscerale ale bolii, dar apare întotdeauna în stadiile finale, apărând în raport cu diferitele localizări ale apendicelui. Sensibilitatea abdominală poate lipsi complet în cazul unui apendice retrocecal sau al unuia situat în pelvis, caz în care singura constatare poate fi o sensibilitate la nivelul flancului sau la efectuarea tușeului rectal sau vaginal. Sensibilitatea la percuție, la palpare și cea de tip reflectat sunt frecvente, dar nu întotdeauna prezente; ele sunt mai degrabă absente în stadiile timpurii ale bolii. Flexia coapsei drepte și limitarea mișcărilor pacientului se datorează interesării peritoneului parietal. Hiperestezia tegumentului de la nivelul fosei iliace drepte sau semnul psoasului sau obturatorului pozitive apar adesea târziu și au rareori importanță diagnostică. În cazul în care apendicele inflamat se află în imediata vecinătate a peritoneului parietal anterior, rigiditatea musculară este prezentă, deși la început este minimă. Temperatura este, de regulă, normală sau ușor crescută (37,2-38°C), dar o temperatură peste 38,3°C sugerează întotdeauna prezența unei perforații. Tahicardia este în concordanță cu creșterea temperaturii. Sensibilitatea și rigiditatea musculară devin cu atât mai marcate cu cât afecțiunea evoluează spre perforație sau spre peritonită localizată sau difuză. Distensia este rară, apărând doar în cazul în care apare peritonita difuză severă. Pretinsa dispariție a durerii și a sensibilității imediat înaintea perforației este foarte rară. În cazul în care a apărut o perforație localizată, se poate palpa o formațiune pseudotumorală, dar acest lucru poate fi decelat doar la 3 zile de la debutul afecțiunii. Prezența mai devreme de acest interval a unei formațiuni pseudotumorale sugerează un carcinom cecal sau boala Crohn. Perforația este rară mai devreme de 24 de ore de la instalarea simptomatologiei, dar rata de apariție poate crește la 80% după 48 de ore.

Investigațiile de laborator nu sunt utile în stabilirea diagnosticului, deoarece acesta se bazează în special pe date clinice. Cu toate că este frecventă o leucocitoză moderată de 10.000-18.000 celule/μl (cu deplasarea concomitentă spre stânga a formulei leucocitare), absența acesteia nu exclude posibilitatea apendicitei acute. Leucocitoze mai mari de 20.000 de celule/μl ar trebui să avertizeze clinicianul asupra unei posibile perforații. Anemia și prezența sângelui în scaun sugerează un diagnostic primar de carcinom cecal, în special la persoanele în vârstă. Urina poate conține leucocite și hematii în cantitate redusă, dar nu și bacterii, în cazul în care apendicele este situat în apropierea ureterului drept sau a vezicii.

Examenul urinii este oricum foarte util pentru excluderea unei afecțiuni genito-urinare care poate mima o apendicită. Examenul radiologic prezintă rareori interes, cu excepția cazului în care se observă un fecalom (5% din pacienți) la nivelul fosei iliace drepte (în special la copii) împreună cu alte semne clinice semnificative de apendicită. În concluzie, radiografia abdominală nu se efectuează de rutină, ci doar dacă există suspiciunea unor alte afecțiuni cum ar fi ocluzii intestinale sau un calcul ureteral. La anumiți pacienți la care simptomatologia este recidivantă sau mult prelungită, se poate efectua cu atenție o clismă baritată sau o tomografie computerizată, care să excludă un defect extrinsec al peretelui medial al cecului sau un fecalom calcificat. Diagnosticul poate fi, de asemenea, facilitat de descoperirea ecografică a unui apendice lărgit, cu perete îngroșat, dar dacă apendicele nu este vizibil, diagnosticul de apendicită nu poate fi infirmat. Examenul ecografic este util pentru excluderea unui chist ovarian, a unei sarcini ectopice sau a unui abces tuboovarian.

În timp ce secvența tipică de apariție a simptomatologiei și semnele fizice sunt prezente la 50-60% din pacienți, este evident că poate fi întâlnită și o mare varietate de forme atipice de boală, în special la vârstele extreme și în cursul sarcinii. Incidența de 70-80% de cazuri de perforație și peritonită difuză, apărute la copiii de până la 2 ani, reprezintă dovada dramatică a importanței anamnezei în depistarea precoce a bolii. Orice sugar sau copil cu diaree, vărsături și dureri abdominale este suspect de apendicită. Febra este mult mai frecventă la acest grup de vârstă, iar meteorismul abdominal este, câteodată, singurul semn obiectiv. La pacienții vârstnici, durerea și sensibilitatea sunt deseori vagi, diagnosticul fiind frecvent întârziat în acest caz. Faptul că 30% din cazurile de apendicită la pacienții de peste 70 de ani au fost însoțite de perforație, atestă importanța acestei întârzieri în stabilirea diagnosticului. Pacienții vârstnici deseori prezintă inițial o formațiune pseudotumorală, vag dureroasă (un abces apendicular primar) sau uneori apar cu o ocluzie intestinală prin aderențe, la 5-6 zile de la o apendicită perforată nediagnosticată anterior. Apendicita se asociază cu sarcina într-un caz din 1000 de sarcini și este cea mai frecventă afecțiune extrauterină care necesită intervenție chirurgicală pe abdomen. Acest diagnostic induce în eroare sau poate fi întârziat datorită apariției frecvente de dureri abdominale moderate, greață și vărsături în timpul sarcinii. În cursul ultimului trimestru de sarcină, când rata mortalității prin apendicită este maximă, deplasarea de către uter a apendicelui în hipocondrul și flancul drept favorizează erorile de diagnostic, deoarece durerile și sensibilitatea sunt deplasate corespunzător.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Enumerarea tuturor bolilor care se au în vedere pentru diagnosticul diferențial în cazul apendicitei acute, ar putea furniza o enciclopedie a afecțiunilor care cauzează dureri abdominale, din moment ce apendicita poate mima oricare din aceste afecțiuni. În cazul clinicienilor experimentați, acuratețea diagnosticului este de circa 75-80%; diagnosticul trebuie să se bazeze în principal pe criteriile clinice enunțate mai sus. Este mai bine, probabil, să se exagereze diagnosticul, decât să fie amânat, deoarece întârzierea în stabilirea diagnosticului este asociată cu perforația, morbiditate și mortalitate crescute. În apendicitele neperforate, rata mortalității este de 0,1%, puțin mai mare decât cea asociată cu anestezia generală; în cazul apendicitelor perforate, mortalitatea generală este de 3% și crește la 15% în cazul pacienților

vârstnici. Totuși, în cazuri neclare, 4-6 ore de observare sunt întotdeauna mai mult benefice decât dăunătoare. Cele mai multe afecțiuni descoperite, în cazul în care se intervine chirurgical pentru o apendicită diagnosticată greșit sunt, în ordinea frecvenței, limfadenita mezenterică, afecțiune neorganică, boală inflamatorie pelvină acută, folicul de Graaf sau chist de corp luteal rupt și gastroenterita acută. De asemenea, o serie de afecțiuni care prezintă dificultăți de diagnostic sunt colecistita acută, ulcerul perforat, pancreatita acută, diverticulita acută, ocluzia intestinală strangulată, calculii ureterali și pielonefrita.

Este utilă enumerarea separată a celor mai frecvente și mai dificile posibilități de diagnostic, în special la femeie. Diferențierea *bolii inflamatorii pelvine* de apendicita acută poate fi virtual imposibilă. Diplococii gram-negativi intracelulari pe frotiul de secreție vaginală nu sunt patognomonici decât dacă poate fi cultivată *Neisseria gonorrhoeae*. Durerea la mobilizarea colului uterin nu este specifică și poate apărea în apendicită atunci când s-a produs perforația sau dacă apendicele este localizat adiacent de uter sau anexe. *Ruptura foliculului de Graaf* (Mittelschmerz) se produce la mijlocul ciclului și este însoțită de evacuare de sânge și lichid, producând o durere și o sensibilitate mai difuză, de o intensitate de regulă mai mică decât cea din apendicită. Febra și leucocitoza sunt de regulă absente. *Ruptura unui chist de corp galben* este identică din punct de vedere clinic cu ruptura unui folicul de Graaf, însă are loc la momentul menstruației. Prezența unei mase anexiale, semnele de pierdere de sânge și un test de sarcină pozitiv ajută la diferențierea de *ruptura de sarcină tubară (extrauterină)*, dar testul de sarcină este negativ atunci când s-a produs avortul tubar. *Torsiunea de chist ovarian* și *endometrioza* pot fi uneori greu de diferențiat de apendicită. În toate aceste situații care privesc sexul feminin, examenul ecografic al pelvisului și abdomenului poate fi de mare valoare.

Limfadenita mezenterică acută este denumirea dată de obicei situației clinice în care, la intervenția chirurgicală asupra unui pacient cu sensibilitate în fosa iliacă dreaptă și o temperatură ceva mai crescută decât la majoritatea pacienților cu apendicită acută, se evidențiază ganglioni limfatici măriți în volum, ușor inflamați la rădăcina mezenterului și un apendice normal. Nu este clar dacă aceasta constituie o afecțiune singură, discretă, deoarece nu este cunoscută cauza declanșatoare. S-a evidențiat că unii dintre acești pacienți au o infecție cu *Yersinia pseudotuberculosis* sau cu *Yersinia enterocolytica*, caz în care diagnosticul poate fi stabilit pe baza culturii obținute din ganglionii limfatici mezenterici sau prin teste serologice (vezi capitolul 164). Diagnosticul clinic este în principiu imposibil, cu toate că, retrospectiv, se decelează adesea existența unei dureri mai mult difuze și a unei sensibilități. Copiii par a fi afectați mult mai frecvent decât adulții. Se impune intervenția chirurgicală, cu excepția cazului în care apare rezoluția rapidă a tuturor simptomelor și semnelor. *Gastroenterita acută* determină, de regulă, diaree apoasă abundentă, asociind frecvent greață și vărsături, dar fără semne locale. Abdomenul este complet relaxat între crampe. În gastroenterita cu *Salmonella*, manifestările abdominale sunt similare, cu toate că durerea poate fi mai severă și mai localizată, iar febra și frisonul sunt comune. Poate fi de ajutor apariția unor simptome similare și la alți membri ai familiei. Gastroenterita constituie cel mai frecvent diagnostic cu care se confundă apendicita pelvină acută cu perforație. Sensibilitatea abominală sau rectală persistentă trebuie să elimine diagnosticul de gastroenterită. *Enterita regională* (boala Crohn) este asociată, de regulă, cu un istoric mult mai prelungit, frecvent cu exacerbări anterioare, care, până la stabilirea diagnosticului, sunt descrise de pacient sau medic ca episoade de gastroenterită. *Diverticulita Meckel* nu poate fi diferențiată de regulă de apendicita acută, dar este foarte rară.

Rx TRATAMENT

Laxativele și clismele trebuie evitate în cazul în care se bănuiește o apendicită, iar antibioticele nu vor fi administrate când diagnosticul este incert, deoarece doar ar masca prezența sau evoluția spre perforație. Tratamentul de elecție este reprezentat de intervenția chirurgicală timpurie și apendicectomie, imediat ce pacientul poate fi pregătit pentru aceasta. Apendicectomia pe cale laparoscopică poate fi practicată cu tot mai mult succes, dar valoarea exactă a acestui tratament față de operația deschisă, mai ales în caz de ruptură, nu a fost clarificată, exceptând cazul în care există dubii privind diagnosticul. Pregătirea preoperatorie durează rar mai mult de 1-2 ore în fazele inițiale ale apendicitelor, dar poate necesita 6 până la 8 ore în caz de infecții severe și deshidratare, asociată cu perforație tardivă. *Singura* circumstanță în care operația *nu* este indicată este prezența unei formațiuni palpabile, la 3-5 zile de la debutul simptomatologiei. Dacă în acest interval pacientul va fi totuși operat, intraoperator se va constata mai degrabă un flegmon, decât un abces definitiv, complicațiile exciziei acestui flegmon fiind frecvente. Acești pacienți vor fi tratați cu antibiotice cu spectru larg, hidratare parenterală și repaus, prezentând, în mod normal, dispariția formațiunii palpabile și a simptomatologiei în interval de o săptămână. *Apendicectomia tardivă* poate și trebuie efectuată în siguranță după 3 luni. În cazul în care formațiunea crește în dimensiuni sau starea generală a pacientului se alterează, este necesar drenajul abcesului. Complicațiile cum ar fi abcesele subfrenic, pelvin sau cu alte localizări intraabdominale urmează de obicei perforației cu peritonită generalizată și pot fi evitate prin diagnosticarea precoce a bolii.

BIBLIOGRAFIE

Butler C: Surgical pathology of acute appendicitis. Hum Pathol 12:870, 1981

Sarfati MR et al: Impact of adjunctive testing on the diagnosis and clinical course of patients with acute appendicitis. Am J Surg 166:660, 1993

Tate JJ et al: Conventional versus laparoscopic surgery for acute appendicitis. Br J Surg 80:761, 1993

Wade DS et al: Accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis compared with the surgeon's clinical impression. Arch Surg 128:1039, 1993

SECȚIUNEA 2

AFECȚIUNI ALE FICATULUI ȘI TRACTULUI BILIAR

291 *Kurt J. Isselbacher, Daniel K. Podolsky*

ABORDAREA PACIENTULUI CU HEPATOPATIE

CONSIDERAȚII DE NATURĂ BIOLOGICĂ Înțelegerea afecțiunilor hepatice și a manifestărilor lor clinice are la bază cunoașterea fundamentală a structurii și funcției hepatice normale. Aprecierea structurilor anatomice ale ficatului și ale căilor biliare, de la nivel macroscopic până la nivelul celulei hepatice individuale și al altor constituenți celulari, este necesară pentru a înțelege spectrul manifestărilor clinice ale hepatopatiilor. Aportul sanguin dublu, propriu ficatului, incluzând sistemul venos portal, face ca ficatul să reprezinte un filtru intermediar pentru cea mai mare parte a drenajului

venos de la viscerele abdominale. Aceasta conduce frecvent la interesarea hepatică secundară într-un număr de afecțiuni extrahepatice și face ca ficatul să reprezinte o localizare relativ frecventă a metastazelor tumorilor solide. Mai mult, câteva considerații de natură anatomică, în special asupra sistemului venos portal, sunt esențiale în înțelegerea manifestărilor importante din punct de vedere clinic ale hipertensiunii portale – o complicație frecventă a hepatopatiilor cronice atunci când cicatrizarea și regenerarea duc la distorsionarea sistemului microvascular intrahepatic. Aceste considerații anatomice determină clinicianul să caute semne ale măririi de volum a splinei și hipersplenismului, semne ale hemoragiei digestive, ale acumulării de lichid de ascită și semne ale encefalopatiei portal-sistemice. Cunoașterea anatomiei căilor biliare, de la nivelul canaliculului până la calea biliară principală, face parte din înțelegerea patogeniei și sechelelor icterului obstructiv. În timp ce inflamația veziculei biliare poate provoca febră și durere, litiaza coledociană determină colică biliară și icter. Un proces difuz care afectează ductele intrahepatice, precum colangita sclerozantă primară, va produce colestază și simptomele aferente, în timp ce un proces focal care afectează o singură ramură a arborelui biliar, cum ar fi un neoplasm, de obicei nu este însoțit de asemenea simptome.

Organizarea structurală la un nivel intermediar, situat între cel macroscopic și nivelul celular, contribuie de asemenea la tiparele clinice întâlnite în afecțiunile ficatului. Deși au fost propuse numeroase concepte, cel mai folositor este cel tradițional al lobulului hepatic. De la nivelul venulelor portale periferice, sângele traversează sinusoidele hepatice înspre vena centrală. Venulele portale, ductele biliare terminale și arteriolele hepatice sunt grupate, reprezentând o *triadă*. Aprecierea acestui model organizatoric și prezența zonelor concentrice de funcționare în cadrul lobulului explică diversele modele de afectare, precum lezarea centrolobulară care este rezultatul ischemiei. De asemenea, aceste caracteristici structurale furnizează fără îndoială baza conservării relative a funcției hepatocelulare în multe afecțiuni care pot conduce la hipertensiune portală importantă, așa cum se întâmplă în schistosomiază sau în ciroza biliară.

La fel cum caracteristicile anatomice sunt importante în înțelegerea hepatopatiilor, multe afecțiuni hepatice și manifestările lor pot fi apreciate doar în contextul complexității funcționale a ficatului la nivel celular. Așa cum este descris în capitolul 293, hepatocitul joacă un rol major în diferitele procese metabolice generale, care pot fi tulburate ca o consecință a maladiei hepatice. În plus, această diversitate metabolică face ca ficatul să fie interesat în multe maladii genetice congenitale ale metabolismului, incluzând aici o mare varietate de boli cu acumulare hepatică, precum și tulburări mai puțin înțelese ale metabolismului fierului (hemosideroza și hemocromatoza) și ale homeostaziei cuprului (boala Wilson).

Alte câteva aspecte funcționale trebuie de asemenea subliniate. Celula hepatică modifică prin oxidare, reducere și conjugare – procese mediate enzimatic la nivelul reticulului endoplasmatic – numeroși compuși potențial toxici, de natură endogenă (de exemplu bilirubină) sau de natură exogenă (alcool, acetaminofen). Conjugarea substratului în general facilitează excreția sa hepatică, transformând substanțe liposolubile în derivați hidrosolubili. Prin urmare, nu este deloc surprinzător faptul că bolile hepatice parenchimatoase pot determina hiperbilirubinemie, conjugată sau neconjugată, și icter. Tulburările metabolice pot modifica în mod semnificativ activitatea farmacologică a medicamentelor prin formarea unor derivați activi sau cu activitate redusă sau crescută. Aceste procese metabolice pot produce chiar intermediari hepatotoxici. Aceasta explică susceptibilitatea selectivă a ficatului față de toxicitatea dată de tetraclorura de carbon, acetaminofen și, mai important, față de alcool, care este transformat inițial în acetaldehidă.

Alte funcții ale hepatocitului care pot avea implicații clinice semnificative cuprind producerea unei multitudini de proteine solubile, pentru a fi secretate în circulație, și prezența de receptori specifici pentru diverși liganzi din circulație. Această din urmă proprietate este comună și celulelor Kupffer, care își îndeplinesc multe din funcțiile lor, ca și constituenții sistemului reticuloendotelial, prin îndepărtarea unui număr de glicoproteine serice prin intermediul endocitozei mediate de receptori asialoglicoproteici. Există date care sugerează că anumite substanțe captate prin acest mecanism de endocitoză pot ulterior să treacă la nivelul hepatocitului pentru a realiza o circulație enterohepatică. Antigenul carcinoembrionar (ACE) este o glicoproteină și un marker tumoral care are un astfel de comportament, aceasta ducând la interpretări eronate prin valori crescute în bolile hepatobiliare. Spre deosebire de celula Kupffer, gama de liganzi captați de hepatocite prin intermediul receptorilor specifici este mult mai largă. În afară de liganzii care declanșează degradarea lizozomală, hepatocitul posedă receptori pentru liganzi care sunt activi din punct de vedere metabolic după captarea acestora, consecutiv disocierii lor de către receptori. Printre aceștia sunt fierul legat de transferină și, mai important, lipoproteinele cu densitate joasă care participă la controlul general al metabolismului colesterolului din organism. Afectarea degradării lizozomale a liganzilor specifici în maladiile cu acumulare la nivelul ficatului transmise ereditar, duce la hepatomegalie și la o diversitate de tulburări de tip infiltrativ. Afectarea liganzilor căilor de endocitoză non-lizozomale duce la manifestări sistemice. Nu se știe dacă receptorii specifici sau alți compuși membranari ai celulei hepatice joacă un rol în tropismul relativ sau absolut al diverșilor agenți infecțioși (în mod special virusurile hepatitice) care dețin o proporție importantă atât în hepatopatiile acute, cât și în cele cronice. Totuși, selectivitatea relativă a virusurilor hepatitice (A, B, C, E și în mod indirect D) pentru celula hepatică este esențială în înțelegerea caracteristicilor clinice ale bolilor produse de acești agenți, care depind de gradul de distrucție a hepatocitului, în mare parte datorat distrucției de natură imună mai degrabă decât efectelor citopatice directe ale virusului. În același timp, hepatocitul poate fi infectat de agenți organotropi mai puțin selectivi, incluzând alte virusuri (de exemplu virusul Epstein-Barr) și o mare varietate de germeni bacterieni și paraziți. Aportul sanguin al ficatului duce la interesarea frecventă a acestui organ în infecțiile diseminate.

O ultimă caracteristică a biologiei celulei hepatice, care contribuie la manifestarea hepatopatiei, este potențialul proliferativ și regenerativ. Deși puține imagini mitotice sunt întâlnite în parenchimul hepatic normal, regenerarea rapidă, interesând atât proliferarea cât și hipertrofia celulară, apare consecutiv rezecției hepatice în experimentele pe animale și pe oameni. Capacitatea regenerării celulei hepatice este evidentă în refacerea completă care are loc de obicei după un episod de hepatită fulminantă (de natură toxică sau virală), dacă pacientul poate fi susținut pe perioada manifestărilor acute. Regenerarea defectuoasă din punct de vedere arhitectonic asociată fibrozei este un factor esențial în dezvoltarea cirozei și duce atât la tulburarea circuitului sanguin la nivelul parenchimului hepatic, cât și la desfășurarea disproporționată a funcției hepatocelulare ca urmare a distorsionării structurii lobulare normale.

CONSIDERAȚII CLINICE În modul de abordare al pacientului cu afecțiune hepatică cunoscută sau suspectată, evaluarea afecțiunii pacientului în contextul câtorva chestiuni evidente permite clinicianului să-și îndrepte atenția asupra posibilităților diagnostice cele mai importante și asupra severității maladiei. Este afecțiunea hepatocelulară primitivă sau colestatică? Debutul bolii a fost insidios sau brusc? A determinat afecțiunea degradarea semnificativă din punct de vedere clinic a funcției hepatocelulare normale, precum alterarea stării de conștiență sau tulburări de coagulare? Există semne sau simptome de hipertensiune portală? Indicii importante și

valoroase care să răspundă acestor întrebări pot fi obținute deseori dintr-o anamneză și un examen fizic minuțios.

Anamneză Anumite caracteristici ale anamnezei pot distinge un proces de natură colestatică de unul de natură parenchimatoasă. O anamneză marcată de dureri în hipocondrul drept sau indigestii anterioare sunt sugestive pentru colelitiază, colecistită sau coledocolitiază, în timp ce disconfortul vag persistent sugerează o maladie parenchimatoasă sau infiltrativă cu hepatomegalie inducând dureri prin distensia acută a capsulei Glisson. Alte simptome importante care pot fi asociate cuprind pruritul, icterul, anorexia, pierderea ponderală și febra. Acuzele pacientului (sau ale familiei) privind vindecarea dificilă a rănilor superficiale sau modificarea stării de conștiență trebuie privite ca semne nefavorabile fie pentru o hepatopatie acută fulminantă, fie pentru o afecțiune cronică hepatică avansată.

Antecedentele familiale sunt importante în ceea ce privește icterul, anemia, splenectomia sau colecistectomia; prezența acestora poate fi folositoare în diagnosticarea anemiei hemolitice, hiperbilirubinemiei congenitale sau familiale, ori a litiazei biliare. *Profesia* trebuie să fie avută în vedere, iar *factorii de mediu* trebuie examinați. Trebuie consemnată folosirea oricărui tip de medicație sau expunere la agenți toxici cunoscuți sau potențial nocivi, cum ar fi tetraclorura de carbon, beriliul sau clorura de vinil. Pacientul trebuie chestionat în legătură cu călătoriile peste hotare, în special în zonele unde hepatita este endemică. Întrebări discrete privind consumul de alcool sunt utile în cele mai multe situații. Deoarece alcoolicul de cele mai multe ori neagă sau minimalizează cantitatea de alcool consumată, este de dorit verificarea validității spuselor sale de la rude sau prieteni apropiați. Istoricul utilizării concomitente a acetaminofenului și alcoolului poate fi foarte important.

Contactul cu pacienții icterici (în special relațiile intime sau sexuale) trebuie consemnate. Dacă pacientului i s-au făcut *injecții*, infecția cu hepatită B sau C poate fi boala de fond. Injecțiile cuprind transfuzii sanguine sau de plasmă, tatuarea și tratamente stomatologice. Icterul postoperator poate fi datorat anestezicului, în mod special după folosiri multiple ale halotanului, disfuncției excretorii hepatice defectuoase, rezultatul unei hipoxemii relative a hepatocitelor din timpul operației sau din timpul perioadei postoperatorii.

Așa cum am amintit, *debutul bolii* trebuie consemnat. Debutul relativ brusc, cu greață, anorexie și aversiune față de fumat, urmat de icter progresiv, sugerează hepatita virală. Instalarea progresivă a icterului însoțit de prurit sugerează colestaza. Durerea intermitentă în hipocondrul drept urmată de icter colestatic atrage atenția asupra unei litiaze a veziculei biliare, în timp ce debutul progresiv al unui icter nedureros, cu pierdere ponderală, este sugestiv pentru neoplasm, cum ar fi cancerul de cap de pancreas. Icterul însoțit de febră și frisoane indică foarte probabil o colangită și obstrucția căilor biliare extrahepatice. Relatarea măririi abdominale progresive, observată probabil în primul rând prin faptul că hainele au devenit strâmte, sugerează ascita, care poate fi de natură malignă sau o primă manifestare insidioasă a cirozei. Pacientul cu hepatită în general se simte rău, iar urina hipercromă și scaunul decolorat pot apărea înaintea icterului sclero-tegumentar. În hepatita colestatică, pacientul se poate simți relativ bine și poate acuza doar simptome de natură obstructivă, cum ar fi pruritul.

Examen fizic Icterul poate fi observat la nivel scleral precum și la nivel tegumentar. Paloarea care indică anemia poate fi rezultatul hemolizei, cirozei sau cancerului. Cașexia semnificativă, în mod special a extremităților, poate fi asociată neoplasmului sau cirozei. La pacientul cirotic trebuie căutate stigmate ale abuzului de alcool, precum hipertrofia glandelor parotide și lacrimale sau contractura Dupuytren, precum și alte caracteristici ale cirozei cum ar fi ginecomastia, atrofia testiculară și diminuarea pilozității axilare sau pubiene.

Examenul tegumentelor poate arăta echimoze, ca urmare a deficienței de protrombină sau purpură, consecință a trombocitopeniei. *Eritemul palmar* sau *steluțele vasculare* (*angioame vasculare*) reflectă o hepatopatie acută sau cronică. Steluțele vasculare sunt prezente de obicei deasupra ombilicului și în

Tabelul 291-1

Ghid necesar pentru ordonarea studiilor imagistice hepatobiliare în variate situații clinice

Problema clinică	Studiu imagistic inițial	Studii imagistice suplimentare (dacă este necesar)
Suspiciune de afecțiune a veziculei biliare	US pentru a evidenția calculii sau colecistita acută sau cronică Studiu de medicină nucleară biliară pentru suspiciunea de colecistită acută	CGO pentru a evalua funcția veziculei biliare sau numărul calculilor TC dacă sunt suspectate abcese
Suspiciune de malformații ale ductului biliar	US pentru a decela dilatațiile, calculii sau alte formațiuni CPER sau CTH pentru a stabili anatomia canalului	TC pentru a evidenția calculii sau cauze de compresiune extrinsecă
Icter	US pentru a detecta obstrucția biliară, formațiuni hepatice sau alte afecțiuni parenchimatoase hepatice evidente	TC dacă canalele sunt dilatate, pentru a decela o leziune obstructivă sau dacă există suspiciunea de formațiune intrapancreatică sau hepatică portală CPER sau CTH pentru a determina sediul și cauza exactă a dilatației canalelor
Afecțiune parenchimatoasă hepatică	US Studiu cu ^{99m}Tc marcat cu sulf coloidal RMN	Doppler, Doppler color sau RMN cu debit secvențial dacă se suspectează o anomalie vasculară și în unele situații de hipertensiune portală
Studiul formațiunii hepatice	US Studiu cu ^{99m}Tc marcat cu sulf coloidal	RMN
Caracterizarea formațiunii hepatice decelate		
Suspiciune de malignitate	Biopsie directă sub ghidaj US sau CT	Portograma computer tomografică RMN US intraoperatorie
Suspiciune de leziune benignă (hemangiom, nodul regenerativ, hiperplazia focal nodulară, adenom)	RMN (după evidențierea US sau CT) Studiu de medicină nucleară (de ex. ^{99m}TC cu hematii marcate pentru suspiciunea de hemangiom)	Angiografie Biopsie directă sub ghidaj US sau CT
Suspiciune de abcese	US sau TC Aspirație directă sub ghidaj US sau TC	Studiu de medicină nucleară a abceselor (galiu sau ^{111}In cu leucocite marcate)

NOTĂ: US – ultrasonografie; CGO – colecistografie orală; TC – tomografie computerizată; CTH – Colecistografie transhepatică; CPER, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; RMN – rezonanță magnetică nucleară; Tc – technețium; In – indium.

Tabelul 291-2

Clasificarea hepatopatiilor

PARENCHIMATOASE	
1. Hepatită (virală, toxică, ischemică, medicamentoasă)	
a. Acută	
b. Cronică (persistentă sau activă)	
2. Ciroză	
a. Alcoolică (portală, nutrițională, ciroza Laennec)	
b. Postnecrotică	
c. Biliară	
d. Hemocromatoză	
e. Tipuri rare (de exemplu boala Wilson, galactozemia, fibroza chistică a pancreasului, deficiența de alfa$_1$-antitripsină)	
3. Infiltrative	
a. Glicogenoze	
b. Lipoidoze (cu grăsimi neutre, colesterol, gangliozide, cerebrozide)	
c. Amiloidoze	
d. Limfoame, leucemii	
e. Granulomatoze (de exemplu sarcoidoză, tuberculoză, idiopatice)	
4. Mase tumorale care ocupă spațiu	
a. Carcinom hepatocelular, tumori metastatice	
b. Abcese (piogenic, amibian)	
c. Chisturi (boală polichistică, *Echinococoză*)	
d. Gome	
5. Tulburări funcționale însoțite de icter (ereditare sau dobândite)	
a. Sindromul Gilbert	
b. Sindromul Crigler-Najjar	
c. Sindroamele Dubin-Johnson și Rotor	
d. Colestaza din sarcină și colestaza recurentă benignă	
HEPATOBILIARE	
1. Obstrucție biliară extrahepatică (de natură calculoasă, tumorală sau stricturi)	
2. Colangită (septică, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primară, medicamentoasă, toxică)	
VASCULARE	
1. Congestie pasivă cronică și ciroză cardiacă	
2. Tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari)	
3. Tromboza venei porte	
4. Pileflebita	
5. Malformații arteriovenoase	
6. Boală venoocluzivă	

special pe față, gât, umeri, antebrațe și la nivelul feței dorsale a mâinii. Prezența câtorva steluțe vasculare la femei nu este patologică, în special în timpul sarcinii. Totuși, apariția lor la bărbați este întotdeauna patologică și trebuie atent examinată. În colestaza cronică, *leziunile de grataj*, *hipertrofia falangei distale* (*degete în băț de tobă*) și *xantoamele* la nivelul pleoapelor și de pe suprafețele de extensie ale tendoanelor articulației pumnului și gleznei pot fi prezente. O *paloare teroasă* a tegumentelor, rezultat al acumulării crescute de fier, sau o colorare asemănătoare bronzului ca urmare a depunerii de melanină trebuie să sugereze prezența hemocromatozei.

Evaluarea *statusului mental* și a *funcției neurologice* este foarte importantă. O ușoară deteriorare a intelectului și schimbări minime ale personalității pot sugera o afectare hepatocelulară sau prezența șunturilor venoase porto-sistemice, dar trebuie excluse cu atenție alte cauze precum maladiile neurologice. Prezența unui flapping tremor la nivelul mâinilor (asterixis) poate fi asociată encefalopatiei porto-sistemice sau comei hepatice incipiente.

Examenul abdominal poate pune în evidență prezența ascitei care împreună cu dilatarea venelor periombilicale sugerează ciroză și o circulație colaterală portală extinsă. Dacă lipsesc alte semne de afectare hepatică, trebuie suspectat mai mult neoplasmul. Un ficat mărit în volum, nodular și de consistență crescută este sugestiv pentru un hepatom sau metastaze hepatice. Percuția atentă este necesară pentru a preciza dimensiunile unui ficat nepalpabil. Un ficat de dimensiuni reduse poate sugera ciroza (în special postnecrotică). Un ficat mic, ale cărui dimensiuni sunt în scădere, sugerează hepatită severă sau necroză hepatică severă. La alcoolici, infiltrarea grăsoasă și ciroza produc de obicei o mărire uniformă a volumului ficatului. Marginea hepatică este sensibilă în hepatită, în insuficiența cardiacă congestivă și rareori în cancer și la alcoolici (în special „hepatita alcoolică").

O veziculă biliară palpabilă, mărită de volum (semnul Courvoisier) indică obstacol biliar extrahepatic, în special în cazul cancerului pancreatic. O veziculă biliară sensibilă și semnul Murphy pozitiv sugerează colelitiaza sau coledocolitiaza. O splină palpabilă poate indica hepatită sau ciroză; splenomegalia semnificativă poate fi rezultatul hipertensiunii portale.

Auscultația abdomenului poate decela prezența unui murmur venos la nivelul venelor colaterale dilatate care iradiază de la ombilic, așa-numitul cap de meduză. În ciroza avansată, acest murmur venos este în mod virtual diagnostic pentru hipertensiunea portală importantă. Uneori poate fi auzit un zgomot la nivelul nodulilor regenerativi de dimensiuni mari întâlniți în ciroză și rareori la nivelul hepatoamelor și nodulilor metastatici din ficat. Rareori, la nivelul hepatoamelor sau nodulilor hepatici metastatici se poate percepe o frecătură.

Analize de laborator Analizele serului pentru markeri biochimici ai afectării hepatice fac parte din evaluarea corectă a afecțiunilor ficatului și căilor biliare. În general, nivelul bilirubinei serice se determină pentru a confirma prezența și severitatea icterului și pentru a determina gradul de conjugare a bilirubinei. Creșterile transaminazelor (aminotransferazelor) reflectă severitatea afectării hepatocelulare active; acestea nu se corelează neapărat cu severitatea afectării hepatice (de exemplu nivelul transaminazelor poate de fapt să scadă în distrucția cvasi-totală a parenchimului hepatic) în timp ce creșterea fosfatazei alcaline se întâlnește în colestază și în bolile infiltrative hepatice. Nivelul albuminei serice și timpul de protrombină sunt folosiți ca indici ai funcției de sinteză a ficatului. → ***Acestea împreună cu alte analize sunt expuse în capitolele 45 și 292.***

Evaluarea ulterioară a pacienților cu maladii hepatobiliare trebuie individualizată pe baza anamnezei, a datelor clinice și datelor inițiale ale screeningului de laborator. Afectarea hepatocelulară din hepatită este deseori suficient de evidentă, astfel încât sunt necesare doar analizele serologice. Cu toate acestea, la mulți pacienți pot fi necesare tomografia computerizată (TC), ecografia, scintigrafia, rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau biopsia hepatică pentru stabilirea naturii afecțiunii hepatice. Când sunt suspectate tumori hepatice TC, ecografia, RMN sau scintigrafia se pot efectua, urmate de o biopsie hepatică sau laparoscopie pentru un diagnostic mai precis. Când se suspectează obstrucția biliară, prima examinare este de obicei o ecografie pentru a stabili dimensiunile căilor biliare, prezența calculilor biliari sau dacă este vreun indiciu al prezenței unei mase tumorale la nivelul capului pancreasului. Deseori sunt necesare mai multe date, și astfel o colangiografie pe cale endoscopică (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă). sau pe cale percutană, sub ghidaj ecografic sau TC, trebuie realizată. O privire de ansamblu a utilizării examenelor imagistice în evaluarea pacienților suspectați de afecțiuni hepatice și biliare este prezentată în tabelul 291-1. Mai multe detalii despre examenele imagistice sunt discutate în contextul prezentării afecțiunilor specifice (capitolul 302 și 304).

CLASIFICAREA MALADIILOR HEPATICE Nu există o clasificare unitară satisfăcătoare care să cuprindă diversitatea maladiilor hepatice, deoarece în multe cazuri etiologia și mecanismele patogenice nu sunt clare. În consecință, se întâlnesc o multitudine de clasificări și denumiri acordate maladiilor hepatice. Unii folosesc termenul de *hepatită* pentru a desemna

o infecție virală; alții îl folosesc pur și simplu pentru a desemna inflamația parenchimului hepatic. Termenii *acut*, *subacut* și *cronic*, deseori folosiți, sunt ambigui. *Cronicitatea* trebuie să se refere la continuitatea sau recurența unei boli (respectiv durata prelungită). *Activitatea* trebuie să desemneze perpetuarea leziunii de la nivelul celulei hepatice; aceasta este cel mai fidel reflectată de creșterile transaminazelor serice și de gradul de necroză hepatocelulară la biopsie.

Din cauza dificultăților întâlnite în definirea etiologiei numeroaselor tipuri de afecțiuni hepatice, de cele mai multe ori procesul este cel mai bine definit și descris de caracterul morfologic al leziunii. Prin urmare, o *clasificare din punct de vedere morfologic* a bolilor hepatice, așa cum este prezentată în tabelul 291-2, pare în prezent mai practică decât o clasificare din punct de vedere etiologic.

BIBLIOGRAFIE

MILLWARD-SADLER GH et al: *Wright's Liver and Biliary Disease*, 3d ed. London, Saunders, 1992

SHERLOCK S, DOOLEY J: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9th ed., Oxford, Blackwell, 1993

ZAKIM D, BOYER TD: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1996

292

Daniel K. Podolsky, Kurt J. Isselbacher

EVALUAREA FUNCȚIEI HEPATICE

Diversitatea funcțiilor hepatice normale și alterarea acestora de către o gamă largă de tulburări care pot afecta ficatul exclude posibilitatea utilizării unui singur test pentru a evalua cu precizie funcția hepatică în întreaga sa complexitate. Multe procese patologice au drept rezultat alterarea severă a anumitor funcții hepatice, în timp ce alte funcții rămân pe deplin conservate. Din moment ce nu există nici o baterie de teste universal aplicabilă, trebuie selectate testele cele mai adecvate unei anumite situații clinice, avându-se în vedere valoarea lor potențială și riscurile pe care le implică, iar rezultatele trebuie interpretate în contextul datelor clinice.

În aprecierea severității și evoluției unei hepatopatii, clinicianul trebuie să țină seama de câteva principii practice. Analizele selecționate trebuie să (1) evalueze diferiți parametri ai funcției hepatice, (2) să poată fi folosite în *serie* pentru a evalua evoluția și prognosticul bolii și (3) să fie interpretate în cadrul contextului clinic general, ținând seama de faptul că un singur test de laborator poate să fie eronat.

TESTE SANGUINE ALE FUNCȚIEI HEPATICE

Vezi tabelul 292-1

BILIRUBINA Metabolismul bilirubinei și evaluarea acestuia sunt tratate în detaliu în capitolele 42 și 294. Determinările spectrofotometrice ale bilirubinei serice în laboratorul clinic măsoară două fracțiuni ale pigmentului: (1) fracțiunea hidrosolubilă conjugată care dă *reacția directă* cu reactivul diazo și care, în mare parte, reprezintă bilirubina conjugată (sub formă de mono- și diglucuronid) și (2) fracțiunea liposolubilă – *reacția indirectă* (totală minus directă) care reprezintă în principal bilirubina neconjugată. În serul individului normal (măsurată prin reacția van den Bergh) bilirubina cu reacție directă nu depășește 4,2 μmol/l (0,25 mg/dl), iar bilirubina totală nu depășește 17 μmol/l (1 mg/dl). Studii de cromatografie lichidă de înaltă performanță (high-performance liquid chromatography – HPLC) sugerează că aceste niveluri ar putea fi în mod artificial ridicate la persoanele normale (vezi capitolul 45).

Tabelul 292-1

Anomalii puse în evidență de testele funcției hepatice

	Tipuri de hepatopatii	
Testul	**Obstructive**	**Parenchimatoase**
SGOT (AST) și SGPT (ALT)	↑	↑–↑↑↑
Fosfatază alcalină	↑↑↑	↑
Albumină	N	↓–↓↓↓
Timp de protrombină	N–↑*	↑–↑↑↑
Bilirubină	N–↑↑↑	N–↑↑↑
γ-Glutamil transpeptidază (GGT)	↑↑↑	N–↑↑↑
5'-Nucleotidază	↑–↑↑↑	N–↑

* Corectabil prin administrare parentală de vitamină K dacă este crescut
NOTĂ: N – normal; ↑ – crescut; ↓ – scăzut.

Hiperbilirubinemia conjugată cu valori crescute ale fracției directe și indirecte indică tulburarea secreției pigmentului în bilă, în timp ce hiperbilirubinemia neconjugată reflectă alterarea procesului de conjugare. Această din urmă situație se întâlnește într-un număr limitat de cazuri, incluzând afecțiunile de etiologie extrahepatică, cum sunt anemia hemolitică și eritropoieza ineficientă (încărcare pigmentară crescută) precum și în câteva afecțiuni hepatice, în special în sindromul Gilbert sau în sindromul Crigler-Najjar, mai rar întâlnit. Cu toate că determinarea bilirubinei serice directe și totale stabilește dacă pacientul prezinta hiperbilirubinemie predominant conjugată sau neconjugată, această diferențiere are valoare limitată, deoarece majoritatea afecțiunilor hepatobiliare sunt însoțite de hiperbilirubinemie conjugată. În cele mai multe cazuri, fracțiunile bilirubinei serice nu diferențiaza colestaza datorată afectării parenchimale de cea determinată de un proces care ține de căile biliare.

Bilirubina apare în urină doar după ce aceasta este transformată într-un produs hidrosolubil; în general, acest proces presupune conjugarea cu grupări polare de glucuronid care îi intensifică hidrosolubilitatea. Determinarea rapidă a bilirubinuriei este posibilă folosind baghete comerciale (dipsticks) și poate fi folositoare ca o metodă de screening inițial. Bilirubinuria apare chiar la niveluri reduse ale icterului și poate fi decelată înainte ca icterul să fie clinic evident. Altfel, valoarea sa este destul de limitată. Urobilinogenul, un produs al metabolizării bilirubinei de către bacteriile intestinale, este absorbit de la nivelul intestinului subțire și secretat în urină. Obstrucția totală a căilor biliare întrerupe pasajul bilirubinei la nivel intestinal și are drept rezultat lipsa urobilinogenului din urină. Determinarea urobilinogenului în proba de urină proaspătă recoltată de 2 ore prin metoda Watson (valori normale 0,2 la 1,2 unități) poate diferenția obstrucția canalelor biliare de suferința parenchimală, dar acest test a fost în mare măsură devansat de metode mai noi.

DETERMINAREA ENZIMELOR SERICE Numeroase enzime serice au fost folosite pentru a diferenția și a evalua injuria hepatocelulară de disfuncția sau obstrucția căilor biliare. Toate prezintă limitări inerente în sensibilitate și specificitate și nici una nu poate diferenția în totalitate aceste două procese. Creșterea activității enzimatice poate fi de asemenea întâlnită în afecțiuni extrahepatice. Cu toate acestea, la o interpretare atentă și adecvată, anumite enzime serice au o valoare clinică importantă.

Transaminazele (aminotransferazele) Numeroase enzime serice au fost propuse ca indicatori ai leziunilor hepatocelulare. Dintre acestea, activitățile enzimelor aspartat aminotransferaza (SGOT, AST) și alanin aminotransferaza (SGPT, ALT) s-au dovedit a fi cele mai utile. Aceste enzime catalizează transferul

grupărilor γ-amino ale aspartatului, respectiv ale alaninei, grupului γ-cetonic al cetoglutaratului, ducând la formarea de acid oxalacetic și, respectiv, acid piruvic. Spre deosebire de SGPT (ALT), care se găsește în principal la nivelul ficatului, SGOT (AST) este prezentă în mai multe țesuturi printre care mușchiul striat și cardiac, rinichi și țesut cerebral, fiind astfel un indicator mai puțin specific al funcției hepatice. Originea serică a SGOT (AST) și SGPT (ALT) la individul normal – valori care nu depășesc 0,58 µkat/l (35 U/l) – nu este evidentă și mecanismul responsabil pentru clearance-ul acestor enzime este nesigur. La nivelul celulei hepatice, SGPT (ALT) se găsește exclusiv în citosol, în timp ce diferite izoenzime ale SGOT (AST) există atât la nivel mitocondrial, cât și în citosol. Deși creșterea nivelului seric al SGOT (AST) sau SGPT (ALT) poate fi întâlnită în numeroase afecțiuni extrahepatice, cu precădere în infarctul miocardic și în maladii ale mușchiului striat, de obicei aceste boli se deosebesc din punct de vedere clinic de hepatopatii. Invers, uremia produce scăderi drastice ale valorilor transaminazelor.

Valorile serice ale SGOT (AST) și SGPT (ALT) sunt crescute într-o oarecare măsură în aproape toate hepatopatiile. Cele mai ridicate valori sunt întâlnite în afecțiunile însoțite de necroză hepatică extinsă, așa cum se întâmplă în hepatita virală severă, injuria hepatică de natură toxică, sau în colapsul circulator prelungit. Valori mai puțin ridicate sunt întâlnite în formele ușoare de hepatită virală acută, ca și în hepatopatiile cronice focale sau difuze (de exemplu hepatită cronică activă, ciroză și metastaze hepatice). Totuși,valorile absolute ale transaminazelor nu se corelează direct cu severitatea lezării ficatului sau cu prognosticul, iar determinările în dinamică sunt de obicei cele mai folositoare. Astfel, la pacientul cu necroză hepatică masivă într-o fază precoce pot fi întâlnite valori foarte mult crescute (de exemplu în primele 24-48 de ore), dar dacă pacientului i se repetă testele după 3 până la 5 zile, valorile enzimelor se pot înscrie între 3,34 la 5,8 µkat/l (200 la 350 U/l). Este bine cunoscut că în hepatita alcoolică severă creșterile acestor enzime sunt de obicei modeste (în general sub 5,0 µkat/l). Creșteri minime ale SGOT (AST) și SGPT (ALT) (sub 1,67 µkat/l) pot fi întâlnite de asemenea în asociere cu obstrucția canalelor biliare; niveluri crescute sugerează dezvoltarea unei colangite având ca rezultat necroza hepatocelulară.

În general, nivelurile SGOT (AST) și SGPT (ALT) au o evoluție paralelă, cu două excepții. În hepatita alcoolică, raportul SGOT/SGPT poate fi mai mare decât 2; acesta este rezultatul reducerii conținutului hepatic în SGPT (ALT) ca urmare a deficitului cofactorului piridoxin-5-fosfat. O creștere a raportului SGOT/SGPT (>1) poate fi ocazional întâlnită la pacientele cu infiltrarea grăsoasă a ficatului întâlnită în sarcină. dar este tipic sub 1 în alte cauze de steatoză hepatică.

Fosfataza alcalină În sângele uman se găsesc mai multe forme ale fosfatazei alcaline, o enzimă derivată din membrana plasmatică, cu funcție fiziologică neprecizată, care hidrolizează esterii sintetici ai fosfatului la un pH egal cu 9. Aceste activități sunt prezente la nivelul țesutului osos, la nivel intestinal, hepatic și în placentă. Pentru evaluare au fost perfectate mai multe metode de determinare, fiecare utilizând substraturi diferite.

În absența unei maladii osoase sau a sarcinii, nivelurile ridicate ale activității fosfatazei alcaline reflectă de obicei alterarea funcției tractului biliar. Nivelurile crescute oglindesc sinteza crescută a enzimei la nivelul hepatocitelor și celulelor epiteliului biliar; este mai puțin probabil refluxul enzimei ca urmare a obstrucției. Acizii biliari pot avea un rol atât în inducerea sintezei cât și în favorizarea solubilizării acestei enzime asociată activității membranei celulare.

Creșteri ușoare sau moderate ale fosfatazei alcaline (de 1 până la 2 ori valoarea normală) se întâlnesc la mulți pacienți cu afecțiuni hepatice parenchimale, precum în hepatită și ciroză; creșteri tranzitorii se întâlnesc în toate tipurile de hepatopatii. Ocazional valori foarte mari ale fosfatazei alcaline pot fi găsite în asociere cu câteva boli infiltrative, ca de ex. infecția mycobacteriană. Cu toate acestea, cele mai marcate creșteri ale fosfatazei alcaline (de 10 ori sau mai mult valoarea normală) se întâlnesc în obstrucția mecanică a căilor biliare extrahepatice sau în colestaza intrahepatică (funcțională), așa cum se întâmplă în colestaza medicamentoasă sau în ciroza biliară primitivă. Invers, este neobișnuit ca nivelul fosfatazei alcaline să rămână în limite normale în prezența unui icter obstructiv, iar valori enzimatice normale pledează energic împotriva prezenței colestazei. Fosfataza alcalină este de obicei ușor crescută în afecțiuni hepatice metastatice sau infiltrative (de exemplu leucemie, limfom, sarcoidoză). Enzima poate fi crescută în prezența obstrucției biliare incomplete sau în obstrucția unui singur duct hepatic, afecțiuni în care bilirubina serică este adesea normală sau doar ușor crescută. Fosfataza alcalină serică este de asemenea crescută în alte afecțiuni decât cele hepatice, cele mai notabile fiind unele afecțiuni osoase (de exemplu boala Paget, osteomalacie și metastaze osoase) și uneori în afecțiuni maligne. Ocazional, tumorile produc o fosfatază alcalină identică sau similară cu forma placentară, așa-numita izoenzimă Regan.

Deși de obicei se poate face o evaluare rezonabilă în privința originii hepatice sau non-hepatice a creșterii fosfatazei alcaline, mai multe metode pot face distincția între diferitele izoenzime, facilitând clarificarea oricărui dubiu. În contrast cu forma de origine osoasă, izoenzima hepatică este stabilă la tratamentul termic (56°C timp de 15 minute) sau la tratarea cu uree. Aceste enzime pot fi separate și prin electroforeză, dar procedeul este adesea nepracticat. Determinarea paralelă a activității 5'-nucleotidazei serice este de asemenea utilă; o creștere atât a 5'-nucleotidazei cât și a fosfatazei alcaline este în concordanță cu existența unei surse hepatobiliare de creștere a enzimei. Chiar și după corecțiile pentru vârstă și sex (niveluri crescute putând fi constatate la femeile tinere și în vârstă), creșteri izolate ale fosfatazei alcaline pot fi întâlnite ocazional și la adulți fără manifestări evidente de boală.

5'-Nucleotidaza *5'-Nucleotidaza* catalizează hidroliza fosfatului din poziția 5' a componentului pentozic din nucleotid. Deși are o distribuție tisulară largă, creșterile sunt în general asociate cu afecțiunile hepatobiliare. Principala importanță a măsurării 5'-nucleotidazei este de a confirma originea hepatică a unui nivel crescut al fosfatazei alcaline la copii sau femei gravide, sau în acele situații în care poate fi prezentă o afecțiune osoasă concomitentă. Totuși, în afecțiunile hepatice, nivelurile 5'-nucleotidazei nu evoluează întotdeauna în paralel cu cele ale fosfatazei alcaline, iar lipsa unei creșteri nu exclude o origine hepatică a unui nivel crescut al fosfatazei alcaline.

γ-Glutamiltranspeptidaza GGT catalizează transferul grupului γ-glutamil de la peptide, ca glutationul, către alți aminoacizi și poate juca un rol în transportul aminoacizilor. GGT este prezentă în tot sistemul hepatobiliar, precum și în alte țesuturi. În bolile hepatice, GGT se corelează cu nivelurile fosfatazei alcaline și este cel mai sensibil indicator pentru afectarea tractului biliar. Totuși, creșterile GGT nu sunt specifice și pot fi asociate cu afecțiuni pancreatice, cardiace, renale și pulmonare, precum și cu diabet și alcoolism. Cu toate acestea, lipsa generală de specificitate îi limitează utilitatea clinică.

Alte enzime Măsurarea lactic dehidrogenazei serice totale (LDH) sau a izoenzimelor sale nu este de obicei utilă în diagnosticarea bolilor hepatice deorece această enzimă are o distribuție corporală aproape ubicuitară. Creșteri moderate ale LDH sunt comune în hepatita acută virală, ciroză și metastaze hepatice. Afectarea tractului biliar poate de asemenea produce creșteri ușoare. Creșteri marcate ale LDH în asociere cu rezultate anormale ale altor probe funcționale hepatice pot reflecta o afecțiune hematologică malignă, cum ar fi limfomul. Creșterea ornitin carbamil transferazei (OCT), o enzimă din ciclul ureei,

prezentă numai în ficat și intestin, are loc în primul rând în boli hepatice, dar lipsa de asociere cu un anumit tip specific de afecțiune hepatică i-a limitat utilitatea diagnostică.

PROTEINELE SERICE Lezarea extensivă a parenchimului hepatic poate conduce la *scăderea* nivelurilor sanguine ale albuminelor, protrombinei, fibrinogenului și altor proteine sintetizate exclusiv de către hepatocite. În contrast cu măsurarea enzimelor serice, nivelurile proteinelor serice reflectă mai degrabă funcția de sinteză a ficatului decât doar lezarea celulei. Trei precauții importante trebuie avute în vedere la interpretarea nivelurilor proteinelor serice: (1) ele nu sunt nici indicatori precoce, nici sensibili, de boală hepatică (datorită mărimii rezervelor hepatice și timpului lor de înjumătățire, vezi mai jos), (2) ele au o mică valoare în diagnosticul diferențial al bolilor hepatice și (3) scăderi ale nivelurilor lor serice nu sunt specifice pentru afecțiunile hepatice.

Albumina și globulinele Albumina este, din punct de vedere cantitativ, cea mai importantă proteină serică sintetizată de către ficat; valoarea serică normală este cuprinsă între 35 și 55 g/l (vezi capitolul 293). Albumina are un timp de înjumătățire destul de lung (14 până la 20 de zile), turnover-ul zilnic fiind mai mic de 5%; de aceea nu este un bun indicator de lezare hepatică acută sau ușoară. Mai mult, există o rezervă substanțială de sinteză hepatică; de aceea, o sinteză adecvată poate continua până la apariția unor leziuni hepatocelulare extinse. Nivelurile serice sunt influențate de o varietate de factori non-hepatici, cei mai importanți fiind starea de nutriție, factorii hormonali și presiunea oncotică plasmatică. Căile de degradare la persoanele sănătoase nu sunt bine definite, dar afecțiuni non-hepatice pot duce la niveluri scăzute ale albuminei serice, în principal datorită pierderilor excesive, în ciuda unei funcții adecvate de sinteză (de exemplu, sindrom nefrotic sau enteropatii cu pierderi de proteine). Totuși, reducerea nivelurilor serice ale albuminei oferă o excelentă indicație asupra severității bolilor hepatice cronice. La pacienții cu ascită, pot contribui la hipoalbuminemie atât un volum de distribuție crescut, cât și o reducere absolută a sintezelor proteice.

Globulinele serice sunt un grup eterogen de proteine a căror producție într-o multitudine de țesuturi este influențată de un număr de factori. Globulinele serice (valori normale 20 până la 35 g/l) includ alfa și beta globulinele, ca și imunoglobulinele serice, acestea din urmă constituind cea mai mare parte a fracțiunii gamma. Globulinele serice sunt adesea crescute în mod difuz în asociație cu afecțiuni hepatice cronice și alte afecțiuni non-hepatice. În ciroză, pot exista grade diferite de hiperglobulinemie; aceasta poate reflecta o stimulare crescută a compartimentului reticuloendotelial periferic datorită șuntării ficatului de către antigeni și clearance-ului imperfect al celulelor Kupffer hepatice. Deși s-a sugerat că evaluarea electroforetică sau prin alte mijloace a creșterii diferitelor fracțiuni ale globulinelor poate avea importanță în diagnosticul diferențial, aceasta rămâne o promisiune adesea neonorată. Similar, raportul albumină/globuline nu are nici o semnificație fiziologică.

Factorii de coagulare Ficatul este sediul major al sintezei tuturor proteinelor implicate în coagulare (factorii I, II, V, VII, IX, X, XII și XIII). Cu excepția factorilor V, XII și XIII producția de proteine funcționale necesită prezența vitaminei K cu rol de cofactor. Pentru că majoritatea acestor factori sunt în mod normal prezenți în exces, alterarea coagulării apare de obicei doar în afectări hepatice severe. Anomalii ale acestor factori pot fi cel mai eficient determinate cu ajutorul *timpului de protrombină* (într-un singur stadiu) care măsoară rata conversiei protrombinei în trombină în prezența tromboplastinei și a calciului și necesită integritatea majorității factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (vezi capitolul 60). Factorul VII este factorul de limitare a ratei acestei căi, și astfel are cea mai mare influență asupra nivelurilor protrombinei. Timpul de protrombină este dependent de sinteza hepatică normală a factorilor coagulării și de absorbția intestinală suficientă a vitaminei K. Absorbția acestei vitamine liposolubile necesită un aport adecvat în dietă și o funcționare normală a mucoasei intestinale și a secreției biliare. Afectarea acută sau cronică severă a parenchimului hepatic poate duce la prelungirea timpului de protrombină datorită sintezei modificate a proteinelor care intervin în coagulare. Deoarece aceste proteine au un timp de înjumătățire mai mic decât al albuminei, timpul de protrombină poate fi un indicator mai precoce decât nivelul seric al albuminei în ceea ce privește afectarea hepatică severă. Atât în leziunile hepatocelulare acute, cât și cele cronice, o creștere a timpului de protrombină semnalează un prognostic nefast. Deoarece vitamina K este liposolubilă, prelungirea timpului de protrombină poate rezulta din malabsorbția vitaminei K, apărută fie în colestaza datorată afecțiunilor tractului biliar, fie în malabsorbții ale lipidelor (steatoree) de orice cauză (de exemplu, insuficiență pancreatică). Aportul scăzut în dietă, antibioterapia și folosirea anticoagulantelor de tip warfarină sunt cauze suplimentare care pot prelungi timpul de protrombină, contribuind la deficiențele de vitamină K activă. Aceste procese pot fi diferențiate de insuficiența sintezei hepatice prin demonstrarea normalizării timpului de protrombină (în 24 până la 48 de ore) după administrarea parenterală de vitamină K. *Timpul parțial de tromboplastină*, care reflectă activitatea fibrinogenului, protrombinei și factorilor V, VIII, IX, X, XI și XII poate fi de asemenea prelungit în afecțiuni hepatice severe. Factorii coagulării ar trebui să fie evaluați în cazul tuturor pacienților cu boli hepatice, înaintea oricăror proceduri chirurgicale, inclusiv biopsia hepatică (vezi capitolele 60 și 118). Ca și o curiozitate, s-a descoperit o formă anormală de protrombină produsă în carcinomul hepatocelular, care este incomplet carboxilată prin mecanismul dependent de vitamina K (des-γ protrombină).

AMONIACUL SANGUIN Amoniacul este crescut în sângele unor pacienți cu boală hepatică acută sau cronică. Deși influențate de un număr de factori (trecuți în revistă în capitolul 293), creșterile amoniacului sanguin reflectă alterarea căilor de sinteză a ureei prin care ficatul detoxifică grupările aminice. Un nivel semnificativ crescut al amoniacului sanguin reflectă de obicei o afectare hepatocelulară severă. Pacienții cirotici, în special cei cu șunturi porto-sistemice endogene sau create chirurgical, au adesea grade variate de hiperamonemie și encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, există doar o corelare grosieră între nivelurile sanguine ale amoniacului și gradul de encefalopatie hepatică. Unii pacienți se comportă normal la un nivel dublu, în timp ce alții vor fi obnubilați la aceeași concentrație. Nivelul amoniacului poate crește înainte de instalarea comei; în mod similar, acesta poate reveni la normal cu 48 până la 72 de ore înainte de îmbunătățirea statusului neurologic.

LIPIDELE, LIPOPROTEINELE SERICE ȘI ACIZII BILIARI Modificările lipidelor și lipoproteinelor serice sunt indicatori sensibili, dar nespecifici de boală hepatică. Afectarea acută a parenchimului hepatic este în mod obișnuit asociată cu creșterea trigliceridelor plasmatice, scăderea nivelurilor esterilor colesterolului și modificări ale lipoproteinelor. Absența benzilor alfa și prebeta, cu o creștere concomitentă a fracțiunii beta, este tipică pentru hepatita acută virală. Modificări mai puțin marcate, dar mai persistente, pot fi găsite la pacienții cu afectarea cronică a parenchimului, reflectând deficiențe în lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT), precum și triglicerid-lipaza hepatică. Colestaza intra- sau cea extrahepatică pot conduce la o creștere a colesterolului neesterificat și a fosfolipidelor serice.

Extragerea acizilor biliari din sângele portal este modificată în bolile hepatice din cauza leziunilor parenchimului și șunturilor porto-sistemice; poate exista de asemenea o reintrare a acizilor biliari în sânge, din hepatocitele lezate, sau dintr-un tract

biliar obstruat. Deşi există variate tehnici pentru măsurarea acizilor biliari serici, aceste determinări nu au încă o valoare dovedită pentru folosirea clinică de rutină.

TESTE IMUNOLOGICE ŞI ALTE TESTE

În afecţiunile hepatice se pot întâlni o serie de tulburări imunologice. Acestea sunt rezumate în tabelul 292-2. Anticorpii antimitocondriali (AAM) se întâlnesc la 85% pâna la 90% din pacienţii cu ciroză biliară primitivă. Aceşti anticorpi par a fi orientaţi împotriva componentelor complexului piruvat dehidrogenazei sau ale altor complexe enzimatice mitocondriale înrudite. Pentru acest test, serul este incubat cu hepatocite de iepure. Prezenţa anticorpilor antimitocondriali poate fi apoi evaluată după colorarea ulterioară cu un al doilea anticorp fluorescent. Totuşi, acest marker, nu în întregime specific, este găsit în mod ocazional la pacienţii cu hepatită autoimună şi hepatită indusă medicamentos. Valoarea sa principală constă în a ajuta în diferenţierea cirozei biliare primitive de obstrucţia biliară extrahepatică. În hepatitele autoimune, *testul celulelor lupice* (celule LE) poate fi pozitiv şi pot fi prezenţi *anticorpi antinucleari* (AAN) precum şi *anticorpi anti-muşchi neted* (AMN) (vezi capitolul 312). Pacienţii cu hepatită autoimună prezintă caracteristici clinice şi histologice similare cu cei cu ciroză biliară primitivă, dar testele serologice sunt asemănătoare cu cele ale hepatitei autoimune (AAM negativi şi AAN sau AMN pozitivi). Alfa-fetoproteina are valoare în diagnosticul carcinomului hepatocelular (vezi capitolul 93). Măsurările α_1-antitripsinei şi ceruloplasminei serice ar trebui efectuate la copiii cu ciroză sau hepatită, pentru că acestea pot reflecta deficienţa de α_1-antitripsină, respectiv boala Wilson (vezi capitolele 300 şi 345).

Studiile pentru estimarea rezervelor de fier sunt esenţiale pentru evaluarea acelor pacienţi suspectaţi de hemocromatoză pe consideraţii clinice, a acelora prezentând teste funcţionale hepatice anormale compatibile şi nespecifice (de exemplu o creştere neexplicabilă uşoară spre moderată a aminotransferazei) sau a acelora prezentând afectare hepatică evidentă, incipientă sau avansată, de cauză neprecizată. Probele de rutină includ sideremia, capacitatea totală de legare a fierului seric (TIBC) şi feritină. Hemocromatoza este asociată cu niveluri crescute atât ale fierului cât şi ale TIBC şi un raport crescut fier/TIBC, corespunzător unui grad înalt de saturare a capacităţii de legare a fierului. De vreme ce saturaţia fierului legat >90% este tipică, hemocromatoza trebuie suspectată la valori în jur de 50%, în special la femei. În timp ce niveluri ridicate ale saturării cu fier pot fi observate în multe afecţiuni cronice sistemice, nivelul global al sideremiei şi TIBC vor fi diminuate. Nivelurile serice ale feritinei, proteina de stocare intrahepatică a fierului ionic, sunt în mod tipic mult crescute în hemocromatoză. De aceea creşteri mai puţin pronunţate se pot observa în alte forme de afectare hepatică, incluzând hepatopatia alcoolică şi alte boli (de exemplu în limfoame). Pot apărea confuzii mai ales în deosebirea hemosiderozei secundare, cel mai adesea întâlnită la alcoolici, dar şi la pacienţi care primesc numeroase transfuzii (de exemplu siclemie), de hemocromatoza primară idiopatică în urma acestor determinări serice iniţiale. În final, diagnosticul necesită adesea biopsia hepatică percutană sau alte teste mai specifice. ***→Pentru alte detalii vezi capitolul 342.***

Tabelul 292-2

Teste imunologice utile în diagnosticul afecţiunilor hepatice

Test	Afecţiunea asociată	Comentarii
Anticorpi antimitocondriali (AAM)	Ciroza biliară primitivă (90%); hepatita cronică activă (ocazional)	Anticorpi împotriva componentei piruvat dehidrogenazei şi altor complexe 2-oxo-acid
Anticorpi antinucleari (AAN)	Hepatite autoimune (10%)	
Anticorpi anti muşchi neted (AMN)	Hepatite autoimune	
Anticorpi antineutrofil citoplasmatic (AANC)	Colangita sclerozantă primară	Pattern perinuclear; antigen necunoscut dar diferit de mieloperoxidază
Anticorpi antimicrozomali hepatici/renali (anti MHR)	Hepatite autoimune tip II	

ALTE PROCEDURI DIAGNOSTICE Biopsia hepatică percutană cu ac Este o metodă sigură, simplă şi valoroasă pentru evaluarea diagnostică a afecţiunilor hepatice. *Afecţiunile parenchimatoase difuze*, cum ar fi ciroza, hepatita şi reacţiile la medicamente, pot fi diagnosticate cu o remarcabilă acurateţe. În *afecţiunile focale diseminate* (cum ar fi granuloamele sau infiltratele tumorale), secţiuni seriate pot demonstra leziuni caracteristice.

Biopsia este efectuată în general „orb“, sub anestezie locală, printr-o abordare transpleurală sau subcostală. Dacă executantul este abil şi pacienţii sunt selectaţi cu atenţie, morbiditatea ar trebui să fie foarte scăzută şi limitată la dureri ocazionale post-biopsie sau reacţii vasovagale.

Unele dintre cele mai frecvente indicaţii pentru biopsia cu ac sunt (1) hepatomegalia sau hepatosplenomegalia neexplicată, (2) colestaza de cauză nesigură, (3) probe funcţionale hepatice persistent anormale, (4) suspectarea unor afecţiuni sistemice sau infiltrative cum ar fi sarcoidoza, tuberculoza miliară sau febra de origine necunoscută şi (5) suspectarea unei tumori hepatice primitive sau metastatice. Biopsia hepatică percutană poate fi efectuată fie în scopuri diagnostice, fie pentru a evalua extinderea şi severitatea unui proces patologic cunoscut. Cu toate acestea, necesitatea biopsiei a fost eliminată în multe circumstanţe de apariţia altor metode noi şi îmbunătăţite pentru diagnosticarea neinvazivă. Astfel, biopsia ar trebui efectuată numai când informaţia de la aceste alte tehnici nu este adecvată.

Biopsia cu ac nu ar trebui efectuată dacă (1) pacientul nu poate coopera, (2) indiciile clinice sau de laborator semnalează modificarea hemostazei (timpul de protrombină prelungit cu 3 secunde sau mai mult faţă de martor, trombocitopenie sub 80 x 10^9 trombocite per litru, timpul de tromboplastină parţial sau timpul de sângerare prelungit), (3) prezenţa infecţiei spaţiului pleural drept sau colangită septică, (4) prezenţa ascitei în tensiune, cu risc de scurgere continuă a lichidului ascitic, (5) dacă nu este disponibil sânge compatibil pentru transfuzie în caz de hemoragie, (6) suspicionarea unei obstrucţii biliare importante, cu risc crescut de peritonită cu lichid biliar, (7) există un posibil chist echinococic sau (8) este suspectă o leziune vasculară. La pacienţii la care nu se poate efectua o biopsie percutană în condiţii de siguranţă, din cauza unei hemostaze deficitare sau a ascitei, biopsia poate fi uneori efectuată printr-o abordare transjugulară, în care ţesutul este obţinut prin intermediul venei hepatice şi orice sângerare are loc direct în spaţiul vascular. O dată cu creşterea folosirii tomografiei computerizate şi a ecografiei, este posibil să se efectueze biopsii de aspiraţie „direcţionate“ asupra unor leziuni focale izolate, cu ace foarte subţiri. Materialul aspirat poate fi folosit pentru citologie (tumori) şi culturi (abcese), dar este adesea inadecvat pentru evaluarea arhitecturii hepatice.

BIBLIOGRAFIE

SCHIFF L, SCHIFF ER: *Diseases of the Liver*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993

ZAKIM D, BOYER TD: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1996

293 TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI HEPATIC

Daniel K. Podolsky, Kurt J. Isselbacher

Ficatul joacă un rol central în menținerea homeostaziei. De aceea, nu este surprinzător faptul că dezvoltarea unor afecțiuni hepatice importante din punct de vedere clinic este acompaniată de diverse tulburări metabolice. Deși anumite funcții sunt mai sensibile decât altele, ficatul are rezerve considerabile, astfel încât leziuni celulare minime sau chiar moderate pot să nu fie reflectate de schimbări metabolice măsurabile. Totuși pot fi observate diferite defecte depinzând de natura și extinderea leziunii inițiale.

Funcțiile biochimice în care ficatul joacă un rol major includ (1) metabolismul intermediar al aminoacizilor și carbohidraților, (2) sinteza și degradarea proteinelor și glicoproteinelor, (3) metabolismul și degradarea hormonilor și medicamentelor și (4) reglarea metabolismului lipidelor și colesterolului. Tulburările acestor funcții sunt discutate în conexiune cu apariția lor în diferitele forme ale afecțiunilor parenchimului hepatic. Modificările metabolismului bilirubinei, sărurilor biliare și porfirinei sunt discutate în altă parte (capitolele 45, 285 și 343).

Tulburările metabolice sunt mai evidente la pacienții cu afecțiuni hepatice avansate și manifestările sunt similare, indiferent de etiologia leziunii inițiale. Într-o măsură diferită, modificări similare se pot observa la pacienți cu hepatită cronică severă, ciroză micronodulară și ciroză postnecrotică. Deoarece multe funcții ale ficatului pot fi afectate în grade diferite la anumiți pacienți, nici un test luat separat nu poate măsura în mod efectiv starea de funcționare globală a ficatului. Interpretarea corectă a testelor funcțiilor hepatice este discutată în capitolul 292.

METABOLISMUL GLUCIDIC Funcționarea ficatului menține niveluri normale ale zahărului sanguin printr-o combinație de glicogeneză, glicogenoliză, glicoliză și gluconeogeneză. Aceste căi sunt reglate de un număr de hormoni incluzând insulina, glucagonul, hormonul de creștere și anumite catecolamine. Deși s-a presupus că sensibilitatea deosebită a hepatocitelor la insulină este responsabilă pentru preluarea de către ficat a unei încărcări orale de glucoză, există, de asemenea, date care au contestat importanța preluării glucozei de către hepatocit mediate de insulină. În cazul lipsei de aport alimentar (post) ficatul contribuie la homeostazia glucozei prin glicogenoliză și gluconeogeneză ca răspuns la hipoinsulinemie și hiperglucagonemie. Menținerea nivelurilor normale ale glucozei sanguine prin gluconeogeneză este în cele din urmă în relație cu catabolismul proteinelor musculare care asigură aminoacizii precursori necesari, în special alanina. În mod complementar, în stadiul postprandial ficatul direcționează alanina și aminoacizii cu lanț ramificat către țesuturile periferice, unde ei sunt apoi încorporați în proteinele musculare. Aceste căi reciproce formează o cale de transformare bidirecțională (suveică) glucoză-alanină, care este modulată de schimbările ambientale și de hormonii menționați mai sus. În timp ce s-a presupus că sinteza glicogenului și a acizilor grași în stadiul postprandial pornește de la conversia directă a glucozei, există date care sugerează că, de fapt, aceste căi sunt *indirecte*, cu produse derivate din metaboliții glucozei, conținând trei atomi de carbon, sau din alți compuși gluconeogenetici, cum ar fi lactatul, fructoza și alanina.

Anomaliile homeostaziei glucozei sunt frecvente în ciroză (tabelul 293-1). Cel mai frecvent se observă hiperglicemia și intoleranța la glucoză. Intoleranța la glucoză este asociată cu niveluri normale sau crescute ale insulinei plasmatice (cu excepția pacienților cu hemocromatoză), sugerând că rezistența la insulină poate fi responsabilă pentru aceasta, mai degrabă decât insuficiența insulinei. Unul din factorii care pot juca un rol în rezistența evidentă la insulină este o scădere absolută a capacității ficatului de a metaboliza o încărcare cu glucoză din cauza unei reduceri a masei hepatocelulare funcționale. Există de asemenea dovezi că răspunsul la insulină este diminuat datorită unui defect atât de receptor, cât și postreceptor la nivelul hepatocitelor pacienților cu ciroză. În plus, atât hiperinsulinemia, cât și hiperglucagonemia, pot fi prezente datorită unui clearance hepatic scăzut al acestui hormon, rezultat al unui șunt portosistemic. Totuși, la pacienții cu hemocromatoză, nivelurile insulinei pot fi într-adevăr scăzute datorită depunerilor pancreatice de fier și, uneori, unui diabet zaharat concomitent. Pacienții cu ciroză pot avea și niveluri crescute ale lactatului seric reflectând capacitatea scăzută a ficatului de a utiliza lactatul pentru gluconeogeneză.

Hipoglicemia, deși mai frecventă în hepatita acută fulminantă, poate fi de asemenea întâlnită în stadiul final al cirozei. Deoarece capacitatea ficatului de stocare a glicogenului este limitată (aproximativ 70 grame) și consumul de glucoză continuă cu o rată constantă (aproximativ 150 grame pe zi), stocurile hepatice de glicogen sunt epuizate după o zi de lipsă a aportului alimentar (post). Hipoglicemia din ultimul stadiu al cirozei se poate datora stocurilor scăzute de glicogen hepatic, răspunsului diminuat la glucagon sau capacității scăzute de sinteză a glicogenului, prin distrugerea extensivă a parenchimului.

METABOLISMUL AMINOACIZILOR ȘI AMONIACULUI Ficatul este principalul sediu al interconversiei aminoacizilor printr-o varietate de procese anabolice și catabolice. Aminoacizii folosiți pentru sinteza proteică hepatică provin din proteinele alimentare, turnover-ul metabolic al proteinelor endogene (în principal de origine musculară) și sinteza directă din ficat. Majoritatea aminoacizilor care ajung la ficat prin vena portă sunt catabolizați la uree (cu excepția aminoacizilor ramificați leucină, izoleucină și valină). O parte din acești aminoacizi sunt eliberați în circulația generală ca aminoacizi liberi, și pot juca un rol important în ciclul glucoză-alanină menționat mai sus. În plus, aminoacizii sunt utilizați pentru sinteza proteinelor intracelulare hepatice, proteinelor plasmatice și a compușilor speciali, cum ar fi glutationul, glutamina, taurina, carnozina și creatina. Tulburarea metabolismului normal al aminoacizilor se poate reflecta în modificarea concentrațiilor plasmatice ale acestora. În general, nivelurile aminoacizilor aromatici metabolizați în mod normal de către ficat (ca și metionina) sunt crescute, în timp ce nivelurile aminoacizilor cu lanț ramificat, mult utilizați de mușchii scheletici, au tendința de a fi normale sau scăzute. S-a sugerat că o alterare a raportului acestor două tipuri de aminoacizi joacă un rol în dezvoltarea encefalopatiei hepatice (vezi mai jos), dar nu există un acord în privința acestui concept.

Catabolismul sau degradarea hepatică a aminoacizilor implică două reacții majore: transaminarea și dezaminarea oxidativă.

Tabelul 293-1

Tulburările metabolismului glucozei în ciroză
Factori care conduc la hiperglicemie
Scăderea gradului de preluare hepatică a glucozei
Scăderea sintezei hepatice de glicogen
Rezistență hepatică la insulină
Trecerea glucozei prin șunturi portosistemice
Rezistență periferică la insulină
Anomalii hormonale (în ser)
↑ Glucagon
↓ Cortizol
↑ Insulină (↓ în hemocromatoză)
Factori care conduc la hipoglicemie
Gluconeogeneză scăzută
Stocuri scăzute de glicogen hepatic
Rezistență hepatică la glucagon
Aport oral scăzut
Hiperinsulinemie secundară șunturilor portosistemice

În transaminare, un grup amino al unui aminoacid este transferat unui cetoacid. Acest proces este catalizat de aminotransferaze care se găsesc în cantități foarte mari în ficat, dar sunt de asemenea prezente în alte țesuturi, cum ar fi rinichi, mușchi, inimă, plămâni și creier. Transaminaza glutamic-oxalacetică (aspartat aminotransferaza, AST) a fost cel mai intens studiată. Niveluri crescute se pot găsi în ser, secundar variatelor tipuri de lezare hepatică (de exemplu hepatită acută virală și indusă medicamentos). Ca rezultat al transaminării, aminoacizii pot intra în ciclul acidului citric și apoi pot funcționa în metabolismul intermediar al glucidelor și lipidelor. Majoritatea aminoacizilor neesențiali sunt de asemenea sintetizați în ficat prin transaminare. Dezaminarea oxidativă, care duce la conversia aminoacizilor la cetoacizi (și amoniac), este catalizată de L-aminoacid oxidază, cu două excepții: oxidarea glicinei este catalizată de glicin-oxidază, iar oxidarea acidului glutamic este catalizată de glutamic dehidrogenază. În cazul lezărilor hepatice severe (de exemplu necroză hepatică masivă), utilizarea aminoacizilor este afectată, nivelul aminocizilor liberi din sânge crește și se poate produce o aminoacidurie de tip „supraîncărcare“ (dacă funcția renală nu este, de asemenea, afectată).

Producția de uree este în strânsă legătură cu căile metabolice descrise mai sus, oferind un mijloc de eliminare a amoniacului, produsul toxic al metabolismului azotului. Tulburarea acestui proces are o importanță clinică deosebită la pacienții cu boli hepatice severe, acute și cronice. Fixarea sub formă de uree a amoniacului derivat din aminoacizi este realizată prin intermediul ciclului Krebs-Henseleit. Treapta finală a acestui ciclu, formarea ureei prin intermediul arginazei, este ireversibilă. În bolile hepatice avansate, sinteza ureei este adesea scăzută, ducând la o acumulare de amoniac, de obicei cu o reducere semnificativă a nivelului ureei sanguine, un semn nefavorabil de prognostic, prevestitor de insuficiență hepatică. Acest semn poate fi ascuns de o afectare renală suprapusă, care se dezvoltă adesea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Ureea este excretată în principal de către rinichi, dar aproximativ 25% difuzează în intestin, unde este convertită în amoniac, prin intermediul ureazei bacteriene. Producția intestinală de amoniac rezultă și din dezaminarea bacteriană a aminoacizilor neabsorbiți și a proteinelor derivate din alimente, celule exfoliate sau sânge din tractul gastrointestinal.

Amoniacul intestinal este absorbit și transportat la ficat prin intermediul venei porte unde este transformat din nou în uree. Rinichiul produce de asemenea cantități variate de amoniac, mai ales prin dezaminarea glutaminei. Contribuțiile intestinului și rinichiului la sinteza amoniacului au implicații importante în abordarea stărilor de hiperamonemie, frecvent întâlnite la pacienți cu boală hepatică avansată, de obicei asociată cu existența șunturilor portosistemice.

În timp ce mediatorii chimici specifici ai encefalopatiei hepatice rămân necunoscuți, și pot include compuși benzodiazepinici endogeni, nivelurile ridicate ale amoniacului sanguin se corelează în general cu dezvoltarea encefalopatiei, deși aproximativ 10% din acești pacienți au niveluri normale ale amoniacului sanguin (vezi capitolul 299). În plus, măsurile terapeutice care reduc nivelul amoniacului seric conduc de obicei la îmbunătățirea stării clinice. Diferitele mecanisme cunoscute ce conduc la creșterea nivelurilor amoniacului sanguin la pacienții cu ciroză sunt ilustrate în figura 293-1 și includ următoarele:

1. Dacă în intestin există în exces substanțe azotate (din sângerări sau proteine alimentare), se vor forma cantități excesive de amoniac prin dezaminarea bacteriană a aminoacizilor. Dacă motilitatea intestinală este diminuată, cum se întâmplă în constipație, producția bacteriană de amoniac va crește prin prelungirea timpului de degradare a proteinelor și aminoacizilor din lumen.
2. Dacă funcția renală este în declin (ca în sindromul hepatorenal), nivelul ureei sanguine crește, ducând la difuziunea crescută de uree în lumenul intestinal, unde ureaza bacteriană o transformă în amoniac.
3. Dacă funcția hepatică este în mod semnificativ deprimată, se poate produce scăderea sintezei de uree cu scăderea consecutivă a eliminării amoniacului.
4. Dacă decompensarea hepatică este acompaniată de alcaloză (adesea datorată hiperventilației de origine centrală) și de hipopotasemie, poate exista o scădere a disponibilității renale a ionilor de hidrogen; ca rezultat, amoniacului produs din glutamină prin acțiunea glutaminazei renale i se permite a intra în vena renală (mai degrabă decât a fi excretat ca ion de amoniu), conducând la creșterea nivelului amoniacului în sângele periferic. În plus, hipopotasemia însăși conduce la creșterea producției renale de amoniac.
5. Dacă este prezentă hipertensiunea portală și există anastomoze între vena portă și venele sistemice, aceste șunturi porto-sistemice vor permite amoniacului intestinal să evite detoxificarea hepatică, conducând la niveluri crescute ale amoniacului sanguin. Ca urmare, datorită șunturilor porto-sistemice, se pot dezvolta niveluri crescute ale amoniacului în condițiile existenței unei disfuncții hepatocelulare relativ modeste.

Nu este clar care sunt efectele acestor factori asupra altor compuși care pot juca un rol în dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

pH-ul sanguin este un important factor suplimentar pentru determinarea momentului în care un anumit nivel al amoniacului sanguin va fi nociv pentru sistemul nervos central. Cu cât pH-ul este mai alcalin, cu atât un anumit nivel al amoniacului este mai probabil a fi toxic. La 37°C, pK-ul amoniacului este 8,9; aceasta este suficient de aproape de pH-ul sângelui pentru ca modificări minore ale pH-ului să afecteze raportul amoniu/amoniac. Deoarece amoniacul neionizat traversează membranele cu mai mare ușurință decât ionii de amoniu, alcaloza favorizează intrarea amoniacului în creier (cu schimbări ulterioare ale metabolismului celular), prin deplasarea către dreapta a echilibrului următoarei reacții:

$$NH_4^+ + OH^- \leftrightarrow NH_3 + HOH$$

Ca rezultat, alcaloza va crește nu numai nivelurile amoniacului din sângele periferic prin mecanisme renale, ci și nivelurile tisulare prin influențarea difuziunii amoniacului prin membrane. În mod similar, modificări ale pH-ului conti-

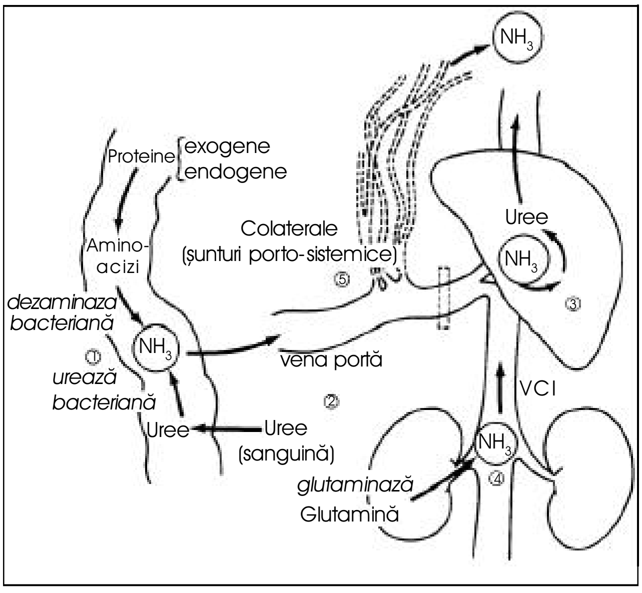


FIGURA 293-1 Factorii majori (treptele 1-4) care influențează nivelul amoniacului sanguin. În ciroza cu hipertensiune portală, colateralele venoase permit amoniacului să evite ficatul (treapta 5), permițând intrarea amoniacului în circulația sistemică (șuntare porto-sistemică).

nutului lumenului intestinal vor afecta și echilibrul dintre ionul amoniu și amoniac; un lumen intestinal mai alcalin va înclina balanța în favoarea amoniacului, permițând o absorbție crescută. În teorie, laxativele care produc o acidifiere relativă a conținutului luminal (de exemplu lactuloza) pot fi mai eficiente decât alte laxative ca agenți în tratamentul encefalopatiei hepatice. Totuși, acest efect teoretic asupra echilibrului dintre ionul amoniu și amoniac nu a fost niciodată demonstrat convingător în ceea ce privește laxativele cunoscute.

SINTEZA ȘI DEGRADAREA PROTEINELOR Ficatul este un sediu important al sintezei și degradării proteinelor. Deși masa musculară corporală produce cea mai mare cantitate de proteine, ficatul are cea mai mare rată de sinteză raportată la gram de țesut. Ficatul sintetizeză nu numai proteinele de care are nevoie, dar și numeroase proteine de export. Dintre acestea din urmă, albumina este cea mai importantă; *este produsă cu o rată de aproximativ 12 g/zi,* reprezentând 25% din sinteza proteică totală de la nivel hepatic, și jumătate din toate proteinele de export. Durata normală medie de înjumătățire a albuminei serice este de 17 până la 20 de zile. Proporția hepatocitelor care desfășoară o funcție activă de sinteză a albuminei variază între 10% și 60% în funcție de necesitățile organismului. Aproximativ 60% din albumină se poate regăsi în spațiile extravasculare, dar albumina plasmatică rămâne cea mai abundentă proteină circulantă.

Albumina contribuie în mod semnificativ la presiunea oncotică a plasmei. În plus, este principala proteină cu capacități de legare și transport pentru numeroase substanțe, incluzând unii hormoni, acizi grași, metale, triptofan, bilirubină și alți anioni organici, de origine endogenă și exogenă. În ciuda multiplelor funcții ale albuminei, rarii indivizi cu analbuminemie congenitală nu par a avea nici o tulburare fiziologică majoră în afara acumulării excesive de lichid extravascular. Deoarece mulți dintre liganzii mai puțin hidrofobi pot fi transportați în forma nelegată, aceasta sugerează că și alte proteine serice pot avea capacități de legare și transport.

S-au făcut multe progrese în cunoașterea mecanismelor implicate în sinteza proteinelor secretorii, în special a albuminei. Poliribozomii legați de reticulul endoplasmic rugos (RER) al hepatocitului sunt sediul principal al translației acidului ribonucleic mesager (ARNm) care codează proteinele de export; în contrast, proteinele destinate uzitării intracelulare, cum ar fi feritina, sunt sintetizate mai ales în poliribozomii liberi, mai degrabă decât în cei legați din citoplasmă. Albumina, asemenea proteinelor secretorii produse de alte organe, pare a fi sintetizată inițial sub forma unui precursor mai mare, preproalbumina. Această moleculă precursoare conține 24 de resturi aminoacidice adiționale la capătul N-terminal denumite *peptidă semnal*, care suferă două clivări secvențiale (sau „procesare“). Porțiunea „pre“ din preproalbumină este clivată în RER chiar înainte ca sinteza proteică să fie completă; segmentul „pro“ este îndepărtat în lumenul RER. Molecula este apoi transportată la aparatul Golgi înaintea secreției. O dată ce sinteza și procesarea sunt terminate, albumina este transportată de la veziculele Golgi la suprafața hepatocitului prin mecanisme care nu sunt clare, dar aproape sigur implică microfilamentele aparatului microtubular al celulei. Deși limfa hepatică a spațiului Disse furnizează o potențială cale de transport pentru albumina nou eliberată, majoritatea proteinelor secretate, cum ar fi albumina, intră în plasmă.

Sinteza albuminei este influențată de un număr de factori de reglare. Aceștia includ rata transcripției ARNm specific și disponibilitatea substratului ARNt (ARN de transfer). La nivelul translației, intergritatea poliribozomilor și capacitățile lor de sinteză sunt modificate de factori care afectează inițierea, elongația și eliberarea peptidelor și proteinelor, precum și de disponibilitatea ATP, GTP și ionilor de magneziu. Rata sintezei albuminei este de asemenea influențată de disponibilitatea aminoacizilor precursori, în special triptofan, cel mai rar dintre aminoacizii esențiali. Într-adevăr, la pacienții cu tumori carcinoide mari, sinteza albuminei poate scădea brusc atunci când triptofanul este consumat de celulele carcinoidului pentru producția 5-hidroxitriptofanului (serotonina) (vezi capitolul 95). Rata sintezei albuminei este de asemenea afectată de presiunea coloid oncotică, creșterea producției având loc ca răspuns la scăderea presiunii oncotice. În final, influențele unor hormoni ca insulina și glucagonul asupra metabolismului proteic hepatic sunt în strânsă corelație cu factorii nutriționali discutați mai sus.

Ficatul produce și o largă varietate de alte proteine secretorii, majoritatea dintre acestea având o cale de sinteză și procedură de procesare similare albuminei. Prezența peptidei semnal, cum ar fi segmentul „prepro“ al albuminei, care este ulterior înlăturat în timpul maturației proteinei, pare a fi un mecanism general pentru orientarea proteinelor în membranele reticulului endoplasmic și direcționarea lor mai ales pentru export, decât pentru utilizare intracelulară sau degradare. Majoritatea proteinelor suferă chiar și alte modificări ulterioare prin *glicozilare* secvențială în RER și aparatul Golgi. Miezul glucidic al acestor glicoproteine pare a fi important în determinarea locului lor de acțiune și ratei lor de captare în țesuturi, după secreție. Unele dintre glicoproteinele secretorii importante din punct de vedere clinic includ ceruloplasmina, alfa1-antitripsina și majoritatea celorlalte globuline alfa și beta. În timp ce sediul catabolismului albuminei nu este cunoscut cu siguranță, îndepărtarea reziduurilor de acid sialic terminal după secreție și, ca o consecință, expunerea reziduurilor penultime de galactoză sau N-acetilglucozamină pare a determina extracția din plasmă a proteinelor „îmbătrânite“, extracție mediată de receptori, de către hepatocite și celulele Kupffer, urmată de degradarea lor ulterioară. Reducerea numărului de receptori hepatici pentru asialoglicoproteine pare să determine creșterea concentrațiilor serice ale acestor glicoproteine la pacienții cu boli hepatice severe și cronice.

Din punct de vedere clinic, una dintre cele mai importante tulburări ale metabolismului proteic este dezvoltarea *hipoalbuminemiei*, datorată în principal reducerii activității de sinteză. Sinteza scăzută poate fi determinată de o scădere atât a numărului cât și a funcției hepatocitelor. O scădere a aportului alimentar de aminoacizi poate să contribuie de asemenea la o sinteză deficitară. Într-o oarecare măsură, organismul încearcă să compenseze scăderea sintezei de albumină prin scăderea ratei de degradare. Încercările de creștere a nivelului albuminei serice prin perfuzii intravenoase sunt adesea ineficiente, deoarece acest mecanism compensator poate fi afectat și reducerea degradării albuminei poate să nu aibă loc. Degradarea redusă a albuminei nu este un fenomen general în afecțiunile hepatice cronice, deoarece alte proteine, cum ar fi fibrinogenul, sunt degradate mai rapid decât în mod normal. La pacientul cu ascită, gradul de hipoalbuminemie este înrăutățit de pierderea unor cantități mari de albumină în lichidul ascitic. În cazul existenței unei presiuni venoase hepatice crescute (cum ar fi blocarea fluxului postsinusoidal sau al venei hepatice) poate exista o creștere a producției limfatice hepatice însoțită de extravazare în cavitatea peritoneală. Spre deosebire de limfa intestinală, conținutul proteic al limfei hepatice pare să fie relativ neinfluențat de presiunea oncotică a lichidului de ascită, foarte probabil reflectând lipsa de joncțiuni strânse între celulele endoteliale sinusoidale.

Alte proteine produse de ficat includ mulți dintre factorii sanguini ai coagulării: fibrinogenul (factorul I), protrombina (factorul II) și factorii V, VII, IX, X, XII și XIII, precum și factorii inhibitori ai coagulării și fibrinolizei. Factorii II, VII, IX și X sunt influențați de vitamina K și dependenți de absorbția normală a lipidelor în intestin. Vitamina K activează un sistem enzimatic în reticulul endoplasmic hepatic, ce catalizează gamma carboxilarea anumitor reziduuri glutamil

ale precursorilor factorilor coagulării. Gamma carboxilarea crește capacitatea protrombinei de a lega calciul și fosfolipidele și permite conversia sa rapidă la trombină în prezența factorilor V și X (capitolul 118).

Ficatul este implicat în procesul de hemostază în virtutea funcțiilor sale anabolice și catabolice. După cum era de așteptat, afecțiunile hepatice severe conduc la reducerea sintezei de protrombină, un factor de coagulare dependent de vitamina K. Prezența malnutriției, a folosirii antibioticelor cu spectru larg sau tulburării absorbției lipidelor datorită reducerii concentrației intestinale de săruri biliare (de exemplu în colestază) pot accentua hipoprotrombinemia, prin scăderea cantității de vitamină K absorbită din intestin. În aceste situații, nivelurile protrombinei pot fi corectate cel puțin parțial prin administrarea parenterală de vitamină K. Totuși, când coagulopatia este rezultatul alterării funcției hepatocelulare și nu a colestazei sau factorilor intestinali, este improbabil ca vitamina K exogenă să corecteze sau să îmbunătățească sinteza de protrombină. Proteinele coagulării dependente de vitamina K au un timp de înjumătățire semnificativ mai scurt decât al albuminei; de aceea, instalarea hipoalbuminemiei este de obicei precedată de hipoprotrombinemie, în special la pacienții cu afectare hepatocelulară acută. În ciroză, coagulopatia poate fi în continuare agravată de către trombocitopenia rezultată din hipersplenism.

Deoarece ficatul este și sediul de producere al factorilor coagulării independenți de vitamina K, o lezare hepatică severă poate conduce la concentrații plasmatice scăzute ale factorului V. Este neobișnuit ca fibrinogenul să fie redus semnificativ, cu excepția cazului în care există un sindrom asociat de coagulare intravasculară diseminată (CID). Din motive neclare, ficatul lezat poate produce de fapt cantități crescute de fibrinogen, precum și de alte proteine, colectiv denumite *reactanți de fază acută* (proteina C reactivă, haptoglobina, ceruloplasmina și transferina). Ultimele sunt produse atât ca răspuns la lezarea hepatică cât și în asociație cu afecțiuni sistemice cum ar fi cancerul, artrita reumatoidă, infecțiile bacteriene, arsurile și infarctul de miocard. Citokinele, incluzând interleukinele 1 și 6, par să fie stimuli majori pentru sinteza hepatică a reactanților de fază acută. Cu toate acestea, în timp ce ficatul bolnav poate produce cantități normale sau crescute de fibrinogen, moleculele în sine pot fi anormale calitativ (respectiv structural și funcțional) reflectând tulburări mai subtile ale sintezei proteice. Aceste molecule de fibrinogen, anormale din punct de vedere funcțional, pot contribui la hemostaza frecvent alterată la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice.

MECANISMELE DE DETOXIFIERE Medicamentele hidrosolubile și substanțele endogene sunt de obicei excretate nemodificate în urină sau bilă. Totuși, compușii liposolubili tind să se acumuleze în organism și să afecteze procesele celulare dacă nu sunt transformați în compuși mai puțin activi sau în metaboliți mai hidrosolubili care să fie cu mai multă ușurință excretați. Fluxul sanguin hepatic, capacitatea de legare a proteinelor și capacitatea intrinsecă a ficatului de a elimina un medicament, sunt toate determinante primare ale clearance-ului hepatic al medicamentului respectiv. Ficatul are un rol important în metabolizarea multor medicamente și a multor hormoni endogeni, grație sistemelor enzimatice implicate în transformările biochimice, ca și „efectului de primă trecere" prin ficat a fluxului sanguin provenit, virtual, de la întregul tract gastrointestinal, prin intermediul circulației portale. Importanța relativă a acestor factori diferă în funcție de capacitatea ficatului de a extrage un anumit medicament. Există două tipuri majore de reacții. Primul, *reacțiile fazei I*, conduc la modificarea chimică a grupelor reactive prin oxidare, reducere, hidroxilare, sulfoxidare, dezaminare, dezalchilare sau metilare. Astfel de modificări implică de obicei unul dintre sistemele enzimatice incluzând oxidazele cu funcție mixtă, citocromii b_5 și P-450 (microzomal) și glutation S-aciltransferazele (citoplasmice). Aceste reacții biochimice conduc adesea la *inactivarea* unor medicamente cum ar fi barbituricele și benzodiazepinele. Cu toate acestea, pot avea loc și *activări*. Spre exemplu, cortizonul este activat la cortizol, și prednisonul la prednisolon (ambele produse fiind mai potente decât compușii de origine); imipramina, un agent depresiv, este transformată în desmetilimipramină, un antidepresiv. În același fel, reacțiile fazei I pot transforma chiar și un compus netoxic într-unul toxic, cum se întâmplă în metabolizarea izoniazidei și acetaminofenului. În mod similar, unii agenți carcinogeni pot fi activați prin formarea în ficat de intermediari epoxid înalt reactivi, pe când alți carcinogeni pot fi detoxifiați.

Enzimele responsabile pentru reacțiile fazei I, în special cele care implică funcționarea sistemului citocromului P 450 pot fi induse de către medicamente precum etanolul, barbituricele, haloperidolul și glutetimida. Invers, enzimele microzomale hepatice pot fi inhibate de agenți cum sunt cloramfenicolul, cimetidina, disulfiramul, dextropropoxifenul, allopurinolul și, paradoxal, etanolul. Administrarea concomitentă a două substanțe metabolizate de aceeași enzimă microzomală poate determina modificarea, potențarea sau diminuarea eficacității farmacologice a ambelor substanțe sau a oricăreia dintre ele. Activitatea reacțiilor fazei I se poate schimba și prin înaintarea în vârstă.

Reacțiile fazei II implică conversia substanțelor la glucuronid-, sulfat-, acetil-, taurin- sau glicin-derivați, astfel convertindu-se substanțele lipofile în derivați hidrosolubili și permițându-se excreția lor în bilă sau urină. Una dintre cele mai frecvente reacții ale fazei II este formarea derivaților glucuronidici prin conjugare, catalizată de UDP (uridin-difosfat)-glucuroniltransferazele microzomale. În general, substanțele conjugate sunt mai solubile decât compușii de origine și sunt inactive din punct de vedere farmacologic.

Pentru abordarea clinică a pacienților cu boală hepatică cronică este importantă conștientizarea faptului că pot exista grade variate de afectare în ceea ce privește prelevarea hepatică, detoxifierea și excreția anumitor substanțe. Șuntarea portosistemică a sângelui poate scădea efectul de primă trecere" în ceea ce privește medicamentele absorbite din intestin. În ciroză, hemodinamica intrahepatică alterată datorită unei arhitecturi hepatice modificate poate reduce de asemenea ratele clearence-ului hepatic. Hipoalbuminemia permite medicamentelor legate de obicei de albumină să fie prezente în concentrații crescute, sub formă nelegată în circulație și în spațiile extracelulare; aceasta poate produce o creștere a activității acestor droguri. De foarte mare importanță este faptul că o scădere a funcției enzimelor microzomale responsabile pentru reacțiile fazelor I și II va duce la micșorarea ratelor de inactivare și eliminare a medicamentelor. La pacienții cu boală hepatică poate exista un clearance scăzut pentru medicamente de tipul: anticonvulsivante (de exemplu fenitoin, fenobarbital), agenți antiinflamatori (de exemplu acetaminofen, fenilbutazonă, glucocorticoizi), tranchilizante minore, substanțe cardioactive (de exemplu lidocaină, chinidină, propranolol) și antibiotice (de exemplu nafcilină, cloramfenicol, tetraciclină, clindamicină, trimetoprim, rifampicină, pirazinamidă). Aceasta va conduce la reducerea dozelor necesare și la o îngustare a intervalului dintre nivelurile terapeutice și toxice. În final, pacientul cu afecțiune hepatică cronică poate prezenta alterări ale efectelor farmacologice ale medicamentelor pe lângă sau independent de modificări ale farmacocineticii acestora, cum ar fi o creștere a sensibilității sistemului nervos central la opiacee și alte sedative.

Dificultățile apărute pentru o administrare sigură a agenților farmacologici pacienților cu boală hepatică cronică sau acută sunt subliniate de frecvența cu care se citează comele hepatice precipitate de administrarea de benzodiazepine. Poate fi foarte dificil să se determine din punct de vedere clinic dacă agitația, confuzia și comportamentul irațional sunt datorate encefalopatiei

hepatice precoce sau folosirii concomitente a benzodiazepinelor, opiaceelor, barbituricelor și altor substanțe depresante. Trebuie avut în vedere că la pacienții cu afecțiuni hepatice există o mare variație a clearance-ului medicamentelor; deși datele asupra clearance-urilor medii pot oferi estimări rezonabile pentru dozajele inițiale, ajustările ulterioare trebuie individualizate pentru a obține concentrațiile plasmatice dorite.

Mecanismul prin care anumiți agenți exercită un efect hepatotoxic, poate implica aceleași căi metabolice responsabile pentru detoxificarea normală a medicamentelor. În mod particular, este ilustrativ mecanismul toxicității acetaminofenului. Acetaminofenul este metabolizat și detoxifiat de către sistemul hepatic de oxigenaze cu funcție mixtă, dar unul dintre produsele intermediare este un radical liber potent (postulat ca metabolitul N-acetilimidochinonă) care poate inactiva multe enzime și proteine, prin legarea ireversibilă de grupările lor sulfhidril. În mod normal, această interacțiune poate fi evitată de către glutationul redus. În prezența unor cantități excesive de radicali liberi de acetaminofen (de exemplu datorită supradozajului sau existenței unei afecțiuni hepatice), nivelurile de glutation din hepatocite sunt cu ușurință consumate și excesul de radicali liberi poate conduce la inactivarea proteinelor celulare și poate produce necroză hepatocelulară extinsă. În cazul supradozării acetaminofenului, administrarea precoce de grupări sulfhidril sub formă de N-acetilcisteină poate preveni adesea această lezare hepatică de natură medicamentoasă.

METABOLISMUL HORMONAL În plus față de rolul său în metabolizarea diferiților agenți farmacologici, ficatul este de asemenea responsabil de inactivarea sau modificarea mai multor hormoni endogeni; de aceea, afecțiunile hepatice cronice pot fi însoțite de semne de disfuncții hormonale manifeste. Unii hormoni (de exemplu insulina și glucagonul) sunt inactivați în ficat prin proteoliză sau dezaminare. Tiroxina și triiodotironina sunt metabolizați în ficat prin reacții care includ eliminarea iodului. Hormonii steroizi, cum ar fi glucocorticoizii și aldosteronul, sunt mai întâi inactivați până la derivatul lor tetrahidro (prin reducerea legăturii duble Δ^4 și grupării cetonice din poziția 3), apoi prin conjugare în principal cu acidul glucuronic. Testosteronul este metabolizat la 17-cetosteroizii izomeri androsteron și etiocolanolonă și excretat în urină în cea mai mare parte sub formă de compuși sulfatați conjugați. Estrogenii, cum ar fi estradiolul, pot fi convertiți la estriol și estronă și apoi conjugați cu acid glucuronic sau sulfat. Se crede că modificările metabolismului estrogenului (și testosteronului) sunt implicate în apariția steluțelor vasculare, pierderea pilozității axilare sau pubiene și în atrofia testiculară, frecvent observate la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. În plus, creșterea șuntării portosistemice a testosteronului și androstendionului, secundar hipertensiunii portale, poate conduce la dezvoltarea ginecomastiei la bărbații cirotici, datorită conversiunii periferice crescute în estradiol și estronă, în special la pacienții cu ciroză alcoolică. La pacienții cu afecțiuni hepatice de etiologie alcoolică, feminizarea poate de asemenea să fie datorată efectelor toxice directe ale alcoolului asupra axei gonado-pituitaro-hipotalamice, ceea ce conduce la reducerea globală a testosteronului seric. Efecte similare se întâlnesc și la pacienții cu hemocromatoză, datorate depunerii de fier în aceste zone. Totuși, ginecomastia lipsește adesea la acești pacienți, aparent datorită unei reduceri concomitente a concentrației plasmatice de androstendion, un precursor major al sintezei estrogenilor.

Estrogenii acționează și direct asupra ficatului afectând activitatea secretorie hepatică. Estradiolul și estrogenii înrudiți, cum ar fi cei prezenți în pilulele contraceptive, interferează cu excreția sărurilor biliare și înrăutătesc defectul preexistent în secreția bilirubinei conjugate la pacienții cu sindrom Dubin-Johnson; aceștia pot să crească și nivelurile fosfatazei alcaline plasmatice (vezi capitolul 292). S-a arătat că steroizii înrudiți, cum ar fi etiocolanolona și pregnandiolul stimulează activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic (ALA), conducând la creșterea excreției de porfobilinogen. Deoarece acești steroizi exercită aceste efecte doar în forma lor neconjugată, nivelurile hepatice crescute ale sintetazei acidului delta-aminolevulinic (ALA) la pacienții cu ciroză alcoolică pot fi secundare acțiunii steroizilor gonadali. Ficatul servește de asemenea la eliminarea unor importante substanțe vasoactive circulante, incluzând epinefrina și bradikinina. Nivelurile crescute de epinefrină reflectă, probabil, parțial, diminuarea preluării hepatice și pot iniția starea hiperdinamică care contribuie la dezvoltarea ascitei și sindromului hepatorenal.

METABOLISMUL LIPIDIC: ACIZII GRAȘI ȘI TRIGLICERIDELE În condiții normale, majoritatea acizilor grași preluați de ficat și esterificați la trigliceride sunt derivați din țesutul adipos sau din dietă. Unii acizi grași (în special cei saturați) sunt sintetizați în ficat din acetat. Acizii grași pot fi apoi convertiți enzimatic la trigliceride, esterificați cu colesterol, încorporați în fosfolipide sau oxidați la CO_2 sau corpi cetonici. Majoritatea trigliceridelor sunt produse pentru a fi exportate, dar pentru a fi secretate ele trebuie transformate în lipoproteine, prin combinare cu fracțiuni de apoproteine relativ specifice. Acestea subliniază importanța sintezei proteice pentru eliberarea și secreția trigliceridelor din ficat. Ficatul joacă un rol major în reglarea nivelurilor lipoproteinelor grație funcțiilor sale de degradare și de sinteză. Astfel ficatul este, din punct de vedere cantitativ, sediul major al catabolismului lipoproteinelor de joasă densitate (LDL), un rol în aceasta jucând căile mediate de receptorii duali, de înaltă și de joasă activitate. În plus, chilomicronii reziduali sunt extrași și degradați de către ficat, unde constituenții lor au un număr de efecte metabolice. Ficatul nu este numai sediul primar al secreției lipoproteinelor de densitate foarte joasă (VLDL), dar și al celei mai importante porțiuni din degradarea lor ulterioară prin mecanisme similare cu degradarea chilomicronilor reziduali și al conversiei la LDL. Ficatul poate juca de asemenea un rol în catabolismul lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL). Demn de notat, cu excepția afecțiunilor colestatice (vezi mai jos) alterări clinic semnificative ale metabolismului lipoproteinelor și colesterolului nu se pot observa de obicei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice.

Studiile efectuate asupra instalării steatozei hepatice (ficatul gras) au arătat că singure sau combinate, pot fi implicate una sau mai multe dintre treptele ilustrate în figura 293-2. Un influx crescut de acizi grași mobilizați din țesutul adipos datorită diferitelor substanțe (de exemplu etanol sau glucocorticoizi) sau secundar cetozei diabetice poate conduce la steatoză hepatică. În mod similar, niveluri crescute ale acizilor grași în ficat, fie din sinteza crescută a acizilor grași, fie din scăderea oxidării acizilor grași, pot conduce la creșterea formării de trigliceride. În unele cazuri (de exemplu exces de etanol) pot exista și creșteri ale alfa-glicerofosfatului, „coloana vertebrală“ a metabolismului carbohidraților, implicat în esterificarea acizilor grași la trigliceride. Deoarece eliberarea trigliceridelor implică formarea de lipoproteine, acumularea de lipide poate avea loc datorită descreșterii sintezei de apoproteine. Acesta pare să fie cauza steatozelor hepatice observate la pacienții cu malnutriție protein-calorică (kwashiorkor) și se datorează unor toxine, cum ar fi tetraclorura de carbon, fosforul, etionina precum și în urma unor doze excesive de antibiotice ca tetraciclina, care pot inhiba sinteza proteică. În final, poate exista o secreție modificată a lipoproteinelor din ficat. Diferitele alterări care afectează metabolismul lipidic hepatic pot conduce la diferite tipuri de acumulări lipidice desemnate ca *macroveziculare* (cel mai frecvent) și *microveziculare*; acestea sunt trecute în revistă în capitolul 300. Alcoolul este probabil cel mai obișnuit agent care conduce la steatoză hepatică, dar nu sunt clare mecanismele prin care alcoolul conduce la creșterea trigliceridelor hepatice. Ingestia

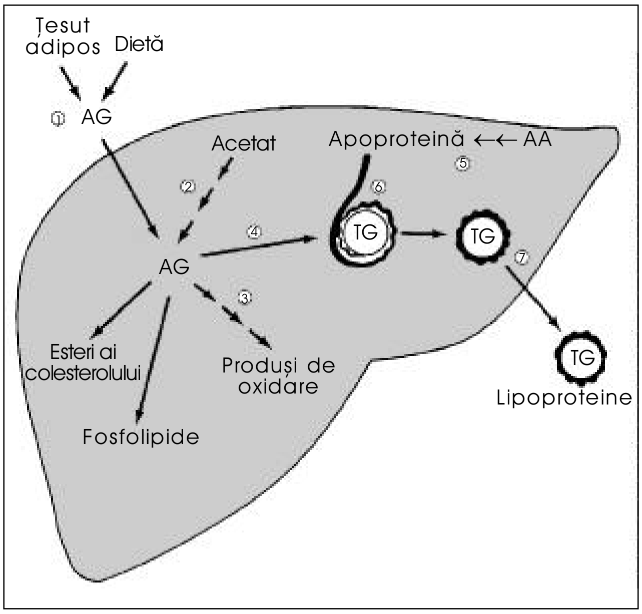


FIGURA 293-2 Factorii care intervin în preluarea și esterificarea de către ficat a acizilor grași la trigliceride, incluzând formarea și eliberarea de trigliceride sub formă de lipoproteine. Numerele se referă la trepte care, dacă sunt alterate, pot conduce la creșterea cantității de trigliceride hepatice (respectiv la steatoză hepatică = ficat gras).

de alcool, depinzând de factori ca doza și durata, poate afecta oricare dintre cele șapte trepte expuse în figura 293-2; totuși, factorul primar responsabil de producerea steatozei hepatice induse de alcool rămâne de descoperit. La aceasta pot contribui și alterările stării redox, datorate acumulării excesive de NADH rezultând din oxidarea alcoolului.

COLESTEROLUL Sinteza colesterolului și acizilor biliari este în principal realizată de către ficat. Sinteza colesterolului este subiectul a numeroase căi de control metabolic, majoritatea acestora fiind mediate de către enzima biosintetică cu rol de limitare a ratei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimă A reductaza (HMG-CoA reductaza). Colesterolul există fie liber, fie combinat cu acizi grași sub formă de esteri de colesterol; în plasmă, ambele se pot găsi în special asociate cu beta-lipoproteine. Plasma și ficatul conțin și lecitin-colesterol acil-transferază (LCAT), o enzimă implicată în conversia colesterolului liber la forma sa esterificată. Pentru că există schimburi de colesterol liber între țesuturi, modificările nivelurilor colesterolului plasmatic reflectă schimbări ale cantității totale de colesterol din organism. Totuși, scăderile nivelului esterilor colesterolului plasmatic pot reflecta existența unor leziuni hepatice și o tulburare a esterificării hepatice a colesterolului.

Lezarea hepatică severă conduce adesea la o descreștere a nivelurilor serice ale colesterolului *total*, incluzând atât fracțiunea liberă, cât și pe cea esterificată. Aceasta se poate datora sintezei scăzute de colesterol și esteri de colesterol, sintezei scăzute de apoproteine, sau ambelor. În colestază (intra- sau extrahepatică), colesterolul seric total crește adesea în mod izbitor. Afecțiunile însoțite de colestază sunt asociate cu anomalii marcate ale metabolismului lipoproteinelor. În ciroza biliară primitivă există creșteri pronunțate ale colesterolului liber și ale LDL în ser; invers, HDL din ser sunt reduse și pot dispărea din serul pacienților cu afecțiune îndelungată. Modificări similare, dar mai puțin marcate se pot observa în alte afecțiuni însoțite de colestază.

Creșterea colesterolului liber (și a fosfolipidelor) în ser și scăderea concomitentă a colesterolului esterificat în colestază pot fi în relație cu o descreștere a producției hepatice de LCAT. Nivelurile reduse ale LCAT se corelează de asemenea cu apariția unor LDL anormale, denumite *lipoproteine X* (LP X). Deși s-a crezut că LP-X, care are un conținut ridicat de colesterol liber și trigliceride poate fi un indicator specific al obstrucției tractului biliar, este evident că apare în orice afecțiune colestatică. În timp ce producția scăzută de LCAT din ficat poate fi responsabilă de alterarea conținutului lipidic și compoziției lipoproteinelor, factorii care conduc la creșterea globală a colesterolului total din ser nu sunt clari. La animale de laborator, ligaturarea ductului biliar conduce la o creștere netă a sintezei hepatice de colesterol și la „regurgitarea“ sărurilor biliare, colesterolului și lipoproteinelor X către radicali aflați în sângele venos. Cu toate acestea, este dificil să se transpună aceste date experimentale la pacientul cu ciroză biliară primitivă, cu excepția cazului în care orice lezare a celulelor care mărginesc canaliculele și ductele biliare poate să afecteze delicata balanță dintre sinteza lipidelor și eliminarea acestora.

Alterarea colesterolului și substanțelor înrudite, întâlnită în bolile de ficat, poate conduce la modificări semnificative ale compoziției membranelor eritrocitare. Astfel de schimbări de compoziție conduc la morfologii alterate, cu dezvoltarea de celule în formă de pinten sau scai. Prezența acestor eritrocite modificate este de obicei un semn nefavorabil de boală hepatică avansată.

BIBLIOGRAFIE

Arias IM et al: *The Liver: Biology and Pathophysiology*, 3d ed. New York, Raven, 1994
Cooper AD: Role of the liver in the degradation of lipoproteins. Gastroenterology 88:192, 1984
Flannery DB et al: Current status of hyperammonemic syndromes. Hepatology 2:495, 1982
Hoyumpa AM et al: Hepatic encephalopathy. Gastroenterology 77:803, 1979
Kleg HK et al: Conversion of androgens to estrogens in idiopathic hemochromatosis: Comparison with alcoholic liver disease. J Clin Endocrinol Metab 61:1, 1985
Owen OE et al: Hepatic, gut and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. J Clin Invest 68:240, 1981
Petrides A et al: Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 19:616, 1994
Rothschild MA et al: Serum albumin. Hepatology 8:355, 1988
Schiff L, Schiff ER: *Diseases of the Liver*, 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993
Smith AR et al: Alteration in plasma and CSF amino acids, amines and metabolites in hepatic coma. Ann Surg 187:343, 1978
Williams RC: Drug administration in hepatic disease. N Engl J Med 309:1616, 1983
Zakim D, Boyer TD: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1996

294

Kurt J. Isselbacher

METABOLISMUL BILIRUBINEI ȘI HIPERBILIRUBINEMIA

Metabolismul normal al bilirubinei și abordarea pacientului cu icter au fost prezentate în capitolul 45. Luând în considerare aceste date, tulburările metabolismului bilirubinei pot fi împărțite în patru categorii majore datorate: (1) producției crescute de pigment, (2) preluării hepatice scăzute a bilirubinei, (3) conjugării hepatice inadecvate și (4) excreției reduse de pigment conjugat din ficat în bilă. Primele trei dintre acestea sunt asociate cu bilirubinemie predominant neconjugată. Al patrulea grup, excreția alterată, este asociat cu hiperbilirubinemie predominant conjugată și bilirubinurie.

Așa cum s-a prezentat în capitolul 45, bilirubin UDP-glucuronozil transferaza (UGT) este esențială pentru excreția normală a bilirubinei mono - sau diglucuronid din ficat în bilă. Există două izoforme ale UGT care sunt codate de gena UGT-1

printr-un proces de combinare alternativă. Mutații atât ale exonilor variabili cât și a celor comuni acestei gene conduc la sindroamele ereditare de hiperbilirubinemie neconjugată descrise mai jos.

AFECȚIUNI CARE PRODUC HIPERBILIRUBINEMIE PREDOMINANT NECONJUGATĂ

Concentrația plasmatică a bilirubinei neconjugate este determinată de (1) rata cu care bilirubina nou sintetizată intră în plasmă (turnover-ul bilirubinei) și de (2) rata eliminării bilirubinei de către ficat (clearance-ul hepatic al bilirubinei). Afectarea celei din urmă poate fi o consecință a alterărilor preluării și conjugării bilirubinei de către ficat, sau a ambelor. Măsurarea acestor variabile, deși nu este o metodă de rutină, permite o clasificare a pacienților în pacienți cu *turnover crescut al bilirubinei* (de exemplu în hemoliză), pacienți cu *clearance scăzut al bilirubinei* (de exemplu în sindromul Gilbert) și pacienți la care funcționează ambele mecanisme.

HIPERPRODUCȚIA DE BILIRUBINĂ (TURNOVER CRESCUT) **Distrugerea crescută a eritrocitelor circulante (hemoliza intravasculară și extravasculară)** În afecțiuni asociate cu hemoliza, cel mai frecvent în anemiile hemolitice, rata de producție a bilirubinei este crescută și poate chiar depăși cantitatea care poate fi epurată de un ficat normal. Icterul rezultat este în mod primar datorat hiperbilirubinemiei neconjugate. Adesea există și o ușoară creștere a bilirubinei conjugate serice. Dacă este prezentă o anemie semnificativă sau alți factori adverși (de exemplu febră, sepsis, hipoxemie sau colaps vascular) capacitatea ficatului de a face față încărcăturii de pigment va fi compromisă, iar gradul de icter va fi mai mare.

Caracteristicile clinice și de diagnostic ale variatelor anemii hemolitice sunt descrise în capitolul 109. Prezența reticulocitozei, scurtarea duratei de viață a eritrocitelor și creșterea urobilinogenului fecal, în absența unor semne clinice și de laborator de boală hepatică, sugerează cu putere existența hemolizei și hiperproducția de bilirubină drept cauză a icterului. Este evident totuși că în unele cazuri (de exemplu ciroză, tumori și sepsis) poate exista hemoliză *plus* o funcție hepatică alterată. În majoritatea cazurilor de hemoliză necomplicată, nivelul mediu al bilirubinei serice va fi între 51-68 μmol/l (3-4 mg/dl); rar se pot observa și niveluri mai mari.

Icterul datorat producției crescute de pigment poate fi constatat și ca o consecință a *infarctelor tisulare* (de exemplu infarcte pulmonare) și a unor mari *colecții sanguine în țesuturi* (de exemplu scurgeri din vase sanguine după cateterisme, rupturi de anevrisme aortice). Dacă se suprapun hipotensiunea și hipoxemia, icterul este de obicei mai pronunțat și tulburarea rezultată a funcției hepatice poate de asemenea să conducă la o creștere semnificativă a nivelului bilirubinei conjugate serice (vezi mai jos „Icterul postoperator“).

Cu excepția stadiului de sugar, creșterile nivelurilor bilirubinei neconjugate serice nu sunt nocive per se, iar prognosticul este acela al procesului hemolitic în sine. Cu toate acestea, în stadiul de nou născut și în copilărie, niveluri ale bilirubinei neconjugate de peste 340 μmol/l (20 mg/dl) pot duce la *icter nuclear* datorită depunerii de bilirubină în ganglionii bazali, bogați în lipide. Hiperproducția cronică de bilirubină poate duce la formarea de calculi în colecist, compuși predominant din bilirubină („calculi pigmentari“). În această situație, toate potențialele complicații ale afecțiunilor tractului biliar însoțite de calculi (capitolul 302) se pot suprapune peste hemoliza cronică determinantă.

Producția crescută de bilirubină din alte surse decât eritrocitele circulante Aproximativ 15-20% din bilirubina circulantă derivă în mod normal din alte surse decât din distrugerea eritrocitelor circulante. Aceasta reprezintă așa-numita fracțiune timpuriu marcată; ea include sinteza bilirubinei din hemul non-hemoglobinic în ficat și din hemul hemoglobinic în măduva osoasă.

În anumite situații, icterul rezultă dintr-o distrugere crescută a eritrocitelor sau a precursorilor lor în măduva osoasă, un proces denumit *eritropoieză ineficientă* (vezi capitolul 59). La pacienții cu talasemie, anemie pernicioasă și porfirie congenitală eritropoietică, s-a putut constata o astfel de rată crescută a formării fracțiunii bilirubinice timpuriu marcate. Este posibil ca unele cazuri neexplicate de hiperbilirubinemie neconjugată să fie determinate de o producție hepatică crescută de bilirubină din hem nonhemoglobinic, dar acest fenomen nu a fost încă demonstrat clinic.

AFECTAREA PRELUĂRII HEPATICE A BILIRUBINEI **Medicamente** S-a putut demonstra cu siguranță că doar câteva medicamente influențează preluarea bilirubinei de către ficat. Acidul flavaspidic, folosit în tratamentul infestărilor cu viermi lați, poate cauza hiperbilirubinemie neconjugată în timpul administrării sale. Icterul diminuează cu ușurință în urma opririi tratamentului. Acidul flavaspidic intră în competiție cu bilirubina pentru a se lega de ligandină, conducând astfel la o hiperbilirubinemie neconjugată. Icterul care se poate produce la administrarea de novobiocin și a unor substanțe de contrast folosite pentru colecistografie este de asemenea datorat în aparență unei interferențe în preluarea bilirubinei.

Sindromul Gilbert Unele cazuri ale acestui sindrom de hiperbilirubinemie neconjugată cronică se pot datora unui defect al preluării hepatice. Se poate demonstra în majoritatea cazurilor, totuși, o deficiență moderată a bilirubin-glucuronozil transferazei. Prin urmare, acest sindrom este cel mai bine considerat a fi un defect în conjugarea bilirubinei (vezi mai jos).

AFECTAREA CONJUGĂRII BILIRUBINEI (ACTIVITATE SCĂZUTĂ A BILIRUBIN-GLUCURONOZIL TRANSFERAZEI) **Icterul neonatal (icterul fiziologic al nou-născutului)** Aproape toți nou-născuții manifestă un grad de hiperbilirubinemie neconjugată tranzitorie, între a doua și a cincea zi de viață. În timp ce, pe durata gestației placenta servește la epurarea bilirubinei fetale, după naștere, organismul trebuie să-și detoxifieze singur pigmenții. Totuși, în acest stadiu, enzima hepatică glucuronozil-transferaza este încă imatură. În plus, lipsa bacteriilor intestinale împiedică transformarea bilirubinei în urobilinogen, permițând absorbția bilirubinei neconjugate. Ca rezultat, se dezvoltă o hiperbilirubinemie neconjugată, în mod uzual nedepășind 86 μmol/l (5 mg/dl). După naștere, activitatea glucuronozil transferazei crește într-o perioadă de câteva zile până la două săptămâni și concomitent nivelul bilirubinei serice revine la normal. La nou-născuții cu un proces hemolitic supraadăugat (de exemplu eritroblastoză), încărcătura excesivă de pigment conduce la un icter mai pronunțat, iar nivelurile bilirubinei pot depăși 340 μmol/l (20 mg/dl). Ar trebui subliniat că icterul neonatal nu este prezent în momentul nașterii; dacă icterul este prezent la naștere trebuie avute în vedere alte cauze.

Ligandina (glutation-S-transferaza B), proteină citoplasmatică din celula hepatică, leagă bilirubina în hepatocit și poate asista la transferul bilirubinei către reticulul endoplasmatic pentru conjugare (capitolul 45).

O altă fațetă a existenței unui ficat „imatur“ este defectul concomitent de excreție a bilirubinei *conjugate*. Rareori acest defect persistă dincolo de timpul necesar pentru dezvoltarea unei conjugări glucuronidice adecvate și aceasta poate explica prezența ocazională de hiperbilirubinemii conjugate la copii cu eritroblastoză (*sindrom de bilă vâscoasă*).

Când, în perioada neonatală, nivelurile bilirubinei neconjugate se apropie de sau depășesc 340 μmol/l (20 mg/dl), nou-născuții pot dezvolta icter nuclear (encefalopatie bilirubinică) și pot deceda. Această situație rezultă din depunerea bilirubinei neconjugate în ganglionii bazali bogați în lipide.

Tabelul 294-1

Hiperbilirubinemii neconjugate ereditare cu deficit de glucuronozil transferază

Caracteristici	Minore (sindrom Gilbert)	Moderate (sindrom Crigler-Najjar tip II)	Severe (sindrom Crigler-Najjar tip I)
Transmitere genetică	Neclară*	Dominantă†	Recesivă
Bilirubina serică μmol/l (mg/dl)	17-102 (1-6)	102-340 (6-20)	340-770 (20-45)
Icter nuclear	Nu	Rar	Da
Bilirubină conjugată în bilă	Da (↑ monoconjugată)	Da (↑↑ monoconjugată)	Nu
Răspunsul la fenobarbital	Da	Da	Nu
Conjugarea bilirubinei	↓‡	↓↓	Absentă

* Multe cazuri nu au incidență familială.
† Exprimare variabilă.
‡ Pot coexista și alte defecte, cum ar fi hemolize oculte și preluare scăzută a bilirubinei.

Abordarea terapeutică curentă este *fototerapia*; expunerea intensă a acestor pacienți la lumină puternică albă sau albastră conduce la *fotoizomerizarea* bilirubinei, obținându-se izomeri hidrosolubili rapid excretați în bilă, fără a fi nevoie de o conjugare anterioară. Altă nouă abordare implică scăderea producției de bilirubină din hem cu ajutorul inhibitorilor enzimei hemoxigenaza. Protoporfirinele sintetice au fost administrate cu succes pacienților cu hiperbilirubinemie neonatală, obținându-se o reducere marcată a bilirubinei serice, fără efecte secundare majore.

Deficitul ereditar de glucuronozil transferază Există trei sindroame în această categorie. După cum se observă în tabelul 294-1, acestea reflectă scăderi progresive ale activității glucuronozil transferazei, fiind ca urmare parte a unui spectru de deficite, de la unul minor până la absența completă a bilirubin glucuronozil tranferazei.

Sindromul Gilbert De la comunicarea inițială a lui Gilbert, din 1907, a crescut numărul de cazuri identificate cu această afecțiune benignă dar cronică, a cărei caracteristică este hiperbilirubinemia neconjugată, ușoară și persistentă. De obicei, pacientul nu manifestă tulburarea până în al doilea deceniu de viață și adesea nu este conștient de existența icterului până la detectarea acestuia prin examinare fizică sau teste de laborator de rutină. Nivelul bilirubinei serice totale este cuprins, și fluctuează, între 21 și 51 μmol/l (1,2-3mg/dl) și arareori depășește 86 μmol/l (5 mg/dl). La reacția diazo van den Bergh, mai puțin de 20% din bilirubină dă o reacție directă; totuși, studiile utilizând metode de mai mare acuratețe (cum ar fi cromatografia cu lichid de înaltă presiune) demonstrează că *bilirubina serică a pacienților cu sindrom Gilbert este aproape toată neconjugată*. În mod tipic, intensitatea icterului fluctuează și este exacerbată după posturi prelungite (vezi mai jos), intervenții chirurgicale, febră sau infecție, eforturi excesive sau ingestie de alcool. Testele funcționale hepatice sunt normale și celulele hepatice apar de obicei normale la microscopia optică.

Cu excepția anemiilor hemolitice, sindromul Gilbert este probabil cea mai obișnuită cauză de hiperbilirubinemie neconjugată minoră. Pe baza nivelurilor serice ale bilirubinei, se estimează că 3-10% din indivizii populației generale au sindrom Gilbert. Acești pacienți prezintă un deficit parțial al bilirubin glucuronozil transferazei. Activitatea lor hepatică de glucuronidare a acestora este de aproximativ 30% din normal.

Date genetice indică faptul că pacienții cu sindrom Gilbert prezintă o exprimare redusă a genei UGT 1, datorită prezenței a două extranucleotide (TA) în regiunea de inițiere a genei (elementul TATAA). Aceste nucelotide de consum interferează repetat cu legarea factorului IID, necesar pentru transcripție, rezultând o exprimare redusă a UGT 1. Unii pacienți prezintă, de asemenea, o scădere a preluării bilirubinei și accentuarea hemolizei. Scăderea glucuronozil transferazei, singură sau asociată cu diminuarea preluării bilirubinei pare să justifice *scăderea clearance-ului hepatic al bilirubinei*. Scăderea clearance-ului și preluării hepatice a sărurilor biliare a fost, de asemenea, demonstrată.

Anterior, sindromul Gilbert a fost în mod tradițional definit ca o hiperbilirubinemie neconjugată cronică, ușoară, în absența hemolizei. Totuși, folosindu-se studii de cinetică a radiobilirubinei și ale timpului de înjumătățire a eritrocitelor s-au descris cel puțin două forme ale sindromului Gilbert. Un grup include pacienții cu clearance al bilirubinei scăzut și *fără hemoliză*. Al doilea grup include acei pacienți care prezintă și *dovezi de hemoliză* (adesea ocultă) și ca urmare un turnover crescut al bilirubinei. Prezența simultană a ambelor tulburări pare a fi întâmplătoare la același pacient și nu implică o relație cauzală. Există dovezi suplimentare asupra eterogenității pacienților cu sindrom Gilbert. Altfel, unii pacienți prezintă o creștere a lipofuscinei hepatice și o creștere a reticulului endoplasmic neted (REN); alții prezintă o creștere a enzimelor lizozomale hepatice.

O caracteristică a sindromului Gilbert, utilă pentru diagnostic, este creșterea bilirubinei serice după posturi prelungite sau lipsă de aport caloric. Pacienții cu această afecțiune, cărora li se administrează un regim caloric de 1260 kJ (300kcal) pe zi, timp de două zile, vor prezenta creșteri cu 25 μmol/l (1,5 mg/dl) sau mai mult ale nivelului bilirubinei serice, creșterea majoră fiind la nivelul fracțiunii neconjugate. Pentru obținerea acestui efect este necesară o scădere a activității glucuronozil transferazei. Pacienții cu hemoliză nu prezintă o creștere a bilirubinei serice datorită posturilor. Ca o reflectare a scăderii ușoare a glucuronozil transferazei în sindromul Gilbert, (1) nivelurile bilirubinei serice vor scădea când activitatea enzimei este crescută datorită administrării de fenobarbital și (2) bila evidențiază o creștere modestă a bilirubinei monoconjugate (vezi tabelul 294-1).

În general, diagnosticul acestei afecțiuni benigne dar nu rare se face prin excludere. Sindromul este bănuit când un pacient prezintă hiperbilirubinemie neconjugată ușoară cu (1) absența simptomelor sistemice, (2) *fără hemoliză* exprimată sau identificabilă clinic, (3) teste de rutină normale ale funcției hepatice și (4) biopsie hepatică (deși în mod uzual nu este necesară) normală la microscopia optică.

Sindromul Crigler-Najjar (tipurile I și II) Afecțiunea există în două forme. Tipul I este forma clinic *severă* (inițial descrisă de Crigler și Najjar) și se datorează *absenței glucuronozil transferazei* ca rezultat al mutației în una din cele 3' zone comune a genei UGT 1 (sau absenței funcției uneia sau mai multor izoenzime ale transferazei). Tipul II are semne clinice mai *moderate* datorită unor *deficite parțiale ale glucuronozil transferazei* ca rezultat al mutației în zona variabilă (exon 1) a genei UGT 1. Diferențele majore sunt rezumate în tabelul 294-1.

Tipul I (Crigler-Najjar) este o afecțiune rară. Copiii dezvoltă niveluri crescute ale bilirubinei neconjugate serice [340-770 μmol/l (20-45 mg/dl)]. Absența enzimei la nivel hepatic poate fi demonstrată prin tehnici enzimatice sau de genetică moleculară. Testele funcționale hepatice de rutină sunt normale ca și histologia hepatică. Datorită lipsei de activitate a glucuronozil transferazei, ficatul nu elaborează nici o cantitate de bilirubină conjugată; prin urmare, în bilă și în ficat nu se secretă nici o cantitate de bilirubină, iar bila este incoloră.

Fototerapia poate reduce temporar și tranzitoriu nivelul bilirubinei neconjugate. Fenobarbitalul nu are nici un efect deoarece defectul enzimatic este complet, de aceea nefiind posibilă nici un fel de „inducție" medicamentoasă. Alte alternative sunt reprezentate de plasmafereză, transplant hepatic

ortotopic şi, probabil în viitor, terapie genetică cu inserţie de genă UGT normală. Copiii afectaţi mor de obicei în primul an de viaţă, deşi unii pacienţi au supravieţuit până la două sau trei decenii. Decesul survine de obicei datorită icterului nuclear. Există o specie de şoareci (Gunn) care prezintă defectul de tip I şi este larg folosită ca model animal al sindromului Crigler-Najjar (tipul I).

Pacienţii cu tipul II prezintă doar un *deficit parţial* de glucuronozil transferază şi afecţiunea lor este mai puţin severă. Nivelurile serice ale bilirubinei neconjugate sunt mai joase [103-340 µmol/l (6-20 mg/dl)], icterul poate să nu apară până la adolescenţă, iar complicaţiile neurologice sunt rare. Bila conţine cantităţi variabile de bilirubină conjugată cu o creştere semnificativă a celei monoconjugate. Fenobarbitalul este eficient în scăderea nivelului bilirubinei la aceşti pacienţi, totuşi, afecţiunea este relativ benignă la cei al căror nivel al bilirubinei este mai mic de 308-340 µmol/l (18-20 mg/dl).

Deficitul dobândit de glucuronozil transferază (UGT) Ca orice enzimă, glucuronil transferaza este susceptibilă a fi inhibată de către o varietate de agenţi şi, datorită activităţii scăzute a enzimei în perioada neonatală, o astfel de inhibiţie poate fi mai evidentă la acel moment. Icterul neonatal poate fi agravat sau prelungit la copiii trataţi cu *medicamente* ca novobiocin sau cloramfenicol sau cu *vitamină K*. La unii copii hrăniţi la sân, icterul a fost pus pe seama prezenţei pregnan-3β,20α-diolului, şi a acizilor graşi liberi, inhibitori ai glucuronozil transferazei în *laptele matern*. Când se întrerupe alăptarea la sân, „icterul alăptării la sân“ diminuează.

Hipotiroidismul întârzie „maturarea“ normală a glucuronozil transferazei. În cazul cretinismului, icterul neonatal se poate prelungi săptămâni sau luni. De fapt, prezenţa hiperbilirubinemiei neconjugate prelungite după naştere poate fi un indiciu al existenţei hipotiroidismului.

La copil, ca şi la adult, *lezarea celulei hepatice* conduce la afectarea glucuronoconjugării, ca rezultat al activităţii scăzute a transferazei. Cu toate acestea, deoarece excreţia este probabil treapta care limitează rata metabolizării bilirubinei şi deoarece această treaptă pare a fi implicată în bolile parenchimului hepatic într-o măsură mai mare decât conjugarea, pigmentul care se acumulează în sânge este predominant bilirubină conjugată.

AFECŢIUNI CARE DETERMINĂ HIPERBILIRUBINEMII COMBINATE CONJUGATE ŞI NECONJUGATE

În icterul datorat unor boli primare de ficat, de obicei în plasmă se constată niveluri crescute atât de bilirubină conjugată cât şi neconjugată, iar *urina conţine bilirubină*. Proporţiile relative ale celor doi pigmenţi sunt foarte variabile. În multe afecţiuni hepatice familiale (descrise mai jos) şi în unele forme de lezare hepatică, icterul se datorează mai ales creşterilor bilirubinei conjugate. Un astfel de tip de constatări poate fi întâlnit şi la obstrucţia biliară extrahepatică. *Nu se pot diferenţia* cauzele intrahepatice şi cele extrahepatice ale icterului, nici din nivelurile şi nici din proporţiile bilirubinei neconjugate şi conjugate în ser. Astfel, principalul scop al determinării separate a componentelor bilirubinei serice este de a distinge afecţiunile hepatice parenchimatoase şi pe cele biliare obstructive de afecţiunile asociate cu hiperbilirubinemie predominant neconjugată.

DEFECTE FAMILIALE ALE FUNCŢIEI EXCRETORII HEPATICE **Sindromul Dubin-Johnson** Această afecţiune relativ rară denumită şi *icter cronic idiopatic* este o hiperbilirubinemie benignă, moştenită autosomal, caracterizată prin prezenţa unui pigment închis la culoare în regiunea centrolobulară a celulelor hepatice. La o examinare directă, ficatul este negru. Funcţional, există un *defect al excreţiei biliare* a bilirubinei, a substanţelor colefilice şi a porfirinelor. Folosind metoda diazo pentru măsurarea bilirubinei, pigmentul seric la aceşti pacienţi este în mod tipic cuprins între 51-257 µmol/l (3-15 mg/dl) şi predomină tipul conjugat. Totuşi, cu metode mai noi şi de mai mare acurateţe (metanoliză alcalină şi cromatografie cu lichid de înaltă presiune), pacienţii homozigoţi cu sindrom Dubin-Johnson prezintă niveluri semnificative ale *bilirubinei neconjugate serice*. Această ultimă constatare poate să reflecte parţial că pigmentul, după conjugare în ficat, este deconjugat în sistemul hepatobiliar şi refluat în plasmă. În plus, serul conţine mai multă bilirubină diconjugată decât monoconjugată, chiar reversul constatărilor din afecţiunile hepatobiliare dobândite şi sindromul Rotor. Se crede că această proporţie inversată este caracteristică şi diagnostică pentru pacienţii homozigoţi.

Pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson pot fi asimptomatici sau pot avea vagi simptome constituţionale sau gastrointestinale. Pruritul este absent, iar nivelurile serice ale acizilor biliari sunt normale. Gradul icterului este accentuat de boli intercurente, de contraceptive orale şi de sarcină. Deseori ficatul este uşor mărit de volum; în aproximativ un sfert din cazuri există o uşoară sensibilitate hepatică. Colangiografia orală şi intravenoasă nu reuşeşte să vizualizeze tractul biliar. Caracteristic, există o creştere tardivă a curbei de eliminare a BSP-ului plasmatic la *90 de minute*. Aceasta se datorează refluxului substanţei de contrast conjugate de ficat şi reflectă defectul existent la nivelul transportului maxim excretor hepatic. Este demn de remarcat faptul că nu se constată astfel de creşteri secundare în plasmă când se administrează substanţe de contrast care nu sunt conjugate de către ficat, cum ar fi verdele de indocianină. Când se administrează săruri biliare, ca acidul ursodeoxicolic, aceşti pacienţi manifestă o preluare hepatică şi un clearance hepatic scăzute. În ficat, cea mai remarcabilă caracteristică este prezenţa *în hepatocite a unui pigment negru sau maro*. Unele constatări sugerează că acest pigment unic este asemănător melaninei („melanin-like“); altele îl desemnează a fi un polimer al metaboliţilor adrenalinei.

Aceşti pacienţi manifestă de asemenea o anomalie în excreţia coproporfirinelor. Urina normală conţine în principal coproporfirină III şi mici cantităţi de coproporfirină I; pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson manifestă o inversare a acestui model; respectiv ei excretă predominant coproporfirină I. Heterozigoţii manifestă un model excretor intermediar.

Există o afectare a excreţiei multor metaboliţi, incluzând bilirubină conjugată, BSP şi substanţe de contrast iodate. Totuşi, excreţia acizilor biliari este normală. Contraceptivele orale pot accentua hiperbilirubinemia sau pot produce prima apariţie a icterului. Caracteristicile colestazei, cum ar fi pruritul sau steatoreea, lipsesc de obicei şi, în mod caracteristic, nivelurile fosfatazei alcaline serice *nu* sunt crescute. Prognosticul global al afecţiunii este excelent.

Sindromul Rotor Acesta este în multe privinţe similar sindromului Dubin-Johnson. Totuşi, *nu se decelează pigment în celulele hepatice* şi bilirubina conjugată serică are mai multe componente monoconjugate decât diglucuronid conjugate. Ficatul este, în ansamblu, normal. Vezicula biliară se vizualizează de obicei la colecistografie şi există o creştere a coproporfirinelor urinare *totale*, dar *nu* şi o creştere a procentajului excreţiei coproporfirinei I. Modul de excreţie al BSP *nu* demonstrează o creştere secundară la 90 de minute. Nu este prezentă alterarea excreţiei, care este tipică sindromului Dubin-Johnson; în loc de aceasta, în majoritatea cazurilor de sindrom Rotor există o alterare a *capacităţii de stocare a ficatului*. Acest sindrom rar este moştenit autosomal recesiv şi este genetic distinct de sindromul Dubin-Johnson.

Colestaza intrahepatică recurentă benignă Este un sindrom relativ rar, caracterizat prin atacuri recurente de prurit şi icter. În timpul unui atac, nivelurile fosfatazei alcaline serice şi ale acizilor biliari sunt marcat crescute, iar biopsia

Tabelul 294-2

Stări care produc sau contribuie la icterul postoperator

I. Încărcătură crescută de pigment
- A. Anemie hemolitică
- B. Transfuzii (în special cu sânge conservat)
- C. Resorbția hematoamelor, sânge în spațiile extravasculare

II. Funcție hepatocelulară alterată
- A. Tablou asemănător hepatitei
  1. Agenți anestezici (halotan)
  2. Medicamente
  3. Șoc
  4. Infecție cu virusuri hepatitice
- B. Tablou colestatic
  1. Hipotensiune, hipoxemie
  2. Medicamente
  3. Sepsis

III. Obstrucție extrahepatică
- A. Lezare de duct biliar
- B. Coledocolitiază

hepatică demonstrează caracteristici morfologice de colestază. Cu toate acestea, nu există obstrucție biliară mecanică, colangiografia revelând un arbore biliar patent. Remisiunile constituie regula și în astfel de momente testele funcționale și caracteristicile morfologice hepatice sunt de obicei normale. Cauza afecțiunii nu este cunoscută; nu se dezvoltă ciroza și afecțiunea este benignă. A fost postulată o origine congenitală bazată pe debutul la vârste timpurii și incidența familială.

Icterul recurent de sarcină Această formă de icter mai este cunoscută ca și *colestaza intrahepatică de sarcină*. Pe parcursul unei sarcini normale apar unele alterări ale funcției hepatice, în special în ultimul trimestru. În mod obișnuit, acestea constau din ușoare creșteri ale retenției de BSP și ale fosfatazei alcaline serice. Această ușoară creștere a fosfatazei alcaline din timpul sarcinii este în mod normal de origine placentară, mai degrabă decât de origine hepatică. Într-o sarcină normală, creșteri ale nivelului bilirubinei serice fie nu apar, fie sunt sub 34 μmol/l (2 mg/dl).

La un număr mic de femei gravide poate apărea o colestază intrahepatică. Aceasta are loc de obicei în al treilea trimestru, dar se poate dezvolta oricând după a șaptea săptămână de gestație. Caracteristicile clinice constau mai ales din prurit și icter. Nivelurile bilirubinei serice sunt de obicei sub 103 μmol/l (6 mg/dl). Fosfataza alcalină serică și nivelurile colesterolului sunt semnificativ crescute, pe când alte teste de funcție hepatică arată doar ușoare modificări. Histologic, ficatul prezintă grade variate de colestază, dar numai câteva modificări celulare parenchimatoase. Anomaliile clinice și de laborator diminuează prompt după naștere și se normalizează de obicei în 7 până la 14 zile.

Constatarea este mai frecventă în Peninsula Scandinavă și Europa decât în Statele Unite ale Americii. Deoarece hormonii steroidieni și în mod caracteristic estrogenii pot induce modificări în funcția excretorie hepatică la indivizii normali (vezi capitolul 293), aceste paciente au probabil o susceptibilitate sau sensibilitate crescută la efectele hepatice ale hormonilor estrogeni și progestativi. Colestaza hepatică este denumită de obicei *recurentă* deoarece sindromul reapare adesea (dar nu întotdeauna) la sarcinile ulterioare. Procesul este benign și autolimitat, iar tratamentul nu este de obicei necesar, dar administrarea de colestiramină diminuează pruritul. Această afecțiune trebuie să fie diferențiată de multe alte cauze de icter care nu sunt întâlnite numai în sarcină, cum ar fi hepatita virală. Mai trebuie diferențiată de *steatoza hepatică acută idiopatică de sarcină* și de *steatoza hepatică indusă de tetraciclină*. Ultimele două afecțiuni sunt rare, apar în ultimul trimestru, și au o rată înaltă a mortalității; totuși, în aceste afecțiuni există semne de afectare parenchimatoasă difuză și nu numai de colestază.

DEFECTE DOBÂNDITE ALE FUNCȚIEI EXCRETORII HEPATICE **Colestaza indusă de medicamente** O stare în întregime analoagă colestazei intrahepatice de sarcină poate apărea la unele femei consecutiv folosirii contraceptivelor orale. La unele poate apărea un ușor icter colestatic, funcțiile hepatice revenind la normal când administrarea este întreruptă și nu se produce o afectare hepatică cronică. Este relevant faptul că o treime din cazurile raportate cu icter datorat contraceptivelor orale prezintă și un istoric de colestază intrahepatică recurentă de sarcină.

Natura acestor schimbări produse de hormonii sexuali feminini naturali și sintetici este foarte asemănătoare cu acelea rezultând din administrarea anumitor analogi de testosteron, în special a acelora cu α substituții în poziția 17 a nucleului steroidian. Acești agenți (ca metiltestosteronul și noretandrolona), spre deosebire de hormonii feminini, au fost considerați una dintre cauzele de boală hepatică cronică, în special de ciroză biliară.

Datorită acestor fenomene, la pacienții cu boală hepatică nu trebuie folosiți hormonii steroizi sexuali sintetici. Invers, la indivizii folosind acești agenți, apariția icterului sau creșterile aminotransferazelor serice (transaminazelor) sau ale nivelurilor fosfatazei alcaline contraindică continuarea folosirii acestora.

Există multe medicamente care pot produce nu doar colestază, dar și lezări hepatice asemănătoare celor din hepatita acută sau hepatita colestatică. În contrast cu icterul produs de hormonii steroidieni, clinic se constată febră, rash, artralgii și uneori eozinofilie, ficatul prezentând o reacție inflamatorie pronunțată. Aceste caracteristici sugerează că astfel de reacții sunt de natură *alergică* sau *toxică* și de aceea diferă de efectele produse de hormonii steroidieni, care probabil prezintă un răspuns exagerat al ficatului la acțiunea normală a acestor hormoni. ***Pentru alte detalii vezi capitolul 296***.

Icterul postoperator Apariția icterului postoperator este o problemă a cărei importanță este în creștere. Este probabil mai frecvent întâlnit acum decât în trecut, deoarece pacienții pot suferi proceduri chirurgicale mai importante (chirurgie cardiacă, repararea anevrismelor rupte) și să supraviețuiască. În abordarea acestei probleme, mecanismele patogenice posibile expuse în tabelul 294-2 trebuie luate în considerare. Pacientul poate prezenta o *supraîncărcare cu pigment*, în special datorită transfuziilor sanguine (cu hemoliza sângelui conservat), datorită resorbției sângelui din spațiile extravasculare și, mai puțin frecvent, datorită anemiei hemolitice. *Lezarea hepatocelulară* și deprimarea funcției hepatice pot apărea datorită folosirii concomitente de medicamente hepatotoxice (capitolul 296) sau de anestezice, cum ar fi halotanul. Necroza hepatocelulară poate urma unei stări de șoc profund; la grade mai mici de hipotensiune și hipoxemie, leziunile morfologice pot fi ușoare, dar poate apărea o alterare funcțională semnificativă. Ca urmare, existența prealabilă a unei stări de șoc sau hipotensiune plus supraîncărcarea cu pigment pot produce un icter semnificativ. O stare îndelungată de sepsis poate de asemenea produce icter, adesea de tip colestatic. O afectare renală concomitentă datorită hipotensiunii și hipoxemiei poate crește gradul de icter, deoarece scade excreția renală de bilirubină conjugată. *Obstrucția extrahepatică* prin lezare chirurgicală sau calculi trebuie avută în vedere și poate fi exclusă prin ecografie.

Se poate întâlni și o formă de icter denumită *colestază intrahepatică postoperatorie benignă*. În cazurile tipice, pacienții au suferit intervenții chirurgicale majore și prelungite pentru evenimente catastrofice, cum ar fi un anevrism aortic rupt, complicate cu hipotensiune și hipoxemie, pierderi masive de sânge în țesuturi și transfuzii sanguine masive. Icterul poate fi observat în a doua sau a treia zi postoperator și bilirubina serică, predominant conjugată, poate atinge 340-680 μmol/l (20-40 mg/dl) până într-a opta – a zecea zi. Nivelurile fosfatazei alcaline serice pot fi crescute de trei până la zece ori. Tipic, aspartat aminotransferaza serică (AST, SGOT) este numai ușor crescută. Morfologia hepatică este remarcabilă prin aceea că nu se observă necroză, ci doar colestază și eritrofagocitoză.

Cauza acestui tip de icter colestatic postoperator este nesigură. Totuși reflectă probabil (1) încărcătura crescută de pigment, (2) funcția hepatică redusă datorită hipoxemiei și hipotensiunii și (3) excreția renală scăzută de bilirubină datorită variatelor grade de necroză tubulară, ca rezultat al șocului. Această posibilitate diagnostică trebuie luată în considerare postoperator la pacienții cu icter colestatic marcat. Icterul este autolimitat și va diminua dacă celelalte complicații sistemice nu predomină și nu conduc la exitus.

Hepatita și ciroza Aceste afecțiuni constituie *cele mai frecvente afecțiuni asociate cu icter*. După cum s-a afirmat anterior, când celula hepatică este lezată, ca în hepatita virală, există adesea alterări în toate cele trei faze hepatice majore ale metabolismului bilirubinei, și anume preluarea, conjugarea și excreția. Deoarece treapta care limitează rata este cea excretorie și este cel mai ușor afectată de lezarea hepatică, cantități semnificative de bilirubină conjugată reintră în circulația sistemică. Există și creșteri mai mici ale bilirubinei neconjugate serice. Acest fenomen este probabil o reflectare a preluării și conjugării alterate și se datorează parțial duratei de viață scurtate a eritrocitelor, modificare frecventă în bolile hepatice. La majoritatea pacienților cu hepatită și ciroză, nivelul bilirubinei serice totale are tendința să nu depășească 860 µmol/l (50mg/dl). (Pentru un rezumat al caractesticilor de laborator ale stărilor icterice vezi tabelul 294-3). ***Pentru alte detalii vezi capitolul 295-298***

OBSTRUCȚIA BILIARĂ EXTRAHEPATICĂ Obstrucția anatomică sau mecanică a ductelor biliare se datorează cel mai adesea calculilor, tumorilor sau stricturilor. Tabloul clinic este foarte asemănător cu cel din colestaza intrahepatică, cu creșteri pronunțate ale nivelurilor bilirubinei conjugate serice și fosfatazei alcaline. În mod obișnuit, dar nu întotdeauna, pot fi prezente febra, durerea și frisoanele. În contrast cu hepatita și ciroza, nivelul bilirubinei serice tinde adesea să se plafoneze și arareori depășește 600 µmol/l (35mg/dl). Motivul acestei plafonări nu este clar, dar poate fi în legătură cu excreția renală a bilirubinei conjugate sau cu căi alternative ale catabolismului bilirubinei în icterul obstructiv.

BIBLIOGRAFIE

COLESTAZA INTRAHEPATICĂ RECURENTĂ BENIGNĂ

DEPAGTER AGF et al: Familial benign intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 71:202, 1976

Tabelul 294-3

Caracteristici de laborator în stările icterice

Anomalii ale bilirubinei	Bilirubina serică: Neconjugată	Bilirubina serică: Conjugată	Bilirubina în urină	Comentarii
SUPRAPRODUCȚIE				
I Hemoliză (intra- și extravasculară)	↑	N	0	↑ Turnover-ul bilirubinei; bilirubina serică rareori depășește 68 µmol/l (4 mg/dl)
II Eritropoieză ineficientă	↑	N	0	Splenomegalie; supraviețuire normală a eritrocitelor; normoblaști în măduva hematopoietică
PRELUARE HEPATICĂ ALTERATĂ				
A Unele medicamente (de exemplu acid flavaspidic, novobiocină)				
B Sindrom Gilbert (unele cazuri)	↑	N	0	Biopsie hepatică normală
CONJUGARE ALTERATĂ				
I Icter neonatal	↑	Scăzută	0	↓ Glucuronozil transferaza; ↓conversiei bilirubinei în urobilinogen
II Sindrom Gilbert	↑	Scăzută	0	↓ Glucuronozil transferaza și ↓ preluarea bilirubinei; unii pot avea ↑ hemoliza; bila conține ↑ monoconjugate
III Sindrom Crigler-Najjar (tipurile I și II)	↑	Scăzută	0	Tipul I = absența transferazei Tipul II = deficiența transferazei; bila conține ↑↑ monoconjugate
EXCREȚIE ALTERATĂ				
I Obstrucție intrahepatică				
A Sindroame familiale				
1 Dubin-Johnson	↑	↑	+	Curbă BSP anormală, pigment lipocrom hepatic; ↑ coproporfirina urinară tip I
2 Rotor	↑	↑		Fără pigment hepatic; coproporfirinele urinare totale ↑
B Medicamente (de exemplu cloramfenicol, metiltestosteron)	↑	↑	+	↑ Fosfataza alcalină, dar alte teste funcționale de obicei normale
C Colestază recurentă benignă intrahepatică	↑	↑	+	↑ Fosfataza alcalină
D Icter recurent de sarcină (al treilea trimestru)	↑	↑	+	↑ Fosfataza alcalină; poate fi reprodus de estrogeni sau progesteron la subiecții afectați
II Obstrucție extrahepatică (tumori, calculi, stricturi de duct biliar)	↑	↑		↑↑ Fosfataza alcalină (adesea > de 4 ori)
A Parțială	↑	↑	+	
B Completă	↑	↑	+	
AFECȚIUNI HEPATOCELULARE*				
I Hepatită	↑	↑	+	Bilirubină serică totală/conjugată > 50-70%; biopsia hepatică importantă pentru diagnostic
II Ciroză: la fel ca hepatita	↑	↑		

* De observat că în afecțiunile hepatocelulare există în general o interferență în toate căile metabolismului bilirubinei (preluare, conjugare și excreție alterate)

ENDO T et al: Bile acid metabolism in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 76:1002, 1979

SINDROAMELE DUBIN-JOHNSON ȘI ROTOR

PAULUSMA CC et al: Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. Science 271:1126,1996

ROSENTHAL P et al: Homozygous Dubin-Johnson syndrome exhibits a characteristic serum bilirubin pattern. Hepatology 1:540, 1981

SWARTZ HM et al: On the nature and excretion of the hepatic pigment in the Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology 76:958, 1979

WOLPERT E et al: Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. N Engl J Med 206:1099, 1977

STĂRI CU DEFICIT DE BILIRUBIN-GLUCURONOZIL TRANSFERAZĂ (UGT)

AONO S et al: Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. Lancet 345:958, 1995

BOSMA PJ et al: The genetic basis of the reduced expression of UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995

BURCHELL B et al: Function and regulation of UDP-glucuronosyltransferase genes in health and liver disease. Hepatology 20:1622, 1994

CHOWDURY JR et al: Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2161-2208

CHOWDURY JR, CHOWDURY NR: Unveiling the mysteries of inherited disorders of bilirubin glucuronidation. Gastroenterology 105:288, 1993

MONAGHAN G et al: Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promotor and Gilbert's syndrome. Lancet 347:578, 1996

RITTER JK et al: Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient. J Clin Invest 90:150, 1992

SEPPEN J et al: Discrimination between Crigler-Najjar type I and II by expression of mutant bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. J Clin Invest 94:2385, 1994

SOEDA Y et al: Predicted homozygous missence mutation in Gilbert's syndrome. Lancet 346:1494, 1995

ICTERUL POSTOPERATOR

HOOTEGEM PV et al: Serum bilirubins in hepatobiliary disease: Comparison with other liver function tests and changes in the postobstructive period. Hepatology 5:112, 1985

LAMONT JT, ISSELBACHER KJ: Postoperative jaundice, in *Wright's Liver and Biliary Disease*, 3d ed, GH Millward-Sadler et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1372-1380

295

Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher

HEPATITE ACUTE VIRALE

Hepatita acută virală este o infecție sistemică afectând predominant ficatul. Aproape toate cazurile de hepatită acută sunt produse de unul din cei cinci agenți virali: virusul hepatitei A (HAV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV), agentul delta asociat HBV sau virusul hepatitei D (HDV) și virusul hepatitei E (HEV). Al șaselea agent, virusul hepatitei G (HGV), a fost descoperit, dar rolul său în hepatita virală acută rămâne să fie stabilit. Toate aceste virusuri hepatitice umane sunt ARN virusuri, cu excepția virusului B care este un ADN virus. Deși acești agenți pot fi deosebiți după proprietățile lor antigenice și moleculare, toate cele cinci tipuri produc afecțiuni similare din punct de vedere clinic. Acestea variază de la infecții asimptomatice și inaparente până la infecții acute fulminante și fatale comune tuturor celor cinci tipuri, pe de o parte, și de la infecții subclinice persistente până la boli hepatice progresive cronice cu ciroză și chiar carcinom hepatocelular, comune tipurilor transmise prin sânge (HBV, HCV și HDV), pe de altă parte.

NOȚIUNI DE VIRUSOLOGIE ȘI ETIOLOGIE **Hepatita A** Virusul hepatitei A (HAV) este un virus ARN necapsulat, de 27 nm, termo-, acid- și eter-rezistent, genul hepadnavirus din familia picornavirus (figura 295-1). Virionul conține patru polipeptide în capsidă, denumite de la VP1 la VP4, care sunt clivate posttranslațional din produsul poliproteic al unui genom de 7500 de nucleotide. Inactivarea activității virale se poate obține prin fiebere 1 minut, prin contact cu formaldehida și clorul sau prin iradiere cu raze ultraviolete. În ciuda variației de până la 20% a secvenței nucleotidice printre izolatele de HAV, toate varietățile acestui virus identificate până acum nu se pot deosebi din punct de vedere imunologic și aparțin unui singur serotip. Hepatita A are o perioadă de incubație de aproximativ patru săptămâni. Replicarea este limitată la ficat, dar virusul este prezent în ficat, bilă, scaun și sânge spre sfârșitul perioadei de incubație și în timpul fazei acute preicterice a bolii. În ciuda persistenței virusului în ficat, eliminarea virală în fecale, viremia și infectivitatea diminuă rapid o dată ce icterul devine manifest. HAV este singurul virus hepatic uman care se poate cultiva in vitro.

Anticorpii anti-HAV pot fi detectați în cursul bolii acute atunci când activitatea aminotransferazei serice este crescută și virusul încă se mai elimină în fecale. Acest răspuns precoce este reprezentat de elaborarea de anticorpi predominant din clasa IgM și persistă mai multe luni, doar arareori până la 6-12 luni. În timpul convalescenței anticorpii anti-HAV din clasa IgG devin predominanți (figura 295-2). Ca urmare, diagnosticul hepatitei A este realizat în timpul bolii acute prin demonstrarea existenței titrurilor înalte de anticorpi anti-HAV din clasa IgM. După perioada de boală acută, anticorpii anti-HAV din clasa IgG rămân detectabili pentru un timp nedefinit și pacienții cu anticorpi serici anti-HAV sunt imuni la reinfecție. Într-adevăr, activitatea neutralizantă a anticorpilor crește concomitent cu apariția anticorpilor anti-HAV, iar protecția împotriva infecției HAV este oferită de anticorpii IgG anti-HAV prezenți în imunoglobuline.

Hepatita B Virusul hepatitei B este un virus ADN cu o structură genomică remarcabil de compactă; în ciuda faptului că este o particulă de dimensiuni mici, circulară, cu 3200 de perechi de baze, ADN-ul HBV codează patru seturi de produse virale și are o structură complexă, multiparticulată. HBV și-a dobândit această economie genomică bazându-se pe o strategie eficientă de codare a proteinelor din patru gene care se suprapun: S, C, P și X (figura 295-3), cum de detaliază mai jos. Crezut

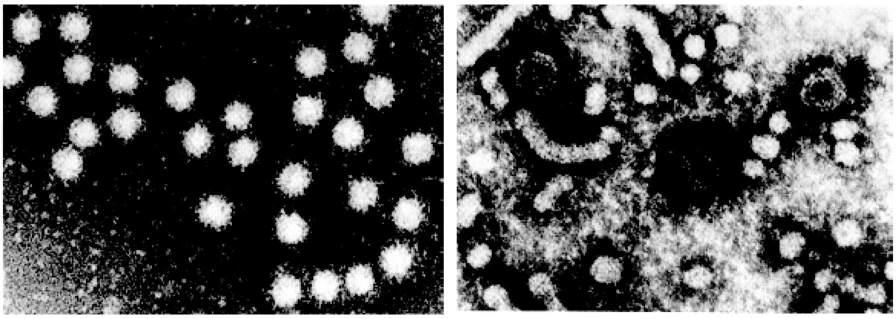


FIGURA 295-1 **A** Imagine de microscopie electronică prezentând particule virale de 27 nm ale HAV purificate din scaunul unui pacient cu infecție acută cu virusul hepatitei A, agregate prin folosirea anticorpilor anti-*HAV*. B Imagine de microscopie electronică din concentratul serului unui pacient cu infecție acută de virus hepatitic B prezentând virioni de formă tubulară, de 42 nm și particule sferice de 22 nm de antigen de suprafață B. Mărire 132000 X. (HDV se aseamănă cu virionii de 42 nm ai hepatitei B, dar este mai mic, 35-37 nm; HEV se aseamănă cu virusul hepatitei A, dar este puțin mai mare, 32-34 nm; HCV nu a fost încă vizualizat.)

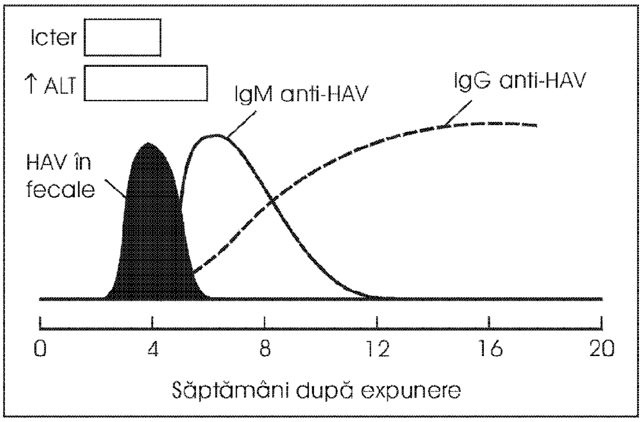


FIGURA 295-2 Schemă a caracteristicilor tipice, clinice și de laborator ale hepatitei virale de tip A.

cândva a fi unic printre virusuri, HBV este acum recunoscut ca membru al unei familii de virusuri animale, hepadnavirusuri (virusuri ADN hepatotrope) și este clasificat ca hepadnavirus tip 1. Virusuri similare infectează anumite specii de pui de cocoși de munte, veverițe, rațe de Pekin, pentru a le menționa pe cele care au fost cel mai atent descrise. Asemenea HBV-ului, toate au aceleași trei forme mofologice distinctive, prezintă antigene corespondente antigenelor virale nucleocapsidice și ale anvelopei HBV-ului, replicarea are loc în ficat, dar există și în localizări extrahepatice, conțin o ADN-polimearază proprie endogenă, au genomuri parțial dublu catenare, parțial monocatenare, sunt asociate cu hepatită acută și cronică și carcinom hepatocelular și se bazează pe o strategie replicativă unică printre virusurile ADN, dar tipică retrovirusurilor. În loc de a se replica direct pornind de la o matriță ADN, hepadnavirusurile se bazează pe revers transcripția (efectuată de polimeraza ADN) catenei ADN de orientare minus de pe un intermediar ARN „pregenomic". Apoi, catena ADN de orientare plus este transcrisă de pe catena-matriță de orientare minus ADN de către ADN polimeraza ADN dependentă. Proteinele virale sunt traduse de către ARN-ul pregenomic și proteinele și genomul sunt compactate în virioni și secretate din hepatocit. Deși HBV este dificil de cultivat in vitro, în sensul convențional din materialul clinic, mai multe linii de celule au fost recombinate cu ADN-ul HBV. Astfel de celule recombinate suferă o replicare in vitro a virusului intact și a proteinelor sale componente.

Prin microscopie electronică (vezi figura 295-1) pot fi puse în evidență trei forme particulate de HBV (tabelul 295-1). Cele mai numeroase sunt particulele de 22 nm, care se prezintă ca forme sferice sau lungi, filamentoase; acestea nu se pot deosebi din punct de vedere antigenic de suprafața exterioară sau de proteina anvelopei HBV și se crede că reprezintă proteine virale de înveliș în exces. Amplificate în ser cu un factor de 100 sau 1000 la 1, în comparație cu formele sferice și tubulare, particulele sferice mari, de 42 nm, dublu încapsulate reprezintă virionul intact de HBV. Proteina anvelopei exprimată la suprafața exterioară a virionului și pe structurile tubulare și sferice mai mici este denumită *antigenul de suprafață al hepatitei B* (*AgHBs*). În sânge concentrația de AgHBs și de particule virale poate atinge 500 µg/ml, respectiv 10 trilioane de particule per mililitru. Proteina anvelopei, AgHBs, este produsul genei S din HBV.

AgHBs este alcătuit în principal din două polipeptide majore cu greutatea moleculară de 24000 și din corespondentul ei glicozilat cu greutatea moleculară de 28000. Au fost identificați și un număr de diferiți subdeterminanți AgHBs. Există un antigen comun cu reactivitate de grup, *a*, întâlnit la toate izolatele de AgHBs. În plus, AgHBs poate conține unul dintre antigenele specifice de subtip, și anume *d* sau *y*, *w* sau *r*, precum și altele recent caracterizate. Aceste subtipuri de AgHBs oferă markeri epidemiologici suplimentari pentru evaluarea transmisiei infecției hepatitice B prin subtipurile de „linie genetică veritabilă". Spre exemplu, studii ale epidemiilor de hepatită au demonstrat existența subtipurilor AgHBs identice la cazurile index și la contacții acestora. Cu toate acestea, evoluția clinică și prognosticul bolii sunt independente de subtip.

Porțiunea ascendentă a genei S cuprinde genele pre-S, care codează produsele genelor pre-S (figura 295-3), inclusiv receptorii de pe suprafața HBV de la nivelul albuminei umane serice polimerizate și pentru receptorii hepatocitari. Regiunea pre-S constă de fapt atât din pre-S1, cât și din pre-S2. În funcție de locul unde este inițiată traducerea, se sintetizează trei produse potențiale ale genei AgHBs. Proteina produsă de gena S este AgHBs (*proteina majoră*), produsul regiunilor S plus regiunea adiacentă pre-S2 este *proteina medie* și produsul regiunilor pre-S1 plus pre-S2 plus S este *proteina mare*. Comparativ cu particulele mai mici sferice și tubulare ale HBV, virionii compleți de 42 nm sunt îmbogățiți cu proteine mari. Atât proteinele pre-S cât și anticorpii lor corespunzători pot fi detectați în timpul infecției HBV și perioada de pre-S antigenemie pare a coincide cu alți markeri de replicare virală, după cum se detaliază mai jos.

Virionul intact de 42 nm poate fi dezagregat cu detergenți slabi și miezul nucleocapsidic de 27 nm poate fi izolat. Proteinele nucleocapsidei sunt codate de către gena C. Antigenul exprimat pe suprafața miezului nucleocapsidic este denumit *antigenul de miez* (core) *al hepatitei B* (AgHBc), iar anticorpul corespunzător este anti-HBc. Un al treilea antigen HBV este *antigenul e al hepatitei B* (AgHBe), o proteină nucleocapsidică solubilă, nonparticulată, care este distinctă imunologic de AgHBc intact, dar este produsă de aceeași genă C. Gena C are doi codoni de inițiere, o regiune precore (premiez) și o regiune core

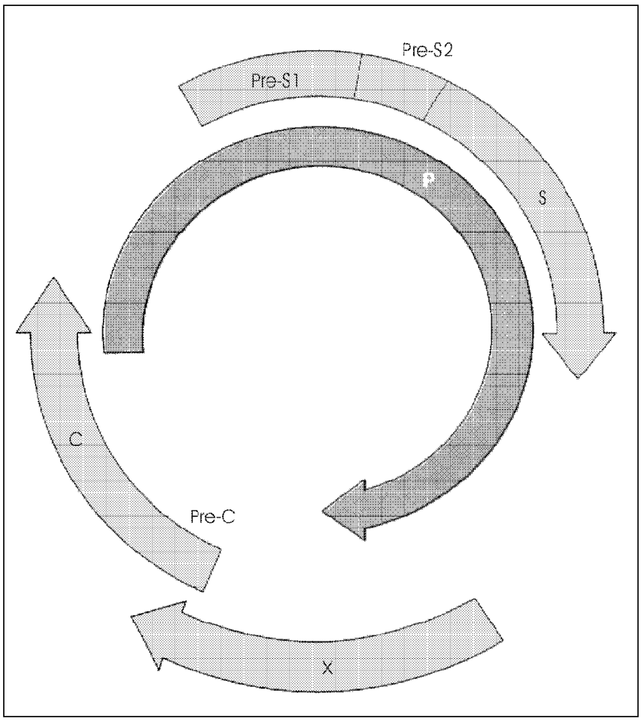


FIGURA 295-3 Structura genomică compactă , cu suprapunerea genelor, permite HBV să codifice multe proteine. Gena S codifică proteina majoră de suprafață, AgHBs. Pre-S_1 și Pre-S_2, opuse lui S, se combină cu S pentru a coda două proteine mari, proteina „medie", produsul lui preS_2+S și o proteină „mare", produsul lui preS_1+preS_2+S. Gena cea mai mare P codează ADN polimerază. Gena C codează două proteine ale nucleocapsidei, AgHBe, o proteină secretată, solubilă (inițierea se produce la nivelul regiunii pre-C a genei) și AgHBc, miezul (core), proteină intracelulară (inițierea se face după pre-C). Gena X codează AgHBx care poate transactiva transcripția genelor celulare și virale; importanța sa clinică nu este cunoscută.

Tabelul 295-1

Nomenclatura și caracterele virusurilor hepatitei

Tipul hepatitei	Particula virală	Morfologie	Genom*	Clasificare	Antigen(e)	Anticorpi	Comentarii
HAV	27 nm	Icosaedric neîncapsulat	ARN 7,5 kb, liniar, mc, +	Hepatovirus	HAV	anti-HAV	Eliminare precoce în fecale Diagnostic: IgM anti-HAV Infecție în antecedente: IgG anti-HAV
HBV	42 nm	Virion dublu încapsulat (suprafață și miez) sferic	ADN 3,2 kb, circular mc/dc	Hepadnavirus	AgHBs AgHBc AgHBe	anti-HBs anti-HBc anti-HBe	Virus transmis prin sânge; stare de purtător Diagnosticul bolii acute: HBsAg, IgM anti-HBc Diagnosticul de afectare cronică: IgG anti-HBc, HBsAg Markeri ai replicării: HBeAg, ADN HBV Ficat, limfocite, alte organe
	27 nm	Nucleocapsidă miez			AgHBc AgHBe	anti-HBc anti-HBe	Nucleocapsida conține ADN și ADN polimerază prezentă în nucleul hepatocitelor; HBcAg nu circulă; HBeAg (solubil, non-particulat) și ADN-ul HBV circulă – corelate cu infectivitatea și virionii întregi.
	22 nm	Sferic și filamentos; reprezintă material viral de înveliș în exces			AgHBs	anti-HBs	HBsAg detectabil la > 95% din pacienții cu hepatită acută B; pus în evidență în ser, fluide corporale, citoplasma hepatocitelor; anticorpii anti HBs apar în urma infecției – anticorpi protectori.
HCV	aprox. 30-60 nm	Încapsulat	ARN 9,4 kb, liniar, mc, +	Asemănător flavivirusurilor	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	anti-HCV	Agent transmis prin sânge, anterior etichetat ca agent hepatitic non-A, non-B Diagnostic acut: anticorpi anti-HCV (C33c, C22-3), NS5, ARN HCV Diagnosticul de afectare cronică: anticorpi anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) și ARN HCV; localizare citoplasmică în hepatocite
HDV	35-37nm	Particulă hibridă încapsulată cu înveliș de HBsAg și miez HDV	ARN 1,7 kb, -	Asemănător viroizilor și virusurilor satelite ale plantelor	AgHBs AgHDV	anti-HBs anti-HDV	Virus ARN defectiv, necesită funcționarea helper a HBV (hepadnavirusurilor); HDV Ag prezent în nucleul hepatocitelor Diagnostic: IgM/IgG anti-HDV, ARN HDV; cu o infecție HBV/HDV– IgM anti-HBc și anti HDV; suprainfecție HDV IgG anti-HBc și anti-HDV
HEV	32-34 nm	Icosaedric neîncapsulat	ARN 7,6 kb, liniar, mc, +	Asemănător alfavirusurilor	AgHEV	anti-HEV	Agent al hepatitei transmise enteric; rară în SUA; răspândită în Asia, țările mediteraneene, America Centrală Diagnostic: IgM/IgG anti-HEV (teste de determinare în curs de elaborare); virus în scaun, bilă, citoplasma hepatocitelor
HGV	?	?	9, 4-kb, linear, mc, +	Flavivirus-like	?	?	Agent transmis prin sânge, rol patogenic cert neconcludent Diagnostic: ARN HGV, teste serologice de determinare în curs de elaborare

* mc = monocatenar; mc/dc = parțial monocatenar, parțial dublucatenar; - = orientare minus; + = orientare plus.

(miez) (figura 295-3). Dacă traducerea este inițiată la regiunea precore, proteina produsă este AgHBe, care are o peptidă semnal care o atașează de reticulul endoplasmatic neted și conduce la secreția sa în circulație. Dacă traducerea începe cu regiunea core, proteina produsă este AgHBc; aceasta nu are nici o peptidă semnal, nu este secretată, dar se asamblează în particule nucleocapsidice care se atașează de ARN și încorporează ARN-ul și care în final conțin ADN HBV. Împreună cu miezul nucleocapsidic este compactată și ADN polimeraza, care gestionează replicarea și repararea ADN-ului HBV. In vitro, polimeraza poate repara gap-urile (intervalele lipsă) monocatenare ale ADN-ului și îl reface dublucatenar; el gestionează sinteza catenei ADN de orientare plus pe o matriță cu catenă de orientare minus. Când împachetarea în proteine virale este completă, sinteza catenei incomplete de orientare plus se oprește; aceasta determină existența gap-ului monocatenar și diferențele de mărime ale gap-urilor. Particulele AgHBc rămân în hepatocite unde sunt detectate cu ușurință prin colorații

imunohistochimice şi sunt exportate după încapsidare cu un înveliş de AgHBs. Prin urmare în ser nu circulă particule core (particule miez) neîmpachetate. Proteina nucleocapsidică secretată, AgHBe, oferă un marker calitativ uşor detectabil şi convenabil pentru replicarea HBV şi pentru infectivitatea relativă.

Serul AgHBs-pozitiv conţinând AgHBe este mult mai probabil să aibă o infectivitate ridicată şi să fie asociat cu prezenţa virionilor hepatitei B (şi ADN polimerază şi ADN HBV, vezi mai jos) decât serul AgHBe-negativ sau serul anti HBe-pozitiv. Spre exemplu, mamele purtătoare de AgHBs care sunt AgHBe-pozitive transmit aproape invariabil (> 90%) infecţia hepatitică B copiilor lor, în timp ce mamele purtătoare de AgHBs cu anticorpi anti-HBe arareori (10-15%) îşi infectează copiii.

La toţi indivizii cu infecţie acută HBV, AgHBe se dezvoltă în mod tranzitoriu, precoce în decursul bolii; dispariţia sa poate fi un semn de ameliorare din punct de vedere clinic şi de potenţial declin al infecţiei. Persistenţa în ser a AgHBe peste 3 luni de la infecţia acută poate semnala dezvoltarea infecţiei cronice şi prezenţa AgHBe în cursul hepatitei cronice B este asociată cu continuarea replicării virale, infectării şi lezării inflamatorii hepatice

A treia dintre genele HBV este cea mai mare, gena P (figura 295-3), care codează ADN polimeraza; după cum s-a menţionat mai sus, această enzimă are activităţi atât de ADN polimerază ADN-dependentă, cât şi de revers-transcriptază ARN-dependentă. A patra genă, X, codează o proteină mică, neparticulată, care s-a demonstrat că este capabilă să transactiveze atât transcripţia genelor virale, cât şi a celor celulare (figura 295-3). O astfel de transactivare poate mări replicarea HBV, conducând la asocierea observată clinic dintre expresia produsului genei X, antigenul x al hepatitei B (AgHBx) şi anticorpii împotriva acestuia la pacienţii cu hepatită cronică activă severă şi carcinom hepatocelular. Activitatea de transactivare poate mări transcripţia şi a altor virusuri decât HBV, cum ar fi HIV. Prin urmare HBV poate fi responsabil de creşterea replicării altor virusuri. Procesele celulare transactivate datorită genei X, includ gena γ-interferon uman şi genele complexului major de histocompatibilitate de clasă I; potenţial, aceste efecte ar putea contribui la creşterea susceptibilităţii hepatocitelor infectate cu HBV de a răspunde la acţiunea limfocitelor T citolitice. Gena X şi produsele ei proteice sunt totuşi absente din hepadnavirusurile altor specii decât mamiferele; de aceea gena X nu este esenţială pentru replicarea hepadnavirusurilor.

După infectarea cu HBV, primul marker viral detectabil în ser este AgHBs (figura 295-3). Apariţia AgHBs circulanţi precedă creşterile activităţii aminotransferazei serice şi simptomele clinice şi rămân detectabili pe parcursul întregii faze icterice sau simptomatice a hepatitei acute B, precum şi după aceea. În cazurile tipice, AgHBs devin nedetectabili după 1-2 luni de la instalarea icterului şi arareori persistă peste şase luni. După ce AgHBs dispar, anticorpii (anti-HBs) devin detectabili în ser şi rămân detectabili un timp nedefinit după aceea. Deoarece AgHBc este sechestrat în învelişul AgHBs, AgHBc nu este detectabil cu metode de rutină în serul pacienţilor cu infecţie HBV. Pe de altă parte, anticorpii anti-HBc pot fi detectaţi cu uşurinţă în ser începând din primele 1-2 săptămâni după apariţia AgHBs şi precedând cu săptămâni până la câteva luni apariţia de niveluri detectabile ale anticorpilor anti-HBs. Deoarece există variaţii în ceea ce priveşte momentul apariţiei anticorpilor anti-HBs în urma infecţiei cu HBV, ocazional dispariţia AgHBs şi apariţia anticorpilor anti-HBs pot fi separate de o perioadă liberă de câteva săptămâni sau mai mult. Pe parcursul acestei perioade libere sau „ferestre“, anticorpii anti-HBc pot reprezenta dovada serologică de infecţie HBV actuală sau recentă, iar sângele conţinând anticorpi anti-HBc în absenţa AgHBs şi a anticorpilor anti-HBs a fost implicat în apariţia hepatitei B asociată transfuziilor. Deoarece, în parte, sensibilitatea testelor imunologice pentru AgHBs şi pentru anticorpii anti-HBs a crescut, această perioadă liberă este arareori întâlnită. La unele persoane, ani după infecţia HBV, anticorpii anti-HBc pot persista în circulaţie mai mult timp decât anticorpii anti-HBs. Ca urmare, constatarea izolată a existenţei de anticorpi anti-HBc nu indică în mod necesar existenţa unei replicări active a virusului; majoritatea cazurilor de anticorpi anti-HBc întâlniţi în mod izolat reprezintă dovada unei infecţii cu virusul hepatitei B în trecutul îndepărtat. Totuşi, arareori, existenţa izolată de anticorpi anti-HBc se datorează unei viremii slabe cu virus HBV având AgHBs sub pragul de detecţie; ocazional, existenţa izolată de anticorpi anti-HBc reprezintă un specific imunologic de reacţie încrucişată sau fals pozitivă. Distincţia între o infecţie recentă HBV şi una îndepărtată poate fi făcută prin determinarea clasei de imunoglobuline anti-HBc. Anticorpii anti-HBc din clasa IgM (IgM anti-HBc) predomină în timpul primelor şase luni de după infecţia acută, pe când IgG anti-HBc reprezintă clasa de anticorpi anti-HBc care predomină după şase luni. De aceea, pacienţii cu hepatită acută B actuală sau recentă, inclusiv aceia din fereastra cu anticorpi anti-HBc, au IgM anti-HBc în ser. La pacienţii care s-au vindecat după o hepatită B din trecutul îndepărtat, precum şi la cei cu infecţie cronică HBV, anticorpii anti-HBc predominanţi sunt din clasa IgG. Rar, la nu mai mult de 1-5% din pacienţii cu infecţie acută HBV, nivelurile AgHBs sunt prea joase pentru a fi detectate; în astfel de cazuri, prezenţa IgM anti-HBc stabileşte diagnosticul de hepatită acută B. Anticorpii anti-HBc sunt din clasa IgG atunci când la rarii pacienţi cu hepatită cronică B, la care nivelul AgHBs este sub pragul de sensibilitate al testelor imunologice contemporane (purtător de nivel scăzut) apar anticorpi izolaţi anti-HBc. În general, la persoanele care s-au vindecat după hepatita B, anticorpii anti-HBs şi anti-HBc persistă nedefinit.

Asocierea în timp între apariţia anticorpilor anti-HBs şi terminarea infecţiei HBV, precum şi observaţia că persoanele cu anticorpi anti-HBs în ser sunt protejate împotriva reinfecţiei cu HBV, sugerează că *anticorpii anti-HBs sunt protectori*. Prin urmare, strategiile de prevenire a infecţiei HBV sunt bazate pe asigurarea de anticorpi anti-HBs circulanţi la persoanele susceptibile (vezi mai jos). Ocazional, la 10-20% din pacienţii cu hepatită cronică B, se pot detecta anticorpi anti-HBs de nivel scăzut şi cu afinitate scăzută. Aceşti anticorpi sunt direcţionaţi împotriva unui determinant de subtip diferit de acela reprezentat de AgHBs existent la pacient; se crede că prezenţa sa reflectă stimularea unei clone înrudite de celule formatoare de anticorpi, dar nu are nici o relevanţă clinică şi nici nu semnalează o iminentă vindecare a hepatitei B.

Celălalt marker serologic de infecţie HBV detectabil cu uşurinţă, AgHBe apare concomitent sau puţin după AgHBs. Apariţia sa coincide ca moment cu o replicare masivă virală şi reflectă prezenţa de virioni intacţi, ADN polimerază şi ADN HBV în circulaţie. Proteinele pre-S1 şi pre-S2 sunt de asemenea produse în timpul vârfului de replicare maximă, dar testele pentru aceste produse ale genelor nu sunt disponibile în mod obişnuit. În infecţiile HBV autolimitate, AgHBe devine nedectabil puţin după creşterile maxime ale activităţii aminotransferazei, înainte de dispariţia AgHBs, iar anticorpii anti-HBe devin apoi detectabili, coincizând cu o perioadă de infectivitate relativ redusă (vezi figura 295-4). Pentru că markerii replicării HBV apar în mod tranzitoriu în timpul infecţiei acute, testele pentru aceştia sunt de mică utilitate clinică în cazurile tipice de infecţie acută HBV. Prin contrast, markerii de replicare HBV oferă informaţii valoroase la pacienţii cu infecţii prelungite. Îndepărtându-ne de nivelul infecţiilor acute HBV tipice, în infecţia cronică HBV, AgHBs rămân detectabili peste şase luni, anticorpii anti-HBc sunt în special din clasa IgG şi anticorpii anti-HBs sunt fie nedetectabili, fie detectabili la niveluri mici (vezi „Caracteristici de laborator“ mai jos) (figura 295-5). La debutul infecţiei cronice HBV, ADN HBV poate fi detectat

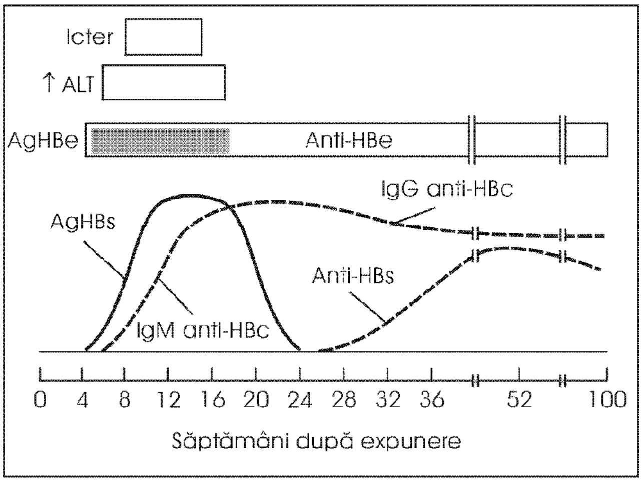


FIGURA 295-4 Schemă a caracteristicilor clinice și de laborator tipice pentru hepatita virală acută tip B.

atât în ser, cât și în nucleii hepatocitelor, unde este prezent sub formă liberă sau episomală. Acest *stadiu replicativ* al infecției HBV este momentul de infectivitate și de lezare hepatică maximă; AgHBe este un marker calitativ, iar ADN HBV un marker cantitativ al acestei faze replicative în timpul căreia circulă toate cele trei forme ale HBV, inclusiv virioni intacți. Cu timpul, faza replicativă a infecției cronice HBV lasă loc unei *faze* relativ *nonreplicative*. Aceasta se petrece cu o rată de aproximativ 10% pe an și este însoțită de seroconversia de la existența pozitivității pentru AgHBe la pozitivitatea pentru anticorpi anti-HBe. În majoritate cazurilor, această seroconversie coincide cu o creștere tranzitorie, asemănătoare cu cea din hepatita acută, a activității aminotransferazei, care se crede că reflectă epurarea mediată celular a hepatocitelor infectate. În faza nonreplicativă a infecției cronice, când ADN HBV poate fi pus în evidență în nucleii hepatocitelor, acesta tinde a fi integrat în genomul gazdei. În această fază, circulă doar formele sferice și tubulare ale HBV, *nu și virioni intacți*, iar lezarea hepatică are tendința de a diminua. Majoritatea acestor pacienți pot fi caracterizați ca *purtători* HBV asimptomatici. În realitate, denumirile *replicativă* și *nonreplicativă* sunt doar relative. Chiar și în așa-numita fază nonreplicativă se poate detecta replicarea HBV, cu ajutorul unor probe de amplificare de înaltă sensibilitate, cum ar fi reacția de polimerizare în lanț. Mai mult, deosebirile sunt semnificative din punct de vedere fiziopatologic și clinic. Ocazional, infecția HBV nonreplicativă se transformă din nou în infecție replicativă. Astfel de reactivări spontane sunt însoțite de revenirea exprimării AgHBe și a ADN-ului HBV, precum și de exacerbări ale lezării hepatice.

Au fost descoperite variante moleculare ale HBV. Variabilitatea se manifestă în întregul genom al HBV, iar izolările clinice de HBV care nu exprimă proteinele virale tipice au fost atribuite unor mutații la nivelul localizărilor individuale sau chiar multiple ale anumitor gene. Spre exemplu, s-au descris variante fără proteine nucleocapsidice, proteine de înveliș sau ambele. Cea mai mare atenție au atras două categorii de HBV. Una dintre acestea a fost inițial identificată în țările mediteraneene la pacienți cu un profil clinico-serologic neobișnuit. Aceștia prezintă infecții cronice severe HBV și ADN HBV detectabil, dar cu anticorpi anti-HBe în loc de AgHBe. Acești pacienți sunt infectați cu un HBV mutant care conține o alterare la nivelul regiunii precore care face virusul incapabil de a coda AgHBe. Deși există mai multe localizări potențiale ale mutațiilor în cadrul regiunii pre-C, regiunea genei C necesară pentru exprimarea AgHBe (vezi „Virusologie și etiologie" mai sus), cea mai des întâlnită mutație la asemenea pacienți este substituția unei singure baze, A în loc de G, care se petrece de la cel de-al doilea până la ultimul codon al genei pre-C la nucleotida 1896. Această substituție determină înlocuirea codonului TGG al triptofanului cu un codon stop (TAG), care împiedică traducerea AgHBe. O altă mutație la nivelul regiunii inițiatoare a miezului împiedică transcripția AgHBe la nivelul regiunii de codare și se produce un fenotip AgHBe-negativ. Pacienții cu astfel de mutanți precore care nu pot secreta AgHBe prezintă tendința de a avea boală hepatică severă care progresează rapid către ciroză și care nu răspunde cu ușurință la terapia antivirală. Atât tipul „sălbatic" de HBV, cât și mutantul precore HBV pot coexista la același pacient sau mutantul HBV se poate forma în timpul unei infecții HBV cu tipul sălbatic. În plus, numărul mare de cazuri de hepatită B fulminantă din Israel și Japonia au fost atribuite unei surse comune de infecție cu un mutant precore. Totuși, hepatita B fulminantă din America de Nord și Europa de Vest apare la pacienți infectați cu tipul sălbatic de HBV, în absența mutanților precore și atât mutanții precore cât și alte mutații din genomul HBV apar în mod obișnuit chiar și la pacienții cu forme tipice mai ușoare, autolimitate, de infecție HBV. De aceea, sunt necesare investigații suplimentare pentru a defini efectul mutațiilor precore asupra patogenicității și istoriei naturale a infecției HBV.

A doua categorie importantă de mutanți HBV sunt *mutanții de scăpare*, la care o substituție a unui singur aminoacid, de la glicină la arginină, are loc la poziția 145 a determinantului *a* imunodominant, comun tuturor subtipurilor de AgHBs. Această schimbare a AgHBs conduce la o schimbare conformațională critică ce determină o pierdere a activității neutralizante *a* anticorpilor anti-HBs. Acest mutant specific HBV/*a* a fost observat în două situații, imunizarea activă și pasivă, în care presiunea imunologică umorală poate favoriza modificarea evolutivă („de scăpare") a virusului – la un mic număr de subiecți vaccinați anti-hepatită B care au suferit o infectare cu HBV în ciuda apariției anterioare de anticorpi anti-HBs neutralizanți și la pacienții la care s-a efectuat un transplant hepatic și care au fost imunizați împotriva hepatitei B și care au fost tratați cu un preparat de anticorpi umani monoclonali anti-HBS de înaltă eficacitate. Deși astfel de mutanți nu au fost depistați frecvent, existența lor poate complica strategiile de vaccinare și diagnosticul serologic.

Antigenele hepatitei B și ADN-ul HBV au fost identificate în localizări extrahepatice, incluzând ganglionii limfatici, măduva osoasă, limfocitele circulante, splina și pancreasul. Deși virusul pare să nu fie asociat cu lezări tisulare în nici una dintre localizările extrahepatice, prezența sa în aceste

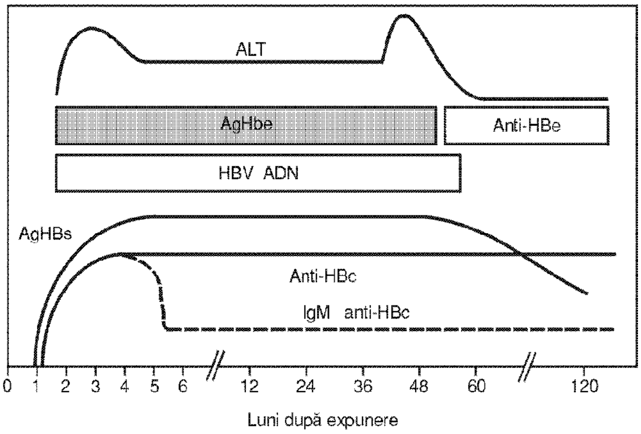


FIGURA 295-5 Schemă a caracteristicilor de laborator tipice hepatitei cronice virale de tip B. AgHBe și ADN HBV pot fi detectate în ser în timpul *fazei replicative* a infecției cronice, care este asociată cu existența infectivității și a lezării hepatice. Seroconversia de la faza replicativă la *faza non-replicativă* are loc cu o rată de aproximativ 10-15% pe an și este marcată de o creștere a activității alaninaminotransferazei (ALT) asemănătoare cu cea din hepatita acută; în timpul fazei non-replicative, infectivitatea și lezarea hepatică sunt limitate.

rezervoare „îndepărtate“ a fost invocată pentru a explica recurența infecției HBV după transplantul de ficat ortotopic. Rămâne încă de realizat o înțelegere mai bună a relevanței clinice a localizărilor extrahepatice ale HBV.

Hepatita D Agentul hepatitic delta sau virusul hepatitic D (HDV) este un virus ARN defectiv care produce o coinfecție împreună cu, și necesită ajutorul funcțional al HBV (sau al altor hepadnavirusuri) pentru replicare și expresie. Puțin mai mic decât HBV, agentul delta este un virus de 35-37 nm, formalin-sensibil, cu o structură hibridă. Nucleocapsida sa exprimă antigenul delta care nu este omolog din punct de vedere antigenic cu nici una dintre antigenele HBV și conține genomul viral. Miezul său este „încapsulat“ de către un înveliș extern de AgHBs, care nu se poate deosebi de acela al HBV, cu excepția compozițiilor relative ale proteinelor AgHBs componente, majoră, medie și mare. Genomul este un ARN mic, monocatenar, cu 1700 de nucleotide, circular, de orientare minus, care nu este omolog ADN-ului HBV (cu excepția unei mici porțiuni din gena polimerazei), dar prezintă caracteristicile și modelul de replicare de tip cerc rostogolit comun genomurilor virusurilor satelite ale plantelor sau viroizilor. ARN-ul HDV conține multe zone de complementaritate internă, prin urmare se poate plia prin împerecherea bazelor proprii pentru a forma o structură neobișnuită, foarte stabilă, asemănătoare unui bastonaș. ARN-ul HDV își desfășoară replicarea prin intermediul unei sinteze ARN direcționate de către ARN prin transcripția ARN-ului genomic într-un ARN complementar antigenomic (de orientare plus); la rândul său, ARN-ul antigenomic servește ca matriță pentru sinteza ulterioară a ARN-ului genomic. Între ARN-urile HDV, genomic și antigenomic, există regiuni care codează nouă proteine. Antigenul delta, care este un produs al catenei antigenomice, există în două forme, o specie mică de 195 de aminoacizi, care joacă un rol în facilitarea replicării ARN-ului HBV, și o specie mare, de 214 aminoacizi, care pare a inhiba replicarea, dar este necesar pentru asamblarea antigenului în virioni. Deși existența virionilor D compleți și lezarea hepatică necesită funcționarea helper concomitentă a HBV, replicarea intracelulară a ARN-ului HDV poate avea loc fără HBV. S-au descris izolate de HDV, eterogene din punct de vedere genomic; totuși nu este recunoscută și o consecință clinică sau fiziopatologică a acestei diversități genetice.

HDV poate fie să infecteze o persoană simultan cu HBV (*coinfecție*), fie să suprainfecteze o persoană deja infectată cu HBV (*suprainfecție*); când infecția HDV este transmisă de la un donator cu un subtip AgHBs la un primitor AgHBs pozitiv cu un subtip diferit, agentul HDV preia subtipul AgHBs al primitorului mai degrabă decât pe cel al donatorului. Deoarece HDV se bazează în mod absolut pe HBV, durata infecției HDV este determinată de durata infecției HBV (și nu o poate depăși). Antigenul HDV este exprimat în primul rând în nucleii hepatocitelor, fiind ocazional detectabil în ser. Pe parcursul infecției acute HDV, predomină anticorpii anti-HDV din clasa IgM și pot trece 30-40 de zile după apariția simptomelor, înainte ca anticorpii HDV să poată fi detectați. În infecția autolimitată, anticorpii anti-HDV au un titru scăzut și tranzitoriu, rămânând arareori detectabili după dispariția AgHBs și antigenului HDV. În infecția HDV cronică, anticorpii anti-HDV sunt prezenți în circulație cu titruri înalte și pot fi detectate atât IgM, cât și IgG anti-HDV. Antigenul HDV din ficat și ARN-ul HDV din ser și ficat, pot fi detectați pe parcursul replicării HDV.

Hepatita C HCV, care anterior identificării era denumit „non-A, non-B“, este un virus ARN liniar, monocatenar, cu polaritate pozitivă, alcătuit din 9500 de nucleotide, a cărui genom este organizat similar cu cel al flavivirusurilor și pestivirusurilor. HCV constituie propriul gen în familia Flaviviridae. Genomul HCV conține un singur cadru deschis de citire (genă) care codează o poliproteină virală de aproximativ 3000 de aminoacizi. Capătul 5’ al genomului este alcătuit dintr-o regiune netradusă adiacentă genelor pentru proteinele structurale, miezul nucleocapsidic proteic și două glicoproteine de înveliș, E1 și E2/NS1. Regiunea netradusă de la capătul 5’ și gena pentru miez sunt foarte bine conservate în genotipuri, dar proteinele de înveliș sunt codate de regiunea hipervariabilă, care variază de la un izolat la altul. Aceasta permite virusului să evite mecanismele imunologice ale gazdelor îndreptate împotriva proteinelor accesibile din învelișul viral. Capătul 3’ al genomului conține genele pentru proteinele nonstructurale (NS). Prima clonă HCV raportată, 5-1-1 și secvența de nucleotide care codează produsul C100-3, prima proteină virală recombinată care a fost utilizată pentru studiile imunologice ale anticorpilor HCV, se află la nivelul genei NS4, iar regiunea NS5 codează ARN-polimeraza ARN dependentă prin care se produce replicarea HCV (figura 295-6). Pentru că replicarea nu se face printr-un intermediar ADN, HCV nu se integrează în genomul gazdei. HCV are tendința de a fi prezent în circulație cu titruri foarte joase; ca urmare vizualizarea particulelor virale a fost dificilă. Deși replicarea HCV in vitro este dificil de realizat într-un mod convingător, cimpanzeul s-a dovedit a fi un model animal neprețuit.

Au fost identificate, prin secvențializarea nucleotidelor, cel puțin șase genotipuri distincte ale HCV precum și subtipuri ale genotipurilor. Datorită deosebirii izolatelor HCV în cadrul genotipului sau subtipului și la aceeași gazdă, este imposibilă definirea unui genotip distinct, aceste diferențe intragenotipice referindu-se la termenul de *semispecie*. Diversitatea genotipică și a semispeciilor HCV, rezultând din rata înaltă de mutație a acestuia, interferează cu imunitatea efectivă umorală. Au fost puși în evidență anticorpi neutralizanți ai HCV, dar ei tind să aibă o viață scurtă și infecția cu HCV nu induce imunitate durabilă față de reinfecția cu diferite izolate virale sau chiar față de același

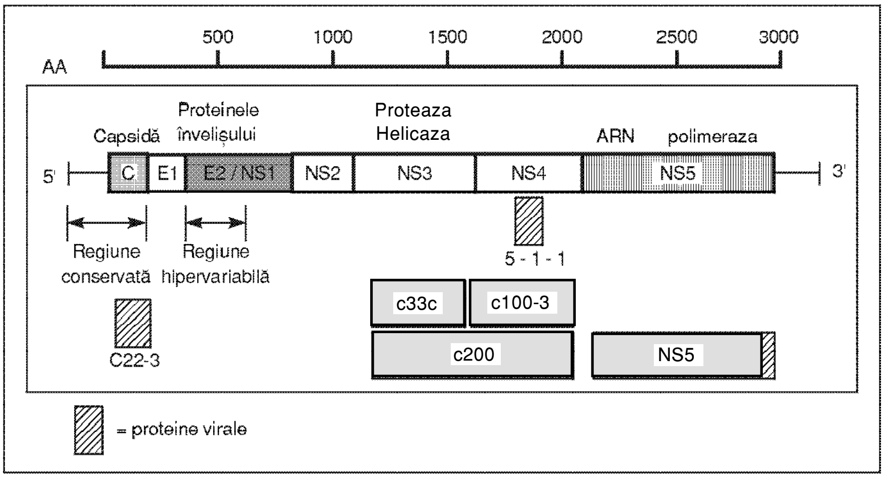


FIGURA 295-6 Organizarea genomului virusului hepatitei C și proteinele sale asociate. Genele structurale de la capătul 5’ includ regiunea nucleocapsidei, C, și regiunile învelișului, E1 și E2. Regiunea 5’ netradusă și regiunea C sunt foarte bine conservate la diferitele izolate, în timp ce zona învelișului E2/NS1 conține regiunea hipervariabilă. La capătul 3’ sunt cinci regiuni nonstructurale (NS). Proteinele virale incluse în prima generație (C100-3) și a doua generație (C200, o proteină de fuziune dintre C100-3 și C33c, precum și C22-3) și a treia generație (C22-3, C200, sau C33c și C100-3, și NS5) de teste imunologice și în testul imunologic recombinant (5-1-1, C100-3, C33c, C22-3, NS-5) sunt prezentate sub genele lor corespondente (AA = aminoacid).

izolat viral. Ca urmare, nici imunitatea *heterologă* nici cea *homologă* nu se dezvoltă după infecția acută cu HCV. Unele genotipuri HCV au o distribuție universală, în timp ce altele sunt limitate la anumite zone geografice. În plus, au fost semnalate diferențe patogenice și în răspunsul la terapia antivirală a genotipurilor; oricum impactul biologic al diferențelor genotipurilor și semispeciilor rămâne incomplet elucidat.

După cum s-a menționat anterior, primul test a folosit pentru a detecta anticorpii anti C100-3, o polipeptidă recombinantă derivată din regiunea NS4 a genomului. La majoritatea pacienților cu hepatită acută C, anticorpii detectați cu acest test apar după 1-3 luni de la debutul hepatitei acute, dar uneori chiar la un an sau mai mult. Testele din a doua generație conțin proteine recombinante din miezul nucleocapsidic, C22-3 și din regiunea NS3, C33c (exprimată ca C200 în combinație cu C100-3); aceste teste sunt mai sensibile cu aproximativ 20% și detectează anticorpii anti-HCV cu 30 până la 90 de zile mai devreme, în timpul perioadei de hepatită acută. A treia generație de teste imunologice, conținând proteine ale regiunii NS5 și care substituie câteva proteine recombinate cu peptide sintetice, pot detecta anti-HCV chiar mai precoce. Pentru că în probele clinice testate pentru anticorpi anti-HCV au fost întâlnite cazuri nespecifice, s-a introdus un test suplimentar de imunologie recombinantă (RIBA = recombinant immunoblot assay). La imunotestare, reactivitatea este „confirmată“ prin incubare cu o bandă de nitroceluloză care conține benzi individuale pentru proteinele sintetice sau recombinate ale HCV. Această abordare permite punerea în evidență a anticorpilor individuali împotriva proteinelor virale nestructurale și structurale și identifică reactivitatea fals pozitivă asociată cu specificități nonvirale. Este util să se susțină valabilitatea probelor reactive anti-HCV, în special la pacienții cu o mică probabilitate de infecție anterioară certă (ex. donatorii de sânge) sau la pacienții cu activitate neclară a serului (cum ar fi cei cu factor reumatoid) care pot produce anticorpi fals pozitivi reactivi. Totuși, detectarea anticorpilor anti-HCV este insuficientă pentru a identifica toate persoanele infectate cu HCV. Cel mai sensibil indicator este prezența ARN-ului HCV, care necesită o amplificare moleculară prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) (figura 295-7). O metodă alternativă pentru detectarea ARN-ului HCV, ușor de realizat, dar cu sensibilitate de 1-2 ori mai mică, este reprezentată de hibridizarea lanțurilor ramificate complementare ale ADN. ARN-ul HCV poate fi detectat în câteva zile de la expunerea la HCV, cu mult înaintea apariției anticorpilor anti-HCV și are tendința de a persista pe parcursul infecției HCV; totuși, la pacienții cu infecție HCV cronică, în mod ocazional ARN-ul HCV poate fi detectat doar intermitent. Utilizarea unor teste moleculare

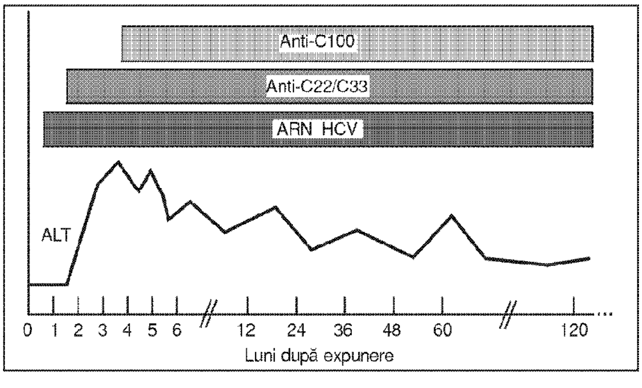


FIGURA 295-7 Schemă a caracteristicilor de laborator tipice în timpul hepatitei acute de tip C evoluând către cronicizare. Apariția ARN-ului HCV este primul eveniment detectabil precedând creșterea alaninaminotransferazei (ALT) și apariția de anticorpi anti-HCV. Apariția de anticorpi pentru C100, detectabili cu testele de primă generație, este întârziată cu 1-3 luni după apariția de anticorpi pentru C22 și C33, anticorpi incluși în a doua generație de teste imunologice. Anticorpii anti-HCV detectabili cu testele de a doua generație apar pe parcursul hepatitei acute C.

sensibile pentru detectarea ARN-ului HCV a relevat prezența de HCV replicativ în limfocitele sângelui periferic al persoanelor infectate; totuși, la fel ca în cazul prezenței HBV în limfocite, nu este cunoscută relevanța clinică a infectării limfocitelor cu HCV.

Hepatita E Un tip distinct de hepatită „non-A, non-B“, cu modalitatea de transmitere digestivă a fost identificat în India, Asia, Africa și America Centrală (denumită anterior *hepatită non-A, non-B epidemică* sau cu *transmitere enterică*). Acest agent, cu caracteristici epidemiologice asemănătoare hepatitei A, de 32-34 nm, este neincapsulat, HAV-like cu 7600 de nucleotide și un genom ARN monocatenar de sens pozitiv. HEV are trei cadre deschise de citire (gene), dintre care crea mai mare codifică proteinele nonstructurale implicate în replicarea virală. O genă de mărime medie codifică proteina nucleocapsidei și cea mai mică, a cărei funcție nu este cunoscută, codifică proteine specifice față de care apar anticorpi în serul uman. Toate izolatele de HEV par să aparțină unui singur serotip, în ciuda eterogenității genomice de până la 25%. Cu toate acestea, nu există omologie genomică sau antigenică între HEV și HAV sau alte picornavirusuri. HEV, deși asemănător calcivirusurilor, pare să fie suficient de distinct de oricare agent cunoscut pentru a merita o nouă clasificare de sine stătătoare în cadrul grupului alfavirus. Virusul a fost detectat în scaunul, bila și ficatul pacienților infectați, precum și la primatele neumane experimental infectate. Studiile efectuate la oameni și pe animale de experiență au arătat că HEV este excretat în scaun la sfârșitul perioadei de incubație și că răspunsul imun la antigenele virale apare foarte timpuriu în cursul infecției acute. Pot fi detectați atât IgM anti-HEV, cât și IgG anti-HEV, dar ambele categorii scad rapid după infecția acută, ajungând la niveluri scăzute după 9-12 luni. În mod curent, testarea serologică pentru infecția HEV nu este disponibilă de rutină.

Hepatita G Al șaselea virus hepatitic, a fost descoperit independent de două grupuri diferite, un grup numindu-l hepatitic G (HGV) și celălalt denumindu-l virus GB (GBV-C, un agent viral izolat în 1960 de la un chirurg cu hepatită virală și transmis la tamarine). Acest virus poate contribui la cazurile de hepatită virală acută sau cronică care nu este produsă de nici unul din celelalte cinci virusuri hepatitice. Ca și HCV, HGV este un virus ARN cu transmitere prin sânge, cu structură genomică asemănătoare flavivirusurilor. Poliproteina sa cu 2900 de aminoacizi este codată de cele 9400 nucleotide ale genomului, capătul 5’ codează proteinele structurale (nucleocapsida și învelișul), iar capătul 3’ codează proteinele nestructurale cu funcție replicativă (helicază, protează și ARN polimerază). HGV și GBV-C prezintă aproape aceeași secvență a nucleotidelor și aminoacizilor omologi și sunt înrudite de departe cu HCV (aproximativ 25% din nucleotide omoloage) de la care au derivat prin evoluție în trecutul îndepărtat. Infecția cu acest agent, a cărei identificare se bazează pe amplificarea ARN prin PCR (și mai puțin pe testarea anticorpilor) apare la aproximativ 1,5% din donatorii de sânge, este transmis prin transfuzii de sânge și poate fi detectat la unii pacienți cu hepatită acută, cronică sau fulminantă. Totuși, datele disponibile până în acest moment, indică faptul că o proporție semnificativă de infecții clinic aparente cu HGV apar la pacienții coinfectați cu virus C, dar că HGV nu modifică severitatea hepatitei C și că majoritatea cazurilor izolate de infecție HGV nu sunt asociate cu o afectare hepatică acută sau cronică. Astfel, deși HGV joacă un rol redus în hepatitele virale și pentru că poate fi transmis prin transfuzii, contribuția sa la afecțiunile acute sau cronice hepatice necesită o definire mai completă.

PATOGENEZĂ În condiții obișnuite, nici unul dintre virusurile hepatitice nu are efect direct citopatic pe hepatocite. S-a demonstrat că manifestările clinice și prognosticul lezării hepatice acute asociate cu hepatita virală sunt determinate

de răspunsul imunologic al gazdei. Dintre hepatitele virale, imunopatogeneza hepatitei B a fost extensiv studiată. În mod sigur, pentru acest agent etiologic, existenţa de purtători asimptomatici de HBV cu histologie şi funcţie hepatică normale sugerează că virusul nu are efect citopatic în mod direct. În sprijinul rolului răspunsului imunocelular în patogeneza leziunilor hepatice asociate cu hepatita B se citează faptul că celulele limfoide sunt juxtapuse cu hepatocitele necrotice în ficatul pacienţilor cu leziuni hepatice, precum şi faptul că pacienţii cu defecte ale răspunsului imunocelular rămân mult mai probabil infectaţi în mod cronic în loc de a elimina virusul. Modelul care are cele mai multe dovezi experimentale implică limfocitele T citolitice, sensibilizate specific pentru a recunoaşte antigenele gazdei şi antigenele virale HBV de pe suprafaţa hepatocitelor. Deşi AgHBs s-a crezut iniţial a fi cel mai probabil antigen viral ţintă de pe suprafaţa hepatocitelor, observaţii de laborator recente sugerează că proteinele nucleocapsidice (AgHBc şi posibil AgHBe), prezente pe membrana celulară în cantităţi reduse, sunt antigenele virale ţintă care, împreună cu antigenele gazdă, invită limfocitele T citolitice să distrugă hepatocitele infectate cu HBV. Totuşi, această ipoteză este insuficientă pentru a explica diferenţele de prognostic între cei care se vindecă după hepatita acută şi cei care evoluează către hepatită cronică, sau între cei cu infecţie HBV uşoară şi cei cu infecţie severă (fulminantă). Pe cât de convingătoare sunt datele acumulate până în prezent care susţin că proteina nucleocapsidei este ţinta lezării imunologice mediată celular, învelişul proteic, AgHBs, a atras la fel de mult atenţia prin demonstrarea faptului că la şoarecii transgenici, cu gena pentru AgHBs inserată în genom, limfocitele T citolitice orientate împotriva AgHBs pot distruge hepatocitele. Prin urmare, AgHBs nu poate fi eliminat ca o potenţială ţintă imunologică.

Mai mult, continuă dezbaterile asupra importanţei relative a factorilor virali şi a celor care ţin de gazdă în patogeneza leziunilor hepatice asociate HBV şi a prognosticului. După cum s-a menţionat mai sus, mutanţii genetici precore ai HBV au fost asociaţi cu prognosticuri mai severe ale infecţiei HBV (hepatite cronice severe şi fulminante), sugerând că, în anumite circumstanţe, patogenicitatea relativă este o proprietate a virusului şi nu a gazdei. Faptul că infecţiile concomitente HDV şi HBV sunt asociate cu leziuni hepatice mai severe decât infecţia HBV luată separat şi faptul că celulele transfectate in vitro cu gena pentru antigenul HDV (delta) exprimă antigenul HDV şi apoi devin necrotice în absenţa oricăror influenţe imunologice sunt de asemenea compatibile cu un efect viral asupra patogenicităţii. În mod similar, la pacienţii cărora li se efectuează transplant de ficat pentru infecţie cronică HBV în stadiul terminal, pot apărea ocazional leziuni hepatice rapid progresive în noul ficat. Acest pattern clinic este asociat cu un pattern histologic neobişnuit, de *hepatită colestatică fibrozantă* în ficatul transplantat, care, ultrastructural pare a reprezenta o sufocare a celulei cu cantităţi copleşitoare de AgHBs. Această observaţie sugerează că sub influenţa agenţilor imunosupresori potenţi necesari pentru prevenirea rejecţiei alogrefei, HBV poate avea un efect citopatic direct asupra celulelor hepatice independent de sistemul imunitar.

Deşi mecanismul precis al lezării hepatice în infecţia HBV rămâne neclar, studii ale proteinelor nucleocapsidice au pus în lumină toleranţa imunologică profundă la HBV a copiilor născuţi de mame cu infecţie HBV cronică cu grad înalt de replicativitate (AgHBe pozitive). La şoarecii transgenici la care AgHBe este exprimat, expunerea in utero la AgHBe, care este suficient de mic pentru a traversa placenta, induce toleranţa limfocitelor T la ambele proteine nucleocapsidice. Acest fapt, la rândul său, poate explica de ce când infecţia are loc atât de devreme, eliminarea imunologică nu se petrece şi rezultă infecţii prelungite pe durata întregii vieţi.

Leziunile tisulare mediate prin complexe imune par a juca un rol patogenic major în manifestările extrahepatice ale hepatitei acute B. Sindromul prodromal, asemănător celui din boala serului, observat ocazional în hepatitele B acute, pare a fi în relaţie cu depunerea de complexe imune circulante în vasele tisulare, conducând la activarea sistemului complementului. Consecinţele clinice sunt rash-ul de tip urticarian, angioedemul, febra şi artrita. La începutul perioadei prodromale a infecţiei HBV la aceşti pacienţi, AgHBs în titru mare, în asociere cu mici cantităţi de anticorpi anti-HBs, conduc la formarea de complexe imune circulante solubile (la exces de antigen). Componentele complementului din ser sunt inhibate în timpul fazei artritice a bolii şi sunt de asemenea detectabile în componenţa complexelor imune circulante. Pe lângă componentele complementului, aceste complexe conţin AgHBs, anticorpi anti-HBs, IgG, IgM, IgA şi fibrină. După ce pacientul se vindecă de sindromul asemănător bolii serului, aceste complexe imune dispar.

La pacienţii cu hepatită cronică B, se pot întâlni şi alte tipuri de afecţiuni datorate complexelor imune. Ocazional se poate observa o glomerulonefrită cu sindrom nefrotic; în membrana bazală glomerulară s-au evidenţiat depuneri de AgHBs, imunoglobuline şi C3. În timp ce la mult mai puţin de 1% din pacienţii cu infecţie HBV se dezvoltă poliarterită nodoasă, 20-30% din pacienţii cu poliarterită nodoasă au în ser AgHBs. La aceşti pacienţi s-a demonstrat că arteriolele mici şi medii afectate conţin AgHBs, imunoglobuline şi componente ale complementului. Altă manifestare extrahepatică a hepatitei virale, crioglobulinemia mixtă esenţială (CME), a fost descrisă iniţial în asociere cu hepatita B. Afecţiunea este caracterizată clinic prin artrită şi vasculită cutanată (purpură palpabilă), iar serologic prin prezenţa de complexe imune circulante crioprecipitabile alcătuite din mai mult de o clasă de imunoglobuline. Mulţi pacienţi cu acest sindrom au afectare hepatică cronică, dar asocierea cu infecţia HBV a fost întotdeauna controversată. Reevaluarea recentă a pacienţilor cu CME sugerează însă că o proporţie substanţială prezintă o infecţie HCV cronică. Complexele imune circulante ale acestora conţin ARN HCV într-o concentraţie care depăşeşte concentraţia sa serică; această observaţie pledează împotriva sechestrării secundare a HCV în complexele imune şi favorizează ipoteza unui rol primar al virusului în patogeneza CME.

MORFOPATOLOGIE Leziunile morfologice tipice ale tuturor tipurilor de hepatită sunt similare şi constau în infiltrarea panlobulară cu celule mononucleare, necroza celulelor hepatice, hiperplazia celulelor Kupffer şi grade variabile de colestază. Este prezentă regenerarea celulelor hepatice pusă în evidenţă de numeroase imagini de mitoză, celule multinucleate şi formarea de „rozete" sau „pseudoacini". Infiltratul mononuclear constă în principal din limfocite mici, deşi sunt ocazional observate plasmocite şi eozinofile. Lezarea hepatocitară constă din degenerarea şi necroza celulelor hepatice, eliminarea de celule, balonizarea celulelor şi degenerarea acidofilă a hepatocitelor (formând aşa-numiţii corpi Councilman-like). În infecţia cronică HBV, dar nu şi în cea acută, se pot întâlni hepatocite mari cu aspect de glaspapir; aceste celule conţin AgHBs şi pot fi identificate histochimic cu orceină sau aldehid fuxină. În hepatita virală necomplicată reţeaua de reticulină este păstrată.

În hepatita C, lezarea histologică este adesea remarcabilă datorită relativei paucităţi a inflamaţiei, a unei creşteri marcate a activării celulelor sinusoidale marginale, prezenţei limfocitelor agregate, prezenţei de lipide şi, ocazional, a leziunilor de duct biliar în care celulele epiteliale biliare par a fi înălţate, fără întreruperea membranei bazale. Ocazional în hepatita D, poate apărea o steatoză microveziculară. În hepatita E, o caracteristică histologică frecventă este colestaza marcată. A fost descrisă şi o variantă colestatică a hepatitei acute A cu vindecare lentă.

O leziune histologică mai severă, *punţile de necroză hepatică*, de asemenea denumită *necroză subacută* sau *confluentă*, poate

fi observată ocazional la unii pacienți cu hepatită acută. „Punțile" dintre lobuli rezultă din zone mari de expulzare a celulelor hepatice cu colapsul rețelei de reticulină. În mod caracteristic, puntea constă din reticul condensat, resturi inflamatorii și celule hepatice degenerate care trec de la un spațiu port la cel adiacent, de la vena portă la vena centrală, sau de la venă centrală la venă centrală. S-a crezut că această leziune are semnificație prognostică; inițial, la mulți dintre pacienții descriși cu această leziune s-a constatat o evoluție subacută terminată cu exitus în câteva săptămâni până la câteva luni, sau au dezvoltat hepatită cronică activă și ciroză postnecrotică. Investigații mai recente au eșuat în a corela necroza în punți cu un prognostic atât de rezervat la pacienții cu hepatită acută. Deși frecvența acestor punți poate fi mai mare printre pacienții spitalizați cu hepatită acută severă, și deși s-au observat apariția de ciroze, hepatite cronice și chiar exitus la acest grup, frecvența punților de necroză la hepatitele virale necomplicate este probabil de ordinul a 1-5%. Studii prospective nu au reușit să demonstreze o diferență de prognostic între pacienții cu hepatită acută care prezintă punți de necroză hepatică și aceia care nu prezintă aceste caracteristici. De aceea, deși evidențierea acestei leziuni la pacienții cu hepatită cronică are semnificație prognostică (vezi capitolul 297), punerea sa în evidență în timpul hepatitei acute are mai puțină semnificație, iar biopsiile hepatice nu se mai practică de rutină pentru a identifica această leziune la pacienții cu hepatită acută. În *necroza hepatică masivă* (hepatită fulminantă, atrofie galbenă acută), caracteristica cea mai izbitoare la examinarea post-mortem este descoperirea unui ficat micșorat și moale. Examinarea histologică relevă necroză masivă și expulzarea de celule hepatice din majoritatea lobulilor, cu colapsul și condensarea extensivă a rețelei de reticulină.

Studiile de imunofluorescență și cele ale anticorpilor cu imunoperoxidază au fost utilizate pentru localizarea AgHBs în citoplasma și membrana celulelor hepatice infectate. În contrast, AgHBc predomină în nucleu, dar ocazional, cantități foarte mici sunt văzute și în citoplasmă și pe membrana celulară. Studiile de microscopie electronică efectuate asupra materialului de biopsie hepatică au demonstrat prezența de particule AgHBs în citoplasmă și de particule AgHBc în nucleul celulelor hepatice în timpul infecției HBV. Aceste observații morfologice sugerează că în nucleul hepatocitar, ADN-ul HBV este sintetizat și împachetat în interiorul particulelor miez, în timp ce învelișul de suprafață este asamblat în citoplasmă conducând la formarea virusului hepatitic B intact. Antigenul HDV este localizat în nucleul hepatocitelor, pe când antigenele HAV, HCV și HEV sunt localizate în citoplasmă.

EPIDEMIOLOGIE Înainte de existența testelor serologice pentru virusurile hepatitice, toate cazurile de hepatită virală erau catalogate fie ca „infecțioase", fie ca „serice". Cu toate acestea, modalitățile de transmisie se suprapun și *o distincție clară între diferitele tipuri de hepatită virală nu poate fi făcută numai pe baza caracteristicilor clinice sau epidemiologice* (tabelul 295-2). Testele serologice specifice sunt mijloacele de cea mai mare acuratețe prin care se poate face distincția între variatele tipuri de hepatită virală.

Hepatita A *Acest agent este transmis aproape exclusiv pe cale fecal-orală*. Răspândirea interpersonală a HAV este amplificată de o igienă personală deficitară și de suprapopulare, iar marile epidemii, ca și cazurile sporadice, au fost atribuite alimentelor, apei, laptelui și moluștelor contaminate. Răspândirea

Tabelul 295-2

Caracteristici clinice și epidemiologice ale hepatitelor virale

Caracteristică	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubație (zile)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Debut	Acut	Insidios sau acut	Insidios	Insidios sau acut	Acut
Vârsta cea mai frecventă	Copii, adulți tineri	Adulți tineri (cale sexuală sau percutană), sugari, copii mici	Orice vârstă, dar mai frecvent la adulți	Orice vârstă (similar cu HBV)	Adulți tineri (20-40 de ani)
Transmitere:					
Fecal-orală	+++	–	–	–	+++
Percutană	Neobișnuit	+++	+++	+++	–
Perinatală	–	+++	±[a]	+	–
Sexuală	±	++	±[a]	++	–
Clinică:					
Severitate	Ușoară	Ocazional severă	Moderată	Ocazional severă	Ușoară
Fulminantă	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Evoluție către cronicizare	Fără	Ocazională (1-10%) (90% dintre nou-născuți)	Frecventă (50%-70% hepatită cronică; 80-90% infecție cronică)	Frecventă [d]	Fără
Purtători	Fără	0,1-30%[c]	0,5-1%	Variabil[f]	Fără
Cancer	Fără	+ (Infecția neonatală)	+	±	Fără
Prognostic	Excelent	Defavorabil cu vârsta, debilitate	Moderat	Acut-favorabil Cronic-defavorabil	Favorabil
Profilaxie	IG Vaccin inactivat	HBIG Vaccin recombinant	Fără	Vaccinul HBV (fără la purtătorii HBV)	Necunoscută
Terapie	Fără	Interferon 40% eficace	Interferon 50% eficace; răspuns susținut < 15%	Necunoscută	Fără

[a] În special în coinfectarea cu HIV și în cazuri cu nivel crescut al viremiei; risc de aprox. 5%.
[b] Până la 5% în coinfecția acută HBV/HDV; până la 20% în suprainfecția HDV din infecția cronică HBV.
[c] Variază considerabil pe tot globul și la subpopulații în aceeași țară (vezi textul).
[d] În coinfecția acută HBV/HDV, frecvența cronicizării este aceeași ca și pentru HBV; în suprainfecția HDV, cronicizarea este invariabilă.
[e] 10-20% la femeile însărcinate.
[f] Comună în țările mediteraneene, rar în America de Nord și Europa de Vest.

intrafamilială şi intrainstituţională este de asemenea frecventă. Observaţii epidemiologice mai vechi au sugerat că hepatita A apare cu predilecţie la sfârşitul toamnei şi începutul iernii. În zonele temperate, s-au înregistrat valuri epidemice la fiecare 5-20 de ani, pe măsura apariţiei de noi segmente de populaţie neimună; totuşi, în ţările dezvoltate, incidenţa hepatitei tip A este în declin, probabil datorită îmbunătăţirii condiţiilor sanitare şi nu mai sunt observate aceste apariţii ciclice. Nu s-a identificat existenţa de purtători de HAV după hepatita acută de tip A; se presupune că perpetuarea virusului în natură depinde de existenţa infecţiilor subclinice inaparente, nonepidemice.

În populaţia generală, anticorpii anti-HAV, un marker excelent pentru infecţia HAV din antecedente, cresc în prevalenţă o dată cu creşterea vârstei şi cu scăderea statusului socio-economic. În anii '70, în jur de 40% din populaţia urbană din Statele Unite prezenta dovezi serologice de hepatită A în antecedente, majoritatea nereclamând ca având în antecedente o simptomatologie hepatitică. Totuşi, în deceniile următoare, prevalenţa anticorpilor anti-HAV a fost în declin în Statele Unite. În ţările în curs de dezvoltare, expunerea, infecţia şi imunitatea rezultată sunt aproape universale în copilărie. Pe măsură ce frecvenţa infecţiilor subclinice din copilărie este în declin în ţările dezvoltate, ia proporţii numărul adulţilor susceptibili. Hepatita A tinde a fi mai simptomatică la adulţi; de aceea, în mod paradoxal, pe măsură ce frecvenţa infecţiilor HAV scade, probabilitatea infecţiilor HAV aparente clinic, chiar severe, creşte la populaţia adultă susceptibilă. Călătoriile către zonele endemice sunt o sursă obişnuită de infecţie pentru adulţii din zonele neendemice. Focarele epidemiologice mai recent recunoscute includ leagăne de copii, unităţi de terapie intensivă pentru nou-născuţi, bărbaţii homosexuali ce trăiesc în promiscuitate şi cei care folosesc droguri administrate intravenos. Deşi, hepatita A se transmite foarte rar pe cale sanguină, câteva izbucniri infecţioase au fost semnalate la cei ce au primit concentrate de factori ai coagulării.

Hepatita B Se cunoaşte de mult că o cale majoră de transmitere a hepatitei B este cea percutană, dar nomenclatura demodată de „hepatită posttransfuzională" nu este o etichetă corectă pentru categoriile epidemiologice de infectare cu HBV cunoscute astăzi. După cum se detaliază mai jos, majoritatea cazurilor de hepatită transmisă prin transfuzie sanguină nu sunt cauzate de HBV; în plus, la aproximativ jumătate din pacienţii cu hepatită acută de tip B nu există un istoric de expunere percutană identificabilă. Acum se recunoaşte că multe cazuri de hepatită tip B rezultă din modalităţi de transmitere mai puţin evidente, non-percutană şi percutană greu identificabilă. AgHBs a fost identificat în aproape toate fluidele corporale ale persoanelor infectate – salivă, lacrimi, lichid seminal, lichid cefalorahidian, ascită, lapte, lichid sinovial, suc gastric, lichid pleural şi urină şi uneori chiar în fecale. Deşi există dovezi numeroase care sugerează că fecalele nu sunt infectante, cel puţin unele dintre aceste fluide corporale – cele mai importante fiind lichidul seminal şi saliva – s-au dovedit a fi infectante chiar dacă mai puţin decât serul, atunci când au fost administrate percutanat sau nu, la animalele experimentale. Printre modalităţile non-percutane de transmitere a HBV, ingestia orală s-a dovedit a fi o cale potenţială de expunere, dar una cu o eficacitate destul de redusă. Pe de altă parte, cele două căi non-percutane considerate a avea cel mai mare impact sunt contactul intim (în special sexual) şi transmiterea perinatală.

În Africa sub-sahariană, contactul intim între copiii mici este considerat a contribui la menţinerea unei frecvenţe înalte a AgHBs la populaţie. Transmiterea perinatală are loc în special la copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs sau mame cu hepatită acută B, în timpul trimestrului trei de sarcină sau la începutul perioadei postpartum. Transmiterea perinatală nu este frecventă în America de Nord şi Europa de Vest, dar are loc cu o frecvenţă înaltă şi este cea mai importantă cale de perpetuare a infecţiei cu HBV în Orientul Îndepărtat şi ţările în curs de dezvoltare. Deşi modalitatea precisă de transmitere perinatală nu este cunoscută şi cu toate că aproximativ 10% din infecţii pot fi dobândite in utero, dovezile epidemiologice sugerează că majoritatea infecţiilor sunt transmise aproximativ în momentul naşterii şi nu sunt în relaţie cu hrănirea la sân. Probabilitatea transmiterii perinatale a HBV se corelează cu prezenţa AgHBe; 90% dintre mamele AgHBe-pozitive şi doar 10-15% dintre cele cu anticorpi anti-HBe detectaţi transmit infecţia HBV copiilor lor. În majoritatea cazurilor, infecţia acută la nou-născuţi este asimptomatică clinic, dar copilul va deveni foarte probabil purtător de HBsAg.

Cei peste 200 de milioane de purtători de AgHBs din lume constituie principalul rezervor de hepatită B la oameni. AgHBs seric este rar (0,1-0,5%) la populaţiile normale din Statele Unite şi Europa de Vest; totuşi prevalenţa din Orientul Îndepărtat şi unele ţări tropicale este de până la 5-20% ca şi la indivizii cu sindrom Down, lepră lepromatoasă, leucemie, boală Hodgkin, poliarterită nodoasă, pacienţi cu boală renală cronică hemodializaţi şi la dependenţii de droguri intravenoase.

Alte grupuri cu rate înalte de infecţie HBV includ soţiile indivizilor cu infecţie acută, indivizii ce trăiesc în promiscuitate din punct de vedere sexual (în special bărbaţii homosexuali), lucrătorii din domeniul asistenţei sanitare expuşi la contactul cu sânge, persoanele care necesită transfuzii repetate în special cu produse concentrate din sânge (de exemplu hemofilici), personalul şi cei care lucrează în instituţiile destinate retardaţilor mintal, prizonierilor şi, într-o măsură mai mică, membrii de familie ai pacienţilor infectaţi cronic. La donatorii de sânge voluntari, prevalenţa anticorpilor anti-HBs, reflectarea infecţiei anterioare cu HBV, este cuprinsă între 5% şi 10%, dar prevalenţa este mai mare la persoanele cu status socio-economic mai scăzut, la persoanele în vârstă şi la cele expuse la produse din sânge, inclusiv cele menţionate anterior.

Prevalenţa infecţiei, modalităţile de transmitere şi comportamentul uman contribuie la modelarea diferitelor tipuri epidemiologice ale infecţiei cu HBV în funcţie de zona geografică. În Orientul Îndepărtat şi Africa, hepatita B, o boală a nou-născuţilor şi copiilor mici este perpetuată printr-un ciclu de răspândire de la mamă la nou născut. În America de Nord şi Europa de Vest hepatita B este în primul rând o boală a adolescenţei şi a perioadei de adult tânăr, perioadă în care sunt frecvente contactele sexuale precum şi expunerile percutane recreaţionale şi ocupaţionale.

Hepatita D Infecţia cu HDV are o distribuţie globală, dar există două modele epidemiologice. În ţările mediteraneene (Africa de Nord, Europa de Sud şi Orientul Mijlociu) infecţia HDV este endemică printre cei cu hepatită B şi boala este transmisă predominant prin mijloace non-percutane, în special relaţii personale intime. În zonele non-endemice, cum ar fi Statele Unite şi Europa de Nord, infecţia HDV este restrânsă la persoanele expuse frecvent la sânge şi produse din sânge, în special la dependenţii de droguri şi hemofilici. Infecţia HDV poate fi adusă într-o populaţie de către dependenţii de droguri sau prin migrarea persoanelor din zone endemice în zone non-endemice. Astfel, modelele de comportament şi de migraţii populaţionale care facilitează contactul percutan joacă roluri importante în introducerea şi amplificarea infecţiei HDV. Ocazional, epidemiologia migraţională a hepatitei D este exprimată prin izbucniri explozive de hepatite severe, cum ar fi cele care s-au petrecut în sate Sud-Americane îndepărtate, ca şi în centre urbane din Statele Unite. În final, astfel de izbucniri epidemice ale hepatitei D – fie coinfecţii cu hepatită acută B, fie suprainfecţii la cei deja infectaţi cu HBV – pot estompa delimitările dintre zonele endemice şi non-endemice.

Hepatita C Controlul de rutină al donatorilor de sânge pentru AgHBs şi eliminarea surselor comerciale de sânge la

începutul anilor ’70 a redus frecvența, dar nu a eliminat hepatita posttransfuzională. În timpul anilor ’70, probabilitatea dobândirii hepatitei după o transfuzie de sânge donat voluntar controlat pentru HBsAg era de aproximativ 10% per pacient (până la 0,9% per unitate de sânge transfuzat). Deși hepatita B reprezenta 5-10% din aceste cazuri, cele 90-95% rămase erau clasificate prin excludere din punct de vedere serologic, ca hepatită „non-A, non-B“. Pentru pacienții necesitând transfuzii de produse sanguine concentrate, cum ar fi concentrate de factori de coagulare, riscul era chiar mai mare, de pâna la 20-30%, în timp ce pentru cei care primeau produse ca albumină sau imunoglobuline riscul era și a rămas și astăzi nul, deoarece anterior tratamentului aceste produse erau încălzite la 60°C sau fracționate cu etanol rece.

În timpul anilor ’80 autoexcluderea voluntară a donatorilor de sânge cu factori de risc pentru SIDA și apoi introducerea controlului anti-HIV al donatorilor a redus și mai mult probabilitatea hepatitei posttransfuzionale, la sub 5%. La sfârșitul anilor ’80 și începutul anilor ’90, introducerea mai întâi a testelor „surogat“ de screening pentru hepatita non-A, non-B [alanin aminotransferaza (ALT) și anticorpii anti-HBc, ambele dovedite a identifica donatorii de sânge cu o probabilitate înaltă de transmitere a hepatitei non-A, non-B] și, ulterior, după descoperirea HCV, a primei generații de teste imunologice pentru anticorpi anti-HCV a redus și mai mult frecvența hepatitei posttransfuzionale. O analiză prospectivă a hepatitei posttransfuzionale elaborată între 1986 și 1990 a demonstrat că incidența hepatitei posttransfuzionale într-un spital universitar urban a scăzut de la un nivel de 3,8% per pacient (0,45% per unitate de sânge transfuzat) la 1,5% per pacient (0,19% per unitate de sânge transfuzat) în urma introducerii testării surogat și până la 0,6% per pacient (0,03% per unitate de sânge transfuzat) după introducerea primei generații de teste anti-HCV. Introducerea celei de-a doua generații de teste HCV a redus frecvența hepatitei C posttransfuzionale până la niveluri aproape imperceptibile.

Pe lângă transmiterea prin transfuzie, hepatita C poate fi transmisă și pe alte căi percutane, cum ar fi autoinjectarea intravenoasă de droguri. În plus, acest virus poate fi transmis prin expunerea ocupațională la sânge, iar probabilitatea infecției este crescută în secțiile de hemodializă. Deși frecvența hepatitei C posttransfuzionale a scăzut ca rezultat al controlării donatorilor de sânge, frecvența globală a hepatitei C a rămas aceeași până la începutul anilor ’90 când frecvența globală scade în paralel cu reducerea cazurilor de noi consumatori de droguri pe cale intravenoasă. După excluderea unităților plasmatice anti-HCV pozitive din sângele donat, au fost semnalate cazuri rare, sporadice de hepatită C printre primitorii de imunoglobuline cu administrare intravenoasă (dar nu și intramusculară).

Dovezi serologice ale infecției cu HCV se obțin la > 90% din pacienții cu hepatită posttransfuzională, hemofilici și utilizatori de droguri intravenoase, 60-70% din pacienții cu hepatită non-A, non-B sporadică (în absența unui factor de risc cunoscut); și la 0,5% din donatorii voluntari de sânge și 0,5% din populația generală. Marea majoritate a donatorilor de sânge asimptomatici, la care s-au pus în evidență în mod reproductibil anticorpi anti-HCV circulanți, nu aparțin grupelor de risc crescut. Rămâne un mister modul în care aceștia au devenit infectați. Cu toate că aceste căi de infecție sunt posibile (în unele studii în special când sursa de infecție este și HIV pozitivă, iar în alte studii când nivelul viremiei sursei este foarte mare) eficiența lor este mică; riscul transmiterii sexuale (în special la cei cu parteneri sexuali multiplii, foarte rar la cuplurile monogame) și perinatale este apreciat la aproximativ 5%, insuficient pentru a realiza un rezervor epidemiologic mare pentru cazurile inexplicabile. În toate cazurile, ineficiența acestor modalități mai puțin directe de transmitere este o reflectare a titrului cu infectivitate relativ redusă al HCV. Sunt rare și infecțiile la contacții din aceeași locuință. Printre pacienții la care s-au raportat cazuri de hepatită C acută, 40% nu au un factor de risc ușor identificabil, dar au în comun faptul că tind să aparțină unor grupe socioeconomice paupere.

Riscul infecției HCV este crescut la primitorii de transplante de organe și la pacienții cu SIDA; la toți pacienții imunodeprimați, nivelurile anticorpilor anti-HCV pot fi nedetectabile, iar diagnosticul poate necesita testarea ARN HCV. Hepatita cronică C apare la 20% din primitorii de transplant renal. În primii ani de după transplant, mortalitatea la acești pacienți cu hepatită este crescută nu ca rezultat al insuficienței hepatice, ci datorită infecțiilor severe în exteriorul arborelui hepatobiliar. Acest efect a fost atribuit impactului imunosupresor al infecției HCV asupra gazdei. La 5-10 ani după transplant, totuși, complicațiile afecțiunilor hepatice cronice sunt responsabile de morbiditate și mortalitate. Impactul infecției HCV asupra primitorilor de transplant hepatic este controversat, asociat cu boli hepatice severe în unele studii, sau cu morbiditate obișnuită în altele.

Hepatita E Forma enterică de hepatită non-A, non-B identificată în India, Asia, Africa și America Centrală seamănă cu hepatita A în ceea ce privește modalitatea de transmitere, în principal enterică. Cazurile identificate în mod obișnuit apar după contaminarea rezervelor de apă, cum ar fi în cazul inundațiilor musonice, dar cazurile sunt sporadice, izolate. Din punct de vedere epidemiologic, un caracter care deosebește HEV de alți agenți enterici este raritatea transmiterii secundare de la individ la individ, respectiv de la persoanele infectate la contacții lor apropiați. Infecțiile au loc la populații care sunt imune la HAV și favorizează adulții tineri. Nu se cunoaște dacă hepatita E apare și în alte zone decât cele endemice cunoscute, spre exemplu în Statele Unite, dar studii preliminare sugerează că HEV nu determină nici un caz „non-A, non-B“ sporadic în zonele non-endemice. Cazuri importate din zonele endemice au fost diagnosticate și în Statele Unite.

Hepatita G Virusul hepatitei G este un agent cu transmitere sangvină, a cărui modalitate de transmitere nu a fost definită pe deplin, dar tinde să fie asemănătoare infecției cu HCV. Infecția dovedită apare la aproximativ 1,5% din donatorii de sânge, dar frecvența infecției este aceeași la donatorii care au nivele normale sau crescute ale ALT. Printre cazurile sporadice, înregistrate în populația generală, de hepatită acută virală nedovedite ca fiind produse de virusul A sau E, HGV reprezintă doar o proporție de 10-15%, ceea ce reprezintă mai puțin de 0,5% din cazurile din populația generală.

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR

Simptome și semne Hepatita acută virală se declanșează după o perioadă de incubație care variază în funcție de agentul etiologic. În general, perioada de incubație pentru hepatita A este cuprinsă între 15 și 45 de zile (în medie 4 săptămâni), pentru hepatita B și D de la 30 la 180 de zile (în medie 4-12 săptămâni), pentru hepatita C de la 15 la 160 de zile (în medie 7 săptămâni) și pentru hepatita E de la 14 la 60 de zile (în medie 5-6 săptămâni). *Simptomele prodromale* de hepatită acută virală sunt sistemice și destul de variabile. Simptome constituționale de anorexie, greață și vărsături, astenie fizică, stare de rău, artralgii, mialgii, dureri de cap, fotofobie, faringită, tuse și guturai (coriză) pot preceda instalarea icterului cu 1-2 săptămâni. Greața, vărsăturile și anorexia sunt frecvent asociate cu alterări ale simțurilor mirosului și gustului. O febră între 38 și 39 de grade Celsius este mai des prezentă în hepatitele A și E decât în hepatitele B sau C, cu excepția cazului în care hepatita B este marcată de un sindrom asemănător bolii serului; rar, simptomele constituționale pot fi acompaniate de o febră de 39,5-40 grade Celsius. Urina închisă la culoare și scaunele de culoarea lutului (deschise la culoare) pot fi observate de către pacient cu 1-5 zile înaintea instalării icterului clinic.

O dată cu instalarea *icterului clinic*, de obicei simptomele prodromale constituționale diminuează, dar, la unii pacienți, este obișnuită o ușoară pierdere în greutate (2,5-5 kg) și poate continua pe întreg parcursul perioadei icterice. Ficatul este

mărit în volum şi sensibil. La acestea se poate asocia şi durere sau disconfort în hipocondrul drept. Mai rar, pacienţii prezintă un tablou colestatic sugerând obstrucţie biliară extrahepatică. La 10-20% din pacienţii cu hepatită acută sunt prezente splenomegalia şi adenopatia cervicală. Rar pot apărea câteva steluţe vasculare în timpul fazei icterice, care dispar în timpul convalescenţei. Pe parcursul *convalescenţei* simptomele constituţionale dispar, dar de obicei rămân evidente anomalii în testele biochimice de funcţie hepatică şi o oarecare mărire în volum a ficatului. Durata fazei postícterice este variabilă, fiind cuprinsă între 2 şi 12 săptămâni, de obicei mai prelungită în hepatitele acute B şi C. Însănătoşirea completă din punct de vedere clinic şi biochimic este de aşteptat în 1-2 luni după toate cazurile de hepatită A şi E, şi în 3-4 luni după instalarea icterului la trei sferturi din cazurile necomplicate de hepatită B şi C. La restul se poate constata o întârziere a recuperării din punct de vedere biochimic. Un procentaj substanţial dintre pacienţii cu hepatită virală nu ajung niciodată icterici.

Infecţia cu HDV are loc în prezenţa infecţiei HBV acute sau cronice; durata infecţiei HBV determină durata infecţiei HDV. Când infecţiile acute HDV şi HBV au loc simultan, caracteristicile clinice şi biochimice nu se pot deosebi de cele ale infecţiei HBV luată separat, deşi ocazional sunt mai severe. În contrast cu pacienţii cu infecţie *acută* HBV, la pacienţii cu infecţie *cronică* HBV virusul HDV se poate replica un timp nedefinit. Aceasta se poate întâmpla când infecţia acută HDV are loc în prezenţa unei infecţii acute HBV în evoluţie. Mai frecvent, infecţia acută HDV devine cronică atunci când este supraadăugată unei infecţii cronice HBV preexistente. În astfel de cazuri, suprainfecţia HDV apare ca o exacerbare clinică sau ca un episod asemănător cu hepatita virală acută la o persoană deja infectată cronic cu HBV. Suprainfecţia cu HDV la un pacient cu hepatită cronică B conduce adesea la o deteriorare clinică (vezi mai jos).

Pe lângă suprainfecţiile cu alţi agenţi etiologici ai hepatitei, evenimentele clinice asemănătoare hepatitei acute la pacienţii cu hepatită cronică B pot acompania seroconversia spontană AgHBe la anticorpi anti-HBe sau reactivarea spontană, respectiv reîntoarcerea de la infecţia nonreplicativă la cea replicativă. Astfel de reactivări pot avea loc şi la pacienţii cu infecţie cronică HBV imunodeprimaţi terapeutic atunci când sunt oprite medicamentele citotoxic-imunosupresoare; în aceste cazuri, se crede că recâştigarea competenţei imunitare permite reluarea citolizei mediate celular a hepatocitelor infectate cu HBV, citoliză anterior modificată. Ocazional, exacerbările clinice acute ale hepatitei cronice B pot reprezenta apariţia unui mutant precore (vezi „Virusologia şi etiologia“ mai sus).

Caracteristici de laborator Aminotransferazele serice AST şi ALT (anterior denumite SGOT şi SGPT) prezintă o creştere variabilă în timpul fazei prodromale a hepatitei acute virale care precedă creşterea nivelului bilirubinei (vezi figurile 295-2 şi 295-4). Nivelul crescut al acestor enzime nu se corelează însă bine cu gradul de lezare hepatocelulară. Nivelurile maxime variază de la 400 la 4000 UI sau mai mult; aceste niveluri sunt frecvent atinse atunci când pacientul este clinic icteric şi diminuează progresiv în timpul convalescenţei hepatitei acute. Diagnosticul hepatitei anicterice este dificil şi necesită un grad ridicat de suspiciune din partea clinicianului; se bazează pe caracteristicile clinice şi pe creşterea aminotransferazelor, deşi se pot întâlni şi creşteri uşoare ale bilirubinei conjugate.

Icterul este de obicei vizibil la nivelul sclerelor sau tegumentelor atunci când bilirubina serică depăşeşte 43 µmol/l (2,5 mg/dl). Când apare icterul, bilirubina serică se ridică în mod tipic până la niveluri cuprinse între 85 şi 340 µmol/l (5-20 mg/dl). Bilirubina serică poate continua să crească, în ciuda scăderii nivelurilor aminotransferazelor serice. În majoritatea cazurilor, bilirubina totală este egal împărţită între fracţiunile conjugată şi neconjugată. Nivelurile de peste 340 µmol/l (20 mg/dl) extinzându-se şi persistând până târziu în cursul hepatitei virale sunt mult mai probabil asociate cu o afectare severă. Totuşi la anumiţi pacienţi cu anemie hemolitică preexistentă, cum ar fi la acei cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază şi la cei cu siclemie este frecvent întâlnit un nivel crescut al bilirubinei serice rezultând din hemoliza supraadăugată. La astfel de pacienţi s-au observat niveluri de peste 513 µmol/l (30 mg/dl), iar acestea nu sunt în mod necesar asociate cu un prognostic nefavorabil.

Neutropenia şi limfopenia sunt tranzitorii şi sunt urmate de o limfocitoză relativă. În timpul fazei acute pot fi adesea întâlnite limfocite atipice (variind între 2% şi 20%). Aceste limfocite atipice nu pot fi deosebite de cele observate în mononucleoza infecţioasă. La pacienţii cu hepatită acută virală este importantă măsurarea timpului de protrombină (TP) deoarece prelungirea acestuia poate reflecta un deficit sever de sinteză, poate semnifica necroză hepatocelulară extinsă şi poate indica un prognostic şi mai nefavorabil. Ocazional se pot întâlni prelungiri ale TP doar la creşteri uşoare ale nivelurilor bilirubinei serice şi aminotransferazelor. Greaţa şi vărsăturile prelungite, aportul neadecvat de glucide şi rezervele scăzute de glicogen hepatic pot contribui la hipoglicemia observată ocazional la pacienţii cu hepatită virală severă. Fosfataza alcalină serică poate fi normală sau doar uşor crescută în timp ce o scădere a albuminei serice este neobişnuită în hepatita acută virală necomplicată. La unii pacienţi s-a observat şi o steatoree uşoară şi tranzitorie, precum şi o uşoară hematurie microscopică şi o proteinurie minimă.

În hepatita acută virală este obişnuită o creştere difuză, dar uşoară, a fracţiunii gamaglobulinice. Nivelurile serice ale IgG şi IgM sunt crescute la aproximativ o treime din pacienţi în timpul fazei acute a hepatitei virale, dar creşterea IgM este mai caracteristică hepatitei acute A. În timpul fazei acute a hepatitei virale pot fi prezenţi anticorpi anti-muşchi neted sau împotriva altor constituenţi celulari, precum şi, în mod ocazional, titruri scăzute de factor reumatoid, anticorpi antinucleari şi heterofili. În hepatitele C şi D pot apărea anticorpi antimicrozomali pentru microzomii de la nivelul ficatului şi rinichiului (LKM). Cu toate acestea, speciile de anticorpi LKM în cele două tipuri de hepatită sunt diferite una de alta, precum şi de speciile de anticorpi LKM caracteristice hepatitei cronice active autoimune tip 2 (vezi capitolul 297). Autoanticorpii din hepatita virală sunt nespecifici şi pot fi asociaţi şi cu alte boli virale şi sistemice. În contrast cu aceasta, anticorpii virus-specifici, care apar pe parcursul şi după infecţia virală hepatică, sunt markeri serologici de importanţă diagnostică.

După cum s-a descris mai sus, există teste serologice cu care se poate stabili diagnosticul de hepatită A, B, D şi C. Nu sunt folosite de rutină testele pentru HAV fecal sau seric. Ca urmare, diagnosticul hepatitei de tip A se bazează pe detectarea IgM anti-HAV în timpul bolii acute (vezi figura 295-2). Factorul reumatoid poate determina rezultate fals pozitive ale acestui test.

Diagnosticul infecţiei HBV poate fi făcut de obicei prin detectarea AgHBs în ser. Rar, nivelurile AgHBs sunt prea joase pentru a fi detectate în timpul infecţiei HBV acute, chiar cu generaţia actuală de teste imunologice de o înaltă sensibilitate. În astfel de cazuri, diagnosticul se poate stabili prin evidenţierea IgM anti-HBc.

Titrul AgHBs este slab corelat cu severitatea bolii clinice. Într-adevăr, poate exista o corelaţie inversă între concentraţia serică a AgHBs şi gradul de lezare hepatocelulară. De exemplu, cele mai mari titruri se întâlnesc la pacienţii imunodeprimaţi, mai mici în afecţiunile hepatice cronice (dar mai mari în hepatita cronică medie decât în cea cronică severă), şi foarte joase în hepatita acută fulminantă. Aceste observaţii sugerează că, în hepatita B, gradul de lezare hepatocelulară şi evoluţia clinică sunt probabil în relaţie cu variaţiile răspunsului imun ale pacientului la HBV, decât cu cantităţile de AgHBs circulant.

La indivizii imunocompetenți există însă o corelație între markerii *replicării* HBV și lezarea hepatică (vezi mai jos).

Alt marker serologic ce poate fi util la pacienții cu hepatită B este AgHBe. Utilitatea sa clinică principală este aceea de indicator de infectivitate relativă. Deoarece AgHBe este în mod invariabil prezent la începutul hepatitei B acute, testarea AgHBe este indicată în primul rând pentru urmărirea infecției cronice.

La pacienții care prezintă antigen hepatitic B de suprafață de o perioadă necunoscută, respectiv donatori de sânge al căror sânge este descoperit AgHBs pozitiv și care sunt trimiși la medic pentru evaluare, testarea pentru IgM anti-HBc poate fi utilă pentru a deosebi infecția acută sau recentă (IgM anti-HBc pozitivă) de infecția HBV cronică (IgM anti-HBc negativă, IgG anti-HBc pozitivă). Un test fals pozitiv pentru IgM anti-HBc se poate întâlni la pacienții cu un titru ridicat de factor reumatoid.

Anticorpii anti-HBs sunt rareori detectabili în prezența HBsAg la pacienții cu hepatită B *acută*, dar sunt detectabili la 10-20% dintre indivizii cu infecție HBV *cronică*, care prezintă un nivel redus. Acești anticorpi nu sunt direcționați împotriva determinantului obișnuit de grup, a, ci împotriva determinantului heterotipic de subtip (respectiv AgHBs de subtip ad cu anticorpi anti-HBs de subtip y). În majoritate cazurilor, acest model serologic nu poate fi atribuit infecției cu două subtipuri HBV diferite, iar prezența acestor anticorpi nu anunță eliminarea iminentă a AgHBs. Când sunt detectați astfel de anticorpi, prezența lor nu are o semnificație clinică recunoscută (vezi „Virusologia și etiologia“, mai sus).

După imunizarea cu vaccinul hepatitei B, care constă numai din HBsAg, anticorpii anti-HBs sunt singurii markeri serologi care apar. Un rezumat al modelelor serologice de hepatită B mai des întâlnite și interpretarea lor sunt oferite în tabelul 295-3. Actualmente sunt disponibile teste pentru detectarea ADN HBV în ficat și ser. Ca și AgHBe, ADN-ul HBV seric este un indicator al replicării HBV, dar testele pentru ADN-ul HBV sunt mai sensibile și cantitative. Acești markeri sunt folositori în urmărirea desfășurării replicării HBV la pacienții cu hepatită cronică B care primesc chimioterapie antivirală, respectiv interferon (vezi capitolul 297). La persoanele imunocompetente pare să existe o corelație generală între nivelul replicării HBV, așa cum este reflectat de nivelul ADN-ului HBV din ser, și gradul de lezare hepatică. Nivelurile serice crescute de ADN HBV, expresia crescută a antigenelor virale și activitatea necroinflamatorie din ficat merg mână în mână, cu excepția cazului în care imunosupresia interferează cu răspunsul limfocitelor T citolitice la adresa celulelor infectate cu virus; reducerea replicării HBV cu medicamente antivirale, cum ar fi interferonul, tinde a fi acompaniată de o îmbunătățire a histologiei hepatice.

La pacienții cu hepatită C un model episodic de creștere a aminotransferazelor este frecvent întâlnit. În mod curent, diagnosticul serologic specific de hepatită C poate fi pus prin demonstrarea prezenței anticorpilor anti-HCV în ser. Când se folosesc a doua sau ultima generație de teste imunologice (care detectează anticorpii împotriva proteinelor non-structurale și nucleocapsidice) anticorpii anti-HCV pot fi detectați în hepatita acută C în timpul fazei inițiale de activitate crescută a aminotransferazelor. Acești anticorpi pot să nu ajungă niciodată detectabili la 5-10% din pacienții cu hepatita acută C, iar nivelurile anti-HCV pot deveni nedetectabile după convalescența din hepatita acută C. La pacienții cu hepatită cronică C, anticorpii anti-HCV sunt detectabili în > 90% din cazuri. Datorită nespecificității testelor pentru anticorpii anti-HCV, care poate conduce la confuzii, trebuie efectuat și un test imunologic recombinant suplimentar, în special la persoanele cu probabilitate anterioară scăzută de infecție, pentru a stabili proteinele virale specifice împotriva cărora sunt direcționați anticorpii anti-HCV (vezi „Virusologie și etiologie“ mai sus). Testele pentru ARN-ul HCV sunt cele mai sensibile teste pentru infecția HCV. Acest test poate detecta ARN-ul HCV chiar înaintea creșterii acute a activității aminotransferazelor și înainte de apariția anticorpilor anti-HCV la pacienții cu hepatită acută C. În plus, ARN-ul HCV rămâne detectabil un timp nedefinit, în mod continuu, la majoritatea, și în mod intermitent la unii din pacienții cu hepatită cronică C (chiar detectabil la unii indivizi cu teste funcționale hepatice normale, respectiv purtători asimptomatici). Astfel, diagnosticul de hepatită C poate fi sprijinit prin detectarea de anticorpi anti-HCV și prin excluderea reactivității fals pozitive. La o minoritate de pacienți cu hepatită C la care anticorpii anti-HCV lipsesc, diagnosticul poate fi sprijinit prin detectarea ARN-ului HCV. Dacă toate aceste teste sunt negative și pacientul prezintă un caz de hepatită bine caracterizat, ulterior unei expuneri percutane la sânge sau produse din sânge, poate fi susținut un diagnostic de hepatită G, probabil cauzată de alt agent etiologic încă neidentificat. O parte din pacienți prezintă în mod izolat anticorpi anti-HBc în sânge, o reflectare a riscului obișnuit pentru anumite populații cu expunere la agenți hepatitici multipli transmiși prin sânge. Anticorpii anti-HBc din astfel de cazuri sunt aproape invariabil din clasa IgG și semnifică de obicei, fie o infecție HBV din trecutul îndepărtat, fie, rareori, prezența unei infecții HBV cu nivel redus de virus.

Tabelul 295-3

Modele serologice de infecție hepatitică B mai des întâlnite

AgHBs	Anticorpi anti-HBs	Anticorpi anti-HBc	AgHBe	Anticorpi anti-HBe	Interpretare
+	–	IgM	+	–	Infecție HBV acută, infectivitate ridicată
+	–	IgG	+	–	Infecție HBV cronică, infectivitate ridicată
+	–	IgG	–	+	Sfârșitul infecției acute HBV sau infecție cronică HBV, infectivitate redusă
+	+	+	+/–	+/–	1. AgHBs de un anumit subtip și anticorpi anti-HBs heterotipici (frecvent) 2. Proces de seroconversie de la AgHBs la anticorpi anti-HBs (rar)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Infecție acută HBV 2. Fereastră pentru anticorpii anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Purtător de Ag HBs de nivel redus 2. Infecție în trecutul îndepărtat
–	+	IgG	–	+/–	Convalescența după infecția HBV
–	+	–	–	–	1. Imunizare cu Ag HBs (după vaccinare) 2. Infecție în trecutul îndepărtat (?) 3. Reacție fals-pozitivă

Prezența infecției HDV poate fi identificată prin depistarea intrahepatică a antigenului HDV sau, mai practic, printr-o seroconversie către anticorpi anti-HDV (o creștere a titrului anticorpilor anti-HDV sau apariția de novo de anticorpi anti-HDV). Detectarea AgHDV din circulație, de asemenea diagnostică pentru infecția acută, se poate face doar pentru o perioadă foarte scurtă, dacă într-adevăr se poate realiza. Deoarece anticorpii sunt adesea nedetectabili, odată ce AgHBs dispare, serodiagnosticul retrospectiv al infecției acute autolimitate și simultane HBV și HDV este dificil. Diagnosticul timpuriu al infecției acute poate fi împiedicat de o întârziere de până la 30-40 de zile a apariției anticorpilor anti-HDV.

Când un pacient cu hepatită acută prezintă AgHBs și anticorpi anti-HDV în ser, determinarea clasei de anticorpi anti-HBc este utilă în stabilirea relației dintre infecția cu HBV și cea cu HDV. Deși existența IgM anti-HBc nu înseamnă o distincție *absolută* între infecția acută HBV și cea cronică, prezența sa este un indicator de încredere pentru infecția recentă, iar absența sa, un indicator de încredere pentru infecția din trecutul îndepărtat. În infecțiile acute simultane HBV și HDV, IgM anti-HBc sunt detectabili, pe când în infecția acută HDV supraadăugată infecției cronice HBV, anticorpii anti-HBc sunt din clasa IgG.

Testarea prezenței ARN-ului HDV este fi folositoare pentru determinarea prezenței unei replicări HDV în desfășurare și a infectivității relative. În mod curent, testările pentru acest marker se pot face numai într-un număr limitat de laboratoare de cercetări. În mod similar, testele de diagnostic pentru hepatita E și G sunt limitate la un număr mic de laboratoare de cercetări.

Biopsia hepatică este rareori necesară sau indicată în hepatita acută virală, cu excepția cazului în care există semne de întrebare în legătură cu diagnosticul, sau când există dovezi clinice care sugerează un diagnostic de hepatită cronică.

Un algoritm de diagnostic poate fi aplicat în evaluarea cazurilor de hepatită acută virală. Pacientului cu hepatită acută ar trebui să i se efectueze patru teste serologice, AgHBs, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc și anticorpi anti-HCV (tabelul 295-4). Prezența AgHBs cu sau fără IgM anti-HBc reprezintă infecție HBV. Dacă IgM anti-HBc sunt prezente, infecția HBV este considerată acută; dacă IgM anti-HBc sunt absente, infecția HBV este considerată cronică. Diagnosticul de hepatită acută B poate fi pus în absența HBsAg atunci când sunt detectabile IgM anti-HBc. Diagnosticul de hepatită acută A se bazează pe prezența de IgM anti-HAV. Dacă IgM anti-HAV coexistă cu AgHBs, poate fi pus diagnosticul de infecții HAV și HBV simultane; dacă IgM anti-HBc (cu sau fără AgHBs) sunt detectabile, pacientul are simultan hepatită acută A și B, iar dacă IgM anti-HBc sunt nedectabile, pacientul are hepatită acută A supraadăugată unei infecții cronice HBV. Prezența de anticorpi anti-HCV, dacă poate fi confirmată, vine în sprijinul unui diagnostic de hepatită acută C. Ocazional, pentru a stabili diagnosticul, sunt necesare testări repetate pentru anticorpi anti-HCV, efectuate târziu pe parcursul bolii. Absența tuturor markerilor serologici este compatibilă cu un diagnostic de hepatită „non-A, non-B“ dacă prezentarea epidemiologică este relevantă.

Tabelul 295-4

Abordarea diagnostică simplificată a pacienților cu hepatită acută

Teste serologice asupra serului pacientului				
AgHBs	**IgM anti-HAV**	**IgM anti-HBc**	**Anticorpi anti-HCV**	**Interpretare diagnostică**
+	–	+	–	Hepatită acută B
+	–	–	–	Hepatită cronică B
+	+	–	–	Hepatită acută A supraadăugată hepatitei cronice B
+	+	+	–	Hepatită acută A și B
–	+	–	–	Hepatită acută A
–	+	+	–	Hepatită acută A și B (AgHBs sub pragul de detectare)
–	–	+	–	Hepatită acută B (AgHBs sub pragul de detectare)
–	–	–	+	Hepatită acută C

În cazul pacienților cu hepatită cronică, ar trebui să se testeze inițial AgHBs și anticorpii anti-HCV. Anticorpii anti-HCV vin în sprijinul diagnosticului de hepatită cronică C. Dacă se pune un diagnostic serologic de hepatită cronică B, se indică testarea pentru AgHBe și anticorpi anti-HBe pentru a se evalua infectivitatea relativă. Testarea ADN-ului HBV la astfel de pacienți oferă un test mai cantitativ și sensibil pentru nivelul replicării virale și de aceea este foarte util în timpul terapiei antivirale (vezi capitolul 297). La pacienții cu hepatită B, testarea pentru anticorpi anti-HDV este folositoare în următoarele circumstanțe: cazuri severe și fulminante de boală, cazuri cronice severe, cazuri de exacerbări cu aspect de hepatită acută la pacienții cu hepatită cronică B, persoane cu expuneri percutane frecvente și persoane din zonele unde infecția HDV este endemică.

PROGNOSTIC Virtual, toți pacienții cu hepatită A anterior sănătoși își revin complet după boală, fără nici o sechelă clinică. În mod similar, în hepatita acută B, 95% din pacienți au o evoluție favorabilă și își revin complet. Există totuși anumite caracteristici clinice și de laborator care sugerează o evoluție mai complicată și mai prelungită. Pacienții de vârstă avansată și cu afecțiuni medicale preexistente pot avea o evoluție prelungită și sunt mai predispuși la hepatită severă. Caracteristici inițial prezente, cum ar fi ascita, edemele periferice și simptomele de encefalopatie hepatică sugerează un prognostic mai defavorabil. În plus, prelungirea timpului de protrombină, nivelul scăzut al albuminei serice, hipoglicemia și valorile foarte înalte ale bilirubinei serice sugerează o afectare hepato-celulară severă. Pacienții cu aceste caracteristici clinice și de laborator trebuie prompt internați în spital. Rata mortalității în hepatitele A și B este foarte scăzută (aproximativ 0,1%), dar crește o dată cu vârsta înaintată și existența afecțiunilor debilitante. Printre pacienții cu hepatită B destul de bolnavi ca să necesite spitalizarea, rata mortalității este de 1%. Hepatita C posttransfuzională este mai puțin severă în timpul fazei acute decât hepatita B și este cu o probabilitate mai mare anicterică; decesele sunt rare, dar rata precisă a mortalității nu este cunoscută. În izbucnirile epidemice de hepatită E transmisă prin intermediul apei, din India și Asia, rata mortalității este de 1-2% și de până la 10-20% la femeile însărcinate. Pacienții cu hepatită acută B și hepatită acută D simultane nu prezintă obligatoriu o rată a mortalității mai mare decât a celor având numai hepatita acută B; cu toate acestea, în câteva izbucniri recente de infecții acute simultane HBV și HDV în rândul dependenților de droguri, mortalitatea a fost de aproximativ 5%. În cazul suprainfectării HDV a unei persoane cu hepatită cronică B, este crescută substanțial probabilitatea unei hepatite fulminante și a decesului. Deși rata mortalității pentru hepatita D nu a fost definită în mod adecvat, în epidemiile de suprainfecții HDV severe la populații izolate, cu un procent înalt de purtători de hepatită B, s-a înregistrat o rată a mortalității de peste 20%.

COMPLICAȚII ȘI SECHELE O mică parte dintre pacienții cu hepatită A prezintă *recăderi ale hepatitei* la săptămâni sau luni după însănătoșirea aparentă. Recăderile sunt caracterizate prin recurența simptomelor, creșterea aminotransferazelor, ocazional icter și excreția fecală a HAV. Altă variantă neobișnuită de hepatită acută A este *hepatita colestatică*, caracterizată prin icter colestatic prelungit și prurit. În rare cazuri, anomaliile testelor funcționale hepatice persistă mai multe luni, chiar și un an. Chiar și când au loc asemenea complicații, hepatita A rămâne autolimitată și nu progresează spre cronicizare. În timpul fazei prodromale a hepatitei acute

B se poate dezvolta la 5-10% din pacienți un sindrom asemănător bolii serului caracterizat prin artralgii sau artrite, rash, angioedem și, rar, hematurie și proteinurie. Acest sindrom se manifestă anterior instalării icterului clinic și pacienții sunt adesea diagnosticați în mod eronat cu artrită reumatoidă sau cu alte afecțiuni reumatologice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic. Diagnosticul poate fi stabilit prin măsurarea aminotransferazelor serice, care sunt aproape invariabil crescute, precum și a AgHBs seric. Așa cum s-a menționat mai sus, EMC este un complex imun al bolii care poate complica hepatita C. Atenția s-a concentrat și asupra asocierii dintre hepatita C și unele afecțiuni cutanate cum ar fi porfiria cutanea tarda și lichenul plan. Mecanismul acestei asocieri este necunoscut.

Complicația cea mai de temut a hepatitei virale este *hepatita fulminantă* (necroza hepatică masivă); din fericire acesta este un eveniment rar. Se poate întâlni în principal în hepatitele B și D, precum și în hepatita E, iar rarele cazuri fulminante de hepatită A apar mai ales la adulții în vârstă și la persoanele cu boală hepatică cronică preexistentă. Hepatita B revendică mai mult de 50% din cazurile de hepatită fulminantă, din care o proporție destul de mare se asociază cu infecții HDV. Participarea HDV poate fi demonstrată la aproximativ o treime din pacienții cu hepatită acută fulminantă B, și la două treimi din pacienții cu hepatită fulminantă supraadăugată hepatitei cronice B. Hepatita fulminantă este rareori întâlnită în cazul hepatitei C, dar hepatita E, după cum s-a menționat mai sus, poate fi complicată de o hepatită fulminantă fatală în 1-2% din toate cazurile, și în până la 20% din cazurile apărute la femeile gravide. Pacienții prezintă de obicei semne și simptome de encefalopatie care pot evolua până la comă profundă. Ficatul este de obicei mic și timpul de protrombină excesiv prelungit. Combinația dintre micșorarea rapidă a dimensiunilor ficatului, creșterea rapidă a nivelului bilirubinei și prelungirea marcată a timpului de protrombină, împreună cu semne clinice de confuzie, dezorientare, somnolență, ascită și edeme, indică faptul că pacientul are insuficiență hepatică însoțită de encefalopatie. Edemul cerebral este frecvent; compresiunea bazei creierului, sângerările gastrointestinale, sepsisul, insuficiența respiratorie, colapsul cardiovascular și insuficiența renală sunt evenimente terminale. Mortalitatea este deosebit de înaltă (mai mult de 80% din pacienții cu comă profundă), dar pacienții care supraviețuiesc pot evolua spre o însănătoșire completă din punct de vedere biochimic și histologic. Dacă se poate găsi în timp util un donator de ficat, transplantul hepatic poate fi salvator pentru viața pacientului cu hepatită fulminantă.

Dovedirea dispariției AgHBs după însănătoșirea clinică aparentă în urma hepatitei acute B este de o importanță deosebită. Înainte de existența metodelor de laborator destinate deosebirii între hepatita acută și exacerbările hepatitei cronice B cu aspect de hepatită acută (*reactivări spontane*), observațiile sugerau că aproximativ 10% din pacienți rămâneau AgHBs-pozitivi pentru mai mult de 6 luni după debutul hepatitei acute B aparente clinic. Jumătate din aceste persoane eliminau antigenul din circulație în următorii câțiva ani, dar celelalte 5% rămâneau AgHBs-pozitive în mod cronic. Observații mai recente sugerează că adevărata rată a infecției cronice după hepatita B acută aparentă clinic este de 1% la adulții tineri, normali, imunocompetenți. Anterior, estimările care indicau valori mai înalte aveau tendința de a fi influențate de includerea nepotrivită a exacerbărilor acute de la pacienții infectați cronic; în cazul acestor pacienți, AgHBs-pozitivi în mod cronic înaintea exacerbării, era improbabilă seroconversia ulterioară spre a deveni AgHBs-negativi. Fie că rata cronicității este de 10% sau 1%, astfel de pacienți prezintă anticorpi anti-HBc în ser; anticorpii anti-HBs sunt fie nedetectați, fie detectați cu un titru scăzut, fiind orientați împotriva antigenului cu specificitate de subtip opusă (vezi mai sus „Caracteristici de laborator"). Acești pacienți (1) pot să fie purtători asimptomatici, (2) pot avea hepatită cronică persistentă cu afectare minimă, sau (3) pot avea hepatită cronică moderată sau severă, cu sau fără ciroză. Probabilitatea de a deveni purtător de AgHBs după infecția acută HBV este înaltă, îndeosebi în rândul nou-născuților, indivizilor cu sindrom Down, pacienților hemodializați cronic și pacienților imunodeprimați, inclusiv indivizii cu infecție cu virusul imunodeficienței umane.

Hepatita cronică este o complicație majoră tardivă a hepatitei acute B apărând la o proporție mică din cazurile acute, dar mult mai frecvent la cei care prezintă o infecție cronică, fără să fi avut boala acută (vezi capitolul 297). Anumite caracteristici clinice și de laborator sugerează evoluția hepatitei acute către hepatita cronică activă în următoarele cazuri: (1) lipsa remiterii complete a următoarelor simptome clinice: anorexie, scădere ponderală și astenie fizică, precum și persistența hepatomegaliei; (2) prezența necrozei în punți sau a necrozei hepatice multilobulare la biopsia hepatică pe parcursul hepatitelor acute virale severe prelungite; (3) lipsa revenirii la normal a nivelurilor aminotransferazelor serice, bilirubinei și globulinelor în 6-12 luni după boala acută; și (4) prezența continuă a AgHBs și AgHBe la 6 luni sau mai mult după hepatita acută, sugerând existența unei infecții hepatice virale replicative cronice.

Deși infecția acută cu virusul hepatitei D nu crește probabilitatea cronicizării hepatitei acute B simultane, hepatita D are potențialul de a contribui la severitatea hepatitei cronice B. Suprainfecția cu virusul hepatitei D poate transforma o hepatită cronică B asimptomatică sau ușoară într-o hepatită cronică activă progresivă severă sau în ciroză; poate de asemenea să accelereze evoluția hepatitei cronice active B. Unele suprainfecții HDV la pacienți cu hepatită cronică B conduc la hepatită fulminantă. Deși infecțiile HDV și HBV sunt asociate cu afectări hepatice severe, unii pacienți au fost identificați cu hepatite ușoare sau chiar ca purtători asimptomatici. După hepatita acută C posttransfuzională, cel puțin 50% din pacienți prezintă teste biochimice hepatice anormale pentru mai mult de un an. În unele experiențe, frecvența progresiei spre cronicizare după o hepatită acută C este mai mare de 70%. La majoritatea acestor pacienți, histologia hepatică este compatibilă cu hepatita cronică moderată sau severă. Chiar și printre pacienții care au recuperat biochimic, probabilitatea ca ARN HCV să rămână în circulație este mare. De aceea, după infecția acută cu HCV, probabilitatea de a rămâne *infectat* cronic este de 85-90%. Deși mulți dintre pacienții cu hepatită cronică nu au simptome, în cele din urmă ciroza se dezvoltă la 20%din pacienți, în următorii 10 ani după boala acută. În unele cazuri ciroza a fost raportată la 50% din pacienții cu hepatită cronică C. Deși hepatita cronică C se întâlnește la un sfert din cazurile de hepatită cronică și un sfert din pacienți suferă un transplant hepatic pentru boală avansată în Statele Unite și Europa, la majoritatea pacienților cu hepatită cronică C morbididatea și mortalitatea sunt limitate, în timpul următorilor 20 ani de la debutul infecției. Progresia hepatitei cronice C poate fi influențată de genotipul virusul C, nivelul viremiei C, de vârsta la care s-a produs infecția , durata infecției, imunosupresie, ca și de coexistența abuzului de alcool sau alte infecții cu virusuri hepatitice. În contrast cu acestea, nici HAV și nici HEV nu dau naștere la afectări hepatice cronice.

Complicațiile rare ale hepatitei virale includ pancreatita, miocardita, pneumonia atipică, anemia aplastică, mielita transversă și neuropatia periferică. *Purtătorii* de AgHBs, în special cei infectați la începutul copilăriei, au un risc crescut de carcinom hepatocelular. Riscul carcinomului hepatocelular este crescut și la pacienții cu hepatită cronică C, aproape exclusiv la pacienții cu ciroză și aproape întotdeauna după cel puțin o decadă, frecvent după trei decade de boală (vezi capitolul 93). La copii, în rare cazuri, hepatita B se poate prezenta ca o hepatită anicterică, cu un rash papular non-pruriginos la nivelul feței, feselor și membrelor, și cu limfadenopatie (acrodermatita papulară a copilăriei sau sindromul Gianotti-Crosti).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL Boli virale, cum ar fi mononucleoza infecţioasă, cele datorate citomegalovirusului, virusului herpes simplex şi virusurilor coxsackie, precum şi toxoplasmoza pot avea anumite caracteristici clinice comune cu hepatita virală şi pot determina creşteri ale nivelurilor aminotransferazelor şi, mai puţin obişnuit, ale bilirubinei serice. Teste cum ar fi cele de diferenţiere heterofilă şi serologică pot fi utile pentru diagnosticul diferenţial dacă determinările HBsAg, anticorpii anti-HBc, IgM anti-HAV şi anticorpii anti-HCV sunt negative. Creşteri ale aminotransferazelor pot însoţi aproape orice infecţie virală sistemică; alte cauze rare de afectare hepatică care pot fi confundate cu hepatitele virale sunt infecţiile cu *Leptospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* şi *Pneumocystis*. O anamneză completă referitoare la medicamentele administrate este de o importanţă particulară, deoarece multe medicamente şi anumiţi agenţi anestezici pot produce un tablou de hepatită acută sau de colestază (vezi capitolul 296). De o importanţă egală este existenţa unui istoric de „episoade repetate“ neexplicate de hepatită acută. Aceasta ar trebui să alerteze medicul în legătură cu posibilitatea ca afecţiunea preexistentă să fie hepatita cronică activă. De asemenea, trebuie avută în vedere şi hepatita alcoolică, dar de obicei nivelurile aminotransferazelor serice nu sunt tot atât de crescute şi pot fi prezente alte stigmate ale alcoolismului. Demonstrarea la biopsia hepatică de infiltrare grasă, a unei reacţii inflamatorii neutrofilice şi de „hialin alcoolic“ ar putea fi mai degrabă compatibilă cu o lezare hepatică indusă de alcool, decât cu una virală. Deoarece pacientul cu hepatită acută poate prezenta dureri în hipocondrul drept, greaţă şi vărsături, febră precum şi icter, poate apărea confuzia cu colecistita acută, calculii de duct comun sau cu colangita ascendentă. Pacienţii cu hepatită acută virală tolerează greu intervenţiile chirurgicale; prin urmare este important să se excludă acest diagnostic, iar în cazurile care pot genera confuzie, poate fi necesară o biopsie hepatică percutană înaintea laparotomiei. Hepatita virală la vârstnici este adesea greşit diagnosticată ca icter obstructiv datorat existenţei unui calcul pe ductul comun sau unui carcinom de pancreas. Deoarece hepatita acută la vârstnici poate fi destul de severă, iar mortalitatea în cazul intervenţiilor chirurgicale poate fi ridicată, ar putea fi necesară o evaluare completă incluzând teste biochimice, studii radiografice ale arborelui biliar şi chiar biopsia hepatică, pentru a exclude boli hepatice parenchimatoase primare. Altă constelaţie de semne clinice care poate mima hepatita acută este insuficienţa ventriculară dreaptă cu congestie hepatică pasivă sau sindroamele de hipoperfuzie, cum ar fi cele asociate cu şoc, hipotensiune severă şi insuficienţă ventriculară stângă severă. De asemenea, incluse în această categorie generală sunt orice afecţiuni care interferează cu întoarcerea venoasă la inimă, cum ar fi mixomul atrial drept, pericardita constrictivă, ocluzia venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari) sau boala venoocluzivă. Caracteristicile clinice sunt de obicei suficiente pentru a face distincţia între afecţiunile vasculare şi hepatitele virale. Steatoza hepatică acută din sarcină, colestaza din sarcină, eclampsia şi sindromul HELLP (hemoliză, creşterea testelor hepatice şi trombocitopenie) pot fi confundate cu hepatitele virale pe parcursul sarcinii. Foarte rar, afecţiunile maligne care metastazează în ficat pot mima hepatita acută virală sau chiar hepatita fulminantă. Ocazional, afecţiunile hepatice genetice sau metabolice (de exemplu boala Wilson, deficienţa de α_1-antitripsină) sunt confundate cu hepatita virală.

℞ TRATAMENT

Tratamentul atacului acut Nu există un tratament specific pentru *hepatita acută virală tipică*. Deşi poate fi necesară spitalizarea în cazul bolilor clinic severe, majoritatea pacienţilor nu necesită asistenţă în spital. Repausul forţat şi prelungit în pat nu este esenţial pentru însănătoşirea completă, dar mulţi pacienţi se simt mai bine în cazul restrângerii activităţii fizice. Este de dorit o dietă bogată în calorii, aportul caloric major fiind cel mai bine tolerat dimineaţa, deoarece mulţi pacienţi pot prezenta greaţă mai târziu, în timpul zilei. Dacă pacientul prezintă vărsături persistente şi nu se poate menţine alimentarea pe cale orală, în stadiul acut este necesară hrănirea intravenoasă. Trebuie evitate medicamentele ce pot produce reacţii adverse, cum ar fi colestaza precum şi medicamentele metabolizate de către ficat. Dacă este prezent un prurit sever, folosirea de colestiramină, o răşină care sechestrează sărurile biliare, va ameliora acest simptom. Terapia cu glucocorticoizi nu are valoare în hepatita acută virală. Chiar şi în cazurile severe asociate cu existenţa *punţilor de necroză*, studii controlate nu au reuşit să demonstreze eficacitatea steroizilor. De fapt, această terapie poate fi riscantă.

Izolarea fizică a pacienţilor cu hepatită într-o cameră separată cu baie este rareori necesară, cu excepţia cazurilor de incotinenţă fecală la hepatitele A şi E, sau ale sângerărilor importante la hepatitele tip B (cu sau fără hepatită D concomitentă) şi tip C. Deoarece majoritatea pacienţilor cu hepatită A spitalizaţi excretă cantităţi foarte reduse de HAV, sau nu excretă deloc, probabilitatea transmiterii HAV de la aceşti pacienţi în timpul spitalizării lor este mică. De aceea, astfel de *precauţii enterice* împovărătoare *nu mai sunt recomandate*. Deşi trebuie purtate mănuşi la manipularea ploştilor sau a materiilor fecale ale pacienţilor cu hepatită A, aceste precauţii nu reprezintă o îndepărtare de la procedura obişnuită folosită pentru toţi pacienţii spitalizaţi. În cazul pacienţilor cu hepatită tip B sau C, trebuie luate precauţii în legătură cu sângele, respectiv evitarea contactului direct şi folosirea de mănuşi la contactul cu sângele sau alte fluide ale organismului. Precauţii enterice nu sunt necesare. Importanţa precauţiunilor igienice simple, cum ar fi spălatul mâinilor, nu mai trebuie subliniată. Precauţiile universale care au fost adoptate pentru toţi pacienţii se aplică şi la pacienţii cu hepatită virală.

Pacienţii spitalizaţi pot fi externaţi atunci când există îmbunătăţiri simptomatice substanţiale, o tendinţă semnificativă de scădere a valorilor aminotransferazelor şi bilirubinei, şi revenirea la normal a timpului de protrombină. Creşterile uşoare ale nivelurilor aminotransferazelor nu trebuie să constituie contraindicaţii ale reluării gradate a activităţii normale.

În *hepatita fulminantă* scopul terapiei este de a susţine pacientul prin menţinerea echilibrului fluidelor, susţinerea circulaţiei şi respiraţiei, controlul sângerărilor, corectarea hipoglicemiei şi tratamentul altor complicaţii ale stării de comă, în aşteptarea regenărării şi refacerii hepatice. Trebuie restrâns aportul proteic şi administrată lactuloză sau neomicină pe cale orală. S-a încercat administrarea de doze masive de glucocorticoizi, dar studiile controlate au demonstrat ineficacitatea acestora. Asemănător, transfuziile totale, plasmafereza, circulaţia umană încrucişată, perfuzia încrucişată a ficatului porcin, precum şi hemoperfuzia nu au demonstrat creşteri ale ratelor supravieţuirii. Terapia intensivă meticuloasă reprezintă un factor care pare să crească supravieţuirea. Transplantul ortotopic de ficat este utilizat cu o frecvenţă în creştere, cu rezultate excelente pentru pacienţii cu hepatită fulminantă (vezi capitolul 301).

PROFILAXIE Deoarece nu există terapie pentru hepatita acută virală şi deoarece terapia antivirală pentru hepatita virală cronică este eficace doar la o parte din pacienţi (vezi capitolul 297), accentul se pune pe prevenirea prin imunizare. Abordarea profilactică diferă pentru fiecare dintre tipurile de hepatită virală. În trecut, imunoprofilaxia se baza exclusiv pe imunizarea pasivă cu preparate de globuline conţinând anticorpi, purificate prin fracţionare cu etanol la rece, obţinute din plasma a sute de donatori normali. Actualmente, pentru hepatita A şi B este disponibilă imunizarea activă prin vaccin.

Hepatita A Atât imunizarea pasivă, cu globuline imune (IG), cât și imunizarea activă, cu vaccin omorât sunt disponibile. Toate preparatele de imunoglobuline (IG) conțin anticorpi anti-HAV. Deși titrurile pot varia, toate preparatele IG par să conțină o concentrație de anticorpi suficientă pentru protecție. În cazul administrării înaintea expunerii sau la începutul perioadei de incubație, IG sunt eficiente în prevenirea hepatitei tip A clinic aparente. În unele cazuri, IG nu elimină infecția, dar prin atenuarea sa o face inaparentă. Ca rezultat, se instituie o imunitate „pasiv-activă" de durată; totuși, aceasta este actualmente considerată a fi mai degrabă excepția decât regula. Pentru profilaxia postexpunere a persoanelor ce vin în contact intim cu persoane cu hepatită A (la domiciliu sau în instituțiile specializate), administrarea de 0,02 ml/kg este recomandată cât mai repede posibil după expunere. Aceasta poate fi eficace chiar și la administrarea la 2 săptămâni după expunere. Profilaxia nu este necesară pentru contactele întâmplătoare (birou, fabrică, școală sau spital), pentru majoritatea vârstnicilor care sunt foarte probabil imuni sau pentru cei cunoscuți a avea anticorpi anti-HAV în ser. În instituțiile de supraveghere cu program zilnic, recunoașterea cazurilor de hepatită A la copii sau la personal ar trebui să determine efectuarea imunoprofilaxiei în instituția respectivă și a membrilor familiilor copiilor. În momentul recunoașterii majorității epidemiilor de hepatită de tip A cu sursă comună, este adesea prea târziu, în perioada de incubație, pentru ca IG să fie eficiente; cu toate acestea profilaxia poate limita frecvența apariției cazurilor suplimentare. Pentru cei care călătoresc în țări tropicale, în țări în curs de dezvoltare și în alte zone din afara rutelor turistice standard, se recomanda profilaxia IG înaintea introducerii vaccinului. Când astfel de călătorii durează mai puțin de 3 luni, se administrează 0,02 ml/kg; pentru călătorii mai lungi sau pentru rezidenții din aceste zone se recomandă o doză de 0,06 ml/kg la fiecare 4-6 luni. Administrarea repetată de doze mari este recomandată și pentru anumiți îngrijitori de primate și pentru personalul de laborator care lucrează cu HAV sau probe din materiile fecale. Administrarea de globuline obținute din plasmă nu prezintă riscuri; nu a fost asociată cu transmiterea SIDA la primitori, iar virusul SIDA (virusul imunodeficienței umane HIV) este inactivat de alcool 25% la care este expusă plasma în timpul procesului de fracționare cu etanol la rece.

Vaccinul inactivat cu formalină, obținut din sușe HAV atenuate în culturi de țesuturi, s-a dovedit a fi imunogenic, sigur și de înaltă eficacitate în prevenirea hepatitei A. Se poate folosi la persoane în vârstă de cel puțin 2 ani și se pare că asigură o protecție adecvată timp de 4 săptămâni după inocularea primară. Dacă poate fi administrat cu 4 săptămâni înaintea unei posibile expuneri, cum ar fi în cazul călătoriei într-o zonă endemică, vaccinul hepatitei A reprezintă abordarea preferată ca imunoprofilaxie *preexpunere*. În cazul unei călătorii ce nu poate fi amânată trebuie administrată IG (0,02 ml/kg) într-un loc diferit de injectare față de locul administrării primei doze. Deoarece vaccinarea asigură protecție de durată (nivelurile protective de anti-HAV trebuie să se mențină 20 ani după vaccinare), pesoanele care rămân cu risc (de ex. cei care călătoresc frecvent sau cei care rămân în zone endemice pentru perioade foarte lungi) trebuie vaccinate și vaccinarea trebuie susținută cu injectări repetate de IG. Alte grupuri care candidează la vaccinarea pentru hepatita A includ personalul militar, populațiile cu izbucniri ciclice de hepatită A (ex. nativii din Alaska), angajații din centrele de îngrijire zilnică, lucrătorii cu primate, personalul din laboratoare care este expus la hepatita A sau manipulează probe de fecale și alte grupuri populaționale care sunt recunoscute cu un risc crescut pentru hepatita A. La adulți, vaccinarea completă constă din două injecții intramusculare (o doză de 1 ml conține 1440 unități enzimatice imune de antigen viral) administrate la interval de 6-12 luni. Pentru copiii cu vârsta între 2 și 18 ani sunt recomandate trei injecții intramusculare (o doză de 0,5 ml conține 360 unități enzimatice imune), primele două la interval de o lună, iar a treia la 6-12 luni după prima. Rolul vaccinului hepatitei A în profilaxia *postexpunere* rămâne să fie stabilit.

Hepatita B Până în 1982, prevenirea hepatitei B se baza pe imunoprofilaxia *pasivă*, fie cu IG standard, conținând niveluri modeste de anticorpi anti-HBs, fie cu imunoglobuline specifice hepatitei B (HBIG) conținând titruri mari de anticorpi anti-HBs. Eficacitatea IG standard nu a fost niciodată stabilită și rămâne sub semnul întrebării; chiar și eficacitatea HBIG, demonstrată în mai multe studii clinice, a fost contestată. Contribuția sa pare a fi la reducerea frecvenței apariției *bolii* clinice, și nu la prevenirea *infecției*. Primul vaccin introdus în 1982 pentru imunizare *activă* a fost preparat din forme pure de AgHBs de 22 nm, de formă sferică, non-infecțios, obținut din plasma purtătorilor sănătoși de AgHBs. În 1987, vaccinul obținut din plasmă a fost înlocuit printr-un vaccin obținut prin inginerie genetică din drojdie, prin recombinare. Acest vaccin constă din particule de AgHBs care sunt non-glicozilate, dar care altfel nu se deosebesc de AgHBs natural. Actualmente este recomandat atât pentru profilaxia preexpunere, cât și pentru cea postexpunere.

Pentru realizarea profilaxiei *preexpunere* împotriva hepatitei B, în condiții de expunere frecventă (lucrători din domeniul medical expuși la sânge, pacienții și personalul din secțiile de hemodializă, personalul și cei internați în instituțiile pentru persoane handicapate, consumatorii de droguri intravenoase, indivizii din instituții corecționale deținuți pe termen lung, bărbații homosexuali, ca și heterosexualii cu parteneri întâmplători, persoane care, precum hemofilicii, necesită terapii pe termen lung cu cantități importante de derivați din sânge, persoanele care împart aceeași locuință cu purtătorii de AgHBs, precum și partenerii sexuali ai acestora, și persoanele care locuiesc sau care călătoresc frecvent în zonele endemice, copiii nevaccinați sub vârsta de 11 ani care sunt nativi din Alaska sau insulele Pacificului și rezidenții de primă generație ai familiilor care au imigrat din zone endemice), se recomandă trei injecții intramusculare de vaccin hepatitic B (în mușchiul deltoid și nu în gluteus) la 0, 1 și 6 luni. Sarcina *nu* este o contraindicație a vaccinării. În zonele cu endemicitate scăzută a HBV, cum ar fi Statele Unite, în ciuda disponibilității unor vaccinuri sigure și eficiente pentru hepatita B, o strategie de vaccinare a persoanelor din grupele de risc crescut nu s-a dovedit eficientă. Incidența noilor cazuri de hepatită B a continuat să crească în Statele Unite și după introducerea vaccinurilor; mai puțin de 10% dintre persoanele din grupurile cu risc crescut au fost de fapt vaccinate, și aproximativ 30% dintre persoanele cu hepatită acută B sporadică nu intră în nici o categorie cu risc crescut. Prin urmare, pentru a avea impact asupra frecvenței infecției HBV într-o zonă cu endemicitate scăzută cum ar fi Statele Unite, se recomandă vaccinarea universală pentru hepatita B, în copilărie. Pentru copiii nevaccinați care s-au născut după introducerea universală a vaccinării la copii, se recomandă vaccinarea în adolescența precoce, la vârsta de 11-12 ani.

Există două vaccinuri recombinante pentru hepatita B, comparabile, unul conținând 10 μg AgHBs (Recombivax-HB) și celălat conținând 20 μg AgHBs (Engerix-B), iar dozele recomandate pentru fiecare injecție variază în funcție de preparat. Pentru Recombivax-HB se recomandă 2,5 μg în cazul copiilor < 11 ani cu mame AgHBs-negative, 5 μg pentru sugarii cu mame AgHBs-pozitive (vezi mai jos), precum și pentru copiii și adolescenții între 11 și 19 ani, 10 μg pentru adulții imunocompetenți și 40 μg pentru pacienții dializați și pentru alte persoane imunodeprimate. Pentru Engerix-B se recomandă 10 μg pentru copiii cu vârstă de până la 10 ani, 20 μg pentru copiii imunocompetenți mai mari de 10 ani și pentru adulți, și 40 μg pentru pacienții dializați și alte persoane imunocompromise.

Pentru persoanele nevaccinate care suferă o expunere la HBV se recomandă profilaxia *postexpunere* cu o combinație de HBIG (pentru obținerea rapidă de titruri mari de anticorpi

anti-HBs circulanți) și vaccin pentru hepatita B (pentru dobândirea unei imunități durabile, precum și pentru aparenta sa eficacitate în atenuarea bolii clinice după expunere). Pentru expunerea *perinatală* a copiilor născuți de mame AgHBs-pozitive, trebuie administrată o singură doză de HBIG, 0,5 ml, intramuscular, în coapsă, *imediat după naștere*, urmată de programul complet de 3 injecții cu vaccin recombinant pentru hepatita B (vezi mai sus dozele), care să înceapă în primele 12 ore de viață. Pentru cei care suferă o inoculare directă percutană sau o expunere transmucoasă la sânge AgHBs-pozitiv sau la fluide corporale (de exemplu înțepături accidentale cu *ace de seringă*, alte penetrații mucoase sau ingestii), o singură doză intramusculară de HBIG, 0,06 ml/kg administrată cât mai repede posibil după expunere va fi urmată de programul complet de vaccinare pentru hepatită B, care trebuie început în prima săptămână. Pentru cei expuși unui pacient cu hepatită acută B prin contact *sexual*, o singură doză intramusculară de HBIG, 0,06 ml/kg trebuie să fie administrată în 14 zile de la expunere, urmată de programul complet de vaccinare pentru hepatită B. Când sunt recomandate atât HBIG, cât și vaccinul pentru hepatita B, acestea pot fi administrate în același timp, dar în locuri diferite.

Durata precisă a protecției vaccinului pentru hepatita B este necunoscută; totuși, aproximativ 80-90% dintre vaccinații imunocompetenți rețin niveluri protectoare de anticorpi anti-HBs pentru cel puțin 5 ani. După aceea, și chiar după ce anticorpii anti-HBs devin nedetectabili, persistă protecția împotriva hepatitei B clinice, antigenemiei cu AgHBs și infecției cronice HBV. În mod curent, nu se recomandă folosirea de rutină a imunizărilor de *rapel*, cu excepția persoanelor imunodeprimate care și-au pierdut anticorpii anti-HBs detectabili sau a persoanelor imunocompetente care suferă inoculări percutane AgHBs-pozitive după pierderea anticorpilor detectabili. În mod specific, pentru pacienții hemodializați, se recomandă testarea anuală a anticorpilor anti-HBs după vaccinare; rapelurile sunt recomandate atunci când anticorpii anti-HBs scad sub 10 mUI/ml.

Hepatita D Infecția cu HDV poate fi prevenită prin vaccinarea persoanelor susceptibile cu vaccin pentru hepatită B. Pentru imunoprofilaxie nu este disponibil nici un produs pentru prevenirea suprainfecției HDV la purtătorii de AgHBs; pentru aceștia se recomandă evitarea expunerilor percutane și limitarea contactelor intime cu persoane care au infecție HDV.

Hepatita C IG s-au dovedit a fi ineficace în prevenirea hepatitei C și nu mai sunt recomandate pentru profilaxia postexpunere perinatală, după înțepături cu ace sau expunere sexuală. Deși s-a perfecționat un vaccin prototip care induce anticorpi împotriva proteinei de înveliș a HCV, vaccinarea HCV nu este posibilă în practică în mod curent. Heterogenitatea genotipică și a speciilor virale, precum și sustragerea rapidă a acestui virus rapid mutant, de la acțiunea anticorpilor neutralizanți, face ca HCV să fie o țintă dificilă pentru imunoprofilaxia cu vaccin. Prevenția hepatitei C posttransfuzionale a fost obținută cu succes prin introducerea următoarelor măsuri: excluderea donatorilor de sânge comeriali și susținerea donatorilor voluntari, screening-ul donatorilor de sânge cu markeri surogat cum ar fi ALT (care nu mai este recomandat) șu anti HBc, markeri care identifică segmentele populaționale de donatori de sânge care prezintă un risc crescut de transmitere pe cale sanguină a infecției; excluderea donatorilor încadrați în grupuri cu risc înalt pentru AIDS și introducerea testării screening pentru anticorpi anti-HIV și introducerea progresivă a testelor serologice screening, sensibile, pentru anticorpii anti-HCV. Tratarea chimică și prin căldură a produselor din sânge, utilizată pentru sângele integral și derivatele de concentrate sanguine, este o metodă de siguranță.

Hepatita E Rămâne să se stabilească dacă IG previne hepatita E. Obținerea unui vaccin este pe cale să se realizeze.

BIBLIOGRAFIE

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for use among international travelers. Morb Mort Week Rep 44:559, 1995

ALTER HJ: To C or not to C: These are the questions. Blood 85:1681, 1995

ALTER MJ et al: The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am 23:437, 1994

ALTER MJ: Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. N Engl J Med 336:741, 1997

BARRERA JM et al: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. Hepatology 21:639, 1995

CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Update: Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission–United States. Morb Mort Week Rep 44:574, 1995

CHOO Q-L et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244:359, 1989

COHEN JI: Hepatitis A virus: Insights from molecular biology. Hepatology 9:889, 1989

DI BISCEGLIE AM et al: Long-term clinical and histologic follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. Hepatology 14:969, 1991

DIENSTAG JL: Non-A, non-B hepatitis: I. Recognition, epidemiology, and clinical features. II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. Gastroenterology 85:439, 743, 1983

DIENSTAG JL (ed): Viral hepatitis. Semin Liver Dis 11:73, 1991

DOBSON S et al: Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. JAMA 274:1209, 1995

DONAHUE JG et al: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. N Engl J Med 327:369, 1992

FARCI P et al: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science 258:135, 1992

HOOFNAGLE JH: Type D (delta) hepatitis. JAMA 261:1321, 1989

HOUGHTON M et al: Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 14:381, 1991

INNIS BL et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 271:1328, 1994

KRAWCZYNSKI K: Hepatitis E. Hepatology 17:932, 1993

LEMON SM, THOMAS DL: Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 336:196, 1997

LINNEN J et al: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science 271:505, 1996

MARGOLIS HS et al: Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: An economic analysis of current recommendations. JAMA 274:1201, 1995

MILLER RH et al: Compact organization of the hepatitis B virus genome. Hepatology 9:322, 1989

NISHIOKA K et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York, Springer-Verlag, 1994

NOUSBAUM J-B et al: Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Ann Intern Med 122:161, 1995

OKAMOTO H et al: Superinfection of chimpanzees carrying hepatitis C virus of genotype II/1b with that of genotype III/2a or I/1a. Hepatology 20:1131, 1994

PURCELL RH: Hepatitis viruses: Changing patterns of human disease. Proc Natl Acad Sci USA 91:2401, 1994

REYES GR et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 247:1335, 1990

SATO S et al: Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. Ann Intern Med 122:241, 1995

SEEFF LB: Natural history of viral hepatitis, type C. Semin Gastrointest Dis 6:20, 1995

SEEFF LB: Hepatitis C. Semin Liver Dis 15:1, 1995

SHAKIL AO et al: Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, biochemical, virologic, and histologic features. Ann Intern Med 123:330, 1995

SHETH SG et al: Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 126:137, 1997

SIMMONDS P: Variability of hepatitis C virus. Hepatology 21:570, 1995

SIMONS JN et al: Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. Nature 1:564, 1995

SIMONS JN et al: Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. Proc Natl Acad Sci USA 92:3401, 1995

TAKAHASHI M et al: Natural history of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 88:240, 1993

THOMAS DL et al: Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted disease clinics in Baltimore–an analysis of 309 sex partnerships. J Infect Dis 171:768, 1994

TONG MJ et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 332:1463, 1995

296 *Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher*

HEPATITA TOXICĂ ŞI HEPATITA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Lezarea hepatică poate urma inhalării, ingestiei sau administrării parenterale a unui număr de agenţi farmacologici şi chimici. Aceştia includ toxine industriale (de exemplu tetraclorură de carbon, triclor etilen şi fosfor galben), precum şi octapeptide biciclice toxice, termostabile, din anumite specii de *Amanita* şi *Galerina* (otrăvire hepatotoxică cu ciuperci) şi, mult mai frecvent, agenţii farmacologici folosiţi în terapia medicală. Este esenţial ca orice pacient care prezintă icter sau teste hepatice biochimice alterate, să fie chestionat cu atenţie în legătură cu expunerea la produsele chimice folosite la muncă sau acasă, precum şi asupra medicamentelor prescrise sau autoadministrate. În general s-au recunoscut două tipuri majore de hepatotoxicitate de origine chimică: (1) tipul toxic direct şi (2) tipul idiosincrazic.

După cum se arată în tabelul 296-1, hepatita toxică directă are loc cu o regularitate previzibilă la indivizii expuşi la agentul agresor şi este dependentă de doză. Perioada de latenţă între expunere şi lezarea hepatică este de obicei scurtă (adesea câteva ore), deşi manifestările clinice pot fi întârziate cu 24-48 de ore. Agenţii care produc hepatită toxică sunt în general otrăvuri sistemice sau sunt transformate în ficat în metaboliţi toxici. Hepatotoxinele directe determină anomalii morfologice care sunt suficient de caracteristice şi reproductibile pentru fiecare toxină. Spre exemplu, tetraclorura de carbon şi tricloretilenul produc în mod caracteristic o zonă de necroză centrolobulară, pe când otrăvirea cu fosfor galben duce în mod tipic la leziuni periportale. Octapeptidele hepatotoxice din *Amanita phalloides* produc de obicei necroză hepatică masivă. Doza letală de toxină este de aproximativ 10 mg, cantitate aflată într-o singură pălărie de ciupercă otrăvitoare. Tetraciclina, atunci când este administrată intravenos în doze mai mari de 1,5 g pe zi, conduce la formarea de depozite microveziculare de lipide în ficat. Lezarea hepatică, adesea doar o singură ipostază a toxicităţii hepatotoxinelor directe, poate fi nerecunoscută până la apariţia icterului.

În cazul reacţiilor idiosincrazice la medicamente, apariţia hepatitei nu este de obicei frecventă şi este imprevizibilă, răspunsul nu este dependent de doză şi poate avea loc în orice moment, în timpul sau la puţin timp după expunerea la medicament. Manifestările extrahepatice de hipersensibilitate, cum ar fi rash-ul, artralgiile, febra, leucocitoza şi eozinofilia au loc la aproximativ un sfert dintre pacienţii prezentând reacţii hepatotoxice idiosincrazice la medicamente contribuind la ipoteza că această categorie de reacţii la medicamente este mediată imunologic. Dovezi mai recente sugerează totuşi că, în multe cazuri, chiar şi reacţiile idiosincrazice reprezintă o hepatotoxicitate directă, dar sunt determinate mai degrabă de metaboliţi ai medicamentului, decât de compusul intact. Chiar şi prototipul reacţiilor hepatotoxice idiosincrazice, hepatita datorată halotanului, precum şi hepatotoxicitatea izoniazidei asociate frecvent cu manifestări de hipersensibilitate, sunt actualmente recunoscute a fi mediate de către metaboliţi toxici care lezează celulele hepatice în mod direct. În mod curent, se crede că majoritatea reacţiilor idiosincrazice rezultă din diferenţe în reactivitatea metabolică la agenţi specifici; susceptibilitatea gazdei este mediată de către cinetica generării metabolitului toxic, care diferă de la un individ la altul. Totuşi, ocazional, sunt dificil de ignorat caracteristicile clinice ale unei reacţii alergice (de exemplu eozinofilie tisulară importantă, autoanticorpi). S-au descris modele in vitro în care citotoxicitatea limfocitelor poate fi demonstrată faţă de hepatocitele de iepure, modificate prin incubare împreună cu medicamentul potenţial agresor. În mod similar, în cazuri selecţionate, un medicament sau un metabolit al său s-au dovedit a se lega de un component celular al gazdei, formând o haptenă; răspunsul imun la acest „neoantigen“ este postulat a juca un rol în patogeneza leziunii hepatice. Prin urmare, unii specialişti subdivid hepatotoxicitatea idiosincrazică la medicamente în două categorii: de hipersensibilitate (alergică) şi „metabolică“. Datorită existenţei unor excepţii neobişnuite, alergia veritabilă la medicamente este dificil de dovedit în majoritatea cazurilor de lezare hepatică idiosincrazică indusă medicamentos.

Reacţiile idiosincrazice conduc la un tip morfologic mai variabil decât acela produs de toxinele directe; un singur agent este adesea capabil să determine o varietate de leziuni, deşi anumite tipuri au tendinţa să predomine. În funcţie de agentul implicat, hepatita idiosincrazică poate produce un tablou clinic şi morfologic care nu se poate distinge de acela al hepatitei virale (de exemplu halotan) sau poate simula clinic o obstrucţie extrahepatică de duct biliar cu dovezi morfologice de colestază şi cu lezări hepatocelulare minime (de exemplu clorpromazin). Modificările morfologice pot de asemenea include necroza hepatică în punţi (de exemplu metildopa) sau, rar, granuloame hepatice (de exemplu sulfonamide).

Nu toate reacţiile adverse hepatice la medicamente pot fi clasificate ca toxice sau idiosincrazice. Spre exemplu, contraceptivele orale care combină compuşii estrogenici şi progestativele, pot produce alterarea funcţiei hepatice şi ocazional icter. Totuşi, acestea nu produc necroză sau modificări de tip steatozic, manifestările de hipersensibilitate sunt în general absente, iar susceptibilitatea la apariţia unei colestaze induse de contraceptivele orale pare a fi determinată genetic.

Deoarece hepatita indusă medicamentos este adesea un diagnostic de prezumţie şi multe alte afecţiuni produc un tablou clinico-patologic similar, dovedirea unei relaţii cauzale între folosirea unui anumit medicament şi lezarea hepatică ulterioară poate fi dificilă. Relaţia este foarte convingătoare în cazul hepatotoxinelor directe care conduc la o frecvenţă înaltă a apariţiei tulburărilor hepatice după o scurtă perioadă de latenţă. Reacţiile idiosincrazice pot fi reproduse în unele situaţii, atunci când, la o nouă administrare, după o perioadă

Tabelul 296-1

Câteva caracteristici ale leziunilor hepatice toxice şi medicamentoase

	Efect toxic direct		Idiosincrazic			Altele
Caracteristici	**(ex. tetraclorură de carbon)**	**(ex. acetaminofen)**	**(ex. halotan)**	**(ex. izoniazidă)**	**(ex. clorpromazin)**	**(ex. contraceptive orale)**
Toxicitatea predictibilă şi în funcţie de doză	+	+	0	0	0	+
Perioada de latenţă	Scurtă	Scurtă	Variabilă	Variabilă	Variabilă	Variabilă
Artralgie, febră rash, eozinofilie	0	0	+	0	+	0
Morfologia hepatică	Necroză, infiltrare grasă	Necroză centrolobulară	Similar hepatitei virale	Similar hepatitei virale	Colestază *cu* inflamaţie portală	Colestază *fără* inflamaţie portală, leziuni vasculare

asimptomatică, se produce o recurenţă a semnelor, simptomelor şi a modificărilor morfologice şi biochimice. Totuşi, această nouă administrare nu este adesea fezabilă din punct de vedere etic, deoarece pot avea loc reacţii severe.

℞ TRATAMENT

Tratamentul afecţiunilor hepatice toxice şi induse medicamentos este în principal de susţinere, ca şi în cazul hepatitei virale acute; cu excepţia hepatotoxicităţii acetaminofenului (vezi mai jos). Îndepărtarea agentului suspectat este indicată la primul semn de reacţie adversă. În cazul toxinelor directe, implicarea ficatului nu trebuie să distragă atenţia de la implicările rinichiului sau ale altor organe, care pot ameninţa de asemenea supravieţuirea.

În tabelul 296-2, sunt prezentate mai multe clase de agenţi chimici, precum şi exemple de tipuri de leziuni hepatice produse de aceştia. Anumite medicamente par a fi responsabile de producerea de leziuni hepatice cronice precum şi acute. Spre exemplu, oxfenisatinul, alfa metildopa şi izoniazida se asociază cu hepatita cronică moderată sau severă, iar halotanul şi metotrexatul au fost implicate în dezvoltarea cirozei. S-a descris şi un sindrom asemănător cirozei biliare primitive după tratamentul cu clorpromazin, metiltestosteron, tolbutamidă şi alte medicamente. Hipertensiunea portală în absenţa cirozei poate rezulta din alterări ale arhitecturii hepatice produse de intoxicaţia cu vitamina A sau arsenic, expuneri industriale la clorură de vinil sau administrarea de dioxid de toriu. Ultimii trei agenţi se pot asocia şi cu angiosarcomul hepatic. Contraceptivele orale au fost implicate în producerea adenoamelor hepatice şi, arareori, a carcinoamelor hepatocelulare şi a ocluziei venei hepatice (sindromul Budd-Chiari). Altă leziune neobişnuită, peliosis hepatis (chisturi sanguine hepatice), a fost observată la unii pacienţi trataţi cu steroizi anabolizanţi. Existenţa acestor afecţiuni hepatice măreşte spectrul afecţiunilor hepatice induse de agenţii chimici şi subliniază necesitatea unei anamneze minuţioase în cazul tuturor pacienţilor cu disfuncţii hepatice.

În continuare sunt prezentate tipuri de reacţii adverse hepatice pentru unii agenţi prototip.

HEPATOTOXICITATEA ACETAMINOFENULUI (TOXINĂ DIRECTĂ) Acetaminofenul produce necroză hepatică centrolobulară severă la ingerarea în cantităţi mari, în cazul tentativelor de sinucidere, sau accidental, de către copii. O singură doză de 10-15 g, ocazional şi mai puţin, poate produce semne clinice de lezare hepatică. Afectarea fulminantă fatală este de obicei (deşi nu în mod invariabil) asociată cu ingestia a 25 g sau mai mult. Nivelurile sanguine ale acetaminofenului se corelează cu severitatea lezării hepatice (niveluri de peste 300 µg/ml la 4 ore după ingestie sunt predictive pentru dezvoltarea de leziuni severe, în timp ce niveluri sub 150 µg/ml sugerează faptul că lezarea hepatică este foarte puţin probabilă). Greaţa, vărsăturile, diareea, durerile abdominale şi şocul sunt manifestări timpurii, apărând la 4-12 ore după ingestie. Apoi, după 24-48 de ore, când aceste manifestări diminuează, devine evidentă lezarea hepatică. Modificările maxime şi insuficienţa hepatică pot să nu fie evidente până la 4-6 zile după ingestie, iar valori ale aminotransferazelor de aproximativ 10.000 U sunt neobişnuite. Pot fi prezente insuficienţa renală şi lezarea miocardului.

Hepatotoxicitatea acetaminofenului se datorează unui metabolit reactiv toxic format din compusul iniţial prin intermediul sistemului oxidazei cu funcţie mixtă din citocromul P450 din hepatocit. Acest metabolit este detoxifiat prin legarea de glutation. Când se formează cantităţi excesive de metabolit, nivelurile glutationului hepatic scad şi metabolitul este legat covalent de macromolecule nucleofilice hepatocitare. Se crede că acest proces conduce la necroza hepatocitului; dar secvenţa şi mecanismul precis nu sunt cunoscute. Lezarea hepatică poate fi potenţată de administrarea anterioară de alcool sau alte droguri, de circumstanţe care stimulează sistemul oxidazei cu funcţie mixtă, sau de condiţii, cum ar fi înfometarea (lipsa îndelungată a aportului alimentar), care reduc nivelurile glutationului hepatic. Cimetidina, care inhibă enzimele P450, are potenţialul de a reduce sinteza de metabolit toxic. La alcoolicii cronici, doza toxică de acetaminofen poate fi chiar de numai 2 g.

Tabelul 296-2

Principalele alterări ale morfologiei hepatice produse de unele medicamente şi substanţe chimice des folosite*

Modificare morfologică principală	Clasa agentului	Exemplu
Colestază	Steroizi anabolizanţi	Metiltestosteron
	Antiinflamatorii	Sulindac
	Antitiroidiene	Methimazol
	Antibiotice	Eritromicină estolat, nitrofurantoin, rifampicin
	Contraceptive orale	Noretinodrel cu mestranol
	Hipoglicemiante orale	Clorpropamid
	Tranchilizante	Clorpromazin[†]
	Agenţi de terapie oncologică	Steroizi anabolizanţi, busulfan, tamoxifen
	Imunosupresoare	Ciclosporină
	Anticonvulsivante	Carbamazină
	Blocante ale canalelor de calciu	Nifedipin, verapamil
Steatoză hepatică (Ficat gras)	Antibiotice	Tetraciclina
	Anticonvulsivante	Valproat sodic
	Antiaritmice	Amiodaronă
	Antivirale	Dideoxinucleozide (ex. zidovudina)
	Agenţi de terapie oncologică	Asparaginază, metotrexat
Hepatită	Anestezice	Halotan[‡]
	Anticonvulsivante	Fenitoin, carbamazină
	Antihipertensive	Metildopa[‡], captopril, enalapril
	Antibiotice	Izoniazidă[‡], rifampicină, nitrofurantoin
	Diuretice	Clorotiazidă
	Laxative	Oxifenisatin[‡]
	Antidepresive	Iproniazidă, amitriptilină, imipramină
	Antiiflamatorii	Ibuprofen, indometacin, diclofenac, sulindac
	Antifungice	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antivirale	Zidovudină, dideoxiinozină
	Blocante ale canalelor de calciu	Nifedipin, verapamil, diltiazem
	Antiandrogen	Flutamidă
Mixtă: hepatită/colestază	Imunosupresoare	Azatioprină
	Agenţi care reduc nivelul lipidelor	Acid nicotinic, lovastatin
Toxică (necroză)	Hidrocarbon	Tetraclorură de carbon
	Metale	Fosfor galben
	Ciuperci	*Amanita phalloides*
	Analgezice	Acetaminofen
	Solvenţi	Dimetilformamidă
Granuloame	Antiinflamatorii	Fenilbutazonă
	Antibiotice	Sulfonamide
	Inhibitor de xantinoxidază	Allopurinol
	Antiaritmice	Chinidină
	Anticonvulsivante	Carbamazină

* Unii agenţi produc mai mult de un tip de leziune hepatică şi apar în cazul mai multor categorii.
† Rar asociat cu leziuni asemănătoare celor din ciroza biliară primitivă.
‡ Ocazional asociat cu hepatita cronică sau cu punţi de necroză hepatică sau ciroză.

TRATAMENT

Tratamentul în cazul supradozei de acetaminofen include spălăturile gastrice, măsuri de susținere și administrarea orală de cărbune activ sau colestiramină pentru a preveni absorbția medicamentului rezidual. Nici unul dintre acești din urmă agenți nu pare a fi eficace dacă este administrat la mai mult de 30 de minute după ingestia de acetaminofen; dacă aceștia sunt folosiți, trebuie efectuate spălături gastrice înainte de administrarea orală a altor agenți. La pacienții cu niveluri sanguine mari de acetaminofen (> 200 μg/ml măsurate la 4 ore sau >100 μg/ml la 8 ore după ingestie), administrarea de compuși sulfhidrilici (de exemplu cisteamină, cisteină sau *N*-acetilcisteină) pare să reducă severitatea necrozei hepatice. Se pare că acești agenți acționează prin oferirea unui rezervor de grupări sulfhidril pentru legarea metaboliților toxici sau prin stimularea sintezei și refacerii glutationului hepatic. Terapia trebuie începută în primele 8 ore de la ingestie, dar poate fi eficientă chiar dacă este administrată la 24-36 de ore după supradoză. Mai târziu, administrarea de compuși sulfhidrilici este de valoare îndoielnică. Utilizarea de rutină a *N*-acetilcisteinei a redus substanțial cazurile fatale de hepatotoxicitate la acetaminofen. Când este administrată oral, *N*-acetilcisteina este diluată pentru a se obține o soluție de 5%. Se administrează o doză de atac de 140 mg/kg urmată de 70 mg/kg la 4 ore, până la 15-20 de doze. Tratamentul poate fi oprit când nivelurile plasmatice ale acetaminofenului indică scăderea riscului de lezare hepatică.

Supraviețuitorii unei supradoze acute de acetaminofen adesea nu prezintă dovezi de leziuni hepatice. La câțiva pacienți, administrarea prelungită sau repetată de acetaminofen în doze terapeutice pare să fi condus la dezvoltarea de hepatite cronice active și ciroze.

HEPATOTOXICITATEA HALOTANULUI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ) Halotanul, un agent anestezic hidrocarbonat fluorurat neexploziv, care este similar structural cloroformului, a produs necroze hepatice severe în cazul unui număr mic de indivizi, dintre care mulți fuseseră anterior expuși acestui agent. Incapacitatea de a produce leziuni hepatice similare la animale, raritatea afectării hepatice la oameni și apariția întârziată a leziunilor hepatice sugerează că halotanul nu este o hepatotoxină directă, ci mai degrabă un agent sensibilizant. Totuși, manifestările de hipersensibilitate se întâlnesc în mai puțin de 25% din cazuri. A fost postulată o predispoziție genetică conducând la o reactivitate metabolică idiosincrazică și acesta pare a fi cel mai probabil mecanism al hepatotoxicității halotanului. În special adulții (mai degrabă decât copiii), persoanele obeze și femeile par să fie mai susceptibili. În prima săptămână după administrarea de halotan pot apărea febră, leucocitoză moderată și eozinofilie. Icterul este observat de obicei la 7-10 zile după expunere, dar poate să apară mai devreme la pacienții cu expunere anterioară. Greața și vărsăturile pot preceda instalarea icterului. Hepatomegalia este adesea ușoară, dar sensibilitatea hepatică este frecventă. Nivelurile aminotransferazelor serice sunt crescute. Modificările morfopatologice nu se pot distinge la autopsie de necroza hepatică masivă din hepatita virală. Rata letalității hepatitei induse de halotan nu este cunoscută, dar poate varia de la 20% la 40% în cazurile cu afectare hepatică severă. Se recomandă insistent ca pacienților care, după anastezia cu halotan, prezintă febră inexplicabilă, în special cu apariție tardivă, sau icter, să nu li se mai administreze din nou acest agent. Deoarece s-au descris reacții încrucișate între halotan și metoxifluoran, ultimul agent nu trebuie folosit după reacțiile apărute la halotan. Se pare că anestezicele hidrocarbonate halogenate de generație mai nouă care au înlocuit halotanul, în rare situații, sunt asociate cu un risc mai mic de hepatotoxicitate.

HEPATOTOXICITATEA METILDOPEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ) S-au descris modificări minime ale testelor hepatice la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu acest agent antihipertensiv. Aceste modificări banale se remit în mod tipic, în ciuda continuării administrării medicamentului. La mai puțin de 1% din pacienți, la 1-20 săptămâni după începerea tratamentului cu metildopa, se întâlnește o lezare hepatică acută asemănătoare hepatitei virale sau hepatitei cronice active, sau, arareori, o reacție colestatică. La 50% din cazuri, intervalul este mai scurt de 4 săptămâni. Se poate observa și un prodrom cu febră, anorexie și stare generală alterată în cele câteva zile de dinaintea instalării icterului. Rash-ul, limfadenopatia, artralgia și eozinofilia sunt rare. Markerii serologici ai reacțiilor autoimune sunt arareori detectați și mai puțin de 5% din pacienți au o anemie hemolitică Coombs-pozitivă. La aproximativ 15% dintre pacienții cu hepatotoxicitate la metildopa, caracteristicile clinice, biochimice și histologice sunt acelea ale hepatitei cronice de la moderată la severă, cu sau fără punți de necroză, sau ale cirozei macronodulare. La întreruperea administrării medicamentului, de obicei tulburările se remit.

HEPATOTOXICITATEA IZONIAZIDEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ) La aproximativ 10% dintre adulții tratați cu agentul antituberculos izoniadă, în primele câteva săptămâni de terapie, se constată creșterea nivelurilor aminotransferazelor serice; aceasta pare să reprezinte un răspuns de adaptare la un metabolit toxic al medicamentului. Fie că izoniazida este continuată sau nu, aceste valori (de obicei sub 200 unități) revin la normal în câteva săptămâni. La aproximativ 1% dintre pacienții tratați, se dezvoltă o afecțiune care nu se poate diferenția de hepatita virală; aproximativ jumătate din aceste cazuri apar în primele două luni de tratament, în timp ce la restul, apariția bolii clinice poate fi întârziată cu mai multe luni. Biopsia hepatică relevă modificări morfologice similare cu cele din hepatita virală sau punți de necroză hepatică. Afectarea poate fi severă, cu o rată a letalității de 10%. Lezările hepatice importante par a fi în legătură cu vârsta, crescând substanțial în frecvență după 35 de ani. Cea mai mare frecvență se întâlnește la pacienții de peste 50 de ani, iar cea mai joasă la cei sub 20 de ani. Hepatotoxicitatea izoniazidei este crescută de alcool și rifampicină. Febra, rash-ul, eozinofilia și alte manifestări de alergie medicamentoasă sunt în mod distinct neobișnuite. Responsabil pentru lezarea hepatică poate fi un metabolit reactiv al acetilhidrazinei, la rândul său un metabolit al izoniazidei și pacienții care sunt acetilatori rapizi sunt mai predispuși la asemenea injurii. La câțiva pacienti s-a descris și un tablou asemănător hepatitei cronice active.

HEPATOTOXICITATEA VALPROATULUI SODIC (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ) Valproatul sodic, un anticonvulsivant util în tratamentul crizelor petit mal și al altor afecțiuni convulsivante, poate fi asociat cu producerea de leziuni hepatice toxice severe, și rar, cu decese, atât la copii cât și la adulți. Au fost descrise creșteri asimptomatice ale nivelurilor aminotransferazelor serice la 45% dintre pacienții tratați. Totuși aceste schimbări „adaptative" se pare că nu au importanță clinică deoarece la majoritatea pacienților nu se întâlnește o hepatotoxicitate majoră, în ciuda continuării terapiei. La rarii pacienți la care se întâlnesc icter, encefalopatie și semne de insuficiență hepatică, examinarea țesutului hepatic relevă existența de microvezicule lipidice și punți de necroză hepatică, predominant în zona centrolobulară. Pot fi evidente și leziuni de duct biliar. Este probabil că valproatul sodic nu este direct hepatotoxic, ci prin intermediul metabolitului său, acidul 4-pentenoic, poate fi responsabil de afectarea hepatică.

HEPATOTOXICITATEA FENITOINULUI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ) Fenitoinul, anterior difenilhidantoina, un pilon al tratamentului convulsiilor, a fost asociat în rare situații cu producerea de leziuni hepatice severe asemănătoare celor din hepatită, conducând, în unele cazuri, la insuficiență hepatică fulminantă. La mulți pacienți, hepatita este asociată

cu febră semnificativă, limfadenopatie, rash (sindrom Stevens-Johnson sau dermatită exfoliativă), leucocitoză și eozinofilie, sugerând un mecanism de hipersensibilitate mediată imunologic. În ciuda acestor observații, există de asemenea dovezi că idiosincrazia metabolică poate fi responsabilă de lezarea hepatică. În ficat, fenitoinul este transformat prin intermediul sistemului citocromului P450 în metaboliți, care includ oxizi electrofilici de hidrocarburi aromatice, puternic reactivi. Acești metaboliți sunt în mod normal metabolizați în continuare de epoxid hidroxilaze. Un defect (genetic sau dobândit) în activitatea epoxid hidroxilazei ar putea permite legarea covalentă a oxizilor arenelor de macromoleculele hepatice, conducând astfel la lezare hepatică. Indiferent de mecanism, leziunea hepatică se manifestă de obicei în primele două luni după începerea terapiei cu fenitoin. Cu excepția unei abundențe de eozinofile în ficat, tabloul clinic, biochimic și histologic seamănă cu cel din hepatita virală. În rare situații, o caracteristică specială a hepatotoxicității fenitoinului poate fi lezarea de duct biliar cu caracteristici semnificative de colestază intrahepatică. La o mare parte dintre pacienții la care se administrează fenitoin pe termen lung s-au observat creșteri asimptomatice ale nivelurilor aminotransferazelor și fosfatazei alcaline. Aceste modificări hepatice sunt considerate de anumiți specialiști a reprezenta manifestarea proprietăților fenitoinului de inductor potent de enzime hepatice și sunt acompaniate histologic de mărirea de volum a hepatocitelor în absența unei activități necro-inflamatorii sau a unor semne de afectare hepatică cronică.

HEPATOTOXICITATEA CLORPROMAZINEI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ COLESTATICĂ) Aproximativ 1% dintre pacienții cărora li se administrează clorpromazină dezvoltă colestază intrahepatică cu icter, după 1-4 săptămâni de tratament. În rare situații a fost descrisă apariția icterului după o singură expunere. Sunt frecvente reacțiile anicterice. Debutul poate fi abrupt, cu febră, rash, artralgii, limfadenopatie, greață, vărsături, precum și dureri epigastrice sau de hipocondru drept. Pruritul poate preceda apariția icterului, urinei închise la culoare și scaunelor de culoare deschisă. Eozinofilia cu sau fără o ușoară leucocitoză poate fi prezentă și se pot observa hiperbilirubinemie conjugată, creșteri moderate ale fosfatazei alcaline serice, precum și niveluri ușor crecute ale aminotransferazelor serice (100-200 unități). Biopsia hepatică relevă colestază, trombi biliari în canalicule biliare dilatate și un infiltrat portal dens de leucocite polimorfonucleare, eozinofile sau mononucleare. Ocazional, pot fi puse în evidență focare diseminate de necroză a parenchimului hepatic. Icterul și pruritul se remit de obicei în 4-8 săptămâni după încetarea terapiei, fără sechele, iar decesele sunt rare. Colestiramina poate fi valoroasă în ameliorarea pruritului sever. La un mic număr de pacienți, icterul este prelungit mai multe luni până la mai mulți ani; arareori se poate produce o afectare asemănătoare, dar distinctă, cu ciroza biliară primitivă.

HEPATOTOXICITATEA AMIODARONEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ) Terapia cu acest puternic medicament antiaritmic este acompaniată la 15-50% dintre pacienți de creșteri modeste ale nivelurilor aminotransferazelor serice, care pot rămâne stabile sau pot diminua în ciuda continuării terapiei. Astfel de modificări pot apărea la zile sau mai multe luni după începerea terapiei. O parte dintre cei cu niveluri crescute ale aminotransferazelor prezintă hepatomegalie detectabilă, iar afectarea hepatică importantă din punct de vedere clinic se dezvoltă la mai puțin de 5% dintre pacienți. Caracteristicile care reprezintă un efect direct al medicamentului asupra ficatului și care sunt comune majorității celor supuși unei terapii îndelungate sunt: fosfolipidoza ultrastructurală neacompaniată clinic de afectare hepatică, precum și interferența cu metabolizarea altor medicamente prin intermediul oxidazei hepatice cu funcție mixtă. Creșterile relativ frecvente ale nivelurilor aminotransferazelor sunt de asemenea considerate un efect hepatotoxic direct, previzibil și dependent de doză. Pe de altă parte, la rarii pacienți cu afectare hepatică simptomatică, evidentă clinic, se poate observa o lezare hepatică asemănătoare celei din afecțiunile hepatice de etiologie alcoolică. Această așa-numită lezare hepatică pseudo-alcoolică poate merge de la steatoză până la o infiltrație neutrofilică asemănătoare celei din hepatita alcoolică și de tip hialin Mallory, sau până la ciroză. Evidențierea prin microscopia electronică a existenței corpilor lizozomali lamelari încărcați cu fosfolipide poate ajuta la deosebirea hepatotoxicității amiodaronei de hepatita alcoolică tipică. Această categorie de lezare hepatică pare a fi de tip idiosincrazic metabolic, ceea ce permite generarea metaboliților hepatotoxici. Rar, poate apărea o lezare hepatocelulară idiosincrazică asemănătoare hepatitei virale sau hepatitei colestatice. Ocazional s-au observat și granuloame hepatice. Deoarece amiodarona are un timp de înjumătățire lung, leziunile hepatice pot persista luni de zile după oprirea administrării medicamentului.

HEPATOTOXICITATEA ERITROMICINEI (REACȚIE COLESTATICĂ IDIOSINCRAZICĂ) Apariția rară a unei reacții colestatice reprezintă cel mai important efect advers asociat cu administrarea eritromicinei. Deși majoritatea acestor reacții a fost asociată cu administrarea eritromicinei estolat, pot fi incriminate și alte eritromicine. Reacția începe de obicei pe parcursul primelor 2-3 săptămâni de terapie și include greață, vărsături, febră, dureri în hipocondrul drept, icter, leucocitoză, precum și niveluri moderat crescute ale aminotransferazelor. Tabloul clinic poate semăna cu cel din colecistita acută sau colangita bacteriană. Biopsia hepatică relevă colestază variabilă, inflamație portală conținând limfocite, leucocite polimorfonucleare și eozinofile, precum și focare diseminate de necroză hepatocitară. Simptomatologia și probele de laborator modificate se remit de obicei în câteva zile după întreruperea administrării, iar urmărirea bolnavilor nu a pus în evidență dezvoltarea unor afectări hepatice cronice. Mecanismul precis nu este definit în mod acceptabil.

HEPATOTOXICITATEA CONTRACEPTIVELOR ORALE (REACȚIE COLESTATICĂ) Administrarea combinațiilor contraceptive orale de steroizi estrogenici și progestativi determină colestaza intrahepatică cu prurit și icter la un număr mic de pacienți, ce apare după săptămâni sau luni după administrarea acestor agenți. Pacientele cu icter recurent idiopatic de sarcină, prurit sever de sarcină sau un istoric familial de astfel de afecțiuni par a fi susceptibile în mod special. Studiile de laborator, cu excepția testelor biochimice hepatice, sunt normale, iar manifestările extrahepatice de hipersensibilitate sunt absente. Biopsia hepatică relevă colestază cu trombi biliari în canalicule dilatate și o colorare importantă cu bilirubină a celulelor hepatice. În contrast cu colestaza indusă de clorpromazină, inflamația portală este absentă. Leziunea este reversibilă după încetarea administrării. Cele două componente steroidiene par să acționeze în mod sinergic asupra funcției hepatice, deși estrogenii par să fie principalii responsabili. Contraceptivele orale sunt contraindicate pacientelor cu istoric de icter recurent de sarcină. Au fost de asemenea asociate cu terapia contraceptivă orală și tumori hepatice în special benigne, dar arareori și maligne, ocluzii de venă hepatică, precum și dilatări ale sinusoidelor periferice.

STEROIZII ANABOLIZANȚI 17,α-ALCHIL-SUBSTITUIȚI (REACȚIE COLESTATICĂ) La majoritatea pacienților care primesc astfel de agenți folosiți terapeutic în special pentru tratamentul insuficienței medulare (a măduvei osoase hematopoietice), dar folosiți și clandestin, fără prescripție medicală, de către atleți pentru îmbunătățirea performanțelor, apare o disfuncție hepatică ușoară. Efectul care predomină este alterarea funcției excretorii, însă mecanismul precis nu este clar. Icterul, care pare a fi în relație directă cu doza, se dezvoltă numai la o mică parte dintre pacienți și poate fi singura manifestare clinică a hepatotoxicității, deși la unii

pacienți s-au descris și anorexie, greață și stare de rău general. Pruritul nu este o caracteristică importantă. Nivelurile aminotransferazelor serice sunt de obicei sub 100 de unități, iar nivelurile fosfatazei alcaline serice sunt normale, ușor crescute sau, la mai puțin de 5% dintre pacienți, de trei sau mai multe ori peste limita superioară a normalului. Examinarea țesutului hepatic relevă colestază, fără inflamație sau necroză. La câtiva pacienți s-au descris și dilatări ale sinusoidelor hepatice și peliosis hepatis. Afecțiunea colestatică este de obicei reversibilă la oprirea tratamentului, deși s-au semnalat decese legate de peliosis hepatis. S-au menționat și asocieri cu adenoamele hepatice și carcinoamele hepatocelulare.

HEPATOTOXICITATEA TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLULUI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ) Această combinație antibiotică este folosită de rutină în cazul persoanelor imunocompetente cu infecții ale tractului urinar, precum și în cazul celor imunodeprimate, pentru profilaxia și terapia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* (primitori de transplant, pacienți cu SIDA). Datorită intensificării folosirii sale, a crescut frecvența recunoașterii hepatotoxicității sale ocazionale. Probabilitatea acesteia este imprevizibilă, dar atunci când apare urmează unei perioade de latență relativ uniformă, de câteva săptămâni, și este adesea acompaniată de eozinofilie, rash și alte caracteristici de reacție de hipersensibilitate. Histologic și biochimic predomină necroza hepatocelulară acută, dar și caracteristicile colestatice sunt destul de frecvente. Ocazional, poate apărea colestază fără necroză și foarte rar se poate observa o lezare hepatică severă de tip colangiolitic. În majoritatea cazurilor, lezarea hepatică este autolimitată, dar s-au înregistrat și rare decese. Hepatotoxicitatea poate fi atribuită sulfametoxazolului și are caracteristici similare celor observate în cazul altor sulfonamide; pot fi întâlnite și granuloame și eozinofilie tisulară.

BIBLIOGRAFIE

BLACK M et al: Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology 69:389, 1975

BLACK M: Acetaminophen hepatotoxicity. Ann Rev Med 35:577, 1984

HARRISON PM et al: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. Lancet 335:1572, 1990

KAPLOWITZ N et al: Drug-induced hepatotoxicity. Ann Intern Med 104:826, 1986

KAPLOWITZ N (ed): Recent advances in drug metabolism and hepatotoxicity. Semin Liver Dis 10:233, 1990

LEE WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 333:1118, 1995

LEWIS JH et al: Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology 9:679, 1989

LUDWIG J, AXELSEN R: Drug effects on the liver: An updated tabular compilation of drugs and drug-related hepatic diseases. Dig Dis Sci 28:651, 1983

MORGAN DJ, SMALLWOOD RA: Drug-induced liver disease. Curr Opinion Gastroenterol 12:246, 1996

RABINOVITZ M et al: Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Gastroenterol 87:1696, 1992

SEEFF LB et al: Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: A therapeutic misadventure. Ann Intern Med 104:399, 1986

SMILKSTEIN MJ et al: Efficacy of *N*-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. N Engl J Med 319:1557, 1988

TARAZI EM et al: Sulindac-associated hepatic injury: Analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. Gastroenterology 104:569, 1993

WHITCOMB DC et al: Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 272:1845, 1994

ZIMMERMAN HJ, ISHAK KG: Valproate-induced hepatic injury: Analysis of 23 fatal cases. Hepatology 2:591, 1982

297

Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher

HEPATITA CRONICĂ

Hepatita cronică cuprinde o serie de afecțiuni hepatice de cauze și severități variate, în care inflamația hepatică și necroza durează cel puțin 6 luni. Formele ușoare nu progresează sau progresează lent, în timp ce formele mai severe pot fi asociate cu cicatrizări și organizări arhitecturale care, atunci când sunt avansate, conduc în cele din urmă la ciroză. Se cunosc mai multe categorii de hepatită cronică. Acestea includ hepatita cronică virală (vezi capitolul 295), hepatita cronică indusă medicamentos (vezi capitolul 296) și hepatita cronică autoimună. În multe cazuri, caracteristicile clinice și de laborator sunt insuficiente pentru încadrarea într-una din aceste trei categorii; despre aceste cazuri „idiopatice“ se crede că reprezintă de asemenea hepatite cronice autoimune. În cele din urmă, la pacienții cu afecțiuni ereditare/metabolice, cum ar fi boala Wilson (supraîncărcarea cu cupru), și chiar ocazional, la pacienții cu lezare hepatică alcoolică (vezi capitolul 298) se pot observa uneori elemente clinice și de laborator caracteristice hepatitei cronice. Deși toate tipurile de hepatită cronică cuprind anumite caracteristici clinice, histopatologice și de laborator comune, hepatitele cronice virale și cele cronice autoimune sunt suficient de distincte pentru a merita abordări separate.

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE Diferențierile histopatologice bazate pe localizarea și extinderea leziunilor hepatice sunt comune tuturor formelor de hepatită cronică. Acestea variază de la formele ușoare, numite anterior hepatite cronice persistente și hepatite cronice lobulare, la forma mai severă, hepatita cronică activă. În momentul definirii lor inițiale, aceste denumiri păreau a avea implicații prognostice, fapt contestat de observații mai recente. În comparație cu denumirile histologice adoptate în urmă cu peste douăzeci de ani, de hepatită cronică persistentă, cronică lobulară și cronică activă, actualmente sunt disponibile mai multe informații legate de etiologia, istoria naturală, patogenia, caracteristicile serologice și terapia hepatitelor cronice. Tocmai de aceea, împărțirea hepatitelor cronice, bazată inițial pe caracterele histopatologice, a fost înlocuită de o clasificare mai informativă ce are la bază combinarea caracterelor clinice, histologice și serologice. Clasificarea hepatitelor cronice se referă la: (1) *etiologie*, (2) activitatea histologică sau *grad* și (3) gradul de progresie sau *stadiu*. Astfel, luate izolat, caracteristicile clinice și cele histologice – necesitând biopsie hepatică – nu sunt suficiente pentru a caracteriza și distinge diversele categorii de hepatite cronice.

Clasificare etiologică Trăsăturile clinice și serologice permit stabilirea unui diagnostic de *hepatită cronică virală*, determinată de virusul B, B și D, C sau alte virusuri; *hepatite autoimune*, incluzând tipurile 1, 2 și 3, subcategorii bazate pe distincții serologice; *hepatitele cronice induse medicamentos* și o categorie de etiologice necunoscută numită *hepatită cronică criptogenică* (tabelul 297-1). Mai multe detalii sunt prezentate în continuare.

Clasificarea în funcție de grad Gradul, ca o apreciere histologică a activității necroinflamatorii, se bazează pe examinarea biopsiei hepatice. O evaluare a celor mai importante caracteristici histologice hepatice include: gradul *necrozei periportale* și distrucția limitantei hepatocitelor periportale de către celulele inflamatorii (așa numita *piecemeal necrosis*); gradul necrozelor confluente care unesc sau formează punți între structurile vasculare-portoportale sau, mai importante, punți între tractul portal și vena centrală – cunoscute sub numele de *bridging necrosis*; gradul degenerării hepatocitare și al necrozei focale intralobulare; și gradul *inflamației portale*.

Tabelul 297-1

Caracteristici clinice și de laborator ale hepatitelor cronice

Tipul hepatitei	Teste diagnostice	Auto-anticorpi	Terapie
Hepatita cronică B	AgHBs, IG anti-HBc, AgHBe, ADN HBV	Rar	Interferon α
Hepatita cronică C	Anticorpi anti-HCV (TIE și TIR), HCV ARN	Anti-LKM1*	Interfernon α
Hepatita cronică D	Anticorpi anti-HDV, HDV, ARN, AgHBs, IG anti-HBc	Anti-LKM3	Interferon α (?)
Alte virusuri	Anti-HGV?, ARN HGV?	?	
Hepatite autoimune	AAN† (homogenic), anticorpi anti-LKM1 (±), hiperglobulinemie	AAN, anti-LKM1, anti SLA‡	Prednison, azathioprină
Induse medicamentos	–	Rar	Sistarea administrării medicamentului
Criptogenice	Negative	Fără	Prednison (?), Azathioprină (?)

* Anticorpi anti microzomi hepato-renali tip I (hepatite autoimune tip II și rare cazuri de hepatită C).
† Anticorpi antinucleari (hepatite autoimune tip II).
‡ Anticorpi anti antigen solubil hepatic (hepatite autoimune tip III)
NOTĂ: AG HBs = antigen hepatic B de suprafață; TIE = test imunoenzimatic; TIR = test imunoblot recombinat; HGV = virus hepatic G.

Au fost propuse câteva sisteme de scor care iau în calcul aceste caracteristici histologice, dar cel mai folosit este indexul numeric al activității histologice (HAI), pus la punct de Knodell și Ishak (tabelul 297-2). Din punct de vedere tehnic, HAI, care este în primul rând o măsură a *gradului*, include, de asemenea, fibroza, care este folosită în special pentru a clasifica *stadiul* bolii, așa cum se prezintă în continuare. Un asemenea scor precis cum este HAI, tinde să fie utilizat în studiile clinice mai ales în cuantificarea activității bolii înainte și după terapie,. În practica clinică gradarea calitativă este suficientă. Având la bază prezența și gradul acestor caracteristici de activitate histologică, hepatita cronică poate fi stadializată în hepatita cronică cu grad ușor, moderat și sever.

Tabelul 297-2

Indexul activității histologice (scorul Knodell-Ishak) în hepatita cronică

Caracteristica histologică	Severitate	Scor
1. Necroza periportală incluzând piecemeal necrosis (PN) și/sau bridging necrosis	Fără	0
	PN ușoară	1
	PN moderată	3
	PN marcată	4
	PN+BN moderată	5
	PN+BN marcată	6
	Necroze multilobulare	10
2. Necroze introlobulare	Fără	0
	Ușoare	1
	Moderate	3
	Marcate	4
3. Inflamație portală	Fără	0
	Ușoară	1
	Moderată	3
	Marcată	4
4. Fibroză	Fără	0
	Extinsă la tractul portal	1
	Fibroză în punți	3
	Ciroză	4
Scor maxim		22

Clasificare în funcție de stadiu Stadiul hepatitei cronice, care reflectă nivelul progresiei bolii, se bazează pe gradul fibrozei. Când fibroza este atât de extinsă încât septuri fibroase înconjoară nodulii parenchimatoși și alterează arhitectura normală a lobului hepatic, leziunea histologică este numită ciroză. Stadializarea se bazează pe gradul fibrozei, după cum urmează:

0 = fără fibroză
1 = fibroză ușoară
2 = fibroză moderată
3 = fibroză severă, incluzând fibroza în punți (bridging fibrosis)
4 = ciroză

Reconcilierea între clasificarea histologică și noua clasificare Din motive istorice și pentru a asigura continuitatea în literatură despre hepatita cronică, categoriile histologice anterioare numite hepatita cronică persistentă, hepatita cronică lobulară și hepatita cronică activă, au fost revizuite și puse în acord cu noua clasificare (tabelul 297-3).

În hepatita cronică persistentă se constată extinderea unui infiltrat inflamator mononuclear, dar acesta este localizat în interiorul tracturilor portale. „Platforma limitantă" a hepatocitelor periportale este intactă și nu există nici o extensie a procesului inflamator necrotic în interiorul lobulului hepatic. O caracteristică frecventă este reprezentată de dispunerea celulelor hepatice asemănător „pietrelor de pavaj", ceea ce indică o activitate regenerativă în ficat, și, cu toate că poate fi prezentă o minimă fibroză periportală, *ciroza este absentă*. Ca regulă generală, pacienții cu hepatită cronică persistentă sunt asimptomatici sau prezintă simptome generale relativ ușoare (de exemplu astenie fizică, anorexie, greață); examenul fizic este normal, poate cu excepția unei măriri de volum a ficatului, fără obișnuitele stigmate ale bolii cronice de ficat (vezi mai jos); nivelurile activității aminotransferazelor sunt modest crescute. Este foarte improbabilă evoluția către leziuni mai severe (hepatită cronică activă și ciroză), în special la pacienții cu hepatită cronică persistentă autoimună sau idiopatică; totuși s-a observat existența unei afecțiuni evolutive la pacienții cu hepatită cronică persistentă *virală* și la cei cu hepatită cronică persistentă ulterioară unei remisiuni spontane sau terapeutice a hepatitei cronice active autoimune. În noua nomenclatură, hepatita cronică persistentă va fi clasificată prin hepatită cronică cu *grad* minim sau ușor și *stadiu* cu fibroză absentă sau ușoară.

La pacienții cu *hepatită cronică lobulară*, pe lânga inflamația portală, examinarea histologică a ficatului relevă existența focarelor de necroză și inflamație în lobulul hepatic. Din punct de vedere morfologic, hepatita cronică lobulară este asemănătoare hepatitei acute cu vindecare lentă. Platforma limitantă rămâne intactă, fibroza periportală este absentă sau limitată, arhitectura lobulară este păstrată, iar evoluția către

Tabelul 297-3

Corelații între nomenclatura inițială și cea contemporană a hepatitei cronice

	Clasificarea contemporană	
Clasificarea inițială	Gradul (activitatea)	Stadiul (fibroza)
Hepatita cronică persistentă	Minim sau ușor	Fără sau ușoară
Hepatita cronică lobulară	Ușor sau moderat	Ușoară
Hepatita cronică activă	Ușor, moderat sau sever	Ușoară, moderată sau severă

hepatita cronică activă și ciroză pare a fi rară. Astfel, hepatita cronică lobulară poate fi considerată o variantă a hepatitei cronice persistente cu o componentă lobulară, iar caracteristicile clinice și de laborator sunt comparabile. Ocazional, activitatea clinică a hepatitei cronice lobulare poate să crească spontan; creșterea activității aminotransferazelor poate semăna cu cea din hepatita acută și se poate certifica o deteriorare histologică tranzitorie. În privința prognosticului, hepatitei cronice lobulare i se aplică aceleași calificative menționate mai sus, în cazul hepatitei cronice persistente. Hepatita cronică lobulară corespunde în nomenclatura nouă unui *grad* ușor sau moderat și unui *stadiu* cu fibroză absentă sau minimă.

Hepatita cronică activă este caracterizată din punct de vedere clinic prin necroză hepatică progresivă portală, periportală și, într-o măsură mai mică, inflamație lobulară și fibroză. Variind ca severitate de la ușoară la severă, hepatita cronică activă este recunoscută a fi o afecțiune evolutivă care poate conduce la ciroză, insuficiență hepatică și deces. Caracteristicile morfologice ale hepatitei cronice active includ (1) un infiltrat mononuclear dens al tracturilor portale care este substanțial extins în lobulul hepatic (în tipul autoimun plasmocitele reprezintă un component al infiltratului), (2) distrugerea hepatocitelor la periferia lobulului, cu erodarea platformei limitante de hepatocite care înconjoară triadele portale (*piecemeal necrosis*), (3) septuri de țesut conjunctiv înconjurând tracturile portale și extinzându-se din spațiile porte în interiorul lobulului, izolând celulele parenchimale în grupuri și îmbrăcând ductele biliare și (4) dovezi de regenerare hepatică – formarea de „rozete", platforme de hepatocite îngroșate și „pseudolobuli" regenerativi. Acest proces poate fi parcelar, cruțând lobulii hepatici individuali, sau poate fi difuz. În spațiile periportale apar dovezi histologice de necroză coagulativă de celule individuale, corpi Councilman sau acidofili. Piecemeal necrosis reprezintă necesitatea histologică minimă pentru stabilirea diagnosticului de hepatită cronică activă, dar această modificare se poate întâlni chiar în forme ușoare, relativ non-evolutive, de hepatită cronică activă. O leziune mai severă, necroza hepatică în punți (*bridging necrosis*) (inițial denumită *necroză hepatică subacută*), caracterizează o formă mai gravă și evolutivă de hepatită cronică activă. Deși necroza în punți poate fi întâlnită ocazional și la pacienții cu hepatită acută, la care nu prezintă nici o importanță prognostică, în hepatita cronică activă această leziune se asociază cu evoluția către ciroză. Necroza în punți se caracterizează printr-o eliminare a celulelor hepatice care cuprinde lobulii (respectiv între tracturile portale – periferia lobulului – sau între tracturile portale și venele centrale – partea centrală a lobulului). Colapsul rețelei de reticulină este o caracteristică majoră a necrozei în punți, care este urmată de fibroza în punți, conducând în final la reorganizarea arhitecturală prin regenerare nodulară, adică ciroză. O variantă mai extensivă și mai severă de necroză în punți este colapsul multilobular, în care necroza în punți este răspândită în tot ficatul și care este asociat clinic cu o deteriorare rapidă și chiar cu insuficiență hepatică acută.

Deși evoluția către ciroză este dificil de demonstrat la pacienții cu hepatită cronică activă care au necroză treptată izolată, în formele mai severe de hepatită cronică activă evoluția către ciroză este frecventă. Printre pacienții diagnosticați cu hepatită cronică activă la biopsia hepatică, 20-50% au de asemenea ciroză, chiar de timpuriu în cursul bolii. În general, hepatita cronică activă este mai severă clinic decât hepatita cronică persistentă și cea cronică lobulară. Deși o bună parte din pacienții cu hepatită cronică activă sunt asimptomatici, majoritatea tind a manifesta simptome generale ușoare până la severe, în special astenie fizică. În general, sunt mai frecvente elementele de examen fizic asociate afecțiunilor hepatice cronice și hipertensiunii portale, nivelurile aminotransferazelor au tendința de a fi mai mari, iar icterul și hiperbilirubinemia sunt mai frecvente în această formă de hepatită cronică.

În noua nomenclatură pentru hepatitele cronice, ceea ce se numea hepatită cronică activă cuprinde întregul spectru de activitate, de la *gradul* minim, la cel ușor și sever de hepatită cronică, bazându-se pe gradul necrozei periportale și în trepte, gradul inflamației lobulare și al lezării lobulare și gradul inflamației portale. Similar, *stadiul* hepatitei cronice active se poate traduce prin fibroză ușoară, moderată sau severă, dar și prin ciroză.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ Ambele forme de hepatită virală transmise pe calea enterică, hepatitele A și E, sunt autolimitate și nu produc hepatită cronică (există rare menționări de cazuri care nu sunt susținute, în care hepatita acută A acționează ca un declanșator pentru instalarea unei hepatite cronice active autoimune la pacienți susceptibili genetic). În contrast, se poate observa întregul spectru clinico-patologic de hepatite cronice la pacienții cu hepatite cronice virale B și C, precum și la pacienții cu hepatită cronică D supraadăugată hepatitei cronice B.

Hepatita cronică B Probabilitatea cronicizării după hepatita acută B variază în funcție de vârstă. Infecția la naștere este asociată cu o infecție acută inaparentă clinic, dar și cu o probabilitate de 90% a infecției cronice, în timp ce infecția în adolescență la persoane imunocompetente se asociază în mod tipic cu hepatita acută aparentă clinic, dar cu un risc de cronicizare de numai 1%. Totuși, majoritatea cazurilor de hepatită cronică B la adulți apar la pacienții care nu au prezentat niciodată un episod recunoscut de hepatită virală acută aparentă clinic. Gradul de lezare hepatică la pacienții cu hepatită cronică B variază, mergând de la absența sa la purtătorii asimptomatici, până la o afectare ușoară sau severă. Printre adulții cu hepatită cronică B, caracteristicile histologice au valoare prognostică. Într-un studiu pe termen lung efectuat asupra pacienților cu hepatită cronică B, cercetătorii au relevat o supraviețuire la 5 ani de 97% printre pacienții cu hepatită cronică persistentă (hepatită cronică ușoară), de 86% la pacienții cu hepatită cronică activă (hepatită cronică moderată sau severă) și de numai 55% la pacienții cu hepatită cronică activă și ciroză postnecrotică. Pe de altă parte, observații mai recente nu ne permit să fim atât de optimiști în privința prognosticului pacienților cu hepatită cronică ușoară; printre pacienții cu așa-numita anterior hepatită cronică persistentă, urmăriți timp de 1-13 ani, progresia spre forme mai severe de hepatită cronică și ciroză, a fost observată la mai mult de un sfert din cazuri.

La pacienții cu hepatită cronică B, probabil mai important decât histologia luată separat, este gradul de replicare a virusului hepatitic B (HBV). După cum s-a reamintit în capitolul 295, hepatita cronică B poate fi împărțită în două faze, în funcție de nivelul relativ al replicării HBV. *Faza* relativ *replicativă* este caracterizată prin prezența markerilor replicării HBV în ser (AgHBe, ADN HBV), prin prezența în ficat a antigenelor nucleocapsidice intrahepatocitare detectabile (în principal AgHBc), prin infectivitate crescută, și prin leziuni hepatice concomitente; ADN-ul HBV poate fi detectat în ficat, dar este extracromozomial. În contrast, *faza* relativ *nonreplicativă* este caracterizată prin absența markerilor convenționali ai replicării HBV (AgHBe și ADN HBV detectabil prin hibridizare), dar asocierea cu anticorpi anti-HBe, absența AgHBc intrahepatocitar, infectivitate limitată și lezare hepatică minimă; ADN-ul HBV poate fi detectat în ficat dar integrat în genomul gazdei. Cei aflați în faza replicativă au tendința să prezinte o hepatită cronică mai severă, în timp ce aceia aflați în faza nonreplicativă au tendința să prezinte o hepatită cronică minimă ușoară sau să fie purtători asimptomatici de hepatită B; cu toate acestea, deosebirile în replicarea HBV și în clasificarea histologică nu coincid întotdeauna. Probabilitatea conversiunii spontane de la infecția cronică HBV relativ replicativă către cea nonreplicativă este de aproximativ 10-15% pe an. După cum s-a menționat în capitolul 295, conversiunea de la hepatită

cronică B replicativă către cea nonreplicativă este asociată cu o creștere tranzitorie a activității aminotransferazelor, asemănătoare celei din hepatita acută; ocazional în infecțiile nonreplicative apar reluări spontane ale activității replicative și rar apar variante HBV în care markerii serologici ai replicării (AgHBe) sunt absenți, în ciuda prezenței infecției replicative. După cum se arată în capitolul 93, infecția cronică HBV, în special cea dovedită la naștere sau timpuriu în copilărie, este asociată cu un risc crescut de carcinom hepatocelular. O dezbatere a patogenezei lezării hepatice la pacienții cu hepatită cronică B este prezentată în capitolul 295.

Spectrul *caracteristicilor clinice* ale hepatitei B este larg, mergând de la infecție asimptomatică, până la afectări debilitante sau chiar până la stadii terminale, fatale, ale insuficienței hepatice. După cum s-a menționat mai sus, debutul bolii are tendința să fie insidios la majoritatea pacienților, cu excepția celor foarte puțini la care boala cronică urmează unei hepatite acute B clinic aparente, nevindecate. Caracteristicile clinice și de laborator, asociate cu evoluția de la hepatita acută B la hepatita cronică B, sunt discutate în capitolul 295. *Astenia fizică* este un simptom frecvent, iar *icterul* persistent sau intermitent este comun cazurilor severe sau avansate. Intensificarea intermitentă a icterului și recurența stării de rău general și a anorexiei, precum și oboseala progresivă amintesc de hepatita acută; astfel de exacerbări pot avea loc spontan, adesea coincizând cu dovezi ale reactivării virale și pot conduce la lezări hepatice progresive, iar atunci când sunt supraadăugate unei ciroze deja existente pot determina decompensări hepatice. Complicațiile cirozei au loc în stadiul terminal al hepatitelor cronice active și includ ascită, edeme, sângerări ale varicelor gastroesofagiene, encefalopatia hepatică, coagulopatii sau hipersplenism. Ocazional, aceste complicații sunt cele care determină pacientul să solicite pentru prima oară asistența medicală pentru această afecțiune. Complicațiile extrahepatice ale hepatitei cronice B, similare celor observate pe parcursul fazei prodromale a hepatitei acute B, sunt asociate cu depunerea de complexe imune circulante anticorp-antigen hepatitic B. După cum s-a prezentat în capitolul 295, acestea includ artralgii și artrite, care sunt frecvente, și, mai rar, leziuni cutanate purpurice (vasculită leucocitoclastică), glomerulonefrită cu complexe imune, și vasculită generalizată (poliarterită nodoasă).

Caracteristicile de laborator ale hepatitei cronice B nu realizează o distincție adecvată între hepatita histologic ușoară și cea histologic severă. Creșterile aminotransferazelor au tendința de a fi modeste în cazul hepatitei cronice B, dar pot fluctua între 100 și 1000 de unități. La fel de valabil ca și în cazul hepatitei acute virale B, alanin aminotransferaza (ALT sau SGPT) are tendința de a fi mai crescută decât aspartat aminotransferaza (AST sau SGOT); totuși, o dată ce s-a instalat ciroza, nivelurile AST au tendința să depășească nivelurile ALT. Nivelurile activității fosfatazei alcaline au tendința de a fi normale sau doar ușor crescute. În cazurile severe au loc creșteri moderate ale bilirubinei serice (3-10 mg/dl sau 51,3-171 μmol/l). În cazurile severe sau în stadiile terminale se întâlnesc hipoalbuminemia și prelungirea timpului de protrombină. Hiperglobulinemia și autoanticorpii circulanți detectabili sunt în mod special absenți în hepatita cronică B (în contrast cu hepatita cronică activă autoimună). → ***Markerii virali ai infecției cronice HBV sunt discutați în capitolul 295.***

℞ TRATAMENT

Conduita în hepatita cronică B depinde de nivelul replicării virale. Deși evoluția către ciroză este mult mai probabilă în hepatita cronică severă decât în cea cronică ușoară sau moderată, toate formele de hepatită cronică virală pot fi evolutive. Studii randomizate prospective controlate au stabilit că pacienții cu hepatită cronică B replicativă bine compensată, la care s-a demonstrat existența hepatitei cronice prin biopsie hepatică, precum și cu creșteri ale aminotransferazelor, indiferent de caracteristicile histologice, răspund la terapia antivirală cu interferon-α. Administrarea de injecții subcutanate pe parcursul a patru luni (16 săptămâni), zilnic, subcutanat, o doză de 5 milioane de unități sau de trei ori pe săptămână câte o doză de 10 milioane de unități, se asociază cu seroconversia de la infecție HBV replicativă (AgHBe și ADN HBV detectabil în ser) la infecție HBV nonreplicativă (anticorpi anti-HBe detectabili) în aproximativ 40% din cazuri, cu o îmbunătățire concomitentă a caracteristicilor histologice, și în aproximativ 10% din cazuri există șansa eliminării AgHBs detectabil. În majoritatea cazurilor, reușita terapiei cu interferon și seroconversia sunt acompaniate de o creștere a activității aminotransferazelor asemănătoare celei din hepatita acută, care se crede că reprezintă un efect imunostimulator al interferonului asupra interacțiunii dintre sistemul imunitar celular și hepatocitele infectate cu virus. Recăderile după o terapie reușită sunt cu adevărat rare (1-2%). Probabilitatea răspunsului la interferon este mai mare la pacienții cu niveluri moderate sau scăzute ale ADN HBV (< 200 pg/ml) și la pacienții cu creșteri substanțiale ale activitații aminotransferazelor (de exemplu >100-200 unități). Probabilitatea eliminării AgHBs *în timpul terapiei* este crescută la pacienții cu afecțiuni de durată scurtă (durata medie 1 ½ ani); aproximativ 60-70% dintre pacienții urmăriți un timp suficient de lung după eliminarea reușită cu ajutorul interferonului a markerilor replicativi elimină AgHBs, adică toți markerii serologici de infecție, pe parcursul unei perioade de 5 ani. Pacienții imunodeprimați cu hepatită cronică B și copiii infectați de la naștere par să nu răspundă la terapia cu interferon. Indicațiile terapiei cu interferon la pacienții cu hepatită cronică B, sunt rezumate în tabelul 297-4.

Complicațiile terapiei cu interferon includ simptome sistemice de tip gripal, supresie medulară, labilitate emoțională (frecvent iritabilitate, rar depresie), reacții autoimune (în special tiroidită autoimună) și diverse alte efecte secundare cum ar fi alopecie, rash, diaree și amorțeli sau furnicături în extremități. Cu posibila excepție a tiroiditei autoimune, toate aceste efecte secundare sunt reversibile la scăderea dozei sau la încetarea terapiei.

La pacienții cu hepatită cronică activă B terapia cu glucocorticoizi pe termen lung nu este numai ineficientă, ci și nocivă. În anumite circumstanțe totuși, impactul previzibil al glucocorticoizilor asupra HBV și sistemului imunitar poate fi exploatat în beneficiul pacientului. Glucocorticoizii cresc replicarea HBV și expresia acestuia în hepatocite și deprimă activitatea limfocitelor T citolitice. Teoretic, în acest caz, dacă steroizii se administrează pentru un timp scurt și apoi sunt opriți, limfocitele T citolitice, supresate atunci când replicarea HBV a fost indusă de steroizi, ar putea să-și reia funcția anterioară administrării de steroizi și să fie capabile de a ataca și distruge noua recoltă de hepatocite care exprimă antigenul HBV. Aceasta pare să fie situația; urmează o creștere a activității aminotransferazelor asemănătoare celei din hepatita acută, și poate fi acompaniată de o scădere dramatică sau chiar pierdere a replicării HBV. O perioadă preliminară de 6 săptămâni de terapie cu glucocorticoizi (prednison în doze

Tabelul 297-4

Caracteristicile pacienților cu hepatită cronică B care sunt candidați la terapia cu interferon

Markeri detectabili al hepatitei cronice B replicative (AgHBe și ADN HBV)
Activitate crescută a ALT
Imunocompetență
Infecție HBV dobândită în adolescență
Funcție hepatică compensată
Hepatită cronică B „tip sălbatic“ (fără mutanți „pre-core“)

de 60 mg pentru 2 săptămâni, 40 mg pentru 2 săptămâni și 20 mg pentru 2 săptămâni), urmată de întreruperea sa bruscă i-a demonstrat beneficiul, conjugat cu terapia cu interferon (5 milioane de unități zilnic, subcutanat, pentru 4 luni) la pacienții cu hepatită cronică B, în special la cei cu niveluri apropiate de normal sau doar modeste creșteri ale aminotransferazelor. Această abordare nu a fost, totuși, acceptată de clinicieni și este utilizată foarte rar.

Pentru purtătorii asimptomatici de hepatită B în stadiul nonreplicativ nu se indică nici un tratament, iar terapia antivirală trebuie întreruptă la pacienții cu hepatită B decompensată, la care tratamentul poate fi asociat cu decompensarea hepatică. Astfel de pacienți ar trebui îndrumați către centre de cercetări implicate în efectuarea de studii clinice. În câteva trialuri experimentale au fost evaluate o serie de nucleozide analoge, cu acțiune împotriva HBV. Famciclovirul și ganciclovirul prezintă activitate anti-HBV, dar lamivudine dideoxynucleozida (3 thiactytidine), activă împotriva revers transcriptazei virusului imunodeficienței umane și HBV, este un inhibitor mai potent asupra replicării HBV decât alte antivirale și s-a dovedit promițătoare în trialurile inițiale efectuate printre pacienții cu hepatita cronică B replicativă.

Pentru pacienții cu hepatită cronică B în stadiu terminal, transplantul de ficat este singura intervenție care ar putea salva viața. Reinfecția noului ficat este aproape universală; totuși, probabilitatea lezării noului ficat asociată cu hepatita B este variabilă. Majoritatea pacienților devin purtători cu niveluri înalte ale viremiei și cu lezări hepatice minime. Din nefericire, o proporție imprevizibilă dezvoltă leziuni hepatice severe datorate hepatitei B, uneori o hepatită asemănătoare celei fulminante, uneori o rapidă reluare a hepatitei cronice B severe originale (vezi capitolul 301). Prevenția recurenței hepatitei B după transplantul hepatic a fost realizată prin *profilaxia* cu imunoglobuline anti-hepatită B și cu analogi nucleozidici; în plus, analogii nucleozidici au fost utilizați cu succes pentru a *anula* injuria hepatică posttransplant asociată cu recurența hepatitei B (vezi capitolul 301).

Hepatita cronică D (hepatita delta) Caracteristicile clinice și de laborator ale infecției cronice HDV sunt rezumate în capitolul 295. Hepatita cronică D poate urma unei coinfecții acute cu HBV, dar cu o rată nu mai mare decât rata cronicizării hepatitei B. Aceasta înseamnă că, deși coinfecția HDV poate crește severitatea hepatitei acute B, HDV nu crește probabilitatea evoluției către hepatită cronică B. Totuși, atunci când suprainfecția HDV apare la o persoană care este deja infectată cronic cu HBV, se produce de regulă o infecție HDV pe termen lung, iar consecința de așteptat este agravarea bolii hepatice. Cu excepția severității, hepatita cronică B plus D are caracteristici clinice și de laborator similare celor observate în hepatita cronică B luată separat. Hepatita cronică relativ severă, cu sau fără ciroză, reprezintă regula, iar hepatita cronică ușoară, excepția. O caracteristică serologică distinctivă a hepatitei cronice D este prezența în circulație a anticorpilor anti-microzomi hepatici și renali (anti LKM); totuși, anticorpii anti-LKM observați în hepatita D sunt desemnați anti-LKM3 și sunt distincți de anticorpii anti-LKM1 observabili la pacienții cu hepatită cronică activă autoimună și într-o subcategorie a pacienților cu hepatită cronică C (vezi mai jos).

℞ TRATAMENT

Conduita terapeutică nu este bine definită. Glucocorticoizii sunt lipsiți de eficacitate și nu se folosesc. Studii experimentale preliminare asupra interferonului-α au sugerat că dozele convenționale și duratele terapiei micșorează nivelurile ARN HDV și numai tranzitoriu activitatea aminotransferazelor în timpul tratamentului, dar nu au nici un impact asupra istoriei naturale a bolii. Cu toate că administrarea de doze mari de interferon-α (9 milioane de unități) de trei ori pe săptămână pentru 12 luni poate fi asociată cu o oprire susținută a replicării HDV și îmbunătățiri ale stării clinice la până la 50% dintre pacienți, în cele din urmă, recurența replicării HDV este constantă după sistarea terapiei. Terapia antivirală pentru hepatita cronică D rămâne subiectul studiilor experimentale. La pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal, secundară hepatitei cronice D, transplantul hepatic s-a dovedit eficient. Dacă hepatita D recidivează la noul ficat, fără exprimarea hepatitei B (un profil serologic neobișnuit la persoanele imunocompetente, dar frecvent la primitorii transplantelor), lezarea hepatică este limitată. De fapt, prognosticul transplantului în cazul hepatitei cronice D este superior celui din cazul hepatitei cronice B (vezi capitolul 301).

Hepatita cronică C Indiferent de modalitatea epidemiologică de dobândire a infecției HCV, hepatita acută C este urmată de cronicizare în aproximativ 50-70% din cazuri. Mai mult, la pacienții cu hepatită cronică posttransfuzională urmăriți timp de 10 ani, în 20% din cazuri s-a înregistrat evoluția către ciroză. Acesta este și cazul pacienților cu hepatite cronice relativ ușoare din punct de vedere clinic, incluzându-i pe cei fără simptome, prezentând numai creșteri modeste ale activității aminotransferazelor, și al celor cu hepatită cronică ușoară la biopsia hepatică. Chiar și în cohortele de pacienți cu hepatită cronică C bine compensată (fără complicații ale afecțiunii hepatice cronice și cu funcție de sinteză hepatică normală), prevalența cirozei poate fi de 50%. Multe cazuri de hepatită C sunt identificate la pacienți asimptomatici fără istoric de hepatită acută C, spre exemplu la cei descoperiți la donarea de sânge sau ca rezultat al unor teste-screening de rutină. Sursa infecției HCV rămâne nedefinită în multe cazuri, deși o expunere percutanată uitată din trecutul îndepărtat, poate fi identificată la o proporție substanțială. Istoria naturală a hepatitei C identificată în aceste circumstanțe rămâne să fie stabilită. Printre persoanele asimptomatice cu anticorpi anti-HCV, chiar și atunci când nivelurile aminotransferazelor sunt normale, s-a raportat existența hepatitei cronice ușoare la biopsia hepatică, la o treime până la o jumătate din cazuri. La aceste persoane asimptomatice, cu niveluri normale ale aminotransferazelor, prezența ARN HCV circulant detectabil pare să-i deosebească pe cei cu hepatită cronică la biopsie de cei cu histologie hepatică normală.

În ciuda acestei rate substanțiale a evoluției hepatitei cronice C, și în ciuda faptului că insuficiența hepatică poate rezulta din hepatita cronică C în stadiu terminal, prognosticul pe termen lung al hepatitei cronice C la majoritatea pacienților este relativ benign. S-a demonstrat că mortalitatea înregistrată pe parcursul a 10-20 de ani în rândul pacienților cu hepatită C posttransfuzională nu diferă de mortalitatea unei populații corespondente de pacienți transfuzați care nu au dezvoltat hepatită C. Deși decesul se datorează mai probabil insuficienței hepatice în cazul grupului cu hepatită, și cu toate că decompensarea hepatică poate apărea la aproximativ 15% dintre acești pacienți pe parcursul unui deceniu, majoritatea pacienților (aproape 60%) rămân asimptomatici și bine compensați, fără sechele clinice de boală hepatică cronică. Deci, per total, hepatita cronică C are tendința de a fi lent și insidios evolutivă la marea majoritate dintre pacienți, în timp ce la aproximativ un sfert din cazuri hepatita cronică C poate evolua eventual către stadiul terminal de ciroză. Gradul progresiei bolii hepatice în hepatita cronică C este mai mare la pacienții cu niveluri înalte ale ARN HCV și cu durata infecției mai lungă; de asemenea, afectarea hepatică HCV-asociată tinde să fie mai severă la pacienții infectați cu anumite genotipuri (ex., 1b). Printre aceste variabile durata infecției pare să fie, oricum, cea mai importantă. În plus, severitatea hepatitei cronice este mai mare și evoluția afecțiunii hepatice cronice este mai

accelerată la pacienții care prezintă hepatită cronică C, ca și alte afectări hepatice, incluzând afecțiuni hepatice de etiologie alcoolică, hepatită cronică B, hemocromatoză și deficiența de α_1-antitripsină. Alte caracteristici epidemiologice sau clinice ale hepatitei cronice C (de exemplu severitatea hepatitei acute, nivelul activității aminotransferazelor, prezența sau absența icterului) nu au importanță prognostică. În ciuda relativei sale benignități în timp, ciroza secundară unei hepatite cronice C a fost asociată cu dezvoltarea tardivă, după mai multe decenii, a carcinomului hepatocelular (vezi capitolul 93).

Caracteristicile clinice ale hepatitei cronice C sunt similare cu cele descrise anterior în cazul hepatitei cronice B. În general *astenia fizică* este simptomul cel mai frecvent; icterul este rar. Complicațiile extrahepatice ale hepatitei cronice C mediate de complexele imune sunt mai puțin frecvente decât în cazul hepatitei cronice B, cu excepția crioglobulinemiei mixte esențiale (vezi capitolul 295). Acesta este adevărul, deși evaluările activității complexelor imune sunt deseori pozitive la pacienții su hepatită cronică. În plus, hepatita cronică C a fost asociată cu complicații extrahepatice fără relație cu injuria determinată de complexele imune. Acestea includ sindromul Sjögren, lichenul plan și porfiria cutanată tardivă. *Caracteristicile de laborator* ale hepatitei cronice C sunt similare cu cele descrise la pacienții cu hepatită cronică B, dar nivelurile aminotransferazelor au tendința de a fluctua mai mult (caracterul episodic tipic al activității aminotransferazelor) și de a fi mai scăzute, în special la pacienții cu afectare îndelungată. O caracteristică interesantă, și care ocazional poate genera confuzie, întâlnită la pacienții cu hepatită cronică C este prezența de autoanticorpi. Rar, pacienții cu hepatită cronică activă autoimună (vezi mai jos) și hiperglobulinemie prezintă teste imunologice enzimatice fals-pozitive pentru anticorpii anti-HCV. Pe de altă parte, o proporție a pacienților cu hepatită cronică C confirmabilă serologic prezintă autoanticorpi circulanți anti-microzomi hepatici și renali (anti-LKM). Acești anticorpi sunt de tip anti-LKM1, ca și la pacienții cu hepatită cronică activă autoimună *tip 2* (vezi mai jos) și sunt orientați împotriva secvenței aminoacidice 33 din P450 IID6. Apariția anticorpilor anti-LKM1 la unii pacienți cu hepatită cronică C se poate datora parțialei omologii secvențiale dintre epitopul recunoscut de anticorpii anti-LKM1 și două secvențe ale poliproteinei HCV. În plus, prezența acestor autoanticorpi la unii pacienți cu hepatită cronică C sugerează faptul că autoimunitatea poate juca un rol în patogeneza hepatitei cronice C. Caracteristicile histopatologice ale hepatitei cronice C, în special cele care diferențiază hepatita C de hepatita B, sunt descrise în capitolul 295.

℞ TRATAMENT

În abordarea terapeutică a hepatitei cronice C, glucocorticoizii sunt ineficienți. Pe baza rezultatului studiilor clinice prospective aleatorii controlate, interferonul-α a fost aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice C. Dozele cuprinse între 2 și 5 milioane de unități de trei ori pe săptămână s-au dovedit eficiente în aceste studii, dar recomandarea aprobată inițial este de 3 milioane de unități administrate injectabil subcutanat, de 3 ori pe săptămână, timp de 6 luni (24 de săptămâni). Acest regim de administrare se asociază cu probabilitatea unui răspuns biochimic (revenirea ALT la normal sau o reducere de 50% a ALT până la de maxim 1,5 ori limita superioară a normalului) la aproximativ 50% dintre pacienți. Alte regimuri sunt în curs de evaluare (vezi mai jos). Spre deosebire de hepatita B, în hepatita cronică C un răspuns favorabil la interferon nu este acompaniat de o creștere a activității aminotransferazelor de tip hepatită acută ci de o scădere precipitată a nivelurilor ALT. Între 85% și 90% dintre răspunsuri au loc în primele 3 luni de terapie; răspunsurile ulterioare sunt rare. În plus, s-a demonstrat îmbunătățirea aspectului histologic la nivelul zonelor cu inflamație periportală și lobulară, în special la pacienții cu răspuns biochimic, dar și la cei fără astfel de răspunsuri. Trialurile clinice au demonstrat că, după completarea a șase luni de terapie, cel puțin 50% dintre pacienții cu răspuns la tratament suferă o recădere biochimică. Astfel, probabilitatea unui răspuns susținut nu depășește 25%. Cu toate acestea, în practică, rata recăderilor poate atinge 90% și probabilitatea unui răspuns susținut nu este mai mare de 10-15%. Totuși, într-un număr de cazuri, toți markerii infecției HCV pot fi eradicați prin terapia cu interferon și s-a demonstrat existența unui răspuns durabil timp de mulți ani după succesul terapeutic. La cei care prezintă recăderi după răspunsuri favorabile, reluarea tratamentului cu interferon conduce în mod invariabil la un nou răspuns. O mică proporție din pacienți, aproximativ 10%, prezintă „recăderi“ biochimice *în timpul* terapiei cu interferon. În general, aceștia rămân refractari la tratamentul ulterior; asemenea recăderi sunt asociate cu anticorpi anti-interferon, în timp ce altele reflectă mutații în genomul HCV care asigură HCV lipsa de răspuns la interferon.

Nivelurile ARN HCV scad în tandem cu nivelurile ALT în timpul terapiei cu interferon, dar eliminarea nivelurilor detectabile de ARN HCV nu exclude recăderile. Când aparent, un pacient pare să prezinte un răspuns biochimic susținut după sistarea interferonului, dar continuă să rămână viremic, aspect reflectat de persistența detectării ARN HCV, recăderea biochimică ulterioară este foarte probabilă. Variabilele pacienților care tind să se coreleze cu un răspuns *susținut* la interferon includ: nivelul de bază redus al ARN HCV și, histologic, hepatită ușoară. Pacienții cu ciroză pot fi responsivi, dar este mai puțin probabil să fie așa și mai ales să prezinte un răspuns *susținut*. În anumite țări, pacienții infectați cu genotipul 1b HCV sunt mai puțin responsivi decât pacienții infectați cu alte genotipuri, dar, în Statele Unite, unde majoritatea pacienților sunt infectați cu unul din genotipurile 1a sau 1b, genotipul pare să prezinte un impact redus asupra răspunsului la interferon. Au fost raportate și alte variabile care se corelează cu un răspuns crescut incluzând: durata scurtă a infecției, diversitatea mică a semispeciilor HCV, o linie de bază înaltă a ALT, imunocompetență și niveluri scăzute ale fierului hepatic. Niveluri înalte ale ARN HCV, boală hepatică histologic avansată și diversitatea mare a semispeciilor merg mână în mână cu mărirea duratei infecției care poate fi singura și cea mai importantă variabilă care determină răspunsul la interferon. Ironic este faptul că pacienții a căror boală este *puțin* probabil să progreseze sunt cei care *mai mult* ca sigur răspund la interferon și vice versa. În sfârșit, printre pacienții cu genotipul 1b, răspunsul la interferon este crescut la cei cu mutații prin substituirea aminoacizilor la nivelul genei proteinei nestructurale 5A.

Pentru a crește rata de răspuns și a scădea rata recăderilor asociate cu terapia cu interferon, printre abordări se numără durata mai lungă, doza mai mare și/sau frecvența crescută a terapiei. În câteva studii europene, durata terapiei cuprinsă între 12-18 luni a crescut frecvența răspunsurilor susținute, dar acest aspect nu a fost observat convingător în studiile din Statele Unite. Alte conduite care au fost propuse, dar nesusținute de trialuri clinice adecvate sunt reprezentate de: inițierea terapiei cu o doză mare, urmată de menținerea cu doze standard; folosirea alternativă a diferitelor tipuri de interferon; scăderea treptată a dozelor și nu întreruperea bruscă a terapiei; și, datorită observației că nivelurile înalte ale fierului hepatic se asociază cu lipsa de răspuns, completarea terapiei cu interferon cu flebotomie. În așteptarea unor trialuri clinice care să le contrazică, nici una din aceste abordări nu poate fi recomandată. Câteva trialuri clinice mici au sugerat că nucleozida analogă ribavirin, neeficientă când este administrată singură, poate crește eficiența interferonului când este asociată terapiei; trialuri pe scară mai largă,

Tabelul 297-5

Indicațiile terapiei cu interferon la pacienții cu hepatită cronică C

INDICAȚII ACCEPTATE
Activitate ALT crescută (≥ 1,5 ori peste limita superioară a normalului)
Hepatita cronică cu severitate moderată la biopsia hepatică
ARN HCV detectabil
INDICAȚII CONTROVERSATE
Hepatită ușoară histologic
Activitate ALT aproape normală (< 1,5 ori față de limita normală)
Istoric de recădere după o cură inițială cu interferon
Hepatită C asociată cu crioglobulinemie mixtă esențială
TRĂSĂTURI ASOCIATE CU UN RĂSPUNS REDUS
Leziuni histologice avansate (ex. ciroză avansată)
Boală cu evoluție prelungită
Nivel înalt a ARN HCV
Genotip 1b (în special în Europa și Japonia, mai puțin în Statele Unite)
Diversitate mare a cvasispeciilor ARN HCV
ABSENȚA BENEFICIULUI
Boală hepatică decompensată
Activitate normală a aminotransferazelor
Eșec la o cură anterioară cu interferon

multicentrice, nu au urmărit această posibilă abordare. Rămâne să se stabilească dacă terapia susținută, pe termen lung (chiar indefinit) va fi necesară sau eficientă la cei cu recăderi. Similar, impactul terapiei pe termen scurt asupra istoriei naturale pe termen lung a hepatitei cronice C, continuă să fie studiat.

Deși există un consens în privința faptului că pacienții cu hepatită cronică C simptomatică trebuie tratați cu interferon, necesitatea tratamentului pacienților asimptomatici și al celor cu hepatită cronică ușoară rămâne controversată. Deoarece evoluția către ciroză poate avea loc la o proporție neprecizată dintre aceștia, beneficiul potențial al tratării acestor pacienți nu trebuie neglijat. Sunt necesare studii suplimentare. În mod curent, nici un autor nu recomandă tratarea „purtătorilor" asimptomatici de hepatită C cu niveluri normale ale aminotransferazelor sau a pacienților cu ciroză decompensată secundară hepatitei cronice C. Terapia cu interferon a fost revendicată de pacienții cu crioglobulinemie mixtă esențială simptomatică, dar rezultatele sunt variabile (tabelul 297-5). Pentru cei cu afecțiuni terminale decompensate, transplantul de ficat reprezintă o opțiune. Deși probabilitate reexpresiei de anticorpi anti-HCV detectabili după transplant este mică, posibilitatea reinfecției noului ficat este aproape universală. Cu toate acestea, fără a ține cont de rarele excepții, la majoritatea pacienților cărora li se efectuează transplant hepatic pentru hepatită cronică C se constată niveluri scăzute sau nule ale morbidității, ale eliminărilor grefei sau ale mortalității asociate cu infecția hepatitică C recurentă în primii ani postoperator(vezi capitolul 301).

HEPATITA AUTOIMUNĂ **Definiție** Hepatita autoimună (anterior denumită hepatită cronică activă autoimună) este o afecțiune cronică, caracterizată printr-o continuă necroză și inflamație hepatocelulară, de obicei însoțite de fibroză, care au tendința de a evolua către ciroză și insuficiență hepatică. Atunci când îndeplinește criteriile de severitate, acest tip de hepatită cronică poate avea o rată a mortalității de 40% în 6 luni. Evidențierea caracteristicilor extrahepatice de autoimunitate, precum și anomaliile sero-imunologice din această afecțiune sprijină ipoteza unui proces autoimun implicat în patogeneza sa, iar acest concept este reflectat de denumirile de hepatită cronică activă „lupoidă", cu plasmocite sau autoimună. Totuși, deoarece autoanticorpii și alte caracteristici tipice de autoimunitate nu apar în toate cazurile, o denumire mai cuprinzătoare și mai potrivită pentru acest tip de hepatită cronică este de „idiopatică" sau criptogenică. Merită această denumire cazurile în care au fost excluse virusurile hepatotrope, tulburările metabolice/genetice și medicamentele hepatotoxice și probabil includ un spectru de afecțiuni hepatice eterogene de cauză necunoscută, dintre care o proporție au trăsături autoimune caracteristice.

Imunopatogeneză Dovezile sugerează cu putere că leziunile hepatice progresive existente la pacienții cu hepatită idiopatică/autoimună sunt rezultatul unui atac imunologic mediat celular asupra hepatocitelor; în majoritatea cazurilor, predispoziția către autoimunitate este moștenită, în timp ce specificitatea hepatică a acestor leziuni este declanșată de factori de mediu (de exemplu chimici sau virali). Spre exemplu, s-au descris pacienți cu hepatită acută A sau B aparent autolimitată la care afecțiunea a evoluat către hepatită autoimună probabil datorită unei susceptibilități sau predispoziții genetice. Dovezile care sprijină ipoteza unei patogeneze autoimune în acest tip de hepatită includ următoarele (1) în ficat leziunile histopatologice sunt alcătuite predominant din limfocite T citotoxice și plasmocite; (2) existența autoanticorpilor circulanți (antinucleari, anti-mușchi neted, antitiroidă etc.; vezi mai jos), a factorului reumatoid și a hiperglobulinemiei este frecventă; (3) alte afecțiuni autoimune – cum ar fi tiroidita, artrita reumatoidă, anemia hemolitică autoimună, colita ulcerativă, glomerulonefrita proliferativă, diabetul zaharat juvenil și sindromul Sjögren – apar cu frecvență crescută la pacienții în familiile cărora există cazuri de hepatită autoimună; (4) haplotipurile de histocompatibilitate asociate cu boli autoimune cum ar fi HLA-B1, -B8, -DRw3, și -DRw4 sunt frecvente la pacienții cu hepatită autoimună; (5) acest tip de hepatită cronică răspunde la terapia cu glucocorticoizi/imunosupresoare, eficace într-o multitudine de afecțiuni autoimune.

Mecanismele imunității celulare par să fie importante în patogeneza hepatitei autoimune. Studiile in vitro au sugerat că la pacienții cu această tulburare limfocitele sunt capabile să devină sensibilizate față de proteinele membranare hepatocitare și să distrugă celulele hepatice. Anomaliile reglării imunologice a limfocitelor citotoxice (modificarea influențelor celulelor supresoare) pot juca de asemenea un anumit rol. Studii efectuate asupra predispoziției genetice către hepatita autoimună demonstrează că anumite haplotipuri se asociază cu această afecțiune așa cum au fost enumerate mai sus. Factorii declanșatori specifici, influențele genetice și mecanismele citotoxice și imunoreglatoare exacte implicate în acest tip de lezare hepatică rămân definite nesatisfăcător.

În patogenia hepatitei cronice active, indiciile care intrigă derivă din observația că autoanticorpii circulanți sunt prevalenți la pacienții cu această afecțiune. Printre autoanticorpii descriși la acești pacienți sunt anticorpii împotriva nucleilor (așa-numiții anticorpi antinucleari AAN, în principal de tip omogen), împotriva mușchilor netezi (așa-numiții anticorpi anti-mușchi neted, AASM, orientați împotriva actinei), anticorpii împotriva microzomilor hepatici și renali (anticorpi anti-LKM; vezi mai jos), anticorpii împotriva „antigenului hepatic solubil" (anti-SLA, orientați împotriva citokeratinelor), precum și anticorpii împotriva receptorului asialoglicoproteic specific ficatului (sau „lectină hepatică"), precum și împotriva altor proteine membranare hepatocitare. Deși unii dintre aceștia se dovedesc markeri diagnostici utili, implicarea lor în patogeneza hepatitei autoimune nu a fost stabilită.

S-a dovedit că mecanismele imunitații umorale joacă un rol în dezvoltarea manifestărilor extrahepatice ale hepatitei autoimune/idiopatice. Artalgiile, artrita, vasculita cutanată și glomerulonefrita care apar la pacienții cu hepatită autoimună par a fi mediate prin depunerea de complexe imune circulante

în vasele ţesuturilor afectate, urmată de activarea complementului, inflamaţie şi lezare tisulară. În timp ce în hepatita virală acută şi cronică se pot identifica complexe specifice antigen viral-anticorp, natura complexelor imune din hepatita cronică autoimună nu a fost definită.

Multe dintre *caracteristicile clinice* ale hepatitei autoimune sunt similare celor descrise în cazul hepatitei cronice virale. Debutul bolii poate fi insidios sau brutal; aspectul iniţial al bolii poate fi asemănător cu cel din hepatita acută virală cu care poate fi confundată, iar un istoric de atacuri recurente de ceea ce fusese etichetat ca hepatită acută nu este neobişnuit. O anumită subcategorie de pacienţi cu hepatită autoimună prezintă caracteristici distincte. Astfel de pacienţi sunt mai ales femei tinere sau de vârstă medie cu hiperglobulinemie marcată şi anticorpi antinucleari AAN circulanţi în titru înalt. Acesta este grupul cu teste LE pozitive (iniţial etichetaţi ca prezentând hepatită „lupoidă“) la care sunt frecvente şi alte caracteristici autoimune. Sunt de asemenea frecvente astenia fizică, starea de rău general, anorexia, amenoreea, acneea, artralgiile şi icterul. Ocazional aceştia prezintă şi artrită, erupţii maculopapulare (incluzând vasculita cutanată), eritem nodos, colită, pleurezie, pericardită, anemie, azotemie şi sindrom sicca (keratoconjunctivită, xerostomie). La unii pacienţi, complicaţiile cirozei, cum ar fi ascita sau edemele (asociate cu hipoalbuminemie), encefalopatia, hipersplenismul, coagulopatiile sau sângerările variceale pot fi cele care determină pacientul să solicite consultul medical iniţial.

Evoluţia hepatitei autoimune poate fi variabilă. La cei cu afectare uşoară sau leziuni histologice limitate (de exemplu necroză parţială fără punţi) evoluţia către ciroză este limitată. La cei cu hepatită autoimună severă simptomatică (niveluri ale aminotransferazelor >10 ori decât normalul, hiperglobulinemie marcată, leziuni histologice agresive – necroză în punţi sau colaps multilobular, ciroză) mortalitatea la şase luni, în absenţa terapiei, poate ajunge la 40%. Astfel de afectări severe explică 20% din cazuri; istoria naturală a afectărilor mai uşoare este variabilă, adesea accentuată de remisiuni sau exacerbări spontane. Semnele de prognostic nefavorabil includ în special colapsul multilobular la momentul prezentării iniţiale şi lipsa îmbunătăţirii nivelurilor bilirubinei după 2 săptămâni de tratament. Decesul poate fi rezultatul insuficienţei hepatice, comei hepatice, altor complicaţii ale cirozei (de exemplu hemoragii variceale) şi infecţiilor intercurente. La pacienţii cu ciroză instalată, carcinomul hepatocelular poate reprezenta o complicaţie tardivă (vezi capitolul 93).

Caracteristicile de laborator ale hepatitei autoimune sunt similare cu cele întâlnite în cazul hepatitei cronice virale. Testele biochimice hepatice sunt în mod invariabil anormale, dar este posibil să nu se coreleze cu gradul de severitate clinică sau cu caracteristicile histopatologice în cazuri individuale. Mulţi pacienţi cu hepatită autoimună au niveluri normale ale bilirubinei serice, fosfatazei alcaline şi globulinelor şi doar creşteri minime ale aminotransferazelor. Nivelurile aspartat aminotransferazei (AST sau SGOT) şi alanin aminotransferazei (ALT sau SGPT) sunt crescute şi variază între 100 şi 1000 de unităţi. În cazuri severe, nivelurile bilirubinei sunt moderat crescute [51-171 μmol/l (3-10 mg/dl)]. Pacienţii cu boală foarte activă sau avansată prezintă hipoalbuminemie. Nivelurile fosfatazei alcaline serice pot fi moderat crescute sau apropiate de normal. La o mică proporţie a pacienţilor, se decelează creşteri marcate ale activităţii fosfatazei alcaline; la astfel de pacienţi, caracteristicile clinice şi de laborator se suprapun cu cele ale cirozei biliare primitive (vezi capitolul 298). Timpul de protrombină este adesea prelungit, în special târziu în decursul bolii sau în timpul fazelor active.

Hipergamaglobulinemia (> 2,5 g/dl) este frecventă în hepatita autoimună. La fel este şi factorul reumatoid. După cum s-a menţionat mai sus, autoanticorpii circulanţi sunt de asemenea frecvenţi. Cei mai caracteristici sunt anticorpii antinucleari (AAN) cu caracter homogen. Anticorpii anti-muşchi neted sunt mai puţin specifici, fiind întâlniţi la fel de frecvent în hepatita cronică virală. Datorită nivelurilor înalte ale globulinelor ajunse în circulaţie la unii pacienţi cu hepatită autoimună, ocazional globulinele se pot lega non-specific în cazul testelor imunologice în fază solidă efectuate pentru legarea anticorpilor virali. Acest lucru s-a demonstrat mai frecvent în cazul testelor pentru anticorpi împotriva virusului hepatitic C, după cum s-a menţionat mai sus. De fapt, studiile privitoare la autoanticorpii din hepatita autoimună au condus la recunoaşterea unor noi categorii de hepatită autoimună. *Hepatita autoimună tip I* este reprezentată de sindromul clasic care apare la femeile tinere, asociat cu hiperglobulinemie marcată, caracteristici lupoide şi anticorpi antinucleari circulanţi. *Hepatita autoimună tip II*, des întâlnită la copii, şi mai frecventă la populaţiile mediteraneene, nu se asociază cu AAN, ci cu anticorpi antimicrozomi hepatici şi renali (anti LKM). De fapt, anticorpii anti-LKM reprezintă un grup eterogen de anticorpi. În hepatita autoimună tip II, anticorpii sunt anti-LKM1, direcţionaţi împotriva P450 IID6. Aceştia sunt anticorpi anti-LKM de acelaşi tip cu cei observaţi la unii pacienţi cu hepatită cronică C. Anticorpii anti-LKM2 sunt întâlniţi în hepatita indusă medicamentos, iar cei anti-LKM3 sunt întâlniţi la pacienţii cu hepatită cronică D. Hepatita autoimună tip II a fost subîmpărţită de către unii autori în două categorii, una tipic autoimună, iar cealaltă asociată cu hepatita virală tip C. Se crede că hepatita autoimună tip IIa este autoimună şi este mai probabil să apară la femeile tinere şi se asociază cu hiperglobulinemie, cu titruri înalte de anticorpi anti-LKM1, răspunde la terapia cu glucocorticoizi şi este întâlnită frecvent în Europa de Vest şi în Marea Britanie. Tipul IIb de hepatită autoimună se asociază cu infecţia cu virus hepatitic C, are tendinţa să apară la bărbaţi mai în vârstă, este asociată cu niveluri normale ale globulinelor şi titruri scăzute ale anticorpilor anti-LKM1, răspunde la interferon şi apare mai frecvent în ţările mediteraneene. În plus, un alt tip de hepatită autoimună a fost recunoscut, *hepatita autoimună tip III*. Aceşti pacienţi, care nu prezintă ANA şi anti-LKM1, au anticorpi circulanţi împotriva antigenului solubil hepatic, care sunt direcţionaţi către citokeratinele citoplasmatice hepatocitare 8 şi 18. Mulţi din aceşti pacienţi sunt femei care prezintă caracteristici clinice similare pacienţilor cu hepatită autoimună tip I.

Rx TRATAMENT

Baza abordării terapeutice a hepatitei autoimune sau idiopatice (non-virale) constă în terapia cu glucocorticoizi. Mai multe studii clinice controlate au demonstrat că o astfel de terapie conduce la îmbunătăţiri din punct de vedere simptomatic, clinic, biochimic şi histologic, precum şi la creşterea supravieţuirii. Se poate aştepta un răspuns terapeutic de la 80% dintre pacienţi. Din nefericire, terapia nu s-a dovedit eficientă în prevenirea evoluţiei finale către ciroză. Deşi unii specialişti sunt în favoarea folosirii prednisolonului, metabolitul hepatic al prednisonului, prednisonul este la fel de eficient şi este preferat de majoritatea specialiştilor. Terapia poate fi iniţiată cu 20 mg/zi, dar un regim de administrare larg răspândit în Statele Unite se bazează pe o doză de iniţiere de 60 mg/zi. Această doză crescută este micşorată treptat, pe parcursul unei luni, până la un nivel de întreţinere de 20 mg/zi. O abordare alternativă, dar la fel de eficientă, este aceea de a începe cu jumătate din doza de prednison (30 mg/zi) împreună cu azatioprină (50 mg/zi). Cu doza de azatioprină menţinută la 50 mg pe zi, doza de prednison se scade pe parcursul unei luni la un nivel de întreţinere de 10 mg pe zi. Avantajul abordării combinate este reprezentat de reducerea, pe parcursul unei administrări de 18 luni a terapiei, a complicaţiilor serioase care pun în pericol viaţa, ale terapiei steroidiene de la 66%,

până la sub 20%. Totuși, administrarea doar de azatioprină nu este eficientă pentru obținerea remisiunii și nici terapia cu glucocorticoizi administrată alternativ, la fiecare 2 zile. Deși terapia s-a dovedit eficientă pentru hepatita autoimună severă, terapia nu este indicată pentru formele ușoare de hepatită cronică (numite anterior hepatită cronică persistentă sau hepatită cronică lobulară), iar eficacitatea terapiei în hepatitele autoimune ușoare sau asimptomatice (numite anterior hepatite cronice active ușoare) nu a fost încă stabilită.

Beneficiile în ceea ce privește astenia fizică, anorexia, starea de rău general și icterul, au tendința să apară după zile sau mai multe săptămâni; îmbunătățiri biochimice apar în cursul mai multor săptămâni până la luni, cu o scădere a nivelurilor bilirubinei serice și globulinelor serice și cu o creștere a albuminelor serice. Nivelurile aminotransferazelor serice scad adesea prompt, dar îmbunătățiri doar ale nivelurilor AST și ALT nu sunt suficiente pentru a fi interpretate ca semne de însănătoșire pentru pacienții individuali; ameliorările histologice, caracterizate printr-o scădere a infiltratului mononuclear și a necrozei hepatocelulare pot fi întârziate 6-24 luni. Totuși, dacă sunt interpretate atent, nivelurile aminotransferazelor sunt indicatori valoroși ai activității relative a bolii, și mulți specialiști *nu* susțin necesitatea unor biopsii hepatice repetate pentru evaluarea succesului terapeutic sau pentru a dirija deciziile de modificare sau oprire a terapiei. Terapia trebuie să continue pentru cel puțin 12-18 luni. După reducerea treptată și oprirea terapiei, probabilitatea recăderii este de cel puțin 50%, chiar dacă aspectul histologic de după tratament s-a ameliorat, prezentând caracteristici de hepatită cronică ușoară și majoritatea pacienților necesită continuarea terapiei cu doze de întreținere timp nedefinit. Continuarea azatioprinei după încetarea terapiei cu prednison poate reduce frecvența recăderilor.

Dacă terapia medicală înregistrează un eșec sau dacă hepatita cronică evoluează către ciroză și se asociază cu complicații ale decompensărilor hepatice care pun viața în pericol, transplantul hepatic este singura alternativă (vezi capitolul 230). Nu s-a certificat apariția recurențelor hepatitelor autoimune la nivelul ficatului transplantat.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL La începutul evoluției hepatitei cronice, boala poate semăna cu o *hepatită acută virală* tipică. Fără o evaluare histologică, hepatita cronică severă nu poate fi deosebită cu ușurință de *hepatita cronică ușoară* pe baza criteriilor clinice sau biochimice. În adolescență, *boala Wilson* poate prezenta caracteristici de hepatită cronică cu mult înainte ca manifestările neurologice să devine evidente și înaintea formării inelelor Kayser-Fleischer; la acest grup de vârstă, diagnosticul corect se stabilește prin determinarea ceruloplasminei serice, a cuprului seric și urinar și prin măsurarea nivelurilor cuprului hepatic. *Ciroza postnecrotică* sau *criptogenică* și *ciroza biliară primitivă* au caracteristici clinice comune cu hepatita autoimună; testele biochimice, serologice și histologice sunt de obicei suficiente pentru a permite deosebirea acestor entități de hepatita autoimună. Desigur, distincția între hepatita autoimună („idiopatică“) și hepatita cronică virală nu este întotdeauna evidentă, mai ales când pacienții cu boală autoimună prezintă anticorpi antivirali sau când pacienții cu boală virală prezintă autoanticorpi. În final, prezența de afectări extrahepatice, cum ar fi artrita, vasculita cutanată sau pleurita – pentru a nu menționa prezența autoanticorpilor circulanți – poate determina confuzii cu *afecțiuni reumatologice*, cum ar fi artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic. Hepatita cronică se deosebește de aceste tulburări, care nu sunt asociate cu afectări hepatice severe, prin existența caracterelor clinice și biochimice de boală hepatică necro-inflamatorie evolutivă.

BIBLIOGRAFIE

ALTER HJ: The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. N Engl J Med 334:1536, 1996

BRILLANTI S et al: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 107:812, 1994

CHEMELLO L et al: Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 22:700, 1995

CZAJA AJ et al: Frequency and significance of antibodies to liver/ kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. Gastroenterology 103:1290, 1992

CZAJA AJ : Autoimmune hepatitis: Evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci 40:435, 1995

CZAJA AJ : The variant forms of antoimmune hepatitis. Ann Intern Med 125:588, 1996

DAVIS GL et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial. N Engl J Med 321: 1501, 1989

DESMET VJ et al: Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading, and staging. Hepatology 19:1513, 1994

DIENSTAG JL et al: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 333:1657, 1995

ENOMOTO N et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. N Engl J Med 334:77, 1996

FARCI P et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. N Engl J Med 330:88, 1994

GARSON JA et al: Analysis of clinical and virological factors associated with response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. J Med Virol 45:348, 1995

HOOFNAGLE JH, DIBISCEGLIE AM: The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 336:347, 1997

HOOFNAGLE JH, JONES EA (guest eds.): Interferon therapy of chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis 9:231, 1989

HOOFNAGLE JH: Therapy of acute and chronic viral hepatitis. Adv Intern Med 39:241, 1994

ISHAK K et al: Histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995

JOHNSON PJ et al: Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 333:958, 1995

KASAHARA A et al: Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. Hepatology 21:291, 1995

KATKOV WN, DIENSTAG JL: Prevention and therapy of viral hepatitis. Semin Liver Dis 11:165, 1991

KORENMAN J et al: Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 114:629, 1991

KRAWITT EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 334:897, 1996

MADDREY WC: Chronic hepatitis. Dis Mon 39:53, 1993

MASUKO K et al: Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance dialysis. N Engl J Med 334:1485, 1996

NIEDERAU C et al: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 334:1422, 1996

PERRILLO RP et al: A randomized, controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med 323:295, 1990

POYNARD T et al: A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 332:1457, 1995

REICHARD O et al: High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon-a2b for 60 weeks. Hepatology 19:280, 1994

REICHARD O et al: Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. Hepatology 21:918, 1995

ROMEO R et al: Eradication of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 121:276, 1994

SHINDO M et al: Hepatic hepatitis C virus RNA as a predictor of a long-term response to interferon-a therapy. Ann Intern Med 122:586, 1995

TONG MJ et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 332:1463, 1995

298

Daniel K. Podolsky, Kurt J. Isselbacher

CIROZA ȘI AFECȚIUNI HEPATICE INDUSE DE ALCOOL

Ciroza reprezintă o entitate definită morfopatologic, ce se asociază cu un spectru de manifestări clinice caracteristice. Caracteristicile morfopatologice cardinale reflectă lezarea cronică ireversibilă a parenchimului hepatic și cuprind fibroza extensivă asociată cu formarea de noduli regenerativi. Aceste caracteristici rezultă din necroza hepatocitară, colapsul rețelei de reticulină de susținere, cu depunerea ulterioară de țesut conjunctiv, distorsiuni ale patului vascular și regenerarea nodulară a parenchimului hepatic rămas. Procesul patologic trebuie văzut ca o cale finală comună a multor tipuri de leziuni hepatice cronice. Caracteristicile clinice ale cirozei derivă din alterările morfologice și adesea reflectă severitatea lezării hepatice mai degrabă decât etiologia bolii de ficat preexistente. Pierderea funcției masei celulelor hepatice poate conduce la icter, edeme, coagulopatii și la o varietate de tulburări metabolice; fibroza și modificările vasculare conduc la hipertensiune portală, respectiv la sechelele acesteia, incluzând varicele gastro-esofagiene și splenomegalia. Ascita și encefalopatia hepatică rezultă atât datorită insuficienței hepatocelulare, cât și datorită hipertensiunii portale.

Clasificarea variatelor tipuri de ciroză, bazată numai pe etiologie sau morfologie, este nesatisfăcătoare. Un singur tip morfopatologic poate rezulta în urma acțiunii unor agenți lezionali variați, în timp ce același fel de agent lezional poate produce mai multe tipuri morfopatologice. Cu toate acestea, majoritatea tipurilor de ciroză pot fi util clasificate folosind o combinație de entități definite etiologic și morfologic, după cum urmează: (1) alcoolică, (2) criptogenică și postvirală sau postnecrotică, (3) biliară, (4) cardiacă, (5) metabolică, moștenită și indusă medicamentos și (6) de alte cauze. Acest capitol ia în considerare diferitele tipuri de ciroză. → ***Complicațiile majore ale cirozei sunt discutate în capitolul 299.***

AFECȚIUNI HEPATICE ȘI CIROZA INDUSE DE ALCOOL

Definiție *Ciroza alcoolică*, denumită în trecut și *ciroza Laennec*, este cel mai frecvent întâlnit tip de ciroză în America de Nord și în multe părți ale Europei de Vest și ale Americii de Sud. Se caracterizează prin existența unor cicatrice fine, difuze, pierderea destul de uniformă de celule hepatice, și mici noduli regenerativi, de aceea este uneori denumită și *ciroză micronodulară*. Cu toate acestea, ciroza micronodulară poate rezulta și din alte tipuri de lezări hepatice (de exemplu după bypass jejunoileal) și de aceea ciroza alcoolică și ciroza micronodulară nu sunt în mod necesar sinonime. Pe de altă parte, ciroza alcoolică poate evolua în timp către ciroză macronodulară.

Ciroza alcoolică este una dintre multele consecințe ale consumului cronic de alcool și adesea acompaniază alte forme de leziuni hepatice induse de alcool. Cele trei leziuni hepatice induse de alcool sunt denumite (1) *ficatul gras alcoolic* (steatoza), (2) *hepatita alcoolică* și (3) *ciroza alcoolică*. Aceste categorii morfologice pot fi arareori întâlnite în formă pură și caracteristicile fiecăreia pot fi prezente la un anumit pacient în diverse grade.

Etiologie Deși alcoolismul cronic este cea mai frecventă cauză a cirozei, cantitatea și durata consumului de alcool necesar pentru a determina apariția cirozei rămân neclare. Pacientul alcoolic tipic cu ciroză a consumat zilnic circa 500 ml sau mai mult de whisky, mai mulți litri de vin sau o cantitate echivalentă de bere timp de cel puțin zece ani. Cantitatea și durata ingestiei de etanol, mai degrabă decât tipul de băuturi alcoolice sau modalitățile în care au fost consumate, par să fie cei mai importanți factori care determină lezarea hepatică. În general, perioada de latență care precedă dezvoltarea cirozei este invers proporțională cu nivelul consumului zilnic de alcool. Ratele de metabolizare a etanolului sunt controlate genetic, dar la pacienții cirotici sau la familiile acestora nu s-a identificat nici un defect metabolic sugestiv pentru o „susceptibilitate“ unică față de etanol sau efectele sale toxice. Deși se pare că malnutriția per se nu conduce la ciroză, este posibil ca factorii nutriționali să amplifice efectele nefaste ale ingestiei cronice de alcool asupra ficatului. Observația că doar 10-15% dintre alcoolici dezvoltă ciroză sugerează că impactul alcoolului asupra ficatului este influențat de alți factori. În medie, femeile par a dezvolta leziuni hepatice induse de alcool la niveluri de consum mai mici decât bărbații, acest fapt sugerând că factorii hormonali pot juca un rol în privința susceptibilității. Nivelurile mai scăzute ale alcool dehidrogenazei în mucoasa gastrică și rata mai diminuată de metabolizare a alcoolului pot contribui, de asemenea, la o predispoziție mai mare a injuriei hepatice alcool-indusă la femeie. Descrierea concordanței crescute a bolii hepatice printre gemeni monozigoți, în comparație cu gemenii dizigoți, cu consum efectiv de alcool sugerează că intervin și factori genetici, deși nu au fost identificate cu certitudine alterări genetice. Alte observații sugerează că mecanismele imune joacă un rol semnificativ.

Ficatul gras alcoolic apare la majoritatea marilor băutori, dar este reversibil la oprirea consumului de alcool și se crede că nu este un precursor inevitabil al hepatitei alcoolice sau cirozei. Prin contrast, hepatita alcoolică, o leziune inflamatorie caracterizată printr-o infiltrație leucocitară hepatică, necroză hepatocitară și hialin alcoolic, este considerată precursorul major al cirozei. Vindecarea ulterioară acompaniată de fibroză distorsionează arhitectura lobulară normală. Într-adevăr, *depunerea de colagen în spațiile perivenulare* poate fi cea mai timpurie manifestare a procesului care conduce în cele din urmă la ciroză.

Morfopatologie și patogeneză *Ficatul gras alcoolic* Ficatul este mărit de volum, galben, grăsos și de consistență fermă. Hepatocitele sunt destinse de mari vacuole citoplasmatice macroveziculare de lipide, care împing nucleul hepatocitului înspre membrana celulară. Acumularea de grăsime în ficatul alcoolicilor este rezultatul unei combinații dintre alterarea oxidării acizilor grași, preluarea și esterificarea crescută a acizilor grași în scopul formării de trigliceride, precum și o diminuare a biosintezei și secreției lipoproteinelor (vezi figura 293-3).

Hepatita alcoolică Caracteristicile morfologice includ degenerarea și necroza hepatocitelor, celulele căpătând adesea aspect de balon, precum și un infiltrat de leucocite polimorfonucleare și limfocite. Celulele polimorfonucleare pot înconjura hepatocitele lezate care conțin *corpi Mallory*, sau *hialin alcoolic*. Aceștia sunt aglomerări de material perinuclear intens eozinofilic care se crede că reprezintă filamente agregate intermediare. Corpii Mallory sunt înalt sugestivi dar *nu sunt specifici* pentru hepatita alcoolică deoarece material similar morfologic se poate întâlni în asociere cu obezitatea morbidă, bypass-ul jejunoileal, diabetul zaharat slab controlat, precum și cu diferite alte afecțiuni, incluzând boala Wilson și ciroza indiană a copilăriei. Depunerea de colagen în jurul venei centrale și în zonele perisinusoidale, denumită adesea *scleroză hialină centrală*, se poate asocia cu o probabilitate crescută a evoluției către ciroză.

Ciroza alcoolică În cazul consumului continuu de alcool și al distrugerii continue de hepatocite, fibroblastele (inclusiv miofibroblastele cu proprietăți contractile) apar la locul leziunii și stimulează formarea de colagen. În spațiile periportale și pericentrale apar septuri de țesut conjunctiv cu aspect de rețea, care în cele din urmă fac legătura între triadele portale

și venele centrale. Această rețea fină de țesut conjunctiv înconjoară micile mase de celule hepatice rămase, care se regenerează și formează noduli. Deși regenerarea are loc în cadrul micilor zone de parenchim rămas, pierderea de celule depășește în general capacitatea de înlocuire. O dată cu continuarea distrugerii hepatocitelor și depunerii de colagen, ficatul își micșorează dimensiunile, dobândește un aspect nodular și devine dur pe măsură ce se instalează ciroza „de stadiu terminal". Deși ciroza alcoolică este de obicei o boală evolutivă, terapia potrivită și evitarea strictă a consumului de alcool pot opri boala în majoritatea stadiilor și permit ameliorări funcționale.

Caracteristici clinice *Semne și simptome* Manifestările clinice ale *ficatului gras alcoolic* sunt adesea minime sau în întregime absente și afecțiunea poate să nu fie recunoscută, cu excepția cazului în care pacientul solicită asistență medicală pentru altă afecțiune (frecvent legată de consumul de alcool). Hepatomegalia, uneori acompaniată de sensibilitate, poate reprezenta singura caracteristică. Icterul, ascita și edemele se pot întâlni doar în cazul lezărilor hepatice mai importante.

Severitatea clinică a *hepatitei alcoolice* variază enorm, de la afectări asimptomatice sau ușoare, până la insuficiență hepatică letală. În mod tipic, caracteristicile clinice ale hepatitei alcoolice se aseamănă cu cele ale leziunilor hepatice virale sau toxice. Pacienții prezintă adesea anorexie, greață și vărsături, stare de rău general, scădere ponderală, acuze abdominale și icter. Aproximativ jumătate din cazuri pot prezenta uneori febră de până la 39,4°C. La examenul fizic, hepatomegalia sensibilă este obișnuită, iar splenomegalia este observată la aproximativ o treime dintre pacienți. Pacienții pot prezenta steluțe vasculare cutanate și icter. Cazurile mai severe pot fi complicate de ascită, edeme, sângerări și encefalopatie. În momentul prezentării inițiale, examenul sistemului nervos central poate releva semne dificil de diferențiat de manifestările intoxicației concomitente cu alcool sau de manifestările generate de întreruperea administrării (vezi mai jos).

Deși icterul, ascita și encefalopatia se pot reduce în cazul abstinenței, continuarea consumului excesiv de alcool și alimentația deficitară conduc de obicei la episoade acute repetate de decompensări hepatice. Unii pacienți mor datorită acestor exacerbări acute, dar majoritatea își revin după mai multe săptămâni sau luni. Chiar și după abstinența completă, vindecarea clinică poate fi întârziată, iar anomaliile histologice pot persita până la 6 luni sau mai mult. În unele cazuri de hepatită alcoolică acută se poate instala un icter colestatic, mimând o obstrucție de tract biliar.

Ciroza alcoolică poate fi de asemenea neexprimată clinic (10-40%) și cazurile sunt descoperite accidental la laparotomie sau autopsie. În multe cazuri simptomele apar insidios, de obicei după 10 sau mai mulți ani de consum excesiv de alcool și progresează lent în următoarele săptămâni sau luni. Anorexia și malnutriția conduc la scăderi ponderale și la reduceri ale masei mușchilor scheletici. Pacientul poate dezvolta cu ușurință echimoze și fatigabilitate. În cele din urmă, se instalează manifestările clinice ale disfuncției hepatocelulare și ale hipertensiunii portale, cuprinzând icter progresiv, sângerări de la nivelul varicelor gastroesofagiene, ascită și encefalopatie. Debutul brusc al uneia dintre aceste complicații poate fi primul eveniment care să determine pacientul să solicite asistență medicală. În alte cazuri, ciroza devine pentru prima oară evidentă atunci când pacientul necesită tratament pentru simptome legate de hepatita alcoolică.

Un ficat nodular ferm poate fi un semn precoce al bolii; ficatul poate să fie mărit în volum, normal sau cu dimensiuni scăzute. Alte constatări frecvente includ icterul, eritroza palmară, steluțele vasculare, mărirea de volum a glandelor parotide și lacrimale, hipertrofia falangelor distale, splenomegalia, micșorarea masei musculare și ascita, cu sau fără edeme periferice. Bărbații pot prezenta scăderi ale pilozității corporale și/sau ginecomastie și atrofiere testiculară, care, ca și semnele cutanate, se datorează tulburărilor metabolismului hormonilor, inclusiv creșterea elaborării periferice de estrogeni datorită scăderii clearance-ului hepatic al androstendionului precursor. Atrofia testiculară poate reflecta anomalii hormonale sau efectul toxic al alcoolului asupra testiculelor. La femei se pot întâlni în mod ocazional semne de virilizare sau neregularități menstruale. Contracturile Dupuytren rezultate din fibroza fasciei palmare rezultând în contractura degetelor în flexie se asociază cu alcoolismul, dar nu sunt asociate în mod specific cirozei.

Deși pacientul cirotic poate fi stabilizat dacă se oprește consumul de alcool, după o perioadă de 3-5 ani, devine emaciat, slăbit și cu icter cronic. Devin din ce în ce mai evidente ascita și alte semne de hipertensiune portală. Majoritatea pacienților cu ciroză avansată intră în comă hepatică și mor, coma fiind frecvent precipitată de hemoragii de la nivelul varicelor esofagiene sau de infecții intercurente. Faza terminală a bolii este adesea complicată de disfuncții renale progresive.

Examinări de laborator Testele hematologice și biochimice de rutină sunt de obicei normale la pacienții cu ficat gras alcoolic, cu excepția unor minime creșteri ale AST (aspartat aminotransferazei) serice; ocazional sunt de asemenea crescute și nivelurile fosfatazei alcaline și bilirubinei. În afecțiuni alcoolice hepatice mai avansate, anomaliile testelor de laborator sunt mai frecvente. Anemia poate rezulta din pierderile gastrointestinale acute și cronice de sânge, dintr-o deficiență nutrițională coexistentă (în special de acid folic și vitamină B_{12}), din hipersplenism și un efect direct supresor al alcoolului asupra măduvei osoase. La unii alcoolici cu ciroză s-a descris și anemia hemolitică, probabil datorită efectelor hipercolesterolemiei asupra membranelor eritrocitare, determinând formarea de prelungiri neobișnuite în formă de pinten (acantocitoză). Leucocitoza este adesea prezentă în hepatita alcoolică severă. Totuși, unii pacienți cu această afecțiune pot prezenta leucopenie și trombocitopenie datorită hipersplenismului sau unui efect inhibitor al alcoolului asupra măduvei osoase. Se poate întâlni o hiperbilirubinemie ușoară sau pronunțată, de obicei în asociere cu grade variate de creștere a nivelurilor fosfatazei alcaline serice. Nivelurile serice ale AST sunt frecvent crescute, dar niveluri mai mari de 5 μkat (300 unități) sunt neobișnuite și ar trebui să determine o investigare a altor factori coexistenți sau agravanți. În contrast cu hepatita virală, nivelurile serice ale AST sunt de obicei crescute disproporționat față de nivelurile ALT (alanin aminotransferaza), adică raportul AST/ALT > 2. În steatohepatita nonalcoolică, nivelul ALT este, de asemenea, tipic, mai mare decât nivelul AST. Această discrepanță întâlnită în hepatita alcoolică poate rezulta din inhibarea proporțional mai mare a sintezei ALT de către etanol, sinteză care poate fi parțial redobândită prin intermediul piridoxal fosfatului.

Timpul de protrombină în ser este frecvent prelungit, reflectând sinteza redusă a proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor dependenți de vitamina K (vezi „Coagulopatii", în capitolul 299). Nivelurile albuminei serice sunt de obicei scăzute, în timp ce nivelurile globulinelor serice sunt de obicei crescute. Hipoalbuminemia reflectă parțial afectarea globală a sintezei proteice hepatice, în timp ce hiperglobulinemia se consideră că rezultă din stimularea nespecifică a sistemului reticuloendotelial. Nivelurile crescute ale amoniacului sanguin la pacienții cu encefalopatie hepatică reflectă un clearance hepatic diminuat datorită funcției hepatice alterate și șuntării sângelui venos portal, din jurul ficatului cirotic către circulația sistemică (vezi capitolul 293 și capitolul 299).

Se pot decela variate tulburări metabolice. Poate fi prezentă intoleranța la glucoză datorită rezistenței endogene la insulină; totuși nu este frecvent diabetul clinic. Hiperventilația centrală poate conduce la alcaloză respiratorie la pacienții cu ciroză. *Deficiențele în alimentație* și *pierderile urinare crescute* conduc

la hipomagnezemie și *hipofosfatemie*. La pacienții cu ascită și hiponatremie de diluție, hipokalemia poate rezulta din creșterea pierderilor urinare de potasiu datorate parțial hiperaldosteronismului. Azotemia prerenală este de asemenea observată la astfel de pacienți.

Diagnostic *Ficatul gras alcoolic* ar trebui suspicionat la pacienții alcoolici cu hepatomegalie și teste funcționale hepatice normale sau minim modificate. Ficatul gras alcoolic se poate întâlni în combinație cu hepatita alcoolică sau ciroza instalată. *Hepatita alcoolică* ar trebui luată în considerare la un alcoolic care a consumat cantități importante de alcool și care prezintă icter, febră, un ficat mărit de volum și sensibil sau ascită. Impresia clinică este adesea sprijinită de rezultate modificate ale testelor de funcție hepatică și de alte modificări ale testelor de laborator descrise mai sus. Hepatita alcoolică sau ficatul gras pot fi prezente în asociere cu ciroza alcoolică.

Ciroza alcoolică ar trebui să fie prima luată în considerare la pacienți cu un istoric de ingestie prelungită sau excesivă de alcool și semne fizice de boală hepatică cronică. Totuși, deoarece numai 10-15% din indivizii cu consum de alcool excesiv dezvoltă ciroză, trebuie excluse alte cauze și tipuri de boală hepatică. Caracteristicile clinice și constatările de laborator sunt de obicei suficiente pentru a oferi o indicație rezonabilă asupra prezenței și extinderii leziunilor hepatice. Deși o biopsie hepatică percutană nu este de obicei necesară pentru a confirma constatările tipice pentru hepatita alcoolică sau ciroză, aceasta poate fi utilă în deosebirea pacienților cu afectare hepatică mai puțin avansată de cei cu ciroză și în excluderea altor forme de afectare hepatică, cum ar fi hepatita virală. Biopsia poate fi de asemenea utilă ca metodă diagnostică în evaluarea pacienților cu constatări clinice sugestive pentru afectare hepatică de etiologie alcoolică și care neagă consumul de alcool. La pacienții cu caracteristici specifice colestazei, ultrasonografia poate fi eficientă pentru excluderea prezenței obstrucției biliare extrahepatice. Când starea clinică până atunci stabilă a unui pacient cirotic se deteriorează fără o explicație evidentă, trebuie căutate condiții care determină complicația respectivă, cum ar fi infecția, tromboza de venă portă și carcinomul hepatocelular.

Prognostic Pacientul cu ficat gras alcoolic și fără complicații are un prognostic bun; restabilirea rapidă și completă urmează în mod obișnuit încetării consumului de alcool. La pacienții cu hepatită alcoolică, prezența hiperbilirubinemiei marcate, creșterea creatininei serice, prelungirea marcată a timpului de protrombină (>1,5 ori față de control), ascita și encefalopatia sunt asociate cu un prognostic nefavorabil pe termen scurt. Mortalitatea intraspitalicească în cazul acestor pacienți poate depăși 50%. Un indice de diferențiere, calculat astfel 4,6x[timp de protrombină – timp de control (secunde)] + bilirubină serică (μm/l) / 17, poate fi utilizat, în special pentru a-i distinge pe cei cu prognostic nefavorabil (valoare >32). În cazurile mai ușoare, recuperarea clinică poate fi completă, dar atacuri repetate de hepatită alcoolică pot conduce la leziuni hepatice cronice, ireversibile și evolutive. Abstinența de la alcool, precum și acordarea de asistență medicală adecvată precoce, pot scădea morbiditatea și mortalitatea pe termen lung și pot preveni sau împiedica apariția altor complicații. Pacienții care prezintă o complicație majoră a cirozei și care continuă să bea au o rată de supraviețuire de mai puțin de 50% la 5 ani. Cu toate acestea, acei pacienți care rămân abstinenți au un prognostic substanțial mai bun. În general, prognosticul global în cazul pacienților cu afectare hepatică avansată rămâne nefavorabil; majoritatea acestor pacienți mor în cele din urmă, datorită unor masive hemoragii de la nivelul varicelor esogastrice și/sau encefalopatiei hepatice profunde (vezi capitolul 299).

Rx TRATAMENT

Hepatita alcoolică și ciroza sunt afecțiuni serioase care necesită supraveghere medicală pe termen lung și o abordare terapeutică atentă. Terapia bolii hepatice este în principal de susținere. Se indică un tratament specific în cazul complicațiilor specifice cum ar fi sângerările de la nivelul varicelor esogastrice și ascita (vezi capitolul 299). Unele studii sugerează că administrarea de prednison sau prednisolon în doze moderat de mari poate fi utilă la pacienții cu hepatită alcoolică severă și encefalopatie. Totuși, folosirea glucocorticoizilor în hepatita alcoolică acută rămâne controversată și ar trebui probabil să fie rezervată cazurilor severe de boală cu un indice de diferențiere mai mare de 32, așa cum s-a descris mai sus. Într-un studiu pe termen lung, s-a dovedit că terapia de întreținere cu colchicină (0,6 mg per os de două ori pe zi) este capabilă să întârzie evoluția bolii și să crească longevitatea pacienților cu afecțiuni hepatice induse de alcool.

În absența semnelor de comă hepatică iminentă, pacientul trebuie să primească un regim alimentar conținând cel puțin 1g de proteine per kg de greutate corporală și 8500-12500 kJ (2000-3000 kcal) pe zi. Utilizarea unor diete bogate în aminoacizi cu lanț ramificat a fost susținută în cazul pacienților cu predispoziție spre encefalopatie hepatică, dar valoarea acestor diete pentru pacienții cu ciroză compensată rămâne nedovedită. Ar trebui prescrise suplimente zilnice de multivitamine cu administrarea suplimentară de doze parenterale mari de tiamină, la pacienții cu boală Wernicke-Korsakoff (vezi capitolul 380). Pacientul ar trebui convins că nu există medicație care să protejeze ficatul împotriva efectelor continuării ingestiei de alcool. Ca urmare, alcoolul ar trebui interzis în mod absolut. O componentă importantă a asistenței complete acordate acestor pacienți este reprezentată de încurajarea acestora de a se implica într-un program special destinat alcoolicilor.

Toate medicamentele trebuie să fie administrate cu prudență la pacienții cu ciroză, în special cele eliminate sau modificate prin metabolizare hepatică sau pe cale biliară. În mod particular, trebuie luate măsuri de prevedere pentru a evita folosirea cu prea mult zel a medicamentelor care pot să precipite în mod direct sau indirect complicațiile cirozei. Spre exemplu, tratamentul viguros cu diuretice al ascitei poate produce modificări electrolitice sau hipovolemie care pot conduce la comă. În mod similar, chiar și doze modeste de sedative pot conduce la encefalopatii progresive. Mai mult decât atât, pacienții pot fi sensibili la efectele toxice ale acetaminofenului, mai ales în asociere cu alcoolul, care poate conduce la concentrații excesive ale metabolitului toxic, chiar la doze care, în general, nu sunt toxice.

CIROZA POSTNECROTICĂ, CIROZA POSTVIRALĂ

Definiție Ciroza postnecrotică reprezintă calea finală comună a multor tipuri de leziuni hepatice avansate. *Ciroza macronodulară*, *posthepatitică* și *multilobulară* sunt termeni sinonimi cu *ciroza postnecrotică*. Termenul de *ciroză criptogenică* se folosește interschimbabil cu cel de *ciroză postnecrotică*, dar această denumire ar trebui rezervată acelor cazuri în care etiologia cirozei nu este cunoscută (aproximativ 10% dintre toți pacienții cu ciroză).

Ciroza postnecrotică se caracterizează morfologic prin (1) o pierdere extensivă, confluentă, de celule hepatice, (2) colaps al stromei și fibroză producând benzi extinse de țesut conjunctiv conținând rămășițe ale multor triade portale și (3) noduli neregulați de hepatocite regenerative variind ca mărime de la dimensiuni microscopice la câțiva centimetri în diametru.

Etiologie *Ciroza postnecrotică* este un termen morfologic care se referă la un anumit stadiu de lezare hepatică cronică avansată, având atât cauze specifice, cât și cauze necunoscute

(criptogenică). Dovezi epidemiologice și serologice sugerează că hepatitele virale (hepatita B sau hepatita C) pot reprezenta un factor preexistent într-un sfert până la trei sferturi din cazurile de ciroză postnecrotică aparent criptogenică. În zonele unde infecția cu virus hepatitic B este endemică (Asia de Sud-Est, Africa Subsahariană) până la 15% din populație poate dobândi infecția la începutul copilăriei și ciroza se poate dezvolta în cele din urmă la un sfert dintre acești purtători cronici. Deși infecția hepatitică B are o prevalență mult mai mică în Statele Unite, este relativ frecventă în cadrul anumitor grupuri cu risc crescut (de exemplu bărbați homosexuali ce trăiesc în promiscuitate, consumatori de droguri intravenoase) și contribuie la o incidență crescută a cirozei. În Statele Unite, hepatita C pare să explice numărul mare de cazuri de ciroză care apar în urma transfuziilor sanguine. Înainte de introducerea testelor de screening pentru hepatita C pentru donatorii de sânge, aceasta apărea la 5-10% dintre primitorii transfuziilor. La un număr de peste 20% dintre cei care supraviețuiau 20 de ani sau mai mult, în cele din urmă apărea ciroza. La mai mult de jumătate din pacienții care prezentau anterior boală cronică hepatică, denumită inițial criptogenică, s-a dovedit existența infecției hepatitice C. Ciroza postnecrotică se poate de asemenea dezvolta la pacienți cu hepatită cronică activă de tip autoimun (vezi capitolul 297).

Alte cauze probabile ale cirozei postnecrotice, incluzând medicamentele și toxinele, sunt prezentate în tabelul 298-1. În unele cazuri, afecțiunile hepatice alcoolice avansate și ciroza biliară primitivă pot conduce la ciroză postnecrotică.

Morfopatologie Ficatul postnecrotic este în mod tipic micșorat ca volum, cu aspect deformat și compus din noduli de celule hepatice, separate prin benzi dense și extinse de fibroză. Tabloul microscopic este compatibil cu aspectul macroscopic: nodulii sunt de mărimi foarte variate, cantități mari de țesut conjunctiv separând insulele de parenchim regenerativ dezorganizat.

Caracteristici clinice La pacienții cu ciroză de etiologie cunoscută, la care există o evoluție către un stadiu postnecrotic, manifestările clinice reprezintă o extensie a celor rezultate din procesul patologic inițial. De obicei, simptomele clinice sunt legate de hipertensiunea portală și sechelele sale, cum ar fi ascita, splenomegalia, hipersplenismul, encefalopatia și varicele esofagiene cu potențial de sângerare. Modificările hematologice și de funcție hepatică sunt asemănătoare celor întâlnite în alte tipuri de ciroză. La unii pacienți cu ciroză postnecrotică diagnosticul poate fi pus accidental, intraoperator, postmortem sau prin biopsie hepatică percutană, efectuată pentru a investiga o hepatosplenomegalie asimptomatică.

Diagnostic și prognostic Ciroza postnecrotică ar trebui suspicionată la pacienții cu simptome și semne de ciroză sau hipertensiune portală. Biopsiile hepatice percutane sau intraoperatorii confirmă diagnosticul, deși neuniformitatea procesului patologic poate determina erori datorate recoltării. Diagnosticul de ciroză criptogenică este rezervat acelor pacienți pentru care nu poate fi probată nici o etiologie cunoscută. Aproximativ 75% dintre pacienți prezintă boală evolutivă în ciuda terapiei de susținere și mor în 1-5 ani datorită complicațiilor, incluzând hemoragii masive de la nivelul varicelor esogastrice, encefalopatia hepatică sau carcinomul hepatocelular supraadăugat.

Rx TRATAMENT

Abordarea terapeutică este de obicei limitată la tratarea complicațiilor hipertensiunii portale, incluzând controlul ascitei, evitarea medicamentelor sau excesului ingestiei de proteine care pot induce coma hepatică și tratamentul prompt al infecțiilor (vezi capitolul 299). La pacienții cu ciroză asimptomatică este potrivită doar o atitudine de așteptare. La pacienții la care ciroza postnecrotică s-a dezvoltat ca rezultat al unei afecțiuni tratabile, tratarea afecțiunii primare poate limita continuarea evoluției (de exemplu boala Wilson, hemocromatoza).

Tabelul 298-1

Ciroza și/sau afecțiuni hepatice asociate cu diferite tulburări

Ciroza și/sau afecțiuni hepatice asociate cu diferite tulburări
BOLI INFECȚIOASE
Bruceloză (Cap 162)
Echinococoză (Cap 225)
Schistosomiază (Cap 224)
Toxoplasmoză (Cap 219)
Hepatită virală [hepatită B, hepatită C, hepatită D, hepatită E; hepatită G; citomegalovirus (Cap 187, 295 și 297)]
AFECȚIUNI EREDITARE ȘI METABOLICE (vezi și capitolul 300)
Deficit de alfa$_1$-antitripsină (Cap 300)
Sindrom Fanconi (Cap 346)
Galactozemie (Cap 351)
Boală Gaucher (Cap 346)
Boala de depozitare a glicogenului (Cap 347)
Hemocromatoză (Cap 342)
Intoleranță ereditară la fructoză (Cap 351)
Tirozinemie ereditară (Cap 349)
Boală Wilson (Cap 345)
MEDICAMENTE ȘI TOXINE (Cap 296)
Derivați arseniați
Izoniazidă
Metotrexat
Metildopa
Contraceptive orale (Budd-Chiari)
Oxifenisatin
Perhexilen maleat
Alcaloizi de pirolidizină (boală venoocluzivă)
ALTE CAUZE SAU CAUZE NEDETERMINATE
Boli cronice inflamatorii intestinale (Cap 286)
Fibroză chistică (Cap 257)
Diabet zaharat (Cap 334)
Reacție grefă-contra-gazdă (Cap 116)
Bypass jejunoileal (Cap 43)
Sarcoidoză (Cap 320)

CIROZA BILIARĂ

Ciroza biliară este consecința lezării sau obstrucției prelungite a sistemului biliar intrahepatic sau extrahepatic. Este asociată cu alterarea excreției biliare, distrugeri ale parenchimului hepatic și fibroză progresivă. Ciroza biliară primitivă se caracterizează prin inflamație cronică și obliterarea fibroasă a canaliculelor biliare intrahepatice. Ciroza biliară secundară este rezultatul obstrucției îndelungate a ductelor extrahepatice de calibru mai mare. Deși ciroza biliară primitivă și cea secundară sunt entități fiziopatologice separate din punct de vedere al leziunii inițiale, multe caracteristici clinice sunt similare.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ Etiologie și patogeneză Cauza cirozei biliare primitive (CBP). rămâne necunoscută. Mai multe observații sugerează că poate fi implicat un răspuns imun alterat. Ciroza biliară primitivă (CBP) este frecvent asociată cu o multitudine de afecțiuni de natură presupus autoimună, cum ar fi sindromul CREST (calcinoză, fenomene Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii), sindromul sicca (ochi uscați și gură uscată), tiroidita autoimună și acidoză tubulară renală.

De mare importanță este faptul că la mai mult de 90% dintre pacienții cu ciroză biliară primitivă se detectează anticorpi antimitocondriali (AAM) circulanți de tip IgG, care există rareori în alte forme de boli hepatice. În ultimii ani s-a demonstrat că acești autoanticorpi recunosc trei până la cinci proteine ale membranei mitocondriale interne, identificate ca enzime ale complexului piruvat dehidrogenazei (PDC), ale complexului

α-cetoacid dehidrogenazei cu lanţ ramificat (the branched chain α-ketoacid dehydrogenase complex – BCKDC) şi al complexului α-cetoglutarat dehidrogenazei (α-ketoglutarat dehydrogenase complex – KGDC). Autoantigenul major în cazul CBP (găsit la 90% dintre pacienţi) a fost identificat ca fiind componentul 74-kDa E2 al PDC, dihidrolipoamid acetil-transferaza. Anticorpii sunt orientaţi împotriva unei regiuni esenţiale pentru legarea unui cofactor de tip acid lipoic şi inhibă activitatea enzimatică globală a PDC. Alţi autoanticorpi AAM la pacienţii cu CBP sunt orientaţi împotriva unor constituenţi similari ai BCKDC şi KGDC şi inhibă de asemenea funcţia lor enzimatică. Nu este clar dacă aceste proprietăţi au un rol direct în patogenia dezvoltării CBP. Pe lângă AAM, la 80-90% dintre pacienţi se identifică niveluri serice crescute de IgM şi crioproteine alcătuite din complexe imune capabile de a activa complementul pe cale alternativă. A fost dovedită expresia aberantă a moleculei complexului major de histocompatibilitate clasa II la nivelul epiteliului biliar, în asociere cu CBP, sugerând că aceste celule pot servi, în această situaţie, ca celule prezentatoare de antigen. Limfocitele predomină în regiunile portale şi înconjoară ductele biliare lezate. Aceste constatări histologice se aseamănă cu cele observate în reacţia grefă-contra-gazdă ulterioară transplantului de ficat şi a celui de măduvă osoasă şi sugerează că lezarea ductelor biliare poate fi mediată imunologic, reflectând probabil un defect într-o populaţie de celule supresoare.

Patologie Ciroza biliară primitivă este adesea împărţită în patru stadii bazate pe constatările morfologice. Leziunea care poate fi recunoscută cel mai devreme (stadiul I), denumită *colangită cronică distructivă nesupurativă*, este un proces inflamator necrozant al triadelor portale. Se caracterizează prin distrugerea ductelor biliare mici şi medii, un infiltrat dens de celule inflamatorii de fază acută şi cronică, uşoară fibroză şi, ocazional, stază biliară. Uneori, adiacent ductelor biliare afectate, se pot găsi granuloame periductale şi foliculi limfatici. Ulterior, infiltratul inflamator diminuează, numărul ductelor biliare se reduce şi canaliculele biliare mai mici proliferează (stadiul II). Evoluţia pe parcursul unei perioade de luni, până la ani, conduce la o descreştere a numărului ductelor interlobulare, pierderi de celule hepatice şi expansiunea fibrozei periportale sub forma unei reţele de ţesut conjunctiv cicatriceal (stadiul III). În final, se dezvoltă ciroza (stadiul IV), care poate fi micronodulară sau macronodulară.

Caracteristici clinice *Semne şi simptome* Mulţi pacienţi cu ciroză biliară primitivă sunt asimptomatici şi boala este iniţial detectată pe baza nivelurilor crescute ale fosfatazei alcaline serice, cu ocazia unor teste de rutină. Majoritatea acestor pacienţi rămân asimptomatici pentru perioade îndelungate, deşi mulţi dintre ei pot să dezvolte în cele din urmă leziuni hepatice progresive.

Dintre pacienţii cu boală simptomatică, 90% sunt femei cu vârsta cuprinsă între 35 şi 60 de ani. Pruritul este adesea cel mai precoce simptom, putând fi generalizat sau limitat iniţial la palme şi tălpi. În plus, fatigabilitatea este frecvent un simptom precoce important. După mai multe luni sau ani pot apărea icterul şi închiderea treptată a culorii zonelor expuse ale pielii (melanoză). Alte manifestări clinice timpurii ale cirozei biliare primitive reflectă alterarea excreţiei bilei. Acestea includ steatoreea şi malabsorbţia vitaminelor liposolubile, determinând adesea apariţia cu uşurinţă de echimoze (deficienţă de vitamină K), dureri osoase datorate osteomalaciei (deficienţă de vitamină D) care este în mod tipic prezentă în asociere cu osteoporoza, ocazional orbire nocturnă (deficienţă de vitamină A) şi dermatită (posibil deficienţă de vitamină E şi/sau de acizi graşi esenţiali). Creşteri prelungite ale nivelurilor lipidelor serice, în special ale colesterolului, conduc la depuneri subcutanate de lipide în jurul ochilor (xantelasme), precum şi deasupra articulaţiilor şi tendoanelor (xantoame). Pe parcursul unei perioade de luni până la ani, pruritul, icterul şi hiperpigmentaţia se înrăutăţesc lent. În cele din urmă apar semne de insuficienţă hepatocelulară şi hipertensiune portală, precum şi ascită. Progresiunea bolii poate fi destul de variabilă. În timp ce o proporţie de pacienţi asimptomatici pot să nu prezinte semne de evolutivitate timp de un deceniu sau mai mult, la alţii se poate ajunge la exitus datorită insuficienţei hepatice în 5-10 ani după primele semne ale bolii. Astfel de decompensări sunt adesea precipitate de hemoragii necontrolate de la nivelul varicelor esogastrice sau de infecţii.

Examenul fizic poate fi în întregime normal în stadiul incipient al bolii, când pacienţii sunt asimptomatici sau pruritul este singura acuză. Mai târziu, pot apărea icterul de intensitate variabilă, hiperpigmentarea zonelor cutanate expuse, xantelasmele şi xantoamele tendinoase şi plane, hepatomegalia moderată până la importantă, splenomegalia şi hipertrofia falangelor distale. Pot fi remarcate sensibilitatea osoasă, semnele de compresiune vertebrală, echimozele, glosita şi dermatita. La 75% dintre pacienţi pot fi evidenţiate semne clinice de sindrom sicca, iar la 25%, dovezi serologice de afectare tiroidiană autoimună. Alte modificări care pot fi întâlnite cu frecvenţă crescută includ artrita reumatoidă, sindromul CREST, sclerodermia, anemia pernicioasă şi acidoza tubulară renală. Afectarea sistemului osos este adesea o problemă importantă, întâlnită pe parcursul bolii. Osteomalacia apare datorită absorbţiei diminuate a vitaminei D, însă osteoporoza accelerată la acest grup de pacienţi (majoritatea fiind femei în perioada postmenopauză), este chiar mai frecventă.

Caracteristici de laborator Ciroza biliară primitivă este diagnosticată într-un stadiu presimptomatic cu o frecvenţă din ce în ce mai mare, generată de constatarea unei creşteri de 2 până la 5 ori a nivelurilor fosfatazei alcaline serice în timpul unor teste de screening de rutină. Activitatea 5'-nucleotidazei în ser este de asemenea crescută. În acest caz, nivelurile bilirubinei şi aminotransferazelor serice sunt de obicei normale, dar diagnosticul este sprijinit de pozitivitatea testului anticorpilor antimitocondriali (titru > 1:40). Ultimul test este atât *relativ* specific, cât şi sensibil; testul pozitiv se întâlneşte la peste 90% dintre pacienţii simptomatici. Pe măsură ce boala evoluează, nivelul bilirubinei serice creşte progresiv şi poate atinge 510 μmol/l (30 mg/dl) sau mai mult în stadiile finale. Valorile aminotransferazelor serice depăşesc arareori 2,5 până la 3,3 μkat (150-200 unităţi). Hiperlipidemia este frecventă şi adesea se observă o creştere importantă a colesterolului seric neesterificat. În ciroza biliară primitivă poate fi prezentă o lipoproteină serică anormală (lipoproteina X), dar aceasta nu este specifică şi apare şi în alte afecţiuni colestatice. Un deficit de săruri biliare în intestin conduce la o steatoree moderată şi la alterarea absorbţiei vitaminelor liposolubile, precum şi la hipoprotrombinemie. Pacienţii cu ciroză biliară primitivă prezintă niveluri crescute ale cuprului în ficat, dar această constatare nu este specifică şi se poate observa în toate afecţiunile colestatice prelungite.

Diagnostic Ciroza biliară primitivă trebuie luată în considerare la femeile de vârstă mijlocie care prezintă prurit neexplicat sau un nivel crescut al fosfatazei alcaline serice şi la care pot exista şi alte caracteristici clinice şi de laborator de alterare prelungită a excreţiei biliare. Deşi o determinare pozitivă a anticorpilor antimitocondriali serici oferă o importantă dovadă diagnostică, se pot întâlni şi rezultate fals-pozitive şi de aceea pentru confirmarea diagnosticului trebuie efectuată biopsia hepatică. Rareori, la pacienţii cu caracteristici histologice de CBP testul AAM poate fi negativ. Frecvent, pacienţii prezintă anticorpi împotriva proteinei E2 în testări ce folosesc acest antigen specific. În unele cazuri cu caracteristici histologice de CBP şi AAM negativi sunt prezenţi anticorpi antinucleari şi anti-muşchi neted (ca în hepatita autoimună) şi denumirea aplicată este de *colangita autoimună*. În majoritatea cazurilor trebuie evaluat tractul biliar pentru a exclude obstrucţiile

remediabile ale tractului biliar extrahepatic, în special în situația frecventă de colelitiază coexistentă.

TRATAMENT

Nu există terapie specifică pentru ciroza biliară primitivă. Glucocorticoizii sunt ineficienți și pot de fapt înrăutăți afectarea osoasă. D-Penicilamina a fost încercată, datorită posibilității sale de a chela cuprul, și datorită posibilelor sale acțiuni antifibrotice și imunomodulatoare. Totuși, medicamentul pare să nu fie eficient și prezintă o incidență ridicată a efectelor secundare inacceptabile. Deși unii autori au sugerat că azatioprina poate fi utilă în încetinirea progresiunii bolii, acest fapt nu a fost stabilit cu certitudine. Colchicina s-a demonstrat a avea o eficacitate limitată în încetinirea progresiunii bolii la pacienții simptomatici și ar trebui încercată (0,6 mg per os de două ori pe zi) dacă folosirea acesteia nu este limitată de intoleranța gastrointestinală. S-a observat că tratamentul cu doze mici de metotrexat sau ciclosporină încetinește sau oprește progresiunea cirozei biliare primitive sau produce ameliorări, dar nu au fost raportate trialuri definitive și aceste medicamente nu sunt indicate în utilizările de rutină. Doar tratamentul cu ursodiol (13-15 mg/kg pe zi) determină obținerea atât a unei ameliorări simptomatice, cât și „ameliorarea“ markerilor biochimici serici la pacienții cu ciroză biliară primitivă clinic manifestă. Mecanismul de acțiune al acidului ursodezoxicolic pentru obținerea acestui beneficiu rămâne obscur. Acest agent este în general bine tolerat și sigur, și trebuie luat în calcul pentru terapia pacienților cu CBP. Cu toate acestea, poate avea o capacitate limitată în privința progresiunii ulterioare către ciroză avansată.

Tratamentul este în general orientat către ameliorarea simptomelor. Așa cum s-a arătat, ursodiolul poate fi util în controlul simptomelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Deși mecanismele pruritului prelungit nu sunt în întregime clare, colestiramina, o rășină orală care sechestrează sărurile biliare, poate fi utilă în doze de 8-12 g pe zi în scopul scăderii pruritului și hipercolesterolemiei. Ocazional, pentru pruritul netratabil, s-a practicat transplantul hepatic ortotopic. Au fost încercate pentru controlul pruritului rifampicina, antagoniști opiacei, plasmafereza și lumina ultravioletă, cu rezultate variabile. Steatoreea poate fi redusă printr-o dietă săracă în grăsimi și prin substituirea trigliceridelor cu lanț lung cu trigliceride cu lanț mediu. Vitaminele liposolubile A și K trebuie administrate în injecții parenterale la intervale regulate pentru a preveni sau corecta orbirea nocturnă și, respectiv, hipoprotrombinemia. Poate fi necesară suplimentarea zincului dacă orbirea nocturnă este refractară la terapia cu vitamină A. Osteomalacia și osteoporoza pot fi ameliorate prin administrarea de suplimente de calciu în alimentație concomitent cu administrarea orală de vitamină D. În boala avansată, $25(OH)D_3$ sau $1,25(OH)_2D_3$ pot fi preferate vitaminei D, deoarece funcțiile hepatice alterate pot limita conversiunea vitaminei D în metaboliți activi. Evoluția cirozei biliare primitive conduce la complicațiile tipice ale afecțiunilor hepatice avansate.

Abordarea terapeutică a ascitei, hemoragiilor de la nivelul varicelor esogastrice și a encefalopatiei este descrisă în capitolul 299. Pe parcursul ultimilor câțiva ani a fost bine documentat faptul că transplantul ortotopic de ficat este un tratament foarte eficient pentru pacienții cu ciroză biliară primitivă avansată. Analiza stratificată a pacienților cu niveluri de risc de o mare varietate, folosind un model validat de prognostic, a demonstrat creșterea supraviețuirii tuturor acestora. De aceea, transplantul hepatic este tratamentul de elecție al cirozei biliare primitive avansate.

CIROZA BILIARĂ SECUNDARĂ **Etiologie** Ciroza biliară secundară este consecința obstrucției prelungite, parțiale sau totale a ductului biliar comun sau a ramurilor sale majore. La adulți, obstrucția este cel mai frecvent determinată de stricturi postoperatorii sau calculi biliari, de obicei cu suprapunerea unei colangite infecțioase. Pancreatita cronică poate conduce la stricturi biliare și ciroză secundară. Ciroza biliară secundară se poate dezvolta de asemenea la pacienții cu pericolangită sau colangită sclerozantă primară. Pacienții cu tumori maligne ale ductului biliar comun sau ale pancreasului arareori supraviețuiesc suficient de mult pentru a dezvolta ciroză biliară secundară. La copii, atrezia biliară congenitală și fibroza chistică sunt cauze frecvente de ciroză biliară secundară. Chisturile de coledoc, dacă nu sunt recunoscute, pot fi de asemenea o cauză rară de ciroză biliară secundară.

Morfopatologie și patogeneză Obstrucția nerezolvată a ductelor biliare extrahepatice conduce la (1) stază biliară și zone focale de necroză centrolobulară urmată de necroză periportală, (2) proliferarea și dilatarea canaliculelor și ductelor biliare portale, (3) colangită sterilă sau infectată, cu acumulare de infiltrate polimorfonucleare în jurul ductelor biliare și (4) expansiune progresivă a tracturilor portale prin edem și fibroză. Extravazarea bilei din ductele biliare interlobulare rupte în ariile de necroză periportală conduce la formarea de „lacuri biliare“ înconjurate de celule pseudoxantomatoase bogate în colesterol. Ca și în alte forme de ciroză, leziunile sunt însoțite de regenerări în parenchimul rezidual. Aceste modificări conduc în mod gradual la o ciroză fin nodulară. În general, sunt necesare cel puțin 3-12 luni pentru ca obstrucția biliară să determine apariția cirozei. Rezolvarea obstrucției este frecvent însoțită de ameliorări biochimice și morfologice.

Caracteristici clinice *Semne și simptome* Semnele și simptomele cirozei biliare secundare sunt similare celor întâlnite la ciroza biliară primitivă. Icterul și pruritul sunt de obicei caracteristicele cele mai evidente. În plus, febra și/sau durerile de hipocondru drept, reflectând atacuri de colangită sau colici biliare, sunt tipice. Manifestările hipertensiunii portale pot fi observate numai în cazurile avansate.

Teste de laborator Creșterile fosfatazei alcaline și ale 5'-nucleotidazei serice, precum și hiperbilirubinemia conjugată sunt prezente aproape întotdeauna. Există o creștere moderată a aminotransferazelor serice. Atunci când boala se complică cu colangită, creșterile nivelurilor aminotransferazelor și leucocitoza sunt mai pronunțate. Ca și în ciroza biliară primitivă, există modificări ale lipidelor serice (inclusiv prezența lipoproteinei X) și constatări de laborator compatibile cu steatoreea. Cu toate acestea, testarea anticorpilor antimitocondriali este de obicei negativă.

Diagnostic Ciroza biliară secundară trebuie luată în considerare la orice pacient cu dovezi clinice și de laborator de obstrucție prelungită a eliminării bilei, în special atunci când există un istoric de calculi biliari sau de intervenții chirurgicale anterioare asupra tractului biliar, atacuri de colangită ascendentă sau dureri de hipocondru drept. Colangiografia (fie percutană, fie endoscopică) pune de obicei în evidență acest proces patologic preexistent. Biopsia hepatică, deși nu este întotdeauna necesară din punct de vedere clinic, poate documenta dezvoltarea cirozei.

TRATAMENT

Îndepărtarea obstrucției eliminării bilei, fie prin metode chirurgicale, fie pe cale endoscopică, reprezintă cel mai important pas în prevenirea și tratamentul cirozei biliare secundare. Decompresiunea efectivă a tractului biliar produce o îmbunătățire semnificativă, atât în ceea ce privește simptomele, cât și supraviețuirea, chiar la pacienți cu ciroză instalată. Atunci când obstrucția nu poate fi ameliorată, cum ar fi în colangita sclerozantă, antibioticele pot fi utile în situațiile acute pentru controlul infecțiilor supraadăugate, sau atunci când sunt administrate în mod cronic, ca terapie profilactică

pentru suprimarea episoadelor recurente de colangită ascendentă. Fără o ameliorare a obstrucţiei, există o progresiune constantă către ciroza de stadiu terminal şi manifestările sale finale.

CIROZA CARDIACĂ

Definiţie Insuficienţa cardiacă congestivă prelungită şi severă a ventricului drept poate conduce la leziuni hepatice cronice şi la ciroză cardiacă. Caracteristicile morfopatologice de fibroză şi nodulii regenerativi deosebesc ciroza cardiacă atât de congestia pasivă reversibilă a ficatului, datorată insuficienţei cardiace acute, cât şi de necroza hepatocelulară acută („hepatită ischemică“ sau „ficat de şoc“) care rezultă din hipotensiunea sistemică şi hipoperfuzia ficatului.

Etiologie şi morfopatologie În insuficienţa cardiacă dreaptă, transmiterea retrogradă a presiunii venoase crescute, prin intermediul venei cave inferioare şi venelor hepatice, conduce la congestia ficatului. Sinusoidele hepatice devin dilatate şi pline cu sânge iar ficatul devine tensionat şi mărit de volum. O dată cu congestia pasivă prelungită şi ischemia datorată perfuziei inadecvate, secundare reducerii debitului cardiac, se instalează necroza hepatocitelor centrolobulare, care conduce la fibroză în aceste zone centrale. În cele din urmă, se dezvoltă fibroza centrolobulară, colagenul extinzându-se dinspre vena centrală în afară, într-un mod stelat, caracteristic. Examenul macroscopic al ficatului demonstrează existenţa de zone roşii (congestionate) alternând cu zone palide (fibrotice), o prezentare denumită adesea „ficat cu aspect tigrat“. Progresele terapiei afecţiunilor cardiace, în special cele din domeniul chirurgical, au redus frecvenţa cirozei cardiace.

Caracteristici clinice În cazul congestiei acute pasive, ficatul devine mărit de volum şi sensibil, iar pacientul poate acuza dureri severe în hipocondrul drept datorită dilatării capsulei Glisson. O serie de anomalii ale testelor funcţiei hepatice sunt prezente, dar nici una nu este constant prezentă. Bilirubina serică este de obicei doar uşor crescută şi poate fi predominant conjugată sau neconjugată. Uneori sunt prezente creşteri uşoare sau moderate ale fosfatazei alcaline şi alungirea timpului de protrombină. Nivelurile AST sunt de asemenea în mod tipic uşor crescute, dar pot fi în mod tranzitoriu foarte înalte după o perioadă de hipotensiune sistemică marcată (ficat de şoc) când tabloul clinic poate mima hepatita acută virală sau hepatita indusă medicamentos. În cazurile de insuficienţă tricuspidiană, ficatul poate fi pulsatil, dar această constatare dispare pe măsură ce se dezvoltă ciroza. În cadrul insuficienţei cardiace drepte prelungite, ficatul este mărit de volum, de consistenţă fermă şi de obicei nu este sensibil. Semnele şi simptomele insuficienţei cardiace umbresc de obicei afectarea hepatică. Sângerarea de la nivelul varicelor esofagiene este rară, dar encefalopatia cronică poate fi importantă, cu o evoluţie sinuoasă reflectând variaţiile severităţii insuficienţei cardiace drepte. Ascita şi edemele periferice, adesea datorate disfuncţiei cardiace preexistente, pot fi agravate de boala hepatică supraadăugată.

Diagnostic Prezenţa unui ficat ferm, mărit de volum, cu semne de afectare cronică la un pacient cu valvulopatie cardiacă, pericardită constrictivă sau cord pulmonar de lungă durată (>10 ani) trebuie să sugereze ciroza cardiacă. Biopsia hepatică poate confirma diagnosticul, dar de obicei este contraindicată datorită prezenţei coagulopatiilor sau ascitei. Coexistenţa afectărilor cronice cardiace şi hepatice ar trebui să indice posibilitatea existenţei hemocromatozei, amiloidozei sau a altor afecţiuni infiltrative.

Sindromul Budd-Chiari rezultat din ocluzia venelor hepatice sau a venei cave inferioare, poate fi confundat cu hepatomegalia congestivă acută. În această situaţie, macroscopic, ficatul este mărit de volum şi sensibil, ascita severă netratabilă fiind

Tabelul 298-2

Câteva cauze de fibroză hepatică noncirotică
Hipertensiunea portală idiopatică (fibroză portală non-cirotică, sindrom Banti); trei variante:
Fleboscleroză şi fibroză intrahepatică
Scleroză de venă portă şi splenică
Tromboză de venă portă şi splenică
Schistosomiaza (fibroză „în ţeavă de pipă“ cu hipertensiune portală presinusoidală)
Fibroza hepatică congenitală (se poate asocia cu boala polichistică a ficatului şi rinichiului)

prezentă. Cu toate acestea, semnele şi simptomele insuficienţei cardiace sunt absente. Cauza cea mai frecventă este tromboza venelor hepatice, adesea în condiţiile existenţei policitemiei rubra vera, sindroamelor mieloproliferative, hemoglobinuriei paroxistice nocturne, folosirii de contraceptive orale sau în alte stări de hipercoagulabilitate; poate de asemenea rezulta din invazia tumorală a venei cave inferioare, cum ar fi în carcinoamele renale sau cele hepatocelulare primitive. Obstrucţia membranoasă idiopatică a venei cave inferioare este cea mai frecventă cauză a acestui sindrom în Japonia. Diagnosticul sindromului Budd-Chiari este stabilit prin venografie hepatică sau prin biopsie hepatică, demonstrând existenţa congestiei centrolobulare şi dilatarea sinusoidelor, în absenţa insuficienţei cardiace drepte. Afectarea venoocluzivă a ramurilor sublobulare ale venelor hepatice, precum şi a venulelor hepatice, poate fi rezultatul iradierii hepatice, a tratamentului cu unii agenţi antineoplazici sau ingestiei de alcaloizi pirolidizinici prezenţi în unele ceaiuri de plante („boala ceaiului de arbust“) şi poate mima hepatomegalia congestivă.

TRATAMENT

Prevenirea şi tratamentul cirozei cardiace depind de diagnosticarea şi tratarea suferinţelor cardiovasculare preexistente. Ameliorarea funcţiei cardiace determină în mod frecvent o ameliorare a funcţiilor hepatice şi stabilizarea bolii hepatice.

CIROZA METABOLICĂ, EREDITARĂ, INDUSĂ MEDICAMENTOS ŞI ALTE TIPURI (Vezi tabelul 298-1)

Ciroza sau hepatita pot fi rezultatul unei largi varietăţi de alte procese, cuprinzând spectrul de factori etiologici prezentaţi în tabelul 298-2. Deşi unele dintre aceste afecţiuni au caracteristici clinice sau morfologice distinctive, manifestările cirozei sunt în cea mai mare parte independente de mecanismul patogenic subiacent.

FIBROZA HEPATICĂ NON-CIROTICĂ

Mai multe boli, fie congenitale, fie dobândite, se pot asocia cu fibroză hepatică localizată sau generalizată. Ele se deosebesc de ciroză prin absenţa lezării hepatocelulare şi lipsa activităţii nodulare regenerative. Manifestările clinice în aceste cazuri sunt secundare mai ales hipertensiunii portale. Diferitele tipuri ale acestor afecţiuni sunt indicate în tabelul 298-2. Cu excepţia schistosomiazei, toate aceste afecţiuni sunt relativ rare.

BIBLIOGRAFIE

CIROZA ALCOOLICĂ ŞI POSTNECROTICĂ

Arroyo V, Gines P: Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. Gastroenterology 102:1077, 1992

Bacon BR et al: Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 107:1103, 1994

Brown J et al: Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 15:175, 1992

CARITHERS RL et al: Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: A randomized multicenter trial. Ann Intern Med 110:685, 1989
JEFFERS LJ et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. Hepatology 15:187, 1992
LIEBER CS: Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology 106:1085, 1994
RAMOND M-J et al: A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 326:507, 1992
SETH SG et al: Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 126:137, 1997

CIROZA BILIARĂ

CHRISTENSEN E et al: Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent cox regression model. Gastroenterology 105:1865, 1993
COMBES B et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology 22:759, 1995
FREGEAU DR et al: Antimitochondrial antibodies of primary biliary cirrhosis recognize dihydrolipoamide acyltransferase and inhibit enzyme function of the branched chain α-ketoacid dehydrogenase complex. J Immunol 142:3815, 1989
KAPLAN MM: Medical progress: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 335:1570, 1996
LOCKE III GR et al: Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 23:52, 1996
MARKUS BH et al: Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 320:1709, 1989
METCALF JV et al: Natural history of the early primary biliary cirrhosis. Lancet 348:1399, 1996
POUPON RE et al: Ursodial for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 330:1342, 1994
TSUNEYAMA K et al: Abnormal expression of the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex on the luminal surface of biliary epithelium before major histocompatibility complex class II and BB1/BB7 expression. Hepatology 21:103, 1995

299

Daniel K. Podolsky, Kurt J. Isselbacher

COMPLICAŢII MAJORE ALE CIROZEI

Evoluţia clinică a pacienţilor cu ciroză avansată este adesea complicată de un număr de sechele importante, care sunt independente de etiologia bolii hepatice subiacente. Acestea includ hipertensiunea portală şi consecinţele sale (respectiv varicele gastroesofagiene şi splenomegalia), ascita, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal şi carcinomul hepatocelular.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ **Definiţie şi patogeneză** Presiunea normală în vena portă este joasă (10-15 cm soluţie salină) deoarece rezistenţa vasculară din sinusoidele hepatice este minimă. Hipertensiunea portală (> 30 cm soluţie salină) rezultă cel mai frecvent din rezistenţa crescută opusă curgerii sângelui portal. Deoarece sistemului venos portal îi lipsesc valvele, prezenţa unei rezistenţe la orice nivel între partea dreaptă a inimii şi vasele splanhnice determină o transmitere retrogradă a unei presiuni crescute. Rezistenţa crescută poate apărea la trei niveluri în relaţie cu sinusoidele hepatice: (1) presinusoidal, (2) sinusoidal şi (3) postsinusoidal. Obstrucţia la nivelul compartimentului venos *presinusoidal* poate fi localizată anatomic în afara ficatului (de exemplu tromboza de venă portă) sau în interiorul ficatului, dar la un nivel funcţional proximal de sinusoidele hepatice, astfel încât parenchimul hepatic nu este expus presiunii venoase crescute (de exemplu în schistosomiază).

Obstrucţia *postsinusoidală* poate apărea de asemenea în afara ficatului, la nivelul venelor hepatice (de exemplu sindromul Budd-Chiari), al venei cave inferioare sau, mai puţin frecvent, în ficat (de exemplu boală venoocluzivă în care venulele

hepatice centrale reprezintă sediul principal al leziunii). Când ciroza se complică cu hipertensiunea portală, rezistenţa crescută este de obicei la nivel *sinusoidal*. În timp ce deosebirile între procesele pre-, post- şi sinusoidale sunt atrăgătoare din punct de vedere conceptual, rezistenţa funcţionale la curgerea sângelui portal la un anumit pacient poate apărea la mai mult de un singur nivel. Hipertensiunea portală se poate produce şi datorită unui flux sanguin crescut (de exemplu splenomegalie masivă sau fistule arteriovenoase), dar rezistenţa scăzută la flux crescut a ficatului normal face ca această problemă să fie rară.

Ciroza este cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală în Statele Unite. O hipertensiune portală clinic semnificativă este prezentă la mai mult de 60% dintre pacienţii cu ciroză. *Obstrucţia de venă portă* este cea de-a două cauză ca frecvenţă; poate fi idiopatică sau se poate asocia cu ciroza, infecţii, pancreatită sau traumatisme abdominale. Tromboza venei porte se poate dezvolta în diferitre stări de hipercoagulabilitate incluzând policitemia vera, trombocitemia esenţială şi deficitul de proteină C, proteină S sau antitrombină III. Tromboza venei porte poate fi idiopatică, deşi unii pacienţi pot avea o tulburare mieloproliferativă subtilă. *Tromboza de venă hepatică* (sindrom Budd-Chiari) şi boala venoocluzivă hepatică sunt cauze relativ puţin frecvente de hipertensiune portală (vezi mai sus). Ocluzia venei porte poate conduce la hematemeze masive din varicele gastroesofagiene, dar ascita este de obicei întâlnită numai în ciroză. Fibroza portală non-cirotică explică doar câteva din cazurile pacienţilor cu hipertensiune portală.

Caracteristici clinice Manifestările clinice majore ale hipertensiunii portale includ hemoragiile din varicele gastroesofagiene, splenomegalia cu hipersplenism, ascita şi encefalopatia hepatică acută şi cronică. Toate aceste caracteristici sunt, cel puţin parţial, în relaţie cu dezvoltarea comunicantelor colaterale porto-sistemice. Absenţa valvelor din sistemul venos portal facilitează fluxul sanguin retrograd (hepatofug) dinspre sistemul venos portal cu înaltă presiune către circulaţia venoasă sistemică de joasă presiune. Sediile majore ale fluxului colateral includ venele din jurul rectului (hemoroizi), joncţiunea cardio-esofagiană (varice esogastrice), spaţiul retroperitoneal şi ligamentul falciform al ficatului (colaterale periombilicale şi ale peretelui abdominal). Colateralele peretelui abdominal apar ca vase epigastrice sinuoase care radiază de la ombilic către xifoid şi rebordurile costale (cap de meduză).

Diagnostic La pacienţii cu afectare hepatică cunoscută, dezvoltarea hipertensiunii portale devine de obicei evidentă prin apariţia splenomegaliei, ascitei, encefalopatiei şi/sau a varicelor esofagiene. Invers, constatarea oricăreia dintre aceste caracteristici trebuie să conducă la evaluarea pacientului pentru prezenţa unei hipertensiuni portale subiacente şi pentru o afecţiune hepatică. Existenţa varicelor este cel mai bine documentată de esofagoscopia cu fibroscop optic; prezenţa lor oferă un sprijin indirect diagnosticului de hipertensiune portală. Deşi este arareori necesar, presiunea venoasă portală poate fi măsurată în mod direct, prin cateterizare percutană transhepatică sau indirect, prin canularea transjugulară a venelor hepatice. Trebuie măsurată presiunea din vena hepatică prin ambele metode. În timp ce presiunea din vena hepatică determinată prin canulare transjugulară este crescută în hipertensiunea portală sinusoidală şi postsinusoidală, inclusiv în ciroză, această măsurătoare este de obicei normală în hipertensiunea portală presinusoidală. La pacienţii la care sunt necesare informaţii suplimentare (de exemplu evaluarea preoperatorie, înainte de efectuarea unui şunt chirurgical portosistemic) sau la care cateterizarea percutană nu este fezabilă, pot fi utile angiografia mezenterică şi hepatică. O atenţie specială trebuie acordată fazei venoase pentru a evalua starea venei porte şi direcţia curgerii sângelui portal.

TRATAMENT

Deși tratamentul este de obicei orientat către complicațiile specifice ale hipertensiunii portale, uneori se fac încercări de a reduce presiunea în sistemul venos portal. Procedurile de decompresiune chirurgicală se folosesc de mai mulți ani pentru a coborî presiunea portală la pacienții cu sângerări de la nivelul varicelor esofagiene (vezi mai jos). Cu toate acestea, realizarea chirurgicală a unui șunt portosistemic nu conduce la îmbunătățirea ratelor de supraviețuire la pacienții cu ciroză. Actualmente, decompresia se poate realiza și nechirurgical, prin plasarea directă subcutanat a unui șunt portosistemic, procedură numită șunt portosistemic transjugular intrahepatic (SPTI). Blocajul beta-adrenergic cu propranolol sau nadolol reduce presiunea portală prin efectele vasodilatatoare atât asupra patului arterial splanhnic, cât și asupra sistemului venos portal, în asociere cu reducerea debitului cardiac. O astfel de terapie s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea atât a primei sângerări de la nivelul varicelor esogastrice, cât și a episoadelor ulterioare, după o sângerare inițială. Tratamentul pacienților cu sechele semnificative clinic ale hipertensiunii portale, în special sângerări de la nivelul varicelor esogastrice, se face cu ajustarea dozelor de propranolol până la reducerea valorii pulsului de repaus cu 25%, în cazul în care nu există contraindicații.

Tratamentul energic al pacienților cu hepatită și ciroză alcoolică, hepatită cronică activă și alte boli hepatice, poate conduce la o scădere a presiunii portale și la o reducere a dimensiunilor varicelor. Totuși, în general, hipertensiunea portală din ciroză nu este reversibilă. Pentru pacienți atent selecționați, transplantul hepatic poate fi benefic.

SÂNGERĂRILE VARICELOR **Patogeneză** Deși pot avea loc hemoragii importante de la nivelul oricăror colaterale venoase porto-sistemice, cele mai frecvente sângerări au loc în varicele de la nivelul joncțiunii gastroesofagiene. Factorii care contribuie la sângerarea varicelor gastroesofagiene nu sunt în întregime înțeleși, dar includ gradul hipertensiunii portale și mărimea varicelor.

Caracteristici clinice și diagnostic Sângerările varicelor au loc adesea fără existența unor factori precipitanți evidenți și de obicei se prezintă ca o hematemeză nedureroasă, dar masivă, cu sau fără melenă. Semnele asociate merg de la tahicardie posturală ușoară până la șoc profund, depinzând de mărimea pierderii sanguine și de gradul hipovolemiei. Deoarece pacienții cu varice pot sângera și datorită existenței altor leziuni gastrointestinale (de exemplu ulcer peptic, gastrită) este importantă excluderea altor surse de sângerare, chiar și la pacienții cu hemoragii anterioare de la nivelul varicelor esogastrice. Fibroscopia optică este cea mai bună alegere pentru evaluarea hemoragiilor gastrointestinale superioare la pacienții cu hipertensiune portală cunoscută sau doar bănuită.

TRATAMENT

(Vezi figura 299-1) Deoarece pun viața în pericol, sângerările varicelor esogastrice reprezintă o urgență. Evaluarea promptă și înlocuirea rapidă a pierderilor sanguine pentru a menține volumul intravascular sunt esențiale și au prioritate în fața studiilor diagnostice și a intervențiilor de mai mare specificitate, în scopul opririi sângerării. Totuși, administrarea excesivă de lichide poate crește presiunea portală, având ca rezultat continuarea sângerării și, tocmai de aceea, trebuie evitată. La pacienții cu coagulopatii este importantă administrarea de factori ai coagulării, împreună cu plasmă proaspătă, refrigerată. Pacienții sunt cel mai bine tratați în secții de terapie intensivă, și adesea necesită monitorizarea atentă a presiunii venoase centrale sau a presiunii capilare pulmonare la nivelul obstrucției, a diurezei și a stării mentale. Numai în cazul pacienților stabili hemodinamic atenția poate fi îndreptată către studiile diagnostice specifice (în special endoscopie) și către alte modalități terapeutice de prevenire a sângerărilor ulterioare sau recurente.

Aproximativ jumătate dintre toate episoadele de hemoragii de la nivelul varicelor esogastrice încetează fără intervenții, deși riscul repetării sângerării este foarte mare. Tratamentul medical al hemoragiilor acute de la nivelul varicelor esogastrice include folosirea vasoconstrictoarelor (vasopresină sau somatostatină), tamponament cu balonaș și sclerozarea endoscopică a varicelor (scleroterapie) sau ligaturarea endoscopică a varicelor și blocaj beta-adrenergic (vezi capitolul 44). Perfuzia intravenoasă de *vasopresină* cu o rată de 0,1-0,4 unități pe minut conduce la o vasoconstricție generalizată, care determină scăderea fluxului sanguin în sistemul venos portal. Perfuzia intravenoasă de vasopresină s-a dovedit la fel de eficientă ca și administrarea intraarterială selectivă. Controlul sângerării se poate obține într-o proporție de până la 80% din cazuri, dar sângerarea se reinstalează la mai mult de jumătate dintre acestea, după ce vasopresina este redusă gradat și oprită. În plus, terapia cu vasopresină se poate asocia cu un număr de efecte secundare serioase incluzând ischemia cardiacă și a tractului gastrointestinal, insuficiența renală acută și hiponatremia. Se pare că tratamentul concomitent cu venodilatatoare, cum ar fi nitroglicerina în perfuzie venoasă sau izosorbid dinitratul sublingual pot crește eficiența vasopresinei și pot reduce complicațiile. Somatostatina și analogul său, octeoctride, sunt vasoconstrictori splanhnici direcți. În unele studii, somatostatina administrată inițial în bolus 250 μg urmat de o perfuzie constantă (250 μg/oră) s-a dovedit la fel de eficientă ca și vasopresina. Octreotidul, în doze de 25-50 μg/h, este, de asemenea, eficient. Acești agenți sunt preferabili vasopresinei, oferind aceeași eficiență cu mai puține complicații. Dacă sângerarea este prea severă sau endoscopia nu este disponibilă, *tamponamentul cu balonaș* al varicelor care sângerează se poate efectua cu ajutorul unui tub cu lumen triplu (Sengstaken-Blakemore) sau cu lumen cvadruplu (Minnesota) cu balonașe esofagiene și gastrice. Datorită riscului mare de aspirație, înaintea încercărilor de plasare a unuia dintre aceste tuburi ar trebui efectuată intubarea endotraheală. După ce tubul este introdus în stomac, balonașul gastric este umflat și tras înapoi către cardia.

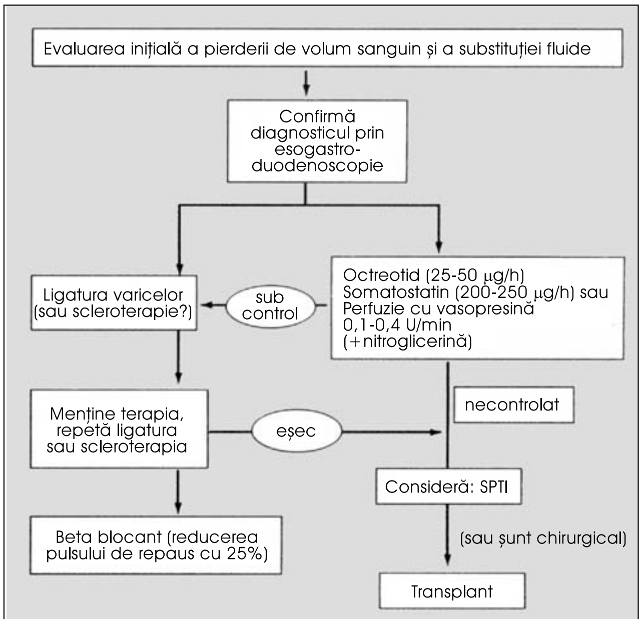


FIGURA 299-1 Abordarea pacientului cu hemoragie variceală. Utilizarea beta blocantelor este unica intervenție care s-a demonstrat că oferă un beneficiu profilactic la pacienții care nu au sângerat niciodată.

Dacă sângerarea nu se oprește, se umflă balonașul esofagian pentru un tamponament suplimentar. Complicațiile sunt frecvente, apărând la 15% sau mai mulți pacienți, și includ pneumonia de aspirație, precum și ruptura de esofag.

Acolo unde este disponibilă, *intervenția endoscopică* ar trebui efectuată ca tratament de primă linie în scopul controlării sângerărilor acute (vezi capitolul 44). Pe parcursul ultimilor 15 ani, s-au realizat în mod extensiv scleroze endoscopice de varice esogastrice. În cadrul acestei proceduri, varicele se injectează cu un agent sclerozant prin intermediul unui cateter terminat cu ac, trecut prin endoscop. După identificarea endoscopică inițială a varicelor ca sursă probabilă a sângerării, o astfel de „scleroterapie" controlează sângerările acute într-o proporție până la 90% din cazuri. În plus, scleroterapia repetată se poate efectua până la obținerea obliterării tuturor varicelor, într-un efort de a preveni sângerările recurente. Chiar dacă datele disponibile sprijină eficacitatea scleroterapiei în ceea ce privește controlul sângerărilor acute, nu s-a demonstrat în mod convingător că scleroterapia repetată pentru obliterarea varicelor prelungește supraviețuirea. Uneori se pot produce ulcerații mucoase datorită injectării agentului sclerozant caustic și acestea pot determina alte hemoragii sau stenozări. Mai recent, ligaturarea endoscopică (cu benzi de cauciuc) a varicelor s-a dovedit cel puțin la fel de eficientă pentru controlul sângerării, cu mai puține complicații induse de tratament. În această tehnică, varicele sunt ligaturate și strangulate cu mici inele elastice în formă de O, plasate endoscopic. Sclerozarea profilactică a varicelor esofagiene în absența unor sângerări dovedite nu este indicată.

Eficacitatea agenților blocanți beta-adrenergici (de exemplu propranolol) în tratamentul sângerărilor acute de la nivelul varicelor esogastrice este limitată datorită hipotensiunii concomitente rezultând din hipovolemie. Cu toate acestea, un număr de studii sugerează că ei pot fi valoroși în scopul reducerii riscului hemoragiilor digestive superioare recurente la pacienții cu hipertensiune portală. În plus, tratamentul profilactic cu betablocanți neselectivi (propranolol sau nadolol) la pacienții cu varice mari („risc mare") care nu au sângerat niciodată poate reduce incidența sângerărilor și poate prelungi supraviețuirea. De aceea este de dorit screeningul endoscopic al varicelor la pacienții cu ciroză; unii autori au sugerat că acest examen trebuie repetat anual. Pacienților cu hipertensiune portală fără contraindicații specifice ar trebui să li se administreze propranolol în doze care să producă o reducere cu 25% a frecvenței cardiace de repaus. Propranololul poate de asemenea preveni sângerările recurente în cazul pacienților cu ciroză și gastropatie hipertensivă portală severă.

Tratamentul chirurgical al hipertensiunii portale și sângerărilor de la nivelul varicelor esogastrice implică realizarea unui șunt porto-sistemic pentru a permite decompresiunea sistemului portal. Se folosesc două tipuri de șunturi portosistemice: *șunturi neselective* pentru decompresiunea întregului sistem portal și *șunturi selective*, în intenția de a decompresiona doar varicele, în timp ce este menținut fluxul sanguin către ficat. Șunturile neselective includ anastomoze portocave termino-laterale și latero-laterale, precum și anastomoze splenorenale proximale; șunturile selective includ șuntul splenorenal distal. Șunturile neselective sunt mai probabil complicate cu encefalopatie decât șunturile selective. Șunturile de urgență portosistemice neselective pot controla hemoragiile acute, dar o astfel de intervenție chirurgicală este de obicei folosită doar ca o ultimă alternativă, deoarece mortalitatea postoperatorie precoce depășește 30%. Rolul efectuării șuntului chirurgical portosistemic după obținerea inițială a controlului sângerării prin mijloace nechirurgicale este de asemenea nesigur. Șunturile create chirurgical reduc în mod eficient riscul hemoragiei recurente, dar mortalitatea globală a pacienților care suferă astfel de intervenții este comparabilă cu cea a pacienților neoperați. Deși pacienții care au suferit intervenții chirurgicale portosistemice sucombă mai puțin frecvent datorită sângerărilor recurente decât pacienții neoperați, această îmbunătățire este contrabalansată de creșterea morbidității datorită encefalopatiei și de decesele datorate insuficienței hepatice progresive. Șuntul terapeutic portosistemic este rezervat din ce în ce mai mult pacienților care prezintă în continuare sângerări, în ciuda scleroterapiei endoscopice seriate sau ligaturii în bandă. Folosind SPTI, tehnică practicată pentru a crea un șunt portosistemic prin abordare percutană, se introduce un stent metalic extensibil către venele hepatice sub ghidaj angiografic și apoi prin țesutul hepatic pentru a crea un canal direct portocav. Această tehnică reprezintă o alternativă la chirurgie pentru sângerările refractare din cadrul hipertensiunii portale, dar stenturile se stenozează frecvent sau se pot închide după luni de zile, impunând necesitatea unei a doua SPTI sau o altă abordare alternativă. După SPTI, encefalopatia se poate întâlni în aceeași proporție ca după șunturile chirurgicale. Alte proceduri, cum ar fi disecția esofagului, au fost de asemenea susținute ca metode de tratament ale sângerărilor acute de la nivelul varicelor esogastrice, deși eficiența lor rămâne nedovedită. Deși studii recente au constatat că această metodă a fost la fel de eficientă ca și scleroterapia endoscopică, ea este considerată o ultimă alternativă de către majoritatea specialiștilor.

Gastropatia portală hipertensivă Deși hemoragiile de la nivelul varicelor esogastrice reprezintă cea mai des întâlnită complicație de sângerare a hipertensiunii portale, mulți pacienți vor dezvolta o gastropatie congestivă datorită hipertensiunii venoase. În această stare, identificată prin examen endoscopic, mucoasa apare umplută cu sânge și friabilă. Este tipică o sângerare insidioasă de la nivelul mucoasei mai degrabă decât o hemoragie bruscă, tipică de la nivelul unui varice. În scopul ameliorării acestei stări, este uneori eficientă blocarea beta-adrenergică cu propranolol (care reduce presiunea arterială splanhnică, precum și tensiunea portală). Antagoniștii de receptori H-2 sau alți agenți utili în tratamentul afecțiunilor peptice nu sunt de obicei utili în acest caz.

SPLENOMEGALIA **Definiție și patogeneză** Splenomegalia congestivă este frecventă la pacienții cu hipertensiune portală severă. Rar, splenomegalii masive din boli nehepatice conduc la hipertensiune portală, datorită creșterii fluxului sanguin prin vena splenică.

Caracteristici clinice Deși de obicei este asimptomatică, splenomegalia poate fi masivă și poate contribui la trombocitopenia sau pancitopenia din ciroză. În absența cirozei, splenomegalia în asociere cu hemoragia de la nivelul varicelor esogastrice ar trebui să sugereze posibilitatea trombozei de venă splenică.

Rx TRATAMENT

De obicei, splenomegalia nu necesită un tratament specific, deși creșterea masivă în dimensiuni a splinei poate, ocazional, să necesite efectuarea splenectomiei în momentul intervenției chirurgicale pentru realizarea șuntului. Totuși, trebuie subliniat că splenectomia neînsoțită de efectuarea unui șunt poate să crească presiunea portală. Splenectomia poate fi de asemenea indicată dacă splenomegalia este mai degrabă cauza decât rezultatul hipertensiunii portale. Trombocitopenia luată separat este rareori suficient de severă pentru a necesita îndepărtarea splinei.

ASCITA **Definiție** Ascita reprezintă acumularea de fluid în exces în cavitatea peritoneală. Este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu ciroză și alte forme de boală hepatică severă, dar și un număr de alte afecțiuni pot produce ascite transsudative sau exsudative (vezi capitolul 46).

Patogeneză Acumularea de lichid ascitic reprezintă o stare în care există un exces de sodiu total şi apă în organism, dar evenimentul care iniţiază acest dezechilibru este neclar. Au fost propuse trei teorii (vezi figura 299-2). Teoria „umplerii deficitare“ sugerează că anomalia primară este reprezentată de sechestrarea inadecvată de fluid în interiorul patului vascular splanhnic, datorită hipertensiunii portale şi de scăderea consecutivă a volumului sanguin circulant efectiv. Potrivit acestei teorii, o aparentă scădere a volumului intravascular (umplere deficitară) este sesizată de către rinichi, care răspunde prin retenţia de sare şi apă. Teoria „prea-plinului“ sugerează că anomalia primară este reprezentată de retenţia renală inadecvată de sare şi apă în absenţa depleţiei de volum. A treia teorie, ipoteza vasodilataţiei arteriale periferice, a fost propusă pentru a explica existenţa hipotensiunii arteriale şi debitului cardiac crescut, în asociere cu niveluri crescute ale substanţelor vasoconstrictoare, constatări care sunt decelate de rutină la pacienţii cu ciroză şi ascită. Din nou, retenţia de sodiu este considerată secundară umplerii deficitare arteriale, dar fiind rezultatul unei creşteri disproporţionate a compartimentului vascular, mai degrabă datorită vasodilataţiei arteriolare, decât volumului intravascular scăzut. Potrivit acestei teorii, hipertensiunea portală determină vasodilataţie arteriolară splanhnică, posibil mediată de oxidul nitric, conducând la umplerea deficitară a spaţiului vascular arterial şi stimularea sistemului renină-angiotensină mediată de baroreceptori, a tonusului simpatic, precum şi a eliberării de hormon antidiuretic.

Indiferent de evenimentul declanşator, la acumularea de fluid în cavitatea abdominală contribuie un număr de factori (vezi figura 299-2). Sunt bine cunoscute creşterile nivelurilor adrenalinei şi noradrenalinei serice. La pacienţii cu ciroză şi ascită se constată *o creştere a descărcărilor simpatice de la nivel central*, dar nu şi la acei având numai ciroză. Creşterea descărcărilor simpatice determină scăderea natriurezei prin activarea sistemului renină-angiotensină şi diminuarea sensibilităţii la acţiunea peptidului natriuretic atrial. *Hipertensiunea portală* joacă un rol important în formarea ascitei prin creşterea presiunii hidrostatice la nivelul patului capilar splanhnic.

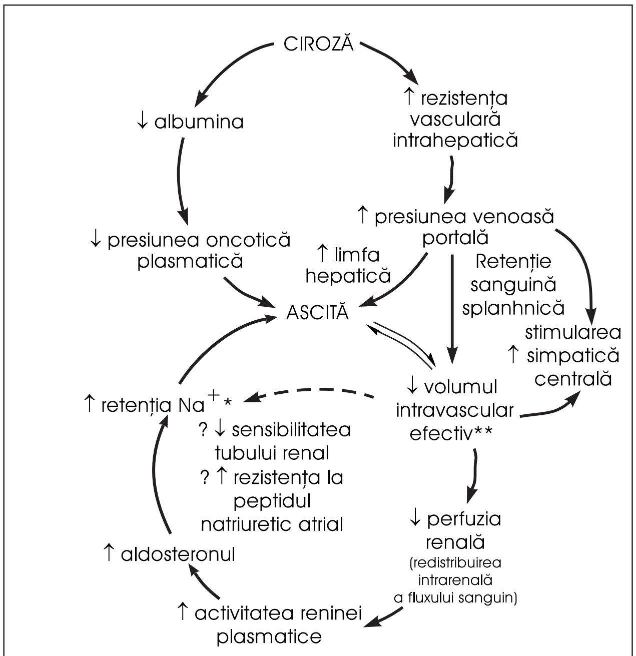


FIGURA 299-2 Multiplii factori implicaţi în dezvoltarea ascitei. Conceptele actuale sugerează că factorul iniţiator poate fi retenţia primară de sodiu (*„prea-plin“), volumul intravascular efectiv scăzut (**„umplere deficitară“) sau vasodilataţia arteriolară.

Hipoalbuminemia şi *reducerea presiunii oncotice plasmatice* favorizează de asemenea extravazarea de fluid din plasmă în cavitatea peritoneală şi astfel ascita este mai rară la pacienţii cu ciroză dacă nu sunt prezente atât hipertensiunea portală, cât şi hipoalbuminemia. *Limfa hepatică* se poate scurge liber de pe suprafaţa ficatului cirotic datorită alterării şi obstrucţiei sinusoidelor şi limfaticelor hepatice şi contribuie la formarea ascitei. În contrast cu contribuţia fluidului transsudativ din patul vascular portal, limfa hepatică se poate scurge în cavitatea peritoneală chiar şi în absenţa hipoproteinemiei marcate, deoarece endoteliul care delimitează sinusoidele hepatice este discontinuu. Acest mecanism poate explica o concentraţie crescută de proteine în fluidul ascitic, în cazul unor pacienţi cu sindrom Budd-Chiari.

Factorii renali joacă de asemenea un rol important în perpetuarea ascitei. Pacienţii cu ascită nu reuşesc să excrete surplusul de apă într-un mod normal. Ei prezintă o reabsorbţie renală crescută de sodiu, atât prin tubii proximali cât şi distali, prin ultimii datorită mai ales activităţii crescute a reninei plasmatice şi a hiperaldosteronismului secundar. La unii pacienţi, un factor cu o contribuţie importantă poate fi reducerea sensibilităţii la acţiunea peptidului natriuretic atrial circulant, adesea prezent în concentraţii crescute la pacienţii cu ciroză şi ascită. Această insensibilitate a fost documentată la acei pacienţi prezentând cea mai sever alterată excreţie a sodiului, care, în mod tipic, prezintă şi tensiunea arterială joasă, precum şi hiperactivitate marcată a axului renină-aldosteron. Vasoconstricţia renală rezultând probabil din creşterea nivelurilor prostaglandinelor sau catecolaminelor serice, poate de asemenea să contribuie la retenţia de sodiu. Recent, a fost luat în discuţie rolul endotelinei, un puternic peptid vasoconstrictor; în timp ce la unii pacienţi s-au observat niveluri crescute, la alţii acest aspect nu a fost observat.

Aşa cum s-a discutat în capitolul 46, ascita poate apărea într-o serie de situaţii clinice în asociere cu ciroza şi hipertensiunea portală. Deşi, în trecut ascita era clasificată în exudativă şi transudativă, similar clasificării lichidului pleural, această schematizare este limitată. În schimb, gradientul albuminei serice şi ascitice (GASA) asigură o clasificare mai bună decât conţinutul de proteine totale sau alţi parametri. Ascita apărută în ciroză are, tipic, GASA mare (>1,1g/dl), reflectând indirect gradientul anormal de mare al presiunii hidrostatice între patul portal şi compartimentul ascitic.

Caracteristici clinice şi diagnostic De obicei, ascita este observată iniţial de către pacient datorită creşterii circumferinţei abdominale. O acumulare mai pronunţată de fluid poate produce dispnee datorită ridicării diafragmului. Atunci când acumularea de fluid peritoneal depăşeşte 500 ml, ascita poate fi evidenţiată la examenul fizic prin prezenţa unei matităţi mobile, a unui val de fluid sau a unor flancuri proeminente. Examinarea ecografică, preferabil un studiu Doppler, poate detecta cantităţi mai mici de ascită şi ar trebui efectuată atunci când examenul fizic este echivoc sau când cauza instalării recente a ascitei nu este clară (de exemplu pentru excluderea sindromului Budd-Chiari sau trombozei de venă portă).

℞ TRATAMENT

(Vezi figura 299-3) La un pacient cu debut recent al ascitei sau cu accentuarea ascitei trebuie executat un examen minuţios pentru identificarea factorilor precipitanţi, de ex., aport excesiv de sare, lipsa complianţei la medicaţie, infecţie supraadăugată, înrăutăţirea bolii hepatice, tromboza venei porte sau dezvoltarea unui carcinom hepatocelular. Atunci când ascita se instalează în cazul unei boli hepatice acute severe este probabil ca ameliorării funcţiei hepatice să îi urmeze ameliorarea ascitei. Mai frecvent, ascita apare la pacienţii cu funcţionare hepatică stabilă sau care se agravează constant. În general, paracenteza trebuie practicată cu un ac mic în momentul evaluării iniţiale sau în orice moment al deteriorării clinice

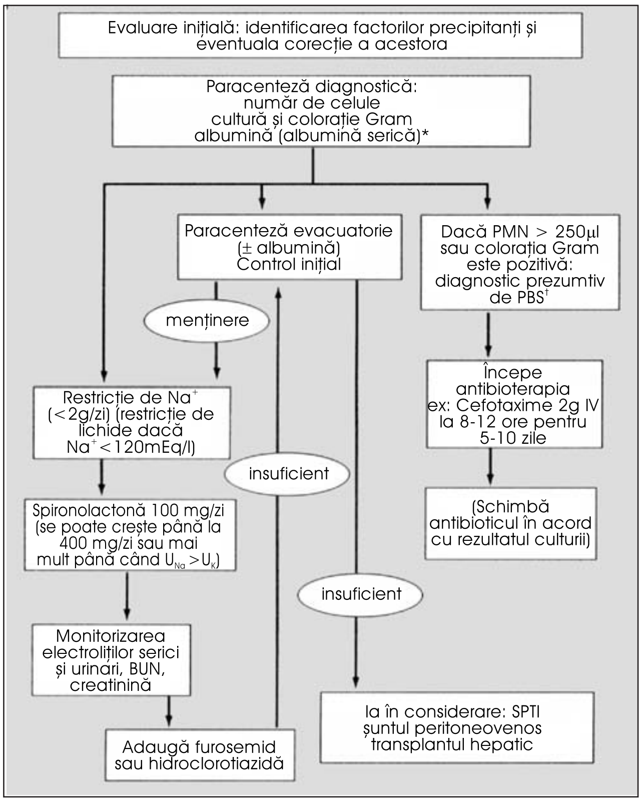


FIGURA 299-3 Abordarea pacientului cu ascită [și peritonită bacteriană spontană (PBS)]. PMN – leucocite polimorfonucleare; SPTI – șunt portosistemic transjugular intrahepatic; * Calculează GASA [gradientul albuminei serice și ascitice=albumină serică-albumină în lichidul de ascită (g/dl)] pentru a confirma gradientul înalt (>1,1g/dl) în hipertensiunea portală. † Dacă PMN sunt >250/µl dar cultura este negativă=cultură negativă ascită neutrocitică; începe antibioterapia empiric și retestează la 48 ore; dacă cultura este pozitivă dar PMN sunt sub 250/µl normal=ascită monomicrobiană (bacterascites) non-neutrocitică; retestează; tratament dacă PMN sunt >250/µl; dacă infecția este polimicrobiană, exclude peritonita secundară.

a unui pacient cirotic cu ascită. O mică cantitate de lichid (<200 ml) trebuie obținută în vederea examenelor pentru evidența infecției, tumorilor sau a altror posibile cauze și complicații ale ascitei. Intervenția terapeutică este indicată atât pentru prevenirea potențialelor complicații, cât și pentru controlul creșterii progresive a cantității de ascită, care poate ajunge suficient de pronunțată pentru a produce disconfort fizic. Pentru pacientul cu o acumulare modestă de lichid, terapia poate fi efectuată ambulator și ar trebui să fie blândă și progresivă (vezi mai jos). Scopul este de a nu se elimina mai mult de 1,0 kg pe zi dacă sunt prezente atât ascita cât și edemele periferice și nu mai mult de 0,5 kg pe zi la pacienții numai cu ascită. La unii pacienți, în special la cei cu o acumulare importantă de fluid, este preferabilă spitalizarea, astfel încât să poată fi monitorizate greutatea zilnică și nivelurile electroliților serici, precum și pentru asigurarea complianței. Deși măsurătorile circumferinței abdominale sunt frecvent folosite ca indicator al pierderilor de lichid, acestea se pare că nu conferă siguranță.

Este adesea recomandat repausul strict la pat, datorită clearance-ului renal îmbunătățit în decubit. Totuși, restricția de sare reprezintă cel mai important jalon al terapiei. Un regim conținând 800 mg sodiu (2 g NaCl) este adesea adecvat pentru a induce o balanță negativă a sodiului și pentru a permite diureza. Răspunsul la restricția de sare și la repausul la pat sunt mai probabile dacă ascita este instalată recent, boala hepatică subiacentă este reversibilă și factorul precipitant poate fi corectat, sau dacă pacientul prezintă o excreție urinară accentuată a sodiului (~25 mmol/zi) și funcția renală normală. Restricția de fluid la aproximativ 1000 ml/zi are efect minim în ceea ce privește creșterea diurezei, dar poate fi necesară pentru corectarea hiponatremiei. Dacă numai restricția de sodiu nu reușește să inițieze diureza și scăderea în greutate, trebuie instituită terapia diuretică. Datorită rolului hiperaldosteronismului în menținerea retenției de sare, medicamentele adecvate sunt spironolactona și alte diuretice cu acțiune asupra tubilor distali (triamteren, amilorid). Acești agenți sunt preferați și datorită acțiunii lor blânde și proprietății lor specifice de economisire a potasiului. Spironolactona este inițial administrată în doze de 25 mg de patru ori pe zi, și este crescută după necesități cu 100 mg/zi la fiecare câteva zile, până la o doză maximă care depășește arareori 400 mg/zi. O indicație în privința dozei minime eficiente de spironolactonă se poate obține prin monitorizarea concentrațiilor electroliților urinari, pentru o creștere a nivelurilor sodiului și scăderea nivelurilor potasiului, reflectând inhibiția competitivă eficientă a aldosteronului. Invers, dezvoltarea azotemiei sau hiperpotasemiei pot limita doza sau chiar pot impune o reducere a ei. La unii pacienți, diureza nu poate fi inițiată în ciuda dozelor maximale de agenți care acționează pe tubii distali (de exemplu 400 mg spironoactonă) datorită absorbției avide a sodiului în tubii proximali. Când are loc acest fenomen, pot fi adăugate cu prudență diuretice mai puternice cu acțiune proximală (furosemid, tiazide sau acid etacrinic). Spironolactona plus furosemidul, 20 sau 80 mg/zi, sunt de obicei suficiente pentru a iniția diureza la majoritatea pacienților. Totuși, o astfel de terapie agresivă trebuie folosită cu mare precauție pentru a evita depleția volumului plasmatic, azotemia și hipopotasemia, care pot conduce la encefalopatie.

La pacienții cu o acumulare mare de fluid ascitic, în special la cei necesitând spitalizare, s-a dovedit că paracenteza evacuatorie de volum mare reprezintă o abordare eficientă și mai puțin costisitoare pentru tratamentul inițial decât repausul prelungit la pat și tratamentul diuretic convențional. Într-o astfel de abordare, se îndepărtează lichidul de ascită prin intermediul canulei peritoneale, folosindu-se tehnici strict aseptice și monitorizându-se funcțiile hemodinamică și renală. Paracenteza evacuatorie se poate realiza în condiții sigure, într-o singură ședință. Necesitatea înlocuirii concomitente a albuminei prin perfuzie intravenoasă rămâne controversată, dar se poate dovedi a fi o atitudine prudentă la pacienții fără edeme periferice și se poate evita depleția spațiului intravascular, ceea ce ar precipita hipotensiunea. Apoi poate fi instituită terapia diuretică de întreținere în asociere cu restricția de sodiu pentru a evita ascita recurentă.

O mică parte dintre pacienții cu ciroză avansată au „ascită refractară" sau reacumulează rapid fluidul după realizarea controlului ascitei prin paracenteză. La unii pacienți, un *șunt portocav* latero-lateral poate determina o ameliorare a cantității ascitei, deși în general acești pacienți au riscuri chirurgicale reduse. Ascitele refractare erau tratate în trecut prin implantarea chirurgicală a unui *șunt peritoneovenos* din material plastic, care are o valvă unidirecțională sensibilă la presiune, permițând fluidului ascitic să treacă din cavitatea abdominală către vena cavă superioară. Totuși, utilitatea acestei tehnici este limitată de o rată înaltă a complicațiilor cum ar fi infecția, coagularea intravasculară diseminată și trombozarea șuntului. Mai recent, s-a utilizat cu eficacitate SPTI pentru controlul ascitelor refractare, deși decompresia portală în timpul mobilizării a lichidului de ascită a precipitat apariția encefalopatiei hepatice severe la unii pacienți.

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ (PBS) Pacienții cu ascită și ciroză pot dezvolta peritonite bacteriene acute fără o sursă primară evidentă a infecției. Pacienții cu boală hepatică foarte avansată sunt în special susceptibili la PBS. Lichidul ascitic al acestor pacienți conține în special

concentrații joase de albumină și de alte așa-numite proteine opsonice, care în mod normal pot oferi protecție împotriva bacteriilor. Deși treptele esențiale ale patogeniei PBS rămân să fie elucidate, este foarte clar faptul că majoritatea bacteriilor care contribuie la apariția PBS provin din intestin și, eventual, diseminează în lichidul ascitic pe cale hematogenă, după străbaterea peretelui intestinal și traversarea limfaticelor. Caracterele tipice includ debutul abrupt cu febră, frisoane, dureri abdominale generalizate și sensibilitate abdominală de rebound însoțite de un fluid ascitic tulbure cu un număr crescut de globule albe, având de obicei culturi bacteriene pozitive. Totuși, simptomele clinice *pot fi minime*, iar unii pacienți manifestă doar un icter care se agravează sau encefalopatie, în absența acuzelor abdominale localizate. Diagnosticul se bazează pe o examinare atentă a lichidului ascitic. Un număr de mai mult de 500 de leucocite pe microlitru (cu o proporție $\geq 50\%$ de polimorfonucleare neutrofile) sau mai mult de 250 de leucocite polimorfonucleare, ar trebui să sugereze posibilitatea unei peritonite bacteriene, în timp ce se așteaptă rezultatele culturii bacteriene din fluidul ascitic. Alte măsurători, cum ar fi pH-ul fluidului sau determinarea gradienților dintre pH-ul și lactatul serului și fluidului nu sunt în general necesare. Prezența a mai mult de 10.000 leucocite/μl, a unui număr foarte mare de microorganisme sau lipsa ameliorării după terapia standard după 48 ore sugerează că peritonita poate fi secundară unei infecții localizată în altă zonă a organismului.

Uneori se poate întâlni o variantă a PBS denumită *ascită bacteriană* (*bacterascită*) *mono-microbiană non-neutrocitică*. La acești pacienți, cultura lichidului ascitic evidențiază bacterii, dar numărul neutrofilelor este mai mic de 250 de celule pe microlitru. Acești pacienți au adesea o boală hepatică mai puțin severă decât cei la care s-a diagnosticat inițial PBS tipică. În timp ce unii pacienți cu această variantă au eliminat ascita bacteriană în momentul unor paracenteze ulterioare, aproape 40% vor dezvolta o PBS tipică; ca urmare, paracenteza de control este de obicei recomandată în această situație.

Rx TRATAMENT

Terapia empirică efectuată cu cefotaxim sau ampicilină și un aminoglicozid ar trebui inițiată la prima suspicionare a diagnosticului, deoarece în majoritatea cazurilor se pun în evidență bacili enterici gram-negativi; mai puțin frecvent, infecția este determinată de pneumococi și alte bacterii gram-pozitive. Administrarea de cefotaxim poate fi preferabilă datorită toxicității renale reduse. Terapia antibiotică specifică poate fi selectată o dată ce s-a identificat microorganismul specific. Tratamentul este de obicei administrat 10-14 zile, deși un studiu controlat a sugerat că administrarea intravenoasă de antibiotice pentru 5 zile poate fi la fel de eficientă, când repetarea paracentezei la 48 ore demonstrează o scădere a leucocitelor polimorfonucleare din lichidul de ascită sub 50% și existența de culturi negative.

În timp ce terapia antibiotică adecvată este de obicei eficientă în tratamentul unui episod de PBS, episoadele recurente sunt relativ frecvente; până la 70% dintre pacienți vor prezenta cel puțin o recurență, într-un an de la primul episod. Riscul recurenței reflectă în mod probabil rolul predispozant al afecțiunii hepatice avansate subiacente care a contribuit la dezvoltarea primului episod de PBS. Studii recente au sugerat un beneficiu al terapiei profilactice de întreținere cu norfloxacin (400 mg/zi) în reducerea frecvenței recurențelor. Acest agent produce probabil o decontaminare selectivă a intestinului, eliminând mulți bacili aerobi gram-negativi. Administrarea de trimetroprim-sulfametoxazol timp de 5 zile pe săptămână a avut, de asemenea, un rol protectiv. Antibioticele pot fi administrate mai rar, o dată pe săptămână (de ex., ciprofloxacin 750 mg o dată pe săptămână). În timp ce terapia de menținere reduce frecvența PBS și adresabilitatea pentru spitalizare, este neclar dacă acest aspect se asociază cu prelungirea duratei de viață.

SINDROMUL HEPATORENAL **Definiție și patogeneză** Sindromul hepatorenal este o complicație serioasă la pacientul cu ciroză și ascită și este caracterizat printr-o azotemie care se agravează, însoțită de o retenție avidă de sodiu și oligurie, în absența unor cauze specifice identificabile de disfuncție renală. Baza exactă a acestui sindrom nu este clară, dar se pare că este implicată alterarea hemodinamicii renale. Rinichii sunt structural intacți; examenul urinei și pielografia sunt de obicei normale. Biopsia renală, deși arareori necesară, este de asemenea normală și de fapt, rinichii unor astfel de pacienți au fost folosiți cu succes pentru transplant renal. Există indicii că un rol patogenic poate fi jucat și de un dezechilibru la nivelul anumitor metaboliți ai acidului arahidonic (prostaglandine și tromboxan).

Caracteristici clinice și diagnostic Caracteristicile principale ale sindromului hepatorenal sunt reprezentate de azotemia care se agravează progresiv, hiponatremia, oliguria progresivă și hipotensiunea. Acest sindrom, care este distinct de azotemia prerenală, poate fi precipitat de sângerări gastrointestinale severe, stare septică sau încercări prea viguroase de tratament diuretic sau de efectuare a paracentezei; poate apărea și fără o cauză evidentă. Este esențial să fie excluse alte cauze de afectare renală, adesea întâlnite la acești pacienți. Acestea includ azotemia prerenală sau necroza tubulară acută datorate hipovolemiei (de exemplu secundar sângerărilor gastrointestinale sau terapiei diuretice) sau unei acumulări crescute de azot, ca rezultat al sângerărilor. Adesea trebuie luată în considerare nefrotoxicitatea medicamentelor, în special la pacienții care au primit agenți cum ar fi aminoglicozide sau substanțe de contrast. Diagnosticul este sprijinit de evidențierea unei retenții urinare crescute de sodiu. În mod tipic, concentrația urinară a sodiului este mai mică de 5 mmol/l, o concentrație mai mică decât cea constatată în general în cazul azotemiei prerenale necomplicate. Sedimentul urinar este neremarcabil.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este de obicei lipsit de succes. Deși unii pacienți cu hipotensiune și volum plasmatic scăzut pot răspunde la perfuzii cu albumină sărace în sare, expandarea volumului trebuie încercată cu precauții, pentru a evita precipitarea sângerărilor de la nivelul varicelor esogastrice. Terapia vasodilatatoare, inclusiv perfuzia intravenoasă de dopamină, nu este eficientă.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ **Definiție** Encefalopatia hepatică (porto-sistemică) este un sindrom neuropsihiatric complex, caracterizat prin modificări ale stării de conștiență și ale comportamentului, modificări ale personalității, semne neurologice fluctuante, asterixis sau „flapping tremor“ și modificări electroencefalografice distincte. Encefalopatia poate fi *acută* și reversibilă sau *cronică* și progresivă. În cazurile severe, se poate instala coma ireversibilă și poate urma decesul. Episoadele acute pot reveni cu o frecvență variabilă.

Patogeneză Cauza specifică a encefalopatiei hepatice nu este cunoscută. Cei mai importanți factori în patogeneză sunt disfuncția severă hepatocelulară și/sau șuntarea intrahepatică și extrahepatică a sângelui venos portal către circulația sistemică, astfel încât ficatul este ocolit într-o proporție foarte importantă. Ca urmare a acestor procese, diferitele substanțe toxice absorbite din intestin nu sunt detoxifiate de către ficat și produc alterări metabolice la nivelul sistemului nervos central (SNC). Amoniacul este substanța cel mai des incriminată în patogeneza encefa-

lopatiei. Mulţi dintre pacienţii cu encefalopatie hepatică, dar nu toţi au niveluri crescute ale amoniacului sanguin şi revenirea din encefalopatie este adesea însoţită de scăderea nivelurilor amoniacului sanguin. Alţi compuşi şi metaboliţi care pot contribui la dezvoltarea encefalopatiei includ mercaptanii (derivaţi din metabolismul intestinal al metioninei), acizii graşi cu lanţ scurt şi fenolii. Mai multe observaţii sugerează că existenţa unor concentraţii în exces la nivelul SNC, de acid γ-aminobutiric (GABA), un neurotransmiţător inhibitor, sunt importante în alterările stării de conştienţă întâlnite în encefalopatia hepatică. Creşterea GABA la nivelul SNC poate reflecta eşecul ficatului de a extrage într-un mod eficient aminoacizii precursori sau de a elimina GABA produs în intestin. Pot juca un rol şi transmiţătorii neurochimici falşi (de exemplu octopamină) rezultaţi parţial din alterările nivelurilor plasmatice ale aminoacizilor aromatici şi cu lanţ ramificat. O creştere a permeabilităţii barierei hemato-encefalice pentru unele dintre aceste substanţe poate reprezenta un factor adiţional implicat în patogeneza encefalopatiei hepatice. Există de asemenea dovezi care sugerează faptul că benzodiazepine endogene pot contribui la dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Aceste dovezi includ izolarea de 1,4-benzodiazepine din ţesutul cerebral al pacienţilor cu insuficienţă hepatică fulminantă, precum şi răspunsul parţial, observat la unii pacienţi şi animale de experienţă după administrarea de flumazenil, un antagonist benzodiazepinic. Receptorii benzodiazepinici sunt strâns asociaţi cu receptorii GABA şi pot facilita neurotransmisia GABA. Totuşi, efectul inconstant al flumazenilului la pacienţii cu encefalopatie, precum şi potenţialele capcane metodologice survenite în măsurarea benzodiazepinelor endogene împiedică atribuirea definitivă a unui rol pentru aceste substanţe în patogeneza encefalopatiei hepatice.

La pacienţii cu o ciroză de altfel stabilă, encefalopatia hepatică urmează adesea unui eveniment precipitant clar identificabil (vezi tabelul 299-1). Probabil că cel mai frecvent factor predispozant este reprezentat de *sângerările gastrointestinale*, care conduc la o creştere a producţiei de amoniac şi a altor substanţe care conţin azot, care ulterior sunt absorbite. În mod similar, *creşterea cantităţii de proteine din alimentaţie* poate precipita encefalopatia, ca rezultat al producţiei crescute de substanţe azotate de către bacteriile din colon. *Dezechilibrele electrolitice*, în special alcaloza hipopotasemică, secundare utilizării cu prea mult zel a diureticelor, unei paracenteze viguroase sau a vărsăturilor, pot precipita encefalopatia hepatică. Alcaloza sistemică produce o creştere a cantităţii de amoniac neionizat (NH_3) comparativ cu ionii amoniu (NH_4^+). Doar amoniacul neionizat traversează bariera hematoencefalică şi se acumulează în sistemul nervos central. Hipopotasemia stimulează, de asemenea, în mod direct, producţia renală de amoniac. Hipoxia, folosirea nejudicioasă a medicamentelor care deprimă SNC (de exemplu barbiturice, benzodiazepine)

Tabelul 299-1

Factori precipitanţi frecvenţi ai encefalopatiei hepatice
Încărcare crescută cu substanţe azotate
Sângerări gastrointestinale
Proteine în exces în alimentaţie
Azotemie
Constipaţie
Dezechilibre electrolitice şi metabolice
Hipopotasemie
Alcaloză
Hipoxie
Hipovolemie
Medicamente
Narcotice, tranchilizante, sedative
Diuretice (vezi „Dezechilibre electrolitice“)
Diverse
Infecţii
Intervenţii chirurgicale
Afecţiuni hepatice acute supraadăugate
Afecţiuni hepatice progresive

şi infecţiile acute pot declanşa sau agrava encefalopatia hepatică, deşi nu sunt clare mecanismele implicate. Alţi factori potenţial precipitanţi includ hepatita acută virală supraadăugată, hepatita alcoolică, obstrucţia extrahepatică de duct biliar, intervenţiile chirurgicale şi alte complicaţii medicale concomitente.

Caracteristici clinice şi diagnostic Encefalopatia hepatică are manifestări schimbătoare şi se pot întâlni orice anomalii neurologice, inclusiv deficite focale. La pacienţii cu encefalopatie acută, deficitele neurologice sunt complet reversibile la corectarea factorilor precipitanţi subiacenţi şi/sau la ameliorarea funcţiei hepatice, dar la pacienţii cu encefalopatie hepatică cronică aceste deficite pot fi progresive şi ireversibile. Edemul cerebral este prezent frecvent şi contribuie la tabloul clinic şi la mortalitatea globală, atât a pacienţilor cu encefalopatie acută, cât şi a celor cu encefalopatie cronică.

Diagnosticul de encefalopatie hepatică ar trebui luat în considerare atunci când sunt prezenţi patru factori majori: (1) afecţiuni hepatocelulare acute sau cronice şi/sau şunturi extensive colaterale portosistemice (ultimul dintre acestea poate fi spontan, de exemplu secundar hipertensiunii portale sau creat chirurgical, de exemplu anastomoză portocavă), (2) alterări ale stării de conştienţă şi ale activităţilor mentale, care pot progresa de la uitare şi confuzie până la stupor şi în final comă, (3) combinaţii schimbătoare de semne neurologice, incluzând asterixis, rigiditate, hiperreflexie, răspuns extensor plantar şi, rar, convulsii şi (4) un aspect caracteristic (dar nespecific) al electroencefalogramei, cu unde simetrice de voltaj înalt, lente (2-5 pe secundă). Asterixisul („flapping tremor“) este o pierdere aritmică, asimetrică, a susţinerii voluntare a poziţiei extremităţilor, capului şi trunchiului. Se demonstrează cel mai bine cerând pacientului să întindă braţele cu mâinile în flexie dorsală. Nu se întâlneşte la pacientul comatos deoarece depinde de contracţia musculară susţinută voluntar. Asterixisul este nespecific şi apare şi la pacienţii cu alte forme de afectări cerebrale metabolice. Tulburările somnului cu inversarea ciclului somn/veghe sunt printre cele mai precoce semne ale encefalopatiei. Caracteristici clinice suplimentare de encefalopatie sunt şi modificările de personalitate, de dispoziţie, starea de confuzie, alterarea îngrijirii personale, a scrisului de mână şi somnolenţa în timpul zilei. *Fetor hepaticus*, un miros specific de mucegai al respiraţiei şi urinei, datorat probabil mercaptanilor, se poate întâlni la pacienţii cu diferite stadii de encefalopatie hepatică. Unii pacienţi pot dezvolta o parapareză spastică sau o *degenerescenţă hepatocerebrală cronică progresivă*, ultima dintre acestea reprezentând o variantă clinică a encefalopatiei hepatice, caracterizată printr-un declin lent al funcţiilor intelectuale, tremor, ataxie cerebeloasă, coreoatetoză, şi simptome psihiatrice.

Gradarea sau clasificarea stadiilor encefalopatiei hepatice este adesea utilă în urmărirea cursului bolii şi în evaluarea răspunsului la terapie. O clasificare utilă este prezentată în tabelul 299-2.

Diagnosticul encefalopatiei hepatice este de obicei un diagnostic de excludere. Nu există nici o anomalie diagnostică a testelor de funcţie hepatică, deşi un nivel crescut al amoniacului seric în anumite condiţii clinice este foarte sugestiv în privinţa diagnosticului. Examinarea lichidului cefalorahidian este necaracteristică, iar tomografia computerizată a creierului nu demonstrează nici o anomalie specifică. Un număr de afecţiuni, mai ales tulburări legate de alcoolismul acut sau cronic, pot mima caracteristicile clinice ale encefalopatiei hepatice. Acestea includ intoxicaţia acută cu alcool, supradozele de sedative, delirium tremens, encefalopatia Wernicke şi psihoza Korsakoff (vezi capitolul 379). Trebuie de asemenea luate în considerare hematoamele subdurale, meningita şi hipoglicemia sau alte encefalopatii metabolice, în special la pacienţii

Tabelul 299-2

Stadiile clinice ale encefalopatiei hepatice

Stadiul	Starea mentală	Asterixis	EEG
I	Euforie sau depresie, uşoară stare de confuzie, exprimare verbală neclară, tulburări ale somnului	+/–	De obicei normală
II	Letargie, stare de confuzie moderată	+	Anormală
III	Stare de confuzie marcată, exprimare verbală incoerentă, somnolenţă cu posibilitatea trezirii	+	Anormală
IV	Comă; iniţial răspunde la stimuli nocivi, ulterior nu răspunde	–	Anormală

cu ciroză alcoolică. La pacienţii tineri cu boală hepatică şi modificări neurologice trebuie exclusă boala Wilson.

℞ TRATAMENT

(Vezi figura 299-4) Recunoaşterea timpurie şi tratamentul prompt al encefalopatiei hepatice sunt esenţiale. Pacienţii cu encefalopatie hepatică severă acută (stadiul IV) necesită măsurile de susţinere obişnuite pentru tratamentul pacientului comatos. Tratamentul specific al encefalopatiei hepatice are ca scop (1) eliminarea sau tratarea factorilor precipitanţi şi (2) scăderea nivelurilor amoniacului sanguin (şi ale altor toxine) prin reducerea absorbţiei proteinelor şi produşilor azotaţi din intestin. În condiţiile unor sângerări gastrointestinale acute, sângele din intestin ar trebui evacuat prompt cu ajutorul clismelor şi laxativelor, în scopul reducerii încărcării cu substanţe azotate. Ar trebui excluse proteinele din alimentaţie şi evitată constipaţia. Absorbţia amoniacului poate fi scăzută prin administrarea de lactuloză, un dizaharid neabsorbabil care acţionează ca laxativ osmotic. Metabolizarea lactulozei de către bacteriile din colon poate de asemenea produce un pH acid care favorizează conversia amoniacului în ion amoniu, care se absoarbe cu greutate.

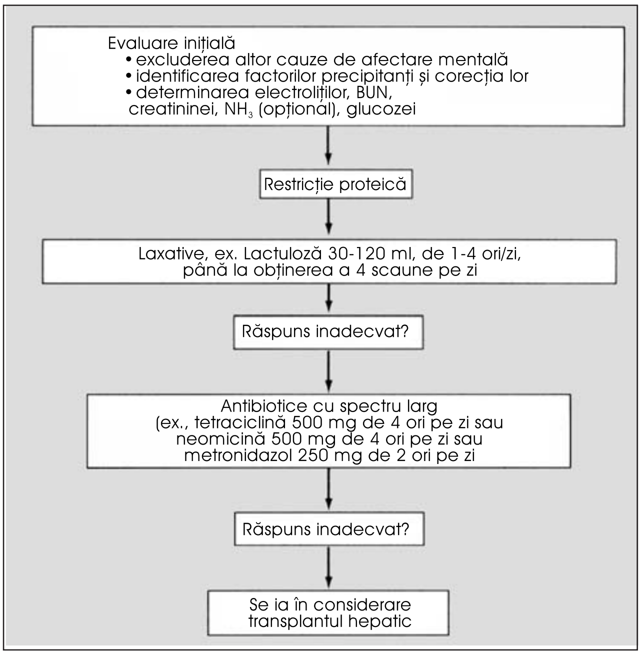


Figura 299-4 Abordarea pacientului cu encefalopatie hepatică

În plus, lactuloza poate să diminueze de fapt producţia de amoniac prin intermediul efectelor sale directe asupra metabolismului bacterian. În stadiul acut, siropul de lactuloză poate fi administrat într-o doză de 30-50 ml în fiecare oră, până când apare diareea; ulterior, doza se ajustează (de obicei 15-30 ml de trei ori pe zi) astfel încât pacientul să aibă 2 până la 4 scaune moi pe zi. Producerea amoniacului intestinal de către bacterii poate fi de asemenea scăzută prin administrarea orală a unui antibiotic „neabsorbabil“. cum ar fi şi neomicină într-o doză de 0,5-1,0 g la fiecare 6 ore. Deşi este slab absorbită, neomicina poate atinge în sânge concentraţii suficiente pentru a determina toxicitate renală. Beneficii similare pot fi obţinute cu antibiotice cu spectru larg cum ar fi tetraciclina, ampicilina sau metronidazolul. Folosirea în tratamentul encefalopatiei hepatice acute a unor agenţi cum ar fi levodopa, bromocriptina, ceto-analogi ai aminoacizilor esenţiali şi preparate intravenoase de aminoacizi bogate în aminoacizi cu lanţ ramificat rămâne nedovedită din punct de vedere al beneficiului. Flumazenilul, un antagonist al benzodiazepinelor cu timp scurt de acţiune, poate avea un rol în abordarea terapeutică a encefalopatiei hepatice precipitate de folosirea benzodiazepinelor, dacă terapia urgentă este necesară. Tot cu o valoare nedovedită sunt hemoperfuzia pentru eliminarea substanţelor toxice şi tratamentul adresat în principal edemului cerebral concomitent.

Encefalopatia cronică poate fi eficient controlată prin administrarea de lactuloză. Abordarea terapeutică a pacienţilor cu encefalopatie cronică ar trebui să includă restrângerea administrării de proteine în alimentaţie, frecvent până la niveluri de 60 g pe zi, în combinaţie cu doze scăzute de lactuloză sau neomicină. Nefrotoxicitatea sau ototoxicitatea pot limita folosirea prelungită a neomicinei. Există date care sugerează că proteinele vegetale ar fi preferabile proteinelor animale.

ALTE SECHELE ALE CIROZEI **Coagulopatii** Pacienţii cu ciroză prezintă adesea variate anomalii la nivelul funcţionării coagulării celulare şi umorale. Trombocitopenia poate fi rezultatul hipersplenismului. La pacienţii alcoolici, etanolul poate produce o supresie directă a măduvei osoase. Sinteza proteică diminuată poate conduce la reducerea producţiei de fibrinogen (factorul I), protrombină (factorul II) şi de factori V, VII, IX şi X. Reducerea nivelurilor tuturor factorilor, cu excepţia factorului V, poate fi agravată de o malabsorbţie concomitentă a cofactorului liposolubil al vitaminei K, datorită colestazei (vezi capitolul 285). Date recente au evidenţiat apariţia de niveluri normale de factor VIII în urma transplantului de ficat, la pacienţi cu hemofilie clasică, probabil ca rezultat al producţiei de componente nehepatocelulare ale organului donat.

Carcinomul hepatocelular Vezi capitolul 93.

HIPOXEMIA ŞI SINDROMUL HEPATOPULMONAR
Definiţie şi patogeneză Un grad de hipoxemie uşoară apare la aproximativ o treime din pacienţii cu boală cronică hepatică. Sindromul hepatopulmonar se manifestă prin dispnee, platipnee şi ortopnee. Hipoxemia este rezultatul şunturilor dreapta-stânga intrapulmonare, rezultate în urma dilatării vaselor intrapulmonare şi care pot fi evidenţiate prin ecocardiografie cu substanţă de contrast.

℞ TRATAMENT

Nu este eficient nici un tratament, şunturile arterio-venoase mari putând emboliza.

BIBLIOGRAFIE

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

BASILE AS et al: Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. N Engl J Med 325:473, 1991

Fraser CL, Arieff AI: Hepatic encephalopathy. N Engl J Med 313:865, 1985

Jalan R et al: Review article: Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 10:681, 1996

Jones EA et al: The neurobiology of hepatic encephalopathy. Hepatology 4:1235, 1984

Morgan MY, Hawley KE: Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: A double-blind randomized study. Hepatology 7:1278, 1987

Skolnick P: The γ-aminobutyric acid A ($GABA_A$)-benzodiazepine receptor complex, pp 534-536, in, Jones EA, moderator: The γ-aminobutyric A ($GABA_A$) receptor complex and hepatic encephalopathy: Some recent advances. Ann Intern Med 110:532, 1989

HEMORAGIA VARICEALĂ

Laine L et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123:280, 1995

Laine L et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. Ann Intern Med 119:1, 1993

Lo G-H et al: A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. Hepatology 22:466, 1995

Pagliaro L et al: Prevention of first bleeding in cirrhosis: A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. Ann Intern Med 117:59, 1992

Planas R et al: A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. Hepatology 20:370, 1994

Stiegmann GV et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 326:1527, 1992

Sung JJY et al: Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. Lancet 342:637, 1993

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI ASCITA

D'Amico G et al: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. Hepatology 22:332, 1995

Floras JS et al: Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites: Direct evidence from intraneural recordings. Ann Intern Med 114:373, 1991

Gines P et al: Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: Results of a randomized study. Gastroenterology 93:234, 1987

Gines P et al: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. N Engl J Med 325:829, 1991

Gines P et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 105:229, 1993

Jaffe D et al: Management of portal hypertension and its complications. Med Clin North Am 80:1021, 1996

Oches A et al: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 332:1192, 1995

Pinto PC et al: Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 8:207, 1988

Pynard T et al: Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. N Engl J Med 324:1532, 1991

Ring EJ et al: Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. Ann Intern Med 116:304, 1992

Stanley AJ et al: Long-term follow of transjugular mitrahepatic portosystemic stent shunt (TIPPS) for the treatment of portal hypertension: Results in 130 patients. Gut 39:479, 1996

Stiegmann GV et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 326:1527, 1992

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

Navasa M et al: Randomized, comparitive study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial periotinitis. Gastroenterology 111:1011, 1996

Rolachon A et al: Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: Results of a prospective controlled trial. Hepatology 22:1171, 1995

Runyon BA et al: Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology 100:1737, 1991

300

Kurt J. Isselbacher, Daniel K. Podolsky

BOLI INFILTRATIVE ȘI METABOLICE CU AFECTARE HEPATICĂ

Multe boli diseminate, sistemice sau metabolice, afectează ficatul în mod difuz, prin infiltrarea cu celule anormale sau prin acumularea de substanțe chimice sau de metaboliți. Acumulările chimice pot fi extracelulare sau intracelulare și pot implica hepatocitele, celulele Kupffer sau alte elemente ale sistemului reticuloendotelial. Deși bolile infiltrative pot varia larg din punctul de vedere al cauzei și manifestărilor extrahepatice, constatările de la nivelul ficatului pot fi destul de similare. Hipertrofia generalizată și fermitatea ficatului, deteriorarea treptată și nespecifică a funcțiilor hepatice și, mai puțin frecvent, semnele de hipertensiune portală sau ascita, sunt caracteristici tipice ale acestui grup de boli. Diagnosticul diferențial prin metode clinice poate fi dificil uneori, dar la pacienții la care constatări clinice auxiliare nu stabilesc diagnosticul, ficatul difuz infiltrat oferă o sursă excelentă de țesut pentru scopuri diagnostice.

STEATOZA HEPATICĂ (FICATUL GRAS) și HEPATITA STEATOZICĂ (Vezi și capitolul 293)

Mărirea în volum ușoară până la moderată a ficatului, datorită unei acumulări difuze de grăsimi neutre (trigliceride) în hepatocite, reprezintă o importantă constatare clinică și patologică. Procedurile imagistice de diagnostic, cum ar fi tomografia computerizată (TC), ecografia și rezonanța magnetică nucleară (RMN) pot, fiecare în parte, să constate modificări sugerând creșterea cantității de grăsime în ficat. După cum s-a discutat în capitolul 293, diverse mecanisme pot contribui la acumularea de lipide în ficat. Ficatul gras poate fi separat în două categorii, bazate pe aspectul picăturilor lipidice din hepatocite, macroveziculare sau microveziculare (tabelul 300-1). În plus, infiltrarea grasă poate fi însoțită de activitate necrozantă și inflamatorie, condiție ce desemnează *hepatita steatozică*.

FICATUL GRAS MACROVEZICULAR Reprezintă cel mai frecvent tip de ficat gras și se observă cel mai frecvent în alcoolism sau afecțiuni hepatice alcoolice, diabet zaharat, obezitate și alimentație parenterală prelungită. Secțiunile hepatice colorate cu hematoxilin-eozină arată hepatocite cu vacuole mari, goale, cu nucleul „împins“ către periferia celulei. În general, lipidele din ficat nu produc leziuni per se, iar lipidele vor dispărea în cazul ameliorărilor sau eliminării circumstanței predispozante.

Etiologie Majoritatea cauzelor de ficat gras cu grăsimi macroveziculare sunt în relație cu vârsta, localizarea geografică și starea metabolic-nutrițională a pacienților. *Alcoolismul cronic* este cauza cea mai frecventă de ficat gras în Statele Unite și în alte țări cu un consum de alcool în cantități importante. Severitatea afectării este, în mare, proporțională cu durata și gradul excesului de alcool. *Malnutriția proteică*, în special în perioada de sugar și la începutul copilăriei, explică majoritatea cazurilor severe de ficat gras din zonele tropicale ale Africii, Americii de Sud și Asiei. Modificările hepatice pot fi asociate cu alte caracteristici clinice și patologice de kwashiorkor. Pacienții cu *diabet zaharat* instalat la vârsta adultă, în special cei supraponderali și cu un control slab al diabetului, prezintă adesea ficat gras. *Obezitatea* se asociază frecvent cu infiltrarea grasă a ficatului; aceasta se remite pe măsura scăderii în greutate. *Bypass-ul jejunoileal* pentru tratamentul chirurgical al obezității morbide se asociază uneori cu cazuri severe de ficat gras și

Tabelul 300-1

Cauze ale steatozei hepatice
MACROVEZICULARE (PICĂTURI MARI DE LIPIDE ÎN HEPATOCITE)
Alcool, afecțiuni hepatice alcoolice*
Diabet zaharat*
Obezitate*
Malnutriție protein-calorică
Alimentație complet parenterală, by-pass jejunoileal
Medicamente*, de exemplu metotrexat, aspirina, vitamina A, glucocorticoizi, amiodaronă și estrogeni sintetici
MICROVEZICULARE (PICĂTURI MICI DE LIPIDE ÎN HEPATOCITE)
Sindrom Reye
Ficat gras acut de sarcină
Boală jamaicană cu vărsături
Medicamente, de exemplu acid valproic, tetraciclină

* Se pot asocia cu activitate necrozantă și inflamatorie

insuficiență hepatică, afecțiuni care pot fi fatale. La pacienții cu sindrom Cushing și la cei cărora li se administrează glucocorticoizi în doze mari, poate apărea infiltrarea grasă a ficatului. În multe *boli cronice*, în special în cele complicate de o nutriție deficitară sau de malabsorbție, în celulele hepatice se pot găsi lipide în cantități mari. Spre exemplu, pacienții cu colită ulcerativă severă, pancreatită cronică sau insuficiență cardiacă cronică prezintă frecvent steatoză hepatică moderată în momentul decesului. Pacienții menținuți cu *nutriție parenterală totală* prelungită dezvoltă de asemenea ficat gras. În unele cazuri, infiltrarea grasă și hepatita steatozică pot apare în absența unei cauze identificabile.

Ficatul gras acut este produs de un număr de hepatotoxine și este frecvent însoțit de semne și simptome de insuficiență hepatică. Intoxicația cu tetraclorură de carbon, otrăvirea cu DDT și ingestia de substanțe conținând fosfor galben, produc steatoză hepatică severă. Ingestia acută de alcool și cea prelungită pot fi de asemenea considerate ca aparținând acestei categorii și se pot asocia cu un ficat cu creștere rapidă în volum și încărcat cu lipide.

Caracteristici clinice Semnele și simptomele ficatului gras sunt în relație cu gradul de infiltrare cu lipide, durata acestei acumulări, precum și cu cauza acesteia. Pacienții obezi sau diabetici cu ficat gras cronic sunt de obicei asimptomatici și prezintă doar o sensibilitate ușoară la nivelul ficatului hipertrofiat în volum. Testele funcționale hepatice sunt normale sau demonstrează creșteri ușoare ale fosfatazei alcaline sau aminotransferazelor. În contrast, rapida acumulare de lipide observată în condițiile hiperalimentației poate conduce la o sensibilitate marcată, rezultând probabil din întinderea capsulei Glisson. În mod similar, pacienții alcoolici cu ficat gras acut ca urmare a unei ingestii alcoolice acute foarte importante pot prezenta dureri și sensibilitate în hipocondrul drept, adesea împreună cu dovezi de colestază la testele de laborator. Tabloul clinic al ficatului gras produs de hepatotoxine este similar cu cel din insuficiența hepatică fulminantă determinată de orice cauză, cu evidențierea encefalopatiei hepatice, creșteri marcate ale timpului de protrombină și transaminazelor, și grade variabile de icter. Deși hepatita steatozică are în general evoluție benignă, cu ameliorare prin îndepărtarea factorilor precipitanți asociați, în unele cazuri poate duce la fibroză semnificativă și chiar ciroză.

Diagnostic Constatarea existenței unei ficat de consistență fermă, insensibil și în general cu dimensiuni crescute, minime disfuncții hepatice, la un pacient cu alcoolism cronic, malnutriție, diabet zaharat slab controlat sau obezitate, ar trebui să sugereze steatoză hepatică. Aceasta poate fi de obicei detectată prin TC, RMN sau ecografie. Creșteri moderate ale transaminazelor apar adesea în asociere cu hepatita steatozică. O creștere disproporționată, mai mare a AST, cu un raport AST/ALT>2, se asociază în general cu hepatita alcoolică. Raportul subunitar este găsit în general în hepatita steatozică nonalcoolică. Când nu există siguranța diagnosticului, biopsia hepatică cu ac va demonstra conținutul crescut de lipide și, posibil, afecțiunea primară preexistentă.

Rx TRATAMENT

Aportul nutrițional adecvat, oprirea ingestiei de alcool sau a toxinelor, precum și corecția oricăror afecțiuni metabolice asociate, conduc de obicei la însănătoșire. Nu există nici o rațiune clinică pentru folosirea de agenți lipotropi, cum ar fi colina. Atunci când este indicat, atenția ar trebui îndreptată către obținerea abstinenței la alcool, controlul atent al diabetului, scăderea ponderală sau corectarea defectelor de absorbție intestinală. În cazul ficatului gras alcoolic se observă o dispariție treptată a grăsimilor din ficat după 4-8 săptămâni de dietă adecvată și abstinență de la alcool. În mod similar, infiltrarea grasă se remite de obicei în două săptămâni după oprirea hiperalimentației parenterale.

FICATUL GRAS MICROVEZICULAR Aceasta este forma mai puțin frecventă de ficat gras. La examinarea microscopică, grăsimea este prezentă în multe vacuole mici. Deși picăturile constau din trigliceride, atât sub formă macroveziculară cât și microveziculară, motivul acestei deosebiri de aspect morfologic nu este clar.

Ficatul gras acut de sarcină este un sindrom care apare tardiv în cursul sarcinii și adesea se asociază cu icter și insuficiență hepatică. În jumătate din cazuri se asociază cu preeclampsie. Dacă este diagnosticată la timp, afecțiunea se remite de obicei odată cu terminarea sarcinii.

Acumularea de grăsimi microveziculare se poate întâlni și ca o reacție toxică la *acidul valproic* și la doze excesive de tetraciclină. Este o constatare tipică în *boala jamaicană cu vărsături*, care este cauzată de hipoglicina A prezentă în fructul necopt de ackee.

SINDROMUL REYE (FICAT GRAS CU ENCEFALOPATIE) Această boală acută se întâlnește exclusiv la copiii sub 15 ani. Se caracterizează clinic prin vărsături și semne de lezare progresivă a sistemului nervos central, semne de lezare hepatică și hipoglicemie. Morfologic, există vacuolizări grase extinse ale ficatului și tubilor renali. Există disfuncții mitocondriale, cu scăderea activității enzimelor mitocondriale hepatice. Cauza nu este cunoscută, deși au fost luați în considerare agenți virali și medicamente, în special salicilații. Creșterea utilizării aspirinei și niveluri mult mai mari ale salicilaților serici la copiii cu această boală, în raport cu populația generală, au fost descrise în timpul creșterii numărului de cazuri de sindrom Reye. Identificarea acestei legături și reducerea utilizării aspirinei în aceste situații pot determina scăderea incidenței sindromului Reye. Totuși, această afecțiune poate apărea și în absența expunerii la salicilați. În cazurile fatale, ficatul este mărit de volum și galben, cu importante microvacuolizări grase difuze ale celulelor. În unele cazuri s-au observat și necroze zonale periferice hepatice. Modificările grase de la nivelul celulelor tubilor renali, edemul cerebral și degenerarea neuronală a creierului sunt modificările extrahepatice majore. Studiile de microscopie electronică evidențiază alterări structurale ale mitocondriilor din ficat, creier și mușchi.

Debutul bolii urmează de obicei după o infecție a tractului repirator superior, în special gripă sau varicelă. În 1-3 zile apar vărsături persistente, precum și stupor, care de obicei progresează rapid către convulsii generalizate și comă. Ficatul este mărit de volum, dar *icterul este în mod caracteristic minim sau absent*. Constatările de laborator majore sunt creșterile

aminotransferazelor serice și ale timpului de protrombină, hipoglicemia, acidoza metabolică și nivelurile crescute ale amoniacului seric. Rata mortalității în sindromul Reye este de aproximativ 50%. Tratamentul constă din perfuzii cu glucoză și plasmă proaspătă refrigerată, precum și cu manitol intravenos pentru a reduce edemul cerebral. Nu s-au descris afecțiuni hepatice cronice în cazul supraviețuitorilor.

BOLI DE STOCARE

Bolile de stocare a lipidelor includ tulburările ereditare din bolile Gaucher și Niemann-Pick. Alte afecțiuni rare, asociate cu creșterea cantității de lipide din ficat includ abetalipoproteinemia, boala Tangier, boala Fabry și tipurile I și V de hiperlipoproteinemie (vezi capitolul 341 pentru detalii). Mărirea în dimensiuni a ficatului, cauzată de distensia celulelor hepatice cu glicogen, se întâlnește la unii diabetici slab controlați și frecvent în diabetul juvenil. Mai des totuși, hepatomegalia se datorează infiltrării grase (vezi mai sus). Cetoacidoza și terapia agresivă cu insulină pot crește și mai mult volumul hepatic.

ACUMULAREA HEPATICĂ DE MINERALE

BOALA WILSON Este o afecțiune rară, care predomină la tineri, în care cuprul în exces se acumulează în ficat și în alte țesuturi. Trăsătura caracteristică este deficitul proteinei ce transportă cuprul în plasmă, ceruloplasmina. Acumularea apare ca rezultat a diminuării excreției cuprului datorită mutației dintr-o genă care codifică ATP-aza transportatoare de cupru, tipul P. Clinic, pacienții se pot prezenta în adolescență sau devreme în perioada de adult, cu hepatită cronică, ciroză sau complicațiile lor. Un număr mic de pacienți se pot prezenta cu hepatită fulminantă. Boala hepatică se asociază frecvent cu atrofia și degenerarea ganglionilor bazali (degenerescența hepatolenticulară) datorită depozitelor de cupru, având ca rezultat simptome neurologice extrapiramidale și simptome psihiatrice. Pigmentarea corneei (inelul Kayser-Fleischer) este prezentă frecvent. Obișnuită este și anemia hemolitică, în special în bolile fulminante. Pe lângă nivelul cuprului în exces, biopsia hepatică dezvăluie aspecte variate de la hepatita fulminantă la ciroza macronodulară. Tipic, celulele hepatice sunt balonizate și prezintă glicogen crescut cu vacuolizări cu glicogen în nuclei. Toți pacienții sub 40 ani cu hepatită cronică sau ciroză neexplicabilă ar trebui evaluați pentru o posibilă boală Wilson. Diagnosticul prompt este important; tratamentul, ce trebuie continuat pe tot parcursul vieții, poate preveni evoluția spre lezarea definitivă a organului. **→ *Pentru alte informații, vezi capitolul 345.***

HEMOCROMATOZA Hemocromatoza poate fi cea mai răspândită tulburare genetică umană; implică acumularea de cantități anormale de fier datorită absorbției inadecvate din intestin. Ficatul, ca sediu primar al stocării fierului, este afectat în modul cel mai direct. Există depuneri difuze de fier, în exces, în hepatocite, în contrast cu acumularea caracteristică de fier din compartimentul reticuloendotelial, tipică pentru supraîncărcarea secundară cu fier și hemosideroză. Supraîncărcarea hepatică cu fier conduce frecvent la hepatomegalie. Deși funcțiile hepatice sunt inițial bine păstrate, dacă boala nu este tratată, alterările progresive sunt urmate de dezvoltarea cirozei. Diagnosticul prompt poate permite stabilirea unui tratament eficient, pentru toată viața, cu reducerea încărcării cu fier și oprirea evoluției bolii. **→ *Pentru alte informații, vezi capitolul 342.***

ALTE AFECȚIUNI INFILTRATIVE

SINDROMUL HURLER Acesta reprezintă o boală ereditară puțin frecventă, care se caracterizează prin depunerea tisulară de mucopolizaharide (condroitin sulfat B și heparan sulfat) la nivelul multor țesuturi. Ficatul este frecvent mărit de volum și ferm. Microscopic, celulele Kupffer și alte macrofage sunt mărite și pline cu un material granular metacromatic. Ciroza poate fi o complicație tardivă. **→ *Pentru alte informații, vezi capitolul 346.***

DEFICIENȚA DE α_1-ANTITRIPSINĂ Pacienții cu o deficiență de tip homozigot a α_1-antitripsinei serice (α_1AT) sunt predispuși să dezvolte emfizem în timpul vieții adulte. Boala este sugerată de absența alfa$_1$ globulinei pe electroforeza serică (α_1AT reprezintă în mod normal 90% din acestă fracțiune) și confirmată prin măsurarea directă a α_1AT. Fenotipul exact poate fi apoi determinat prin electroforeza pe amidon. Deși există 75 alele recunoscute, doar PiZ și PiS se asociază cu afectare clinică. Bazele moleculare ale acestor produse alterate sunt legate de substituirea unui singur acid nucleic; de exemplu PiZ este produsă de o transpoziție a G (guanină) către A (adenină), care determină substituirea unui acid glutamic cu lizină la reziduul 292 din proteina α_1AT. Hepatocitele unor pacienți cu această deficiență conțin globule pozitive la reacția cu acid periodic Schiff. Aproximativ 10% dintre copiii cu deficiență a α_1AT de tip homozigot (fenotip PiZZ) vor dezvolta afectare hepatică semnificativă, incluzând hepatită neonatală și ciroză progresivă. S-a sugerat că 15-20% dintre toate afecțiunile hepatice cronice ale copilăriei pot fi atribuite deficienței de α_1AT. La adulți, cea mai frecventă manifestare a deficienței de α_1AT este ciroza asimptomatică, care poate progresa de la un aspect micronodular la unul macronodular și se poate complica cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Apariția afecțiunilor hepatice la acești pacienți nu este dependentă de dezvoltarea bolii pulmonare. **→ *Pentru alte informații, vezi capitolul 258.***

AFECȚIUNI RETICULOENDOTELIALE

(Vezi și capitolul 61 și 113)

Hepatomegalii și splenomegalii moderate până la masive apar frecvent în variatele tipuri ale *leucemiilor* și *limfoamelor*. Icterul, atunci când este prezent, este de obicei discret și rezultă din hemoliză, deși colestaza se poate asocia ocazional cu limfoamele, ca sindrom paraneoplazic. Icterul important și prelungit este deosebit de rar și este produs prin obstruarea de către tumori a ductelor biliare intrahepatice sau extrahepatice. Mostrele de țesut prelevate prin biopsie hepatică relevă infiltrate portale și sinusoidale în majoritatea cazurilor de leucemie, dar aspectul celular poate fi mixt și nespecific. Biopsia hepatică este diagnostică doar la 5% dintre pacienții cu *boală Hodgkin*. Acest procent este crescut la cei cu boală avansată sau splenomegalie. Biopsiile conduse laparoscopic sau în timpul laparotomiei sunt mai probabil pozitive decât biopsia „oarbă“ cu ac. Modificări histologice nespecifice au fost descrise în ficatul pacienților cu limfom și pot contribui la existența unor teste funcționale hepatice anormale.

Metaplazia mieloidă și alte afecțiuni mieloproliferative asociate cu hematopoieza extramedulară produce hepatomegalii care pot atinge proporții uriașe, în special după splenectomie. Se constată frecvent creșteri ale fosfatazei alcaline serice. Ascita și hipertensiunea portală, rezultând din implicarea difuză a venulelor portale și limfaticelor, sunt complicații rare.

INFILTRATELE GRANULOMATOASE

Probabil ca rezultat al populației mari de fagocite mononucleare, un număr de boli sistemice granulomatoase afectează și ficatul, incluzând sarcoidoza, tuberculoza miliară, histoplasmoza, bruceloza, schistosomiaza, berilioza și reacțiile la medicamente (tabelul 300-2). În plus, la pacienții cu diferite forme de ciroză

și hepatită se pot descoperi ocazional granuloame izolate fără importanță diagnostică. Ficatul infiltrat cu granuloame poate fi ușor mărit de volum și de consistență fermă, dar disfuncțiile hepatice sunt de obicei limitate. Creșteri ale fosfatazei alcaline serice sunt frecvente și pot fi puțin importante sau însemnate. Ocazional, sunt prezente și creșteri ușoare ale aminotransferazelor serice. La unii pacienți cu sarcoidoză sau bruceloză se poate dezvolta hipertensiunea portală și, după vindecarea leziunilor granulomatoase, pot urma cicatrizări postnecrotice extensive, sau ciroza postnecrotică, precum în schistosomiază.

În SIDA, dovezile de afectare hepatică sunt destul de frecvente, dar de obicei sunt ușoare, cu morbiditate minimă. La acești pacienți, boala granulomatoasă hepatică este adesea prezentă și poate fi generată de infecții cu germeni oportuniști, *Mycobacterium avium-intracellulare* fiind cel mai frecvent patogen. Hepatita cu citomegalovirus și micozele hepatice sunt mai puțin frecvente. Acești pacienți sunt frecvent tratați pentru infecții cu *Pneumocystis carinii* cu sulfonamide, care pot produce de asemenea afectări granulomatoase hepatice. Colangiopatia din SIDA a devenit o entitate bine cunoscută. Prezintă caracteristici similare cu cele găsite în colangita sclerozantă primitivă și tipic se asociază cu infecții ale tractului biliar cu criptosporidii, microsporidii și/sau citomegalovirus. Stenoza papilară este prezentă frecvent.

Biopsia hepatică cu ac oferă adesea prima dovadă clară de boală granulomatoasă sistemică sau diseminată. La pacienții cu sarcoidoză care nu au nici dovezi clinice, nici de laborator în privința implicări hepatice, biopsia este pozitivă în aproximativ 80% din cazuri. În cazul suspicionării unei tuberculoze miliare, o porțiune a țesutului obținut prin biopsie ar trebui cultivată și colorată pentru micobacterii. Organismul poate fi detectat în majoritatea cazurilor, în special atunci când sunt prezente granuloame cazeoase. Ar trebui examinate secțiuni seriate ale țesutului biopsic în cazul în care granuloamele nu sunt evidente. Granuloamele individuale sunt arareori specifice ca aspect microscopic, iar diagnosticul final necesită de obicei și alte date clinice, de laborator sau histologice.

La aproximativ 20% dintre pacienți, nu este posibilă identificarea unei cauze pentru infiltrarea granulomatoasă. Când aceste infiltrate sunt însoțite de febră de origine necunoscută, ar trebui luat în considerare diagnosticul de hepatită granulomatoasă. Aceasta este o afecțiune puțin frecventă, de cauză necunoscută, care se diagnostichează prin excludere. Deși hepatita granulomatoasă răspunde în mod invariabil la doze moderate de corticosteroizi, recăderile sunt frecvente și o astfel de terapie nu ar trebui niciodată inițiată dacă nu au fost excluse tuberculoza sau alte cauze de infiltrare granulomatoasă. Aceasta poate include o încercare inițială empirică de terapie antituberculoasă.

AMILOIDOZA (Vezi și capitolul 309)

Amiloidoza sistemică, primitivă sau idiopatică, familială, sau secundară unor afecțiuni inflamatorii cronice sau neoplazice, afectează în mod frecvent ficatul. Macroscopic, ficatul infiltrat cu amiloid este mărit de volum, palid, și are o consistență asemănătoare cauciucului. Microscopic, depozitele de amiloid birefringent apar ca un material omogen, ceros, în interiorul spațiului Disse, fiind adesea concentrat în spațiile periportale și asociat cu atrofia ariilor celulare adiacente. Afectarea selectivă a pereților vaselor sanguine, în special a arteriolelor hepatice, poate reprezenta un caracter specific al amiloidozei primitive. Cu această posibilă excepție, leziunile hepatice sunt totuși la fel în toate formele de amiloidoză și sunt prezente în 60-90% din cazuri.

Aproximativ 60% dintre pacienți prezintă un ficat mărit de volum, de consistență fermă, iar ascita apare în stadiile avansate ale bolii, la aproximativ 20%. Icterul, hipertensiunea portală și alte semne de afectare hepatică cronică sunt de obicei absente. Modificările de funcție hepatică, deși frecvente, sunt slab corelate cu extinderea infiltratului hepatic. Hipoalbuminemia și creșterea fosfatazei alcaline serice sunt frecvente. Totuși, hipoalbuminemia poate fi în raport cu prezența nefrozei; timpul de protrombină este de obicei normal. Diagnosticul se stabilește prin biopsia rectului, pielii, ficatului sau a altor organe implicate și prin evidențierea la microscopia cu lumină polarizată a depozitelor caracteristice, care se colorează cu roșu de Congo.

Tabelul 300-2

Câteva cauze ale granuloamelor hepatice

BOLI SISTEMICE	
Sarcoidoză	Boala Crohn
Limfoame hodgkiniene și non-hodgkiniene	Granulomatoză Wegener
Ciroză biliară primitivă	Hepatită granulomatoasă idiopatică
Berilioză	
INFECȚII	
Bacteriene	Parazitare
Tuberculoză	Schistosomiază
Mycobacterium avium-intracellulare	Rickettsioze
Bruceloză	Febră Q
Lepră	Spirochetoze
Virale	Sifilis
Virus Epstein-Barr	Medicamente
Citomegalovirus	Sulfonamide
Varicelă	Izoniazidă
	Allopurinol

BIBLIOGRAFIE

ARIAS IM et al: *The Liver: Biology and Pathobiology*, 3d ed. New York, Raven Press, 1994

CRYSTAL RG: Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: Genetic basis and strategy for therapy. J Clin Invest 85:1343, 1990

HURWITZ ES et al: Public Health Service Study on Reye's syndrome and medications. N Engl J Med 313:842, 1985

HUTCHISON DC: Natural history of alpha 1-protease inhibitor deficiency. Am J Med 84:3, 1988

LEE WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 333:1118, 1995

MINAKAMI H et al: Pre-eclampsia: A microvesicular fat disease of the liver. Am J Obstet Gynecol 159:1043, 1988

PERLMUTTER DH: The cellular basis for liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 13:172, 1991

RILEY C et al: Acute fatty liver of pregnancy: A reassessment based on observations in nine patients. Ann Intern Med 106:703, 1987

RUSTGI VK: Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 73:1041, 1989

SCHIFF L, SCHIFF ER: *Diseases of the Liver*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993

SCRIVER CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995

SHERLOCK S, DOOLEY J: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9th ed. Oxford, Blackwell, 1993

STERNLIEB I: Perspectives on Wilson's disease. Hepatology 12:1234, 1990

VAN COSTA RN et al: Adult Reye's syndrome: A review with new evidence for a generalized defect in intramitochondrial enzyme processing. Neurology 41:1815, 1991

ZAKIM D, BOYER TD: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1996

301 Jules Dienstag

TRANSPLANTUL HEPATIC

Transplantul hepatic, înlocuirea ficatului bolnav nativ cu un organ normal (allogrefă) obținut de la un donator ale cărui funcții cerebrale au încetat, a evoluat de la o procedură experimentală rezervată pentru pacienții foarte grav bolnavi, ajungându-se la o operație acceptată, care salvează vieți, aplicată mult mai devreme în istoria naturală a afecțiunilor hepatice terminale. Abordarea preferată și cea mai avansată din punct de vedere tehnic este *transplantul ortotopic*, în care organul nativ este îndepărtat, iar organul donatorului este introdus în aceeași localizare anatomică. Pionierii acestei operații au fost, în anii '60, Starzl de la Universitatea din Colorado și, mai târziu, de la Universitatea din Pittsburgh, și Calne din Cambridge, Anglia. Transplantul hepatic se efectuează actualmente de rutină, în zeci de centre de pe tot cuprinsul Americii de Nord și Europei de Vest. Ratele de succes și de supraviețuire s-au îmbunătățit de la aproximativ 30% în anii '70, până la >80% astăzi. Aceste șanse crescute de supraviețuire prelungită, datând de la începutul anilor '80, au rezultat din ameliorarea tehnicii operatorii (incluzând introducerea bypass-ului venovenos, pentru a permite întoarcerea venoasă de la nivelul extremităților, precum și circulația viscerală în timpul pensării venei cave inferioare), din îmbunătățirea sistemului și tehnicilor de obținere și conservare a organelor, din progresele terapiei imunosupresoare și, având probabil o influență majoră, dintr-o mult mai judicioasă selecție a pacienților și programare a intervențiilor. În ciuda mortalității și morbidității perioperatorii, a problemelor tehnice și de control ale procedeului, precum și a costului său, transplantul hepatic a devenit abordarea preferată în cazul unor pacienți selecționați, a căror afecțiune hepatică, acută sau cronică, este evolutivă, amenință viața sau nu răspunde la terapia medicală. Bazându-se pe nivelurile actuale ale ratei succesului, numărul de transplante hepatice a continuat să crească în fiecare an; în 1995, peste 3700 de pacienți de pe teritoriul Statelor Unite au primit allogrefe hepatice. Totuși, cererea de ficat nou continuă să depășească disponibilitățile; în 1995 nu mai puțin de 6000 de pacienți din Statele Unite se găseau pe listele de așteptare pentru donări hepatice.

INDICAȚII Candidații potențiali pentru transplantarea hepatică sunt copiii și adulții care, în absența contraindicațiilor (vezi mai jos), suferă de afecțiuni hepatice severe ireversibile, pentru care au fost epuizate sau nu sunt disponibile tratamentele alternative medicale sau chirurgicale. *Programarea operației are o importanță critică*. Într-adevăr, îmbunătățirea programării și a selecției pacienților par să fi contribuit la creșterea succesului transplantului hepatic în anii '80, dincolo de toate progresele impresionante ale metodelor tehnice și imunologice combinate. Deși boala hepatică trebuie să fie avansată și chiar dacă sunt avute în vedere posibilitățile unor stabilizări sau însănătoșiri spontane sau obținute în urma tratamentului medical, operația trebuie efectuată suficient de precoce pentru a avea șanse rezonabile de succes. În mod ideal, transplantul ar trebui luat în considerare în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice terminale, la care este sau a fost prezentă o complicație a decompensării hepatice cu risc letal, a căror calitate a vieții s-a deteriorat până la niveluri inacceptabile sau a căror boală de ficat va determina în mod previzibil leziuni ireversibile la nivelul sistemului nervos central (SNC). Dacă se efectuează suficient de devreme, este posibil ca pacientul să nu fi dezvoltat încă nici o contraindicație sau lezare sistemică extrahepatică. Deși pacienții cu ciroză bine compensată pot supraviețui mulți ani, mulți pacienți cu afectare cronică hepatică cvasistabilă pot avea leziuni mult mai avansate decât în mod aparent. După cum se va discuta mai jos, cu cât starea pacientului înainte de transplant este mai bună, cu atât va fi mai mare rata anticipată a succesului. Decizia în legătură cu *momentul* efectuării transplantului este complexă și necesită evaluarea combinată din partea unei echipe experimentate de hepatologi, chirurgi specializați în transplant, anesteziști și specialiști de terapie intensivă, pentru a nu menționa acordul în cunoștință de cauză al pacientului și al familiei acestuia.

Transplantul la copii Indicațiile transplantului la copii sunt prezentate în tabelul 301-1. Cea mai frecventă este *atrezia biliară*. Altă indicație majoră pentru transplant la copii și adolescenți o constituie *tulburările moștenite sau genetice ale metabolismului*, asociate cu insuficiența hepatică. În boala Crigler-Najjar tip I și în anumite tulburări ereditare ale ciclului ureei și ale metabolismului aminoacizilor sau lactat-piruvatului, transplantul poate fi singura cale de a împiedica deteriorarea funcțiilor SNC, în ciuda faptului că ficatul nativ este normal din punct de vedere structural. Transplantul combinat de inimă și ficat a produs îmbunătățiri remarcabile ale funcției cardiace și ale nivelurilor colesterolului la copiii cu hipercolesterolemie familială homozigotă; transplantul combinat de ficat și rinichi a avut succes la pacienții cu oxaloză ereditară. La hemofilicii prezentând hepatită posttransfuzională și insuficiență hepatică, transplantul hepatic s-a asociat cu redobândirea sintezei de factor VIII normal.

Transplantul la adulți Transplantul hepatic este indicat pentru *cirozele* terminale de orice cauză (vezi tabelul 301-1). În colangita sclerozantă și *boala Caroli* (multiple dilatații chistice ale arborelui biliar intrahepatic), infecțiile recurente și sepsisul asociate cu obstrucția inflamatorie și fibroasă a arborelui biliar, pot reprezenta indicații pentru transplant. Deoarece chirurgia biliară din antecedente complică și constituie o contraindicație relativă pentru transplantul hepatic, devierea chirurgicală a arborelui biliar a fost aproape abandonată pentru pacienții cu colangită sclerozantă. La pacienții cărora li se efectuează transplantul hepatic pentru *tromboza venei hepatice (sindrom Budd-Chiari)*, este esențială terapia anticoagulantă postoperatorie; afecțiunile mieloproliferative preexistente pot necesita tratament, dar nu constituie o contraindicație a transplantului hepatic. Dacă un organ donor poate fi obținut repede, înaintea apariției unor complicații cu risc letal – inclusiv edemul cerebral – pacienții cu *hepatită fulminantă* sunt candidați pentru transplant. Candidați mai controversați pentru transplantul hepatic sunt pacienții cu *ciroză alcoolică*, *hepatită cronică virală* și *afecțiuni maligne hepatocelulare primitive*. Deși

Tabelul 301-1

Indicații ale transplantului hepatic

Copii	Adulți
Atrezie biliară	Ciroză biliară primitivă
Hepatită neonatală	Ciroză biliară secundară
Fibroză hepatică congenitală	Colangită sclerozantă primitivă
Boala Alagille*	Boala Caroli‡
Boala Byler†	Ciroză criptogenică
Deficiență de α_1-antitripsină	Hepatită cronică cu ciroză
Tulburări de metabolism moștenite	Tromboză de venă hepatică
Boala Wilson	Hepatită fulminantă
Tirozinemie	Ciroză alcoolică
Afecțiuni de stocare a glicogenului	Hepatită cronică virală
Boli de stocare lizozomală	Afecțiuni maligne hepatocelulare primitive
Protoporfirie	Adenoame hepatice
Boala Crigler-Najjar tip I	
Hipercolesterolemie familială	
Oxaloză ereditară	
Hemofilie	

* Displazie arteriohepatică, prezentând un număr mic de ducte biliare și malformații congenitale, inclusiv stenoză pulmonară
† Colestază intrahepatică, insuficiență hepatică progresivă, întârzierea creșterii și retardare mintală
‡ Dilatări chistice multiple ale arborelui biliar intrahepatic

toate aceste trei categorii sunt considerate cu risc crescut, transplantul hepatic poate fi oferit unor pacienţi selecţionaţi cu grijă. Pacienţii cu ciroză alcoolică pot fi consideraţi candidaţi pentru transplant dacă îndeplinesc criteriile pentru abstinenţă şi se corijează. După transplant, pacienţii cu hepatită cronică C au avut o evoluţie la fel de bună ca şi cea a altor categorii de pacienţi, în ciuda faptului că infecţia recurentă a organului donat este o regulă. La pacienţii cu hepatită cronică B, în absenţa măsurilor de prevenire a recurenţei hepatitei B, succesul transplantului este redus cu aproximativ 10-20%; totuşi, utilizarea profilactică a imunoglobulinei anti-hepatită B (HBIG) în timpul şi după transplant, creşte succesul transplantului comparativ cu cel obţinut la pacienţii cu decompensarea hepatică, fără cauză virală. Consecinţele legate de recurenţa bolii sunt discutate mai jos, în detaliu. Pacienţilor cu tumori primitive hepatobiliare fără metastaze – carcinom hepatocelular primitiv, colangiocarcinom, hepatoblastom, angiosarcom, hemangioendoteliom epitelioid, precum şi adenoame hepatice multiple sau masive – li s-au efectuat transplante hepatice; totuşi, pentru afecţiunile maligne hepatobiliare, supravieţuirea globală este semnificativ mai redusă decât pentru alte categorii de afecţiuni hepatice. Pentru a micşora probabilitatea foarte crescută de recurenţă a tumorii după transplant, unele centre evaluează în mod experimental protocoale de chimioterapie adjuvantă. Câteva centre de transplant au raportat o lungă perioadă de supravieţuire excelentă, fără recurenţe, la pacienţii cu carcinom hepatocelular nerezecabil pentru tumoră unică <5 cm în diametru sau pentru trei sau câteva leziuni, toate < 3cm. Deoarece probabilitatea recurenţei colangiocarcinomului este aproape universală, această tumoră nu mai este considerată o indicaţie a transplantului.

CONTRAINDICAŢII *Contraindicaţiile absolute* ale transplantului includ bolile sistemice care pun viaţa în pericol, infecţiile extrahepatice bacteriene şi fungice necontrolate, afecţiunile preexistente avansate cardiovasculare sau pulmonare, anomaliile congenitale multiple cu risc letal, care nu pot fi corectate; afecţiunile maligne metastazate, abuzul activ de alcool sau droguri, precum şi infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Deoarece şi pacienţii selecţionaţi cu atenţie, aflaţi în decada a şasea sau chiar a şaptea de viaţă, au fost subiecţii unor transplanturi hepatice reuşite, vârsta înaintată nu mai este considerată o contraindicaţie absolută per se; totuşi, la astfel de pacienţi este necesară efectuarea unei evaluări preoperatorii complete, pentru a exclude boala ischemică cardiacă. Cu toate acestea, vârsta înaintată (> 60 de ani) poate fi considerată o *contraindicaţie relativă*, adică un factor demn de luat în consideraţie împreună cu celelalte contraindicaţii relative. Alte contraindicaţii relative includ hepatita B înalt replicativă, tromboza de venă portă, afecţiunile renale preexistente neasociate cu boala hepatică, sepsisul intrabiliar sau intrahepatic, hipoxemia severă, rezultat al unor şunturi intrapulmonare dreapta-stânga, intervenţii chirurgicale hepatobiliare extinse în antecedente, precum şi orice afecţiune psihiatrică serioasă care nu se află sub control. Oricare dintre aceste contraindicaţii relative este insuficientă pentru a împiedica efectuarea transplantului. Spre exemplu, problema trombozei de venă portă poate fi soluţionată prin efectuarea unei grefe de la vena portă a ficatului donor, până la vena mezenterică superioară a primitorului.

CONSIDERAŢII TEHNICE **Alegerea donatorilor** Organele donate pentru transplant sunt obţinute în special de la victime cu traumatisme cerebrale. Sunt acceptabile organele donatorilor de până la 60 de ani, la care a intervenit încetarea funcţiilor creierului, dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: stabilitate hemodinamică, oxigenare adecvată, absenţa infecţiilor bacteriene sau fungice, excluderea serologică a infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C sau HIV, absenţa traumatismelor abdominale şi absenţa disfuncţiilor hepatice. Funcţiile cardiovasculare şi respiratorii sunt menţinute artificial până poate fi recoltat ficatul. Elemente importante în ceea ce priveşte selecţia donatorilor sunt reprezentate de compatibilitatea de grup sanguin AB0 între donor şi primitor şi de mărimea organului transplantat; totuşi, se pot efectua transplantări de organe-donor cu dimensiuni reduse sau ABO-incompatibile în situaţii de urgenţă sau când sunt disponibile puţine organe pentru transplant. Nu este necesară tiparea pentru HLA corespunzător, iar existenţa de anticorpi citotoxici preformaţi anti-HLA nu împiedică efectuarea transplantului. După perfuzarea cu o soluţie rece de electroliţi, ficatul donor este recoltat şi împachetat cu gheaţă. Folosirea soluţiei Universităţii din Wisconsin (UW), bogată în lactobionat şi rafinoză, a permis extinderea timpului de ischemie la rece până la 20 ore; totuşi, 12 ore pot reprezenta o limită de timp mai mult decât rezonabilă. Tehnicile îmbunătăţite de recoltare a mai multor organe de la acelaşi donator au permis creşterea disponibilului de organe hepatice-donor, dar acesta este mult depăşit de cerere. În mod curent, în Statele Unite, toate organele hepatice-donor sunt distribuite prin intermediul unei reţele naţionale (United Network of Organ Sharing), care repartizează organele disponibile pe baza unor consideraţii regionale şi cererii. Primitorii care necesită nivelul cel mai ridicat de terapie intensivă au prioritatea cea mai înaltă.

Tehnica operatorie Îndepărtarea ficatului nativ al primitorului este dificilă din punct de vedere tehnic, în special în cazul prezenţei hipertensiunii portale, cu asocierea circulaţiei colaterale şi a varicelor esogastrice extinse şi chiar mai dificilă în prezenţa unor cicatrici datorate unor operaţii abdominale anterioare. Combinaţia dintre hipertensiune portală şi coagulopatie (creşterea timpului de protrombină şi trombocitopenie) conduce la necesităţi mari de produse de sânge. După disecţia venei porte şi disecţia infrahepatică şi suprahepatică a venei cave inferioare, se aplică un sistem de bypass venovenos acţionat de o pompă, pentru a recanaliza sângele din vena portă şi din vena cavă inferioară, prevenind congestia viscerelor. După disecţia arterei hepatice şi a ductului biliar comun, ficatul nativ este îndepărtat şi se inseră organul donor. În timpul fazei anhepatice, echipa de anestezişti trebuie să stăpânească posibila apariţie a coagulopatiilor, hipoglicemiei, hipocalcemiei şi hipotermiei. Se efectuează succesiv anastomozarea venei cave, a venei porte, a arterei hepatice şi a ductului biliar, ultima printr-o sutură termino-terminală a ductelor biliare donor şi primitor, sau prin coledocojejunostomie cu o ansă Roux în Y, dacă ductul biliar comun al primitorului nu poate fi folosit pentru reconstrucţie (de exemplu în colangita sclerozantă). O operaţie tipică de transplant durează 8 ore, variind între 6 şi 18 ore. Datorită sângerărilor excesive, în timpul intervenţiei pot fi necesare mari cantităţi de sânge, produse de sânge şi preparate pentru expandarea volumului sanguin.

EVOLUŢIE POSTOPERATORIE ŞI ABORDARE TERAPEUTICĂ **Terapia imunosupresivă** Introducerea, în 1980, a ciclosporinei ca agent imunosupresiv a contribuit în mod substanţial la creşterea supravieţuirii după transplantul hepatic. Ciclosporina inhibă activarea rapidă a celulelor T şi este specifică pentru funcţiile celulei T care rezultă din interacţiunea celulei T cu receptorul său şi împiedică propagarea semnalului calciu dependent; ca rezultat, activitatea ciclosporinei duce la inhibarea activităţii genei limfokinelor, blocând interleukinele 2, 3, şi 4, factorul α de necroză tumorală precum şi alte limfokine. Ciclosporina inhibă şi activitatea celulelor B. Acest proces are loc fără a afecta celulele cu diviziune rapidă din măduva osoasă, ceea ce poate explica frecvenţa redusă a infecţiilor sistemice posttransplant. Cea mai frecventă şi importantă reacţie adversă a terapiei cu ciclosporină este reprezentată de nefrotoxicitate. Ciclosporina produce leziuni tubulare renale dependente de doză şi în mod direct spasm al arterei renale. Terapia cu ciclosporină trebuie monitorizată prin urmărirea funcţiei renale, un indicator poate mai important decât nivelurile sanguine ale medicamentului. Nefrotoxicitatea

este reversibilă și poate fi controlată prin reducerea dozei. Alte efecte adverse ale terapiei cu ciclosporină includ hipertensiunea, hiperpotasemia, tremorul, hirsutismul, intoleranța la glucoză și hiperplazia gingivală.

Tacrolimus (numit inițial FK 506) este un medicament antibiotic din grupa macrolidelor lactone, izolat dintr-o ciupercă japoneză de sol, *Streptomyces tsukubaensis*. Are același mecanism de acțiune ca ciclosporina, dar este de 10 până la 100 ori mai potent. Inițial aplicat ca terapie „salvatoare" pentru pacienții la care apare respingerea grefei în ciuda utilizării ciclosporinei, tacrolimus apare în două trialuri largi, randomizate, multicentrice și se asociază cu reducerea frecvenței rejeturilor acute, refractare și cronice. Deși supraviețuirea pacientului și a grefei sunt la fel în cazul utilizării celor două medicamente, avantajul tacrolimus în reducerea episoadelor de respingere a grefei, reducând doza de glucocorticoid necesară adăugată și reducând probabilitatea infecțiilor bacteriene și cu virusul citomegalic, a simplificat urmărirea pacienților ce sunt supuși transplantului hepatic. În plus, absorbția orală a tacrolimus este mai predictibilă decât a ciclosporinei, în special în perioada imediat postoperatorie când drenajul pe tubul în T interferă cu circulația enterohepatică a ciclosporinei. Ca rezultat, în cele mai multe centre de transplant, tacrolimus a înlocuit ciclosporina în imunosupresia primară și multe centre se bizuie pe administrarea orală de la început, mai curând decât pe administrarea intravenoasă. Pentru centrele de transplant care preferă ciclosporina, un preparat microemulsionat nou, mai bine absorbit, este acum disponibil.

Deși tacrolimus este mai eficace decât ciclosporina, este mai toxic și cu probabilitate mai mare să fie întrerupt pentru efectele adverse. Toxicitatea tacrolimus este similară cu a ciclosporinei. Nefrotoxicitatea și neurotoxicitatea sunt cele mai comune efecte adverse întâlnite și neurotoxicitatea (tremor, convulsii, halucinații, psihoze, comă) este mai probabilă și mai severă la pacienții tratați cu tacrolimus. Amândouă medicamentele pot cauza diabet zaharat, dar tacrolimus nu determină hirsutism sau hiperplazie gingivală. Din cauza suprapunerii toxicității, în special nefrotoxicitate, și deoarece tacrolimus scade clearance-ul ciclosporinei, aceste două medicamente nu vor fi utilizate împreună. Datorită faptului că tacrolimus este 99% metabolizat în ficat, disfuncția hepatică îi scade clearance-ul; în grefa primară nefuncțională (când din motive tehnice sau datorită afectării ischemice anterioare, la nivelul inserției, allogrefa este defectuoasă și nu funcționează normal de la început), e necesar ca doza de tacrolimus să fie redusă substanțial, în special la copii. Ciclosporina și tacrolimus sunt metabolizate amândouă de sistemul citicrom P 450 III A și deci medicamentele ce induc citocromul P 450 (de exemplu: fenitina, fenobarbital, carbamazepin, rifampicină) reduc nivelurile valabile de ciclosporină și tacrolimus; medicamentele ce inhibă citocrom P 450 (exemplu: eritromicina, fluconazol, ketaconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamil, diltiazem, nicardipina, cimetidina, danazol, metoclopramid, bromocriptina) cresc nivelul seric al ciclosporinei și tacrolimus. Asemănător azatioprinei, ciclosporina și tacrolimus par a fi asociate cu riscul limfoproliferării maligne (vezi mai jos), care poate apare mai devreme după terapia cu cele 2 medicamente, decât după azatioprină. Din cauza efectelor secundare ce pot apare, regimul preferat pentru terapia imunosupresivă este combinația ciclosporinei sau tacrolimus cu prednison și azatioprină – toate în doze reduse.

În cazul pacienților cu disfuncții renale anterioare transplantului sau cu deteriorări ale funcției renale apărute intraoperator sau imediat postoperator, terapia cu tacrolimus sau ciclosporină poate să nu fie utilă; în aceste circumstanțe, inducția sau menținerea imunosupresiei se poate realiza în mod corespunzător cu anticorpi monoclonali orientați împotriva limfocitelor T, OKT3. Terapia cu OKT3 s-a dovedit eficientă în special în stoparea respingerii acute a grefei din perioada posttransplant și reprezintă tratamentul standard al respingerii acute care nu răspunde la administrarea de metilprednisolon în bolus. Perfuziile intravenoase cu OKT3 se pot complica prin apariția tranzitorie de febră, frisoane și diaree. Când acest medicament este folosit pentru a induce imunosupresia inițială sau pentru a oferi „salvarea" celor care resping grefa în ciuda terapiei „convenționale", în timpul terapiei sau după aceasta crește incidența infecțiilor bacteriene, fungice și în special a celor cu citomegalovirus. În unele centre, terapia antivirală cu ganciclovir se inițiază de rutină în scop profilactic împreună cu OKT3. Alt medicament imunosupresiv care va fi probabil utilizat în viitor pentru pacienții ce vor suferi un transplant hepatic, este acidul micofenolic, un inhibitor al metabolismului purinelor nenucleosidice derivat ca produs de fermentație al diverselor specii de *Penicillium*. Micofenolatul a fost mai bine apreciat decât azatioprina când a fost utilizat cu alte medicamente imunosupresive standard în prevenirea rejetului după transplantul renal și a fost aprobat pentru utilizare în transplantul renal. Rapamicin, un inhibitor al evenimentelor târzii ale activării celulei T, este deja alt medicament supus evaluării experimentale ca agent imunosupresiv.

Cel mai important principiu legat de imunosupresie este acela că abordarea ideală realizează un echilibru între imunosupresie și competența imunologică. Respingerea acută a allogrefei hepatice este întotdeauna reversibilă cu condiția unei imunosupresii adecvate; cu toate acestea, dacă doza cumulată a medicamentelor imunosupresive este prea mare, pacientul va deceda din cauza infecțiilor cu germeni oportuniști. De aceea, medicamentele imunosupresive trebuie folosite în mod judicios, acordându-se o atenție strictă consecințelor unei astfel de terapii în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Complicații postoperatorii Complicațiile transplantului de ficat se pot împărți în două categorii, hepatice și non-hepatice. În plus, se întâlnesc complicații postoperatorii imediate și tardive. Pacienții cărora li se efectuează un transplant hepatic au fost de regulă bolnavi cronici, pentru perioade îndelungate și pot fi malnutriți și slăbiți. Impactul unor astfel de boli cronice și al unor insuficiențe multisistemice care însoțesc insuficiența hepatică continuă să necesite atenție în perioada postoperatorie. Din cauza pierderilor lichidiene masive și a redistribuirii lichidelor în organism în timpul operației, pacienții pot rămâne cu o supraîncărcare lichidiană în timpul perioadei postoperatorii imediate, solicitând rezervele cardiovasculare; acest efect poate fi amplificat în cazul existenței unor disfuncții tranzitorii renale și a modificării permeabilității capilarelor pulmonare. Monitorizarea continuă a funcțiilor cardiovasculare și pulmonare, măsurile pentru menținerea integrității compartimentului intravascular și pentru tratarea supraîncărcării de volum a spațiului extravascular, precum și atenția scrupuloasă acordată potențialelor surse și localizări ale infecțiilor, sunt de importanță primordială. Instabilitatea cardiovasculară poate rezulta și din dezechilibrul electrolitic care poate să însoțească reperfuzia ficatului donor. Funcția pulmonară poate fi și mai mult compromisă de paralizia hemidiafragmului drept, asociată cu lezarea nervului frenic. Starea hiperdinamică și debitul cardiac crescut, caracteristice pacienților cu insuficiență hepatică, sunt rapid reversibile după transplantul reușit al ficatului.

Alte probleme din perioada postoperatorie imediată includ disfuncțiile renale; azotemia prerenală, lezările renale acute asociate cu hipoperfuzie (necroză tubulară acută), precum și toxicitatea renală cauzată de antibiotice, tacrolimus sau ciclosporină, sunt frecvent întâlnite, necesitând uneori dializă. Ocazional, sângerările postoperatorii intraperitoneale pot fi suficiente pentru a crește presiunea intrabdominală, care, la rândul său, poate reduce fluxul sanguin renal – efect rapid reversibil atunci când distensia abdominală este diminuată prin laparotomie exploratorie, pentru identificarea și ligaturarea sediului sângerării și pentru îndepărtarea sângelui intraperitoneal. Anemia poate fi de asemenea rezultatul unor sângerări acute

gastrointestinale superioare sau al unei anemii hemolitice tranzitorii, care poate fi autoimună, în special atunci când ficatul unui donator de grup sanguin O este transplantat unui primitor cu grup sanguin A sau B. Această anemie hemolitică autoimună este mediată de limfocitele intrahepatice ale donatorului care recunosc antigenele A sau B de pe eritrocitele primitorului. Acest proces de natură tranzitorie se încheie odată ce ficatul donor este repopulat cu limfocite derivate din măduva sanguină a primitorului; hemoliza poate fi tratată transfuzând eritrocite de grup O și/sau prin administrarea de glucocorticoizi în doze mari. Se poate întâlni, la fel de des, și o trombocitopenie tranzitorie. Anemia aplastică, apărută de obicei tardiv, este rară, dar a fost consemnată la aproape 30% dintre pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic pentru hepatită acută severă de cauză necunoscută.

Infecțiile bacteriene, fungice sau virale sunt frecvente și pot pune în pericol viața pacientului în perioada postoperatorie. La scurt timp după transplant, predomină infecțiile postoperatorii obișnuite – pneumonia, infecțiile plăgii, colecții intrabdominale infectate, infecții de tract urinar și infecții la locul perfuziei intravenoase – mai degrabă decât infecțiile oportuniste; acestea pot implica atât arborele biliar cât și ficatul. După prima lună postoperator, rezultatele imunosupresiei devin evidente și predomină infecțiile cu germeni oportuniști – citomegalovirus, virusuri herpetice, infecții fungice (*Aspergillus*, *Candida*, criptococoză), infecții cu micobacterii, infecții parazitare (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*), infecții bacteriene (*Nocardia*, *Legionella* și *Listeria*). Arareori, infecțiile timpurii pot fi reprezentate de cele transmise împreună cu ficatul donor, fie infecții ale donatorului, fie infecții dobândite în timpul recoltării. Infecțiile hepatitice virale de novo, dobândite de la organul donor sau din produsele sanguine transfuzate, se manifestă după perioadele tipice de incubație ale acestor agenți (mult peste o lună). În mod evident, infecțiile apărute la pacienții imunodeprimați necesită o recunoaștere precoce și o abordare terapeutică promptă; în perioada postoperatorie imediată se administrează antibioterapie profilactică de rutină. Folosirea de sulfametoxazol asociat cu trimetoprim reduce incidența pneumoniilor postoperatorii cu *Pneumocystis carinii*.

Complicațiile neuropsihiatrice includ convulsii (adesea asociate cu efectele toxice ale ciclosporinei și tacrolimus), encefalopatie, depresie și integrare psihosocială dificilă. Rareori, allogrefa poate transmite boli de la donator la primitor. Pe lângă infecțiile virale sau bacteriene, s-a consemnat apariția de afecțiuni maligne datorate donatorului. O complicație cunoscută ca fiind asociată cu medicamentele imunosupresive, cum ar fi azatioprina, tacrolimus și ciclosporina, este reprezentată de bolile maligne limfoproliferative, în special limfomul cu limfocite B (vezi mai sus). S-a demonstrat că virusul Epstein-Barr joacă un rol în apariția unora dintre aceste tumori, care pot regresa la reducerea terapiei imunosupresive.

Complicații hepatice Disfuncțiile hepatice de după transplantul hepatic sunt similare complicațiilor întâlnite după intervenții chirurgicale majore, abdominale sau cardiotoracice; totuși, în plus, pot exista complicații de tipul insuficiență primară a grefei, compromitere vasculară, obstrucția sau disfuncția anastomozelor biliare, și reacția de respingere. Ca și în cazul altor intervenții chirurgicale, icterul postoperator poate avea surse prehepatice, intrahepatice și posthepatice. Sursele *prehepatice* sunt reprezentate de încărcările masive cu pigment hemoglobinic din transfuzii, hemolize, hematoame, echimoze și alte colecții de sânge. Lezările *intrahepatice precoce* includ efectele medicamentelor hepatotoxice și ale anesteziei; leziunile de hipoperfuzie asociate cu hipotensiunea, sepsisul și șocul; și colestaza postoperatorie benignă. Sursele de lezări *intrahepatice tardive* includ hepatita posttransfuzială și recurența bolii hepatice primitive (vezi mai jos). Sursele de disfuncție *posthepatică* includ obstrucția biliară și reducerea clearance-ului renal al bilirubinei conjugate. Complicațiile hepatice unice în cazul transplantului de ficat includ insuficiența primară a grefei asociată cu lezarea ischemică a organului în timpul recoltării; compromiterea vasculară asociată cu tromboza sau stenoza anastomozei venei porte sau a arterei hepatice; stenoza, obstrucția sau scurgerile din ductul biliar comun anastomozat; și reacția de respingere.

Reacția de respingere a transplantului În ciuda folosirii medicamentelor imunosupresive, respingerea ficatului transplantat are încă loc la majoritatea pacienților, începând de la 1-2 săptămâni după intervenție. Semnele clinice sugestive pentru reacția de respingere sunt febra, durerea la nivelul hipocondrului drept, precum și reducerea volumului și colorației bilei. Poate apărea leucocitoza, dar indicatorii cei mai siguri sunt nivelurile crescute ale bilirubinei și aminotransferazelor serice. Deoarece acestor teste le lipsește specificitatea, poate fi dificil de făcut deosebirea dintre reacția de respingere și obstrucția biliară, nefuncționarea primară a grefei, compromiterea vasculară, hepatita virală, infecția cu citomegalovirus, hepatotoxicitatea medicamentelor și recurența afecțiunii primitive. Vizualizarea radiografică a arborelui biliar și/sau biopsia hepatică percutană ajută adesea la stabilirea diagnosticului corect. Caracteristicile morfologice ale respingerii acute includ infiltrația portală, leziunile de duct biliar și/sau inflamația endotelială („endotelialită"); unele dintre aceste constatări amintesc de reacția grefă-contra-gazdă și de ciroza biliară primitivă. Imediat ce se bănuiește o reacție de respingere a transplantului, tratamentul constă din administrarea intravenoasă repetată de metilprednisolon în bolus; dacă aceasta nu reușește să oprească respingerea, multe centre folosesc anticorpi antilimfocitari, cum ar fi OKT3 sau globulină policlonală antilimfocitară.

Respingerea cronică poate avea loc relativ rar, în urma unor accese repetate de reacții de respingere acută, sau are loc fără legătură cu episoadele precedente de respingere. Din punct de vedere morfologic, respingerea cronică se caracterizează prin colestază progresivă, necroză parenchimatoasă focală, infiltrare mononucleară, leziuni vasculare (fibroză intimală, celule spumoase subintimale, necroză fibrinoidă), precum și fibroză. Acest proces se poate prezenta sub forma ductopeniei – sindromul dispariției ductului biliar. Unele dintre principalele caracteristici ale reacției de respingere cronică pot fi atât de similare cu cele din hepatita virală cronică, încât deosebirea acestora poate fi dificilă. Reversibilitatea respingerii cronice este limitată; la pacienții cu respingere cronică rezistentă la terapie, retransplantarea a avut rezultate încurajatoare.

REZULTATE Supraviețuire Rata supraviețuirii în cazul pacienților cărora li se efectuează transplant hepatic s-a îmbunătățit constant începând cu anul 1983. Ratele supraviețuirii la un an au crescut de la aproximativ 70% la începutul anilor '80, la 80-90% la mijlocul anilor '90. În mod curent, rata supraviețuirii la 5 ani se apropie de 60%. O observație importantă este reprezentată de relația dintre starea clinică anterioară transplantului și rezultatele acestuia. Pentru pacienții cărora li se efectuează transplantul hepatic atunci când sunt bine compensați (de exemplu încă în activitate sau doar cu incapacități parțiale), de regulă rata supraviețuirii la 1 an este de 85%. Pentru cei a căror decompensare necesită o supraveghere continuă intraspitalicească înainte de transplant, rata supraviețuirii la 1 an este de aproximativ 70%, în timp ce pentru cei care sunt atât de decompensați încât necesită susținerea funcțiilor vitale într-un serviciu de terapie intensivă, rata supraviețuirii la 1 an este de aproximativ 50%. Într-adevăr, tendința de a efectua transplantul cât mai devreme pe parcursul istoriei naturale a bolii terminale de ficat reprezintă un factor major al creșterii reușitelor transplantului hepatic în timpul anilor '80 și '90. Altă deosebire importantă în privința supraviețuirii a fost trasată între categoriile de pacienți cu risc crescut și cu risc scăzut. Pentru pacienții care nu se încadrează în

nici o categorie de „risc crescut“, s-au înregistrat rate ale supraviețuirii de 85% și 80% la 1 an și respectiv la 5 ani. În contrast, pentru pacienții aflați în categoriile de „risc crescut“ – cancer, hepatită fulminantă, hepatită B, vârsta > 65 ani, insuficiență renală concomitentă, dependență de ventilația mecanică, tromboză de venă portă și istoric de șunt portocav sau de multiple operații la nivelul hipocondrului drept – statisticile supraviețuirii se încadrează între 60% la 1 an 35% la 5 ani. Supraviețuirea după retransplantare pentru nefuncționarea primei grefe este de aproximativ 50%. Cauzele insuccesului transplantului de ficat variază odată cu trecerea timpului. Cele din primele 3 luni sunt în special rezultatul unor complicații tehnice, infecții postoperatorii și hemoragii. Cele de după primele 3 luni sunt mai probabil rezultatul unor infecții, reacții de respingere sau recurenței bolii (cum ar fi afecțiunile maligne sau hepatita virală).

Recurența afecțiunii primitive Nu s-au consemnat recurențe ale hepatitei cronice active autoimune, sau ale colangitei sclerozante primitive. Există raportări de recurențe ale cirozei biliare primitive după transplant; totuși, caracteristicile histologice ale cirozei biliare primitive și cele ale respingerii acute nu se pot diferenția practic și apar cu aceeași frecvență la pacienții cu ciroză biliară primitivă, ca și la pacienții transplantați pentru alte motive. Afecțiuni ereditare, cum ar fi boala Wilson și deficiența de α_1-antitripsină, nu au reapărut după transplant; totuși, au fost observate recurențe ale tulburărilor metabolismului fierului la unii pacienți cu hemocromatoză. Poate reapărea tromboza de venă hepatică (sindromul Budd-Chiari); aceasta poate fi minimizată prin tratarea afecțiunilor limfoproliferative preexistente și prin anticoagulante. Colangiocarcinomul recidivează aproape invariabil; ca urmare, în puține centre se mai efectuează transplant la astfel de pacienți. La pacienții cu carcinom hepatocelular este frecventă recidivarea tumorii în ficat după aproximativ 1 an, deși rezultate mai bune au fost semnalate la pacienții cu leziuni nerezecabile izolate <5 cm sau cu 3 sau mai multe leziuni, toate < 3cm. Sunt în desfășurare studii pentru a se evalua beneficiile chimioterapiei adjuvante.

Hepatita A poate reapărea după transplantul efectuat pentru hepatită A fulminantă, dar o astfel de reinfecție acută nu are sechele clinice serioase. În cazul hepatitei B fulminante, recurența nu reprezintă o regulă; totuși, hepatita B recidivează aproape invariabil după transplantarea determinată de hepatita B cronică în stadiu terminal. Prin administrarea terapiei imunosupresive în doze suficiente pentru a preveni respingerea allogrefei, nivelurile viremiei hepatitei B cresc marcat, indiferent de valorile anterioare transplantului. Majoritatea pacienților cărora li se efectuează transplantul pentru hepatită cronică B devin purtători de virus hepatic B (HBV), cu nivele înalte ale replicării virale, dar hepatice; totuși, la unii pacienți pot reapărea rapid leziunile severe – hepatită cronică activă sau chiar hepatită fulminantă – după transplant. Hepatita colestatică fibrozantă reprezintă un caracter histologic legat de lezarea hepatică rapid progresivă în cazul a aproximativ 10% dintre pacienții transplantați pentru hepatită B. Acești pacienți prezintă hiperbilirubinemie marcată, o prelungire substanțială a timpului de protrombină (ambele disproporționate față de creșterile modeste ale activității aminotransferazelor), precum și insuficiență hepatică rapid progresivă. S-a sugerat că această leziune ar reprezenta o „sufocare“ a hepatocitului printr-o acumulare cu o densitate copleșitoare de proteine HBV. S-au mai observat complicații, cum ar fi sepsisul și pancreatita, cu o frecvență mai mare la pacienții la care s-a efectuat transplant pentru hepatită B. Deși riscul hepatitei B recurente este cu aproximativ 20% mai mare la pacienții cu marker al replicării HBV înaintea transplantului (antigen HBe și HBV/DNA), recurența hepatitei B apare la cel puțin 60% din pacienții ai căror markeri replicativi nu au fost identificați anterior transplantului, probabil din cauza impactului crescut al medicamentelor imunosupresive asupra replicării HBV. Cele mai multe centre de transplant nu-și asumă răspunderea transplantului hepatic la pacienții cu hepatită B dacă nu s-a utilizat imunoprofilaxia cu imunoglobuline HBIG. Nici vaccinarea antihepatită B preoperator, nici terapia cu interferon preoperator și postoperator și nici profilaxia cu HBIG pe termen scurt (≤ 2 luni) nu s-au dovedit a fi eficace, dar o analiză retrospectivă a datelor de la câteva sute de pacienți urmăriți timp de 3 ani după transplant, a arătat că profilaxia de lungă durată (≥ 6 luni) cu HBIG este asociată cu scăderea riscului de reinfecție cu HBV de la aproximativ 75% la 55% și cu reducerea mortalității de la aproximativ 50% la 20%. Profilaxia pasivă cu HBIG a început în cursul perioadei anhepatice a intervenției chirurgicale, s-a repetat zilnic pentru primele 6 zile postoperatorii și a continuat cu infuzii distribuite la intervale regulate de 4 până la 6 săptămâni sau alternativ, când nivelul anti HBS coboară sub pragul de 100 mIU/ml. După toate probabilitățile, infuzii nedefinite de HBIG vor fi necesare și, în mod ocazional, apare „înfrângerea“ infecției cu HBV. Această abordare terapeutică este foarte scumpă, aproximativ 20.000 dolari pe an și implică administrarea intravenoasă a preparatului globulinic proiectat pentru injecția intramusculară. Deși această abordare este acum practicată universal, nu a fost aprobată oficial de către U.S. Drug and Food Administration; trialurile clinice cu preparate HBIG, produse specific pentru administrarea intravenoasă, sunt în progres.

Ca alternativă care promite, dar aflată încă în faza experimentală, pentru profilaxia pacienților cu hepatită cronică B ce vor fi supuși transplantului hepatic, este utilizarea analogilor nucleozidici cum ar fi famciclovirul și lamivudina (vezi capitolul 297). Dovezile limitate disponibile actual sugerează că aceștia au potențial de prevenire a recurenței infecției HBV când se administrează *anterior* transplantului, pentru tratamentul hepatitei B ce apare *după* transplant, inclusiv la pacienții ce fac profilaxie cu HBIG, și inhibă evoluția, care s-ar produce altfel, spre hepatita colestatică fibrozantă letală. Trialurile clinice sunt pe cale să definească rolul acestor agenți antiviral în urmărirea terapeutică a pacienților cărora li se face transplant hepatic pentru hepatita cronică B.

Pacienții cărora li s-a efectuat transplant pentru hepatită cronică B plus D au o rată a supraviețuirii mai bună decât pacienții cu transplant doar pentru hepatită B. Reapariția virusului hepatic C (HCV) după transplantul hepatic poate fi pusă în evidență la aproape fiecare pacient, dacă se utilizează markeri virali suficient de sensibili. Deși lezarea acută și cronică a ficatului apare după transplant la pacienții cu hepatită cronică C și deși analizele histologice relevă asocierea moderată până la severă a afectării hepatice cu HCV la aproximnativ jumătate din pacienți, afectarea hepatică cauzată de HCV este ușoară sau absentă la cealaltă jumătate de pacienți, și consecințele clinice ale hepatitei C recurente se limitează în timpul primilor 5 ani după transplant. În jur de 5-10% din pacienți au hepatită C recurentă suficient de severă ca să merite terapie antivirală cu interferon (care poate *suprima* „asocierea“ HCV – afectare hepatică la aproximativ o jumătate din pacienți dar, rareori, conduce la un beneficiu *prelungit*); un număr mic sucombă în cazul HCV – asociat cu afectare hepatică și a fost observat rar un sindrom reminiscent al fibrozei colestatice (vezi mai sus). Deoarece pacienții cu mai multe episoade de respingere a grefei primesc mai multă terapie imunosupresivă și deoarece aceasta sporește replicarea virală (HCV), pacienții cu episoade de rejet severe sau multiple, vor suferi probabil o recurență rapidă a hepatitei C după transplant. În plus, pacienții cu HCV genotip 1b vor avea o probabilitate mai mare de recurență a bolii hepatice induse de HCV și suferă recurența bolii mai devreme după transplant decât pacienții cu alte genotipuri. Pe de altă parte, la marea majoritate a pacienților, impactul recurenței hepatitei asupra grefei și pacienților supraviețuitori pare neglijabil, cel puțin pentru primii 5 ani după transplant.

Pacienţii cărora li se face transplant hepatic pentru stadiul final al cirozei alcoolice au riscul de a relua băutura după transplant, o sursă potenţială de afectare recurentă alcoolică a ficatului. În mod curent boala hepatică alcoolică este una din cele mai comune indicaţii de transplant de ficat şi majoritatea centrelor de transplant protejează cu atenţie candidaţii la transplant pentru continuarea abstinenţei. Recidiva este mai probabilă la pacienţii la care perioada de cumpătare anterioară transplantului a fost mai scurtă de 6 luni.

Deşi, în mod ocazional, au existat pacienţi care au decedat în urma unor leziuni hepatice asociate cu HCV, în cazul marii majorităţi a pacienţilor, impactul hepatitei C recurente asupra grefei şi supravieţuirii pare să fie neglijabil.

Calitatea vieţii de după transplant În cazul majorităţii pacienţilor care supravieţuiesc primelor luni de după operaţie şi nu suferă o respingere cronică sau infecţii incontrolabile, se obţin reabilitări depline. La un mic număr de pacienţi, readaptarea psihosocială problematică interferează cu complianţa medicală a acestora, dar majoritatea reuşesc să respecte regimurile imunosupresive, care trebuie continuate un timp nedefinit. Într-un studiu se arată că 85% dintre pacienţii care au supravieţuit transplantelor s-au reîntors la activităţi productive. În fapt, unele femei au putut concepe şi duce sarcina la termen după transplant, fără a se putea pune în evidenţă afecţiuni ale nou-născuţilor.

BIBLIOGRAFIE

BISMUTH H (ed): Consensus conference on indications of liver transplantation. Hepatology 20(Suppl):1, 1994

DAVIES SE et al: Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. Hepatology 13:150, 1991

EUROPEAN FK506 MULTICENTRE LIVER STUDY GROUP: Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet 344:423, 1994

FERAY C et al: Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. J Clin Invest 89:1361, 1992

FERAY C: Influence of the genotype of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. Gastroenterology 108: 1088, 1995

GANE EJ et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 334:815, 1996

KEEFE EB, ESQUIVEL CO: Liver transplantation. Current Opinion in Gastroenterology 12:290, 1996

LAU JYN et al: High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. Gastroenterology 102:956, 1992

LUCEY MR et al: Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. Gastroenterology 102:1736, 1992

MAZZAFERRO V et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334:693, 1996

OSORIO RW et al: Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology 20:105, 1994

SAMUEL D et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 329:1842, 1993

STARZL TE et al: Liver transplantation. N Engl J Med 321:1014, 1092, 1989

TODO S et al: Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. Hepatology 13:619, 1991

U.S. MULTICENTER FK506 LIVER STUDY GROUP: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med 331:1110, 1994

WADE JJ et al: Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. Hepatology 21:1328, 1995

WRIGHT TL: Liver transplantation for chronic hepatitis C viral infection. Gastroenterol Clin North Am 22:231, 1993

WRIGHT TL et al: Interferon-α therapy for hepatitis C infection after liver transplantation. Hepatology 20:773, 1994

ZETTERMAN RK (guest ed): Long-term management of the liver transplant patient. Semin Liver Dis 15:123, 1995

302 AFECŢIUNI ALE VEZICULEI ŞI CĂILOR BILIARE

Norton J. Greenberger, Kurt J. Isselbacher

FIZIOLOGIA FORMĂRII ŞI SECREŢIEI BILEI **Secreţia şi compoziţia bilei** Bila formată în lobulii hepatici este secretată într-o reţea complexă de canalicule, ducte biliare mici şi canale biliare mai mari, care se varsă, împreună cu vasele limfatice şi cu ramurile venei porte şi ale arterei hepatice, în tracturile portale situate între lobulii hepatici. Aceste ducte biliare interlobulare se unesc, formând canale biliare septale mai mari, unindu-se pentru a forma canalul hepatic drept şi cel stâng, care la rândul lor se unesc pentru a forma canalul hepatic comun. Canalul hepatic comun se uneşte cu canalul cistic al veziculei biliare, formând calea biliară principală (CBP), care se varsă în duoden (adesea după unirea cu canalul pancreatic principal) la nivelul ampulei Vater.

Bila hepatică este un lichid izoton pigmentat, cu o compoziţie electrolitică asemănătoare plasmei sanguine. Compoziţia electrolitică a bilei din vezicula biliară diferă de cea a bilei hepatice, deoarece cea mai mare parte a anionilor anorganici, clorurilor şi bicarbonaţilor au fost îndepărtaţi prin reabsorbţie la nivelul membranei bazale.

Constituenţii principali ai bilei, din punct de vedere al greutăţii, cuprind apă (82%), acizi biliari (12%), lecitină şi alte fosfolipide (4%) şi colesterol neesterificat (0,7%). Alţi constituenţi sunt bilirubina conjugată, proteine (IgA, substanţe rezultate din metabolismul hormonal şi alte proteine metabolizate în ficat), electroliţi, mucus şi adeseori medicamente şi produşii lor metabolici.

Secreţia bazală totală de bilă hepatică este de aproximativ 500-600 ml pe zi. Produşii metabolici ai captării şi sintezei hepatocitare sunt secretaţi în canaliculele biliare, care sunt tapetate de componente ale membranei microviloase asociate cu microfilamente de actină, microtubuli şi alte elemente contractile. La nivelul hepatocitului, se poate produce conjugarea mai multor constituenţi ai bilei, în timp ce alţi constituenţi, precum acizii biliari primari, lecitina şi o anumită parte din colesterol, sunt sintetizaţi de novo. Trei mecanisme sunt importante în reglarea fluxului biliar: (1) transportul activ al acizilor biliari din hepatocite în canalicule, (2) transportul de sodiu, independent de acizii biliari şi mediat de ATP-ază şi (3) secreţia ductală. Cel din urmă este mediat de secretină şi dependent de AMP-ul ciclic şi pare a fi rezultatul transportului activ al sodiului şi bicarbonatului în canalicul, fapt ce determină mişcarea pasivă a apei de-a lungul membranei celulare.

Acizii biliari Acizii biliari primari, acizii colic şi chenodezoxicolic, sunt sintetizaţi în ficat din colesterol, conjugaţi cu glicină sau taurină şi excretaţi în bilă. Acizii biliari secundari, cuprinzând dezoxicolatul şi litocolatul, sunt formaţi în colon, ca metaboliţi bacterieni ai acizilor biliari primari. Totuşi, acidul litocolic este mai greu absorbit din colon comparativ cu acidul dezoxicolic. Alţi acizi biliari secundari, găsiţi în cantităţi reduse şi care cuprind acidul ursodezoxicolic (UDCA), un stereoizomer al chenodezoxicolatului (CDCA), şi o diversitate de alţi acizi biliari neobişnuiţi sau „aberanţi“, pot fi produşi în cantităţi crescute la pacienţii cu sindroame colestatice cronice. În bila normală, raportul dintre conjugaţii cu glicină faţă de cei cu taurină este în jur de 3:1, în timp ce la pacienţii cu colestază, adesea este întâlnită creşterea concentraţiei acizilor biliari sulfataţi sau glucuronoconjungaţi.

Acizii biliari se comportă ca detergenţi în soluţii apoase şi la o concentraţie critică mai mare de circa 2m*M* formează agregate moleculare denumite micelii. Colesterolul singur este puţin solubil în medii apoase, iar solubilitatea sa în bilă depinde atât de concentraţia de lipide, cât şi de procentul molar relativ al acizilor biliari şi al lecitinei. Raportul normal al acestor constituenţi favorizează formarea miceliilor mixte

solubilizante, în timp ce un raport anormal predispune la precipitarea cristalelor de colesterol în bilă.

Pe lângă facilitarea excreției biliare a colesterolului, acizii biliari sunt necesari pentru absorbția intestinală normală a grăsimilor alimentare, pe calea unui mecanism de transport micelar (vezi capitolul 285). De asemenea, acizii biliari reprezintă forța fiziologică principală a fluxului biliar hepatic și ajută la transportul apei și electroliților în intestinul subțire și în colon.

Circulația enterohepatică În condiții normale, acizii biliari sunt conservați în mod eficient. Acizii biliari conjugați și neconjugați sunt absorbiți prin *difuziune pasivă* de-a lungul întregului intestin. Totuși, din punct de vedere cantitativ, mult mai important pentru recircularea sărurilor biliare este mecanismul de *transport activ* pentru acizii biliari conjugați în ileonul distal (vezi capitolul 285). Acizii biliari reabsorbiți intră în circulația sanguină portală și sunt rapid captați de hepatocite, reconjugați și secretați din nou în bilă (circulația enterohepatică).

Cantitatea totală normală de acizi biliari este de aproximativ 2-4 g. În timpul digestiei unei mese, cantitatea totală de acizi biliari suferă cel puțin unul sau mai multe cicluri enterohepatice, în funcție de cantitatea și compoziția alimentelor ingerate. În mod normal, întreaga cantitate de acizi biliari este recirculată de aproximativ 5-10 ori pe zi. Absorbția intestinală a întregii cantități de acizi biliari are o eficiență de aproximativ 95%; astfel, pierderile de acizi biliari prin scaun sunt cuprinse între 0,3-0,6 g/zi. Această pierdere prin materiile fecale este compensată zilnic de o sinteză hepatică egală a acizilor biliari, astfel fiind menținută cantitatea totală de săruri biliare. Acizii biliari reajunși în ficat suprimă sinteza hepatică de novo a acizilor biliari primari din colesterol, prin inhibarea enzimei reglatoare 7α-hidroxilază. În timp ce pierderea sărurilor biliare prin scaun este, de obicei, compensată prin creșterea sintezei hepatice, ritmul maxim al sintezei este de aproximativ 5g/zi, cantitate ce poate fi insuficientă pentru a reface cantitatea totală a acizilor biliari în condițiile reducerii marcate a absorbției intestinale pentru sărurile biliare.

Vezicula biliară și funcțiile sfincteriene În perioada dintre mese, sfincterul Oddi oferă o zonă de rezistență cu presiune crescută pentru vărsarea bilei din calea biliară comună în duoden. Această contracție tonică (1) servește pentru prevenirea refluxului conținutului duodenal în canalele pancreatice și biliare și (2) permite umplerea cu bilă a colecistului. Factorul principal care controlează evacuarea veziculei biliare este hormonul peptidic colecistochinină (CCK), care este eliberat de către mucoasa duodenală ca răspuns la ingestia de grăsimi și aminoacizi. Colecistochinina produce (1) o contracție puternică a veziculei biliare, (2) diminuarea rezistenței sfincterului Oddi, (3) creșterea secreției biliare de către ficat și, astfel, (4) creșterea deversării constituenților biliari în duoden.

Bila hepatică este „concentrată" la nivelul veziculei biliare prin absorbția transmucoasă a apei și a electroliților printr-un proces energodependent. Aproape întreaga cantitate de acizi biliari poate fi sechestrată în vezicula biliară, consecutiv unui post nocturn, pentru a fi eliminată în duoden odată cu prima masă a zilei. Capacitatea normală a veziculei biliare este de 30-75 ml de bilă.

AFECȚIUNI ALE VEZICULEI BILIARE

ANOMALII CONGENITALE Anomaliile tractului biliar pot fi întâlnite la 10-20% din populație și cuprind anomalii ale numărului, mărimii și formei (de exemplu, agenezia veziculei biliare, duplicarea acesteia, veziculă biliară rudimentară sau supradimensionată „gigantă" și diverticuli ai veziculei biliare). Calota frigiană este o entitate clinică fără importanță, în care un sept (sau o plicatură) parțial sau complet separă fundul de corp. Anomaliile de poziție sau susținere nu sunt neobișnuite și cuprind veziculă biliară situată în partea stângă, veziculă biliară intrahepatică, deplasarea posterioară a veziculei biliare și veziculă biliară „plutitoare". Cea din urmă situație predispune la torsiune acută, volvulus sau hernierea colecistului.

CALCULII BILIARI Patogeneza Calculii biliari au prevalență crescută în cele mai multe țări vestice. În Statele Unite, autopsiile seriate au arătat prezența calculilor biliari la cel puțin 20% dintre femeile și la 8% dintre bărbații de peste 40 de ani. Se estimează că 16 până la 20 de milioane de persoane din Statele Unite prezintă calculi biliari, și aproximativ 1 milion de noi cazuri de colelitiază apar în fiecare an.

Calculii bilari sunt structuri cristaline formate prin concrețiunea sau sedimentarea constituenților biliari normali sau anormali. Acești calculi se împart în trei categorii principale: calculii colesterolici și micști, care reprezintă 80% din totalul cazurilor, și calculi pigmentari, care acoperă restul de 20%. De regulă, calculii biliari colesterolici și micști conțin colesterol monohidrat peste 70%, la care se adaugă un amestec de săruri de calciu,

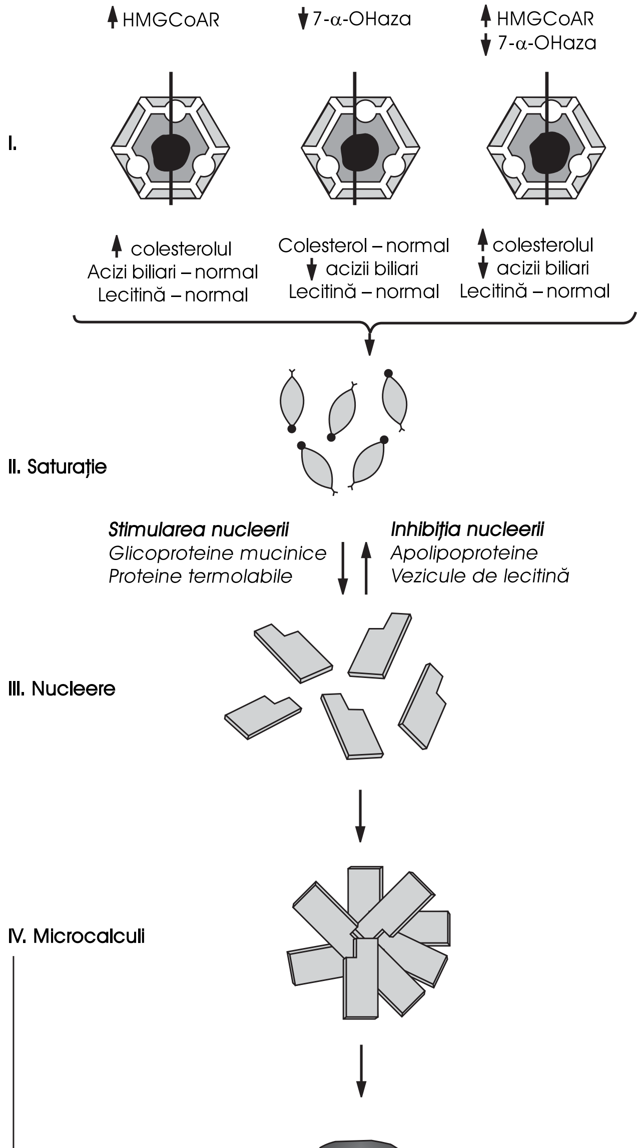


FIGURA 302-1 Schemă ce prezintă patogeneza formării calculilor biliari. Condițiile sau factorii care cresc raportul colesterolului față de acizii bilari și lecitină favorizează formarea calculilor biliari (HMG-CoAR = hidroximetilglutaril-coenzima A reductază; 7-α-OHază = 7α-hidroxilază).

acizi și pigmenți biliari, proteine, acizi grași și fosfolipide. Calculii pigmentari sunt alcătuiți în principal din bilirubinat de calciu; aceștia conțin mai puțin de 10% colesterol.

Calculii colesterolici și micști și sedimentul biliar Colesterolul este relativ insolubil în mediu apos și necesită dispersie apoasă fie în micelii, fie în vezicule, ambele necesitând prezența unui al doilea lipid pentru a „lichefia" colesterolul. Atunci când conținutul de colesterol din bilă depășește cantitatea care poate fi solubilizată de către sărurile biliare și miceliile biliare formate din săruri și lecitină, excesul este dispersat în vezicule lipidice mai mari (figura 302-1). Veziculele sunt particule sferice compuse din lecitină și colesterol, conținând doar urme de săruri biliare. Veziculele și miceliile sunt agenți importanți pentru solubilizarea și transportul colesterolului în bila suprasaturată cu colesterol.

Există câteva mecanisme importane în formarea bilei litogene (formatoare de calculi). Cel mai important este secreția biliară crescută de colesterol. Aceasta survine în asociere cu obezitatea, dietele hipercalorice sau consumul medicamentelor (de exemplu, clofibrat) și poate fi rezultatul activității crescute a hidroximetilglutaril-coenzimă A (HMG-CoA) reductazei, o enzimă reglatoare a sintezei hepatice a colesterolului. La anumiți pacienți, se poate întâlni alterarea conversiei hepatice a colesterolului în acizi biliari, rezultând o creștere a raportului colesterol litogenic/acizi biliari. Bila litogenică este, de asemenea, rezultatul diminuării secreției hepatice de săruri biliare și fosfolipide, care pot urma tulburării sintezelor hepatice (de exemplu, rare afecțiuni metabolice congenitale, cum ar fi xantomatoza cerebrotendinoasă) sau afecțiunilor în care este alterată circulația enterohepatică a acestor constituenți (de exemplu, tratament nutritiv parenteral prelungit, ori maladii sau rezecții ileale). În plus, cei mai mulți pacienți cu calculi biliari par a prezenta o activitate redusă a colesterol 7α-hidroxilazei hepatice, enzima reglatoare a sintezei acizilor biliari primari.

Astfel, excesul colesterolului biliar față de acizii biliari și fosfolipide poate fi datorat unei hipersecreții a colesterolului, hiposecreții a acizilor biliari, sau ambelor. În timp ce saturația bilei în colesterol este o cerință importantă pentru formarea calculilor biliari, aceasta singură nu este suficientă pentru a produce precipitarea colesterolului in vivo. Cele mai multe persoane cu bilă suprasaturată nu dezvoltă calculi, deoarece timpul necesar nucleerii și creșterii cristalelor de colesterol este mai mare față de intervalul de timp în care bila se află în vezicula biliară. Două dereglări suplimentare ale metabolismului acizilor biliari, care probabil contribuie la suprasaturarea bilei cu colesterol, sunt (1) reducerea rezervei totale de acizi biliari și (2) conversia sporită a acidului colic în acid dezoxicolic, cu înlocuirea rezervei totale de acid colic printr-o rezervă mai mare de acid dezoxicolic. Prima perturbare poate fi produsă de o pierdere mai rapidă a acizilor biliari primari din intestinul subțire în colon. A doua perturbare poate rezulta prin dehidroxilarea crescută a acidului colic și prin absorbția crescută a acidului dezoxicolic nou format.

A doua tulburare importantă este formarea defectuoasă a veziculelor. În mod obișnuit, colesterolul și fosfolipidele sunt secretate în bilă sub forma unor vezicule unilamelare bistratificate, care sunt instabile și sunt convertite, împreună cu acizii biliari, în alte agregate lipidice, cum ar fi miceliile. În timpul formării miceliilor din vezicule, în miceliile mixte sunt transferate mai mult fosfolipide decât colesterol, ducând la formarea unor vezicule instabile, bogate în colesterol, din care se formează, prin agregare, vezicule multilamelare mai mari, de care se atașează cristale de colesterol.

Al treilea mecanism important este nucleerea cristalelor de colesterol monohidrat, care este mult accelerată în bila litogenică umană; mai degrabă această caracteristică, și nu gradul de suprasaturație al colesterolului, este cea care face distincția între bila litogenică și cea normală din vezicula biliară. Nucleerea accelerată a monohidratului de colesterol din bilă poate fi datorată fie *excesului factorilor pronucleanți*, fie unei *deficiențe a factorilor antinucleanți*. Glicoproteinele non-mucinice și mucinice și lizin fosfatidilcolina par să fie factori pronucleanți, în timp ce apolipoproteinele A I și A II și alte glicoproteine par să fie factori antinucleanți. Totuși, determinarea unor factori adiționali pronucleanți și antinucleanți suplimentari rămâne incompletă. Nucleerea cristalelor de colesterol monohidrat și creșterea dimensiunilor cristalului are loc probabil în stratul gelului de mucină. Fuziunea veziculelor duce la formarea cristalelor lichide, care, la rândul lor, nuclează în cristale solide de colesterol monohidrat. Creșterea continuă a cristalelor se produce prin nucleerea directă a moleculelor de colesterol din veziculele suprasaturate unilamelare sau multilamelare din bilă.

Al patrulea mecanism important în formarea calculilor biliari din colesterol se referă la *sedimentul biliar*. Sedimentul biliar este un material mucos dens, care la examenul microscopic prezintă cristale de lecitină și colesterol, cristale de colesterol monohidrat, bilirubinat de calciu și filamente de mucină sau geluri mucoase. Sedimentul biliar formează, în mod tipic, un strat în cele mai declive porțiuni ale colecistului și este recunoscut prin aspectul ecografic caracteristic (vezi mai jos). In vitro, cristalele de colesterol monohidrat (>50 μm) amestecate cu mucusul produc ecouri care nu se pot distinge de sedimentul biliar observat la pacienți. Prezența sedimentului biliar implică două tulburări: (1) dereglarea echilibrului normal dintre secreția și eliminarea de mucină de la nivelul veziculei biliare; și (2) producerea nucleerii constituenților biliari. Faptul că sedimentul biliar este un precursor al unei afecțiuni calculoase este evident din câteva observații. Într-un studiu prospectiv, 96 de pacienți cu sediment biliar au fost urmăriți prin examene ecografice seriate. La 17 pacienți (18%), sedimentul biliar a dispărut și nu a mai reapărut timp de cel puțin 2 ani. La 58 de pacienți (60%), sedimentul biliar a dispărut și apoi a reapărut. Este important faptul că au apărut calculi biliari la 14 pacienți; la 8 dintre aceștia, calculii biliari au fost „silențioși". La 12 pacienți s-au realizat colecistectomii, în 6 cazuri pentru durere biliară asociată calculilor biliari, și în 3 cazuri la pacienți simptomatici cu sediment biliar, dar fără calculi biliari, pacienți care au prezentat anterior crize de pancreatită; aceștia din urmă nu au mai prezentat recurențe după colecistectomie. Ar trebui subliniat faptul că sedimentul biliar se poate întâlni și în afecțiuni în care motilitatea veziculei biliare este diminuată, ca în intervenții chirurgicale, arsuri, alimentație în totalitate pe cale parenterală, sarcină și prin administrarea anticoncepționalelor orale – toate acestea fiind asociate cu formarea calculilor biliari. În final, sedimentul biliar poate sta la baza observației că cei mai mulți calculi biliari de colesterol au un centru pigmentat.

Alte două condiții ce se asociază cu formarea calculilor colesterolici sau sedimentului biliar sunt sarcina și alimentația foarte săracă în calorii. Există două modificări cheie ce apar în timpul gravidității și care contribuie la „starea colelitogenică". În primul rând, compoziția cantității totale de acizi biliari și capacitatea de transport a colesterolului din bila modificată, cu creșterea marcată a saturației în colesterol în timpul trimestrului trei. În al doilea rând, studiile ultrasonografice au demonstrat că vezica biliară se contractă încet ca răspuns la o masă obișnuită, rezultând o galerie deficitară. Astfel de modificări ce sunt relatate în timpul sarcinii sunt susținute de studii care arată anularea acestor anomalii după naștere. În sarcină, sedimentul biliar se dezvoltă la 20-30% dintre femei și calculii biliari la 5-12%. Deși sedimentul biliar se întâlnește în mod obișnuit în sarcină, în general, prezența sa este asimptomatică și frecvent se rezolvă spontan după naștere. Calculii neprebiliari, care sunt mai puțin obișnuiți și care frecvent se asociază cu colică biliară, pot, de asemenea, să

dispară după naștere, datorită dizolvării spontane, apărute când, postpartum, bila devine nesaturată în colesterol.

Zece până la 20% din populație cu scădere rapidă în greutate pin dieta foarte săracă în calorii dezvoltă calculi biliari. Într-un studiu restrâns ce implică până la 800 pacienți care, timp de 16 săptămâni, au avut o dietă cu 520 kcal/zi, acid ursodezoxicolic (UDCA) în doză de 600 mg/zi, s-a demonstrat o eficacitate crescută în prevenirea formării calculilor biliari; calculii biliari s-au dezvoltat doar în procent de 2% la cei care au beneficiat de UDCA comparativ cu procentul de 28% la pacienții ce au luat placebo.

Există tot mai multe dovezi care arată asocierea între colesterolul alimentar și formarea calculilor biliari. La pacienții cu calculi, o creștere a colesterolului din alimentație favorizează *creșterea* secreției colesterolului biliar și *scăderea* sintezei și cantității totale de acizi biliari, modificări cunoscute a predispune la formarea calculilor colesterolici. Aceste modificări nu survin la pacienții controlați (fără calculi biliari), cu alimentație bogată în colesterol. Constatările ajută la explicarea prezenței unei predispoziții individuale în formarea calculilor biliari a bilei suprasaturate.

Pentru a rezuma, afecțiunile care presupun formarea calculilor de colesterol apar ca urmare a câtorva tulburări, care cuprind (1) suprasaturarea bilei cu colesterol, (2) nucleerea monohidratului de colesterol, cu reținerea ulterioară a cristalelor și

Tabelul 302-1

Factori predispozanți pentru formarea calculilor biliari colesterolici și pigmentari

CALCULI COLESTEROLICI ȘI MICȘTI

1. Demografie
   a. Europa de Nord și America de Nord și de Sud mai frecvent decât în Asia, probabil aspecte familiale, ereditare
2. Obezitate
   a. Rezervă și secreție normală a acizilor biliari, dar secreție biliară crescută de colesterol
3. Pierdere ponderală
   a. Mobilizarea colesterolului tisular determină creșterea secreției biliare de colesterol, în timp ce secreția enterohepatică a sărurilor biliare este diminuată
4. Hormonii sexuali feminini
   a. Estrogenii stimulează receptorii hepatici lipoproteici, cresc absorbția colesterolului alimentar și cresc secreția biliară a colesterolului și inhibă scleroza acidului chenodezoxicolic
   b. Estrogenii naturali, alți estrogeni și contraceptivele orale produc diminuarea secreției de săruri biliare și reduc conversia colesterolului în esteri de colesterol
5. Afecțiuni ileale sau rezecții
   a. Malabsorbția acizilor biliari determină diminuarea rezervei totale de acizi biliari la scăderea secreției bilare a sărurilor biliare și scăderea activității 7α-hidroxilazei
6. Vârsta înaintată
   a. Secreție biliară crescută de colesterol, diminuarea rezervei de acizi biliari, scăderea secreției biliare a sărurilor
7. Hipomotilitatea veziculei biliare, care determină stază și formarea de sediment biliar
   a. Nutriție parenterală prelungită
   b. Post
   c. Sarcină
   d. Medicamente, cum ar fi octreotidul
8. Tratamentul cu clofibrat
   a. Creșterea secreției biliare a colesterolului
9. Diminuarea secreției acizilor biliari
   a. Ciroza biliară primitivă
   b. Colestaza cronică intrahepatică
10. Diverse
   a. Dietă cu conținut caloric crescut, bogată în grăsimi
   b. Afectarea măduvei spinării

CALCULI PIGMENTARI

1. Factori demografici/genetici: Asia, mediul rural
2. Hemoliză cronică
3. Ciroză alcoolică
4. Infecție cronică a tractului biliar, infecții parazitare
5. Vârsta înaintată

cu creșterea în dimensiuni a calculilor și (3) alterarea motricității veziculei biliare, cu evacuare întârziată și stază. Alți factori importanți, cunoscuți a predispune la formarea calculilor de colesterol, sunt prezentați în tabelul 302-1.

Calculii pigmentari Calculii biliari, în cea mai mare parte compuși din bilirubinat de calciu, sunt mai frecvent întâlniți în Orient decât în țările vestice. Prezența unor cantități crescute de bilirubină neconjugată insolubilă în bilă are ca rezultat precipitarea bilirubinei, care poate forma, prin agregare, calculi pigmentari sau care poate forma, prin fuzionare, nucleul pentru creșterea calculilor colesterolici micști. În țările vestice, afecțiunile hemolitice cronice (cu creșterea bilirubinei conjugate din bilă) sau hepatopatiile alcoolice sunt asociate cu o incidență crecută a calculilor pigmentari. Deconjugarea mono- și diglicuronatului solubil de bilirubină poate fi mediată de enzima β-glucuronidază, care este produsă, uneori, în cazul infecției bacteriene cronice a bilei. Formarea calculilor pigmentari este mai des întâlnită la asiatici și este adesea asociată cu infecții ale căilor bilare (vezi tabelul 302-1).

Diagnosticul calculilor biliari Tehnici potențial utile în diagnosticarea colelitiazei și altor colecistopatii sunt prezentate în detaliu în tabelul 302-2. O radiografie abdominală simplă poate decela calculi biliari, care conțin suficient calciu pentru a fi radioopaci (10-15% dintre calculii colesterolici și micști și aproximativ 50% din calculii pigmentari). O radiografie simplă poate fi, de asemenea, utilă în diagnosticul colecistitei emfizematoase, veziculei biliare de porțelan, bilei calcare și a ileusului biliar.

Ecografia colecistului este foarte precisă în identificarea colelitiazei și prezintă câteva avantaje față de colecistografia orală (vezi figura 302-2A). Vezicula biliară este ușor de vizualizat prin acest procedeu și, de fapt, lipsa unei bune vizualizări a colecistului la un pacient aflat à jeun se corelează bine cu o colecistopatie preexistentă. Se pot pune în evidență cu certitudine calculi cu diametru de peste 2 mm, cu condiția folosirii unor criterii sigure (de exemplu, prezența „conului de umbră“ al opacităților din lumenul veziculei biliare care se schimbă în funcție de poziția pacientului – datorită forței gravitaționale). În centrele medicale mari, la pacienții cu calculi biliari, rata diagnosticului fals-negativ sau fals-pozitiv prin ecografie este de aproximativ 2-4%. Sedimentul biliar, care, în mod caracteristic, formează un strat în părțile cele mai declive ale colecistului, este mai hipoecogen. Acest strat variază în funcție de poziție, dar nu produce o umbră acustică; aceste două caracteristici diferențiază sedimentul biliar de calculii veziculari.

Colecistografia orală (CGO) este o tehnică utilă în diagnosticul calculilor biliari, dar a fost în mare parte înlocuită de ecografie. Cu toate acestea, CGO este încă utilă pentru selecția pacienților în vederea tratamentului nechirurgical al litiazei biliare, cum ar fi litotriția sau dizolvarea terapeutică a acizilor biliari. În cele 2 cazuri, CGO este utilă pentru a evalua clar canalul cistic și funcția de golire a vezicii biliare. De asemenea, CGO poate să descrie amănunțit mărimea și numărul calculilor biliari și să determine care dintre ei sunt calcificați. Factorii care pot determina lipsa vizualizării prin CGO sunt rezumați în tabelul 302-2.

Substanțele radioactive, cum ar fi acizii iminodiacetici N-substituiți (cum sunt HIDA, DIDA, DISIDA etc.) marcați cu ^{99m}Tc, sunt rapid extrase din circulația sanguină și excretate în căile biliare în concentrație crescută, chiar în prezența unor creșteri reduse sau moderate ale bilirubinei serice. Lipsa vizualizării colecistului, dar cu vizualizarea arborelui biliar, poate indica obstrucția canalului cistic, colecistita acută sau cronică sau lipsa chirurgicală a colecistului. Astfel de scintigrafii au cea mai mare aplicabilitate în diagnosticul colecistitei acute.

Simptomele litiazei biliare Calculii biliari sunt, de obicei, simptomatici, datorită unui proces inflamator sau prin obstrucția

consecutivă migrării acestora în canalul cistic sau în calea biliară principală (CBP). Cel mai specific şi caracteristic simptom al litiazei biliare este colica biliară. Obstrucţia canalului cistic sau a căii biliare principale (CBP) de către un calcul produce creşterea presiunii intraluminale, cu distensia colecistului, care nu poate fi ameliorată prin contracţii biliare repetitive. Suferinţa viscerală rezultată este, în mod caracteristic, resimţită ca o senzaţie dureroasă sau ca o presiune severă şi constantă în epigastru sau în hipocondrul drept, cu iradiere frecventă în aria interscapulară, în umărul sau omoplatul drept.

Colica biliară are un debut destul de brusc şi poate persista cu intensitate crescută timp de 1-4 ore, diminuând treptat sau rapid. Un episod colicativ biliar este uneori urmat de o uşoară senzaţie dureroasă reziduală sau de o sensibilitate în hipocondrul drept, care poate persista timp de 24 de ore sau mai mult. Greaţa şi vărsăturile însoţesc frecvent episoadele de colică biliară, iar creşterea uşoară a bilirubinei serice – inferioară valorii de 85,5 µmol/l (5 mg/dl) – este întâlnită la 25% dintre pacienţi. Persistenţa unui nivel ridicat al bilirubinemiei sugerează prezenţa calculilor în calea biliară principală. Febra sau frisoanele asociate colicii biliare presupun, de obicei, o complicaţie preexistentă, precum colecistita, pancreatita, sau colangita. Acuze de tipul unei senzaţii de plenitudine în epigastru, dispepsiei, eructaţiei sau flatulenţei, în special consecutiv unei mese bogate în grăsimi, nu trebuie confundate cu colica biliară. Astfel de simptome sunt în mod frecvent descrise de pacienţii cu litiază biliară, dar nu sunt specifice calculilor biliari. Colica biliară poate fi precipitată de consumul unei mese bogate în grăsimi, de un consum alimentar exagerat urmat de o perioadă îndelungată de post sau de consumul unei mese normale.

Istoria naturală Litiaza biliară descoperită la un pacient asimptomatic sau la un pacient ale cărui simptome nu se pot atribui colelitiazei este o problemă clinică frecventă. Istoria naturală a calculilor veziculari „silenţioşi“ sau asimptomatici a fost mult dezbătută. Contrar rapoartelor anterioare, un studiu efectuat mai ales la pacienţii de sex masculin cu calculi veziculari asimptomatici sugerează faptul că riscul cumulativ pentru dezvoltarea simptomelor sau complicaţiilor care să necesite intervenţie chirurgicală este relativ mic – 10% la 5 ani, 15% la 10 ani şi 18% la 15 ani. La pacienţii rămaşi asimptomatici timp de 15 ani s-a constatat că este foarte improbabilă dezvoltarea ulterioară a simptomelor, iar cei mai mulţi pacienţi care au dezvoltat complicaţii ale litiazei veziculare au prezentat anterior simptome de avertizare. Concluzii similare se aplică în cazul diabeticilor cu litiază biliară asimptomatică. Analiza concluziilor a sugerat faptul că (1) riscul cumulativ al mortalităţii datorate litazei biliare în cursul conduitei de aşteptare este redus şi (2) colecistectomia profilactică nu are rezultate garantate.

Complicaţii care să necesite colecistectomia par a fi mult mai frecvente la pacienţii cu litiază biliară care au dezvoltat simptome colicative de tip biliar. Pacienţii la care se depistează litiaza biliară la o vârstă mai tânără au o predispoziţie mult mai crescută pentru dezvoltarea simptomelor colelitiazei, faţă de pacienţii care au peste 60 de ani în momentul diagnosticului iniţial. Pacienţii cu diabet zaharat care prezintă concomitent calculi la nivelul veziculei biliare pot fi într-un fel mai susceptibili la complicaţiile septice, dar magnitudinea riscului complicaţiilor biliare septice la pacienţii diabetici

Tabelul 302-2

Evaluarea diagnostică a veziculei biliare

Avantaje diagnostice	Limite diagnostice	Comentarii
RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ		
Cost redus Disponibilitate imediată	Relativ puţine informaţii ? Contraindicată în timpul sarcinii	Date patognomonice pentru: Calculi biliari calcificaţi Bilă cu aspect calcificat VB de porţelan Colecistita emfizematoasă Ileus biliar
COLECISTOGRAFIA ORALĂ (CGO)		
Cost redus Disponibilitate imediată Identificarea precisă a calculilor biliari (90-95%) Identificarea anomaliilor VB, colecistoze hiperplastice Identificarea afecţiunilor cronice ale VB consecutiv absenţei vizualizării după o doză dublă	? Contraindicată în sarcină ? Contraindicată în prezenţa antecedentelor de alergie la substanţe de contrast iodate Lipsa vizualizării cu: Bilirubină serică > 34-48 µmol/l (2-4 mg/dl) Imposibilitatea de a ingera sau de a absorbi tabletele Alterarea funcţiei excretorii hepatice Calculii de dimensiuni foarte mici pot rămâne neobservaţi Necesită mai mult timp decât ecografia	O tehnică utilă pentru identificarea calculilor VB dacă limitele diagnostice nu permit ecografia; în mare parte înlocuită de ecografie
ECOGRAFIA VEZICULEI BILIARE		
Rapidă Identificarea precisă a calculilor biliari (> 95%) Investigarea simultană a VB, a ficatului, căilor biliare şi pancreasului Ecografia în „timp real“ permite stabilirea volumului şi a contractilităţii VB Nu este limitată de prezenţa icterului sau de sarcină Poate decela calculi de dimensiuni foarte mici	Prezenţa gazelor intestinale Obezitate masivă Ascită Investigaţie recentă cu bariu	Investigaţie de elecţie pentru decelarea calculilor
SCINTIGRAFIA RADIOIZOTOPICĂ (HIDA, DIDA ETC.)		
Identificarea precisă a obstrucţiei canalului cistic Evaluarea simultană a căilor biliare	? Contraindicată în sarcină Bilirubina serică >103-205 µmol/l (6-12 mg/dl) Rezoluţie scăzută a colecistografiei	Indicată pentru confirmarea unei suspiciuni de colecistită; utilă în diagnosticul colecistopatiei acalculoase, în special dacă este realizată cu administrarea concomitentă de colecistokinetice pentru evaluarea golirii VB

NOTĂ: VB, vezicula biliară

nu este complet definită. În afară de aceasta, pacienții cu litiază asimptomatică, dar fără vizualizarea veziculei biliare la CGO, par a avea o tendință crescută pentru dezvoltarea simptomatologiei și complicațiilor.

Rx TRATAMENT

Tratamentul chirurgical Deși conduita terapeutică pentru calculii biliari silențioși este încă controversată, riscul dezvoltării unor simptome sau complicații care să necesite intervenție chirurgicală este foarte redus (1-2% pe an) în cazul celor mai mulți pacienți asimptomatici. Astfel, o recomandare pentru colecistectomie profilactică la un pacient cu litiază veziculară ar trebui probabil să se bazeze pe analiza a trei factori: (1) prezența simptomelor suficient de frecvente sau de severe pentru a perturba modul de viață al pacientului, (2) prezența unei complicații anterioare datorate litiazei biliare, respectiv prezența în antecedente a unei colecistite acute, pancreatite, fistulizării calculului biliar etc. sau (3) prezența unei afecțiuni preexistente care să predispună pacientul la un risc crescut al complicațiilor biliare (de exemplu, veziculă biliară calcificată sau de porțelan, colesteroloză, adenomiomatoză și/sau un episod anterior de colecistită acută indiferent de statusul simptomatic curent). Pacienții cu calculi biliari foarte mari (mai mari de 2 cm în diametru) și cei care au dezvoltat calculi pe un colecist malformat congenital pot fi, de asemenea, candidații unei colecistectomii profilactice. Deși la persoanele sub 50 de ani, vârsta este un factor îngrijorător pentru pacienții litiazici asimptomatici, în prezent, sunt puțini cei care mai recomandă colecistectomia de rutină la toți pacienții tineri cu litiază asimptomatică. Colecistectomia laparoscopică este un procedeu cu abord minimal în vederea îndepărtării colecistului și a calculilor de la acest nivel. Datorită perioadei scurte de spitalizare, dar și a prețului scăzut și a unei rate a mortalității mai mică de 1%, aceasta reprezintă procedura de elecție în cazul celor mai mulți pacienți care necesită colecistectomie electivă; numai la 4%-5% dintre pacienți, chirurgii sunt obligați să transforme această intervenție într-o colecistectomie deschisă.

Din câteva studii ce au cuprins peste 4000 pacienți ce au fost supuși colecistectomiei laparoscopice reies următoarele caracteristic: (1) 4% din pacienți au dezvoltat complicații; (2) conversia către laparatomie apare în procent de 5%; (3) rata mortalității este remarcabil scăzută (respectiv <0,1%); și (4) lezarea căilor biliare nu este obișnuită (respectiv 4%). S-a utilizat colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) preoperator în 5% din cazuri, colangiografia intraoperatorie în 30% și CPRE postoperator la aproximativ 1,5% din pacienți. Aceste date indică de ce colecistectomia laparoscopică a devenit „metoda de aur" pentru tratamentul colelitiazei simptomatice.

Tratamentul medicamentos – dizolvarea calculilor biliari UDCA și CDCA scad activitatea HMG-CoA reductazei, care, în schimb, are ca rezultat scăderea sintezei hepatice de colesterol. Aministrarea de UDCA pare, de asemenea, să producă o fază lamelară lichidă cristalină în bilă, care permite dispersia colesterolului din calculi printr-o reacție fizico-chimică. De asemenea, UDCA poate întârzia nucleerea cristalelor de colesterol. La pacienți atent selecționați cu calculi radiotransparenți mai mici de 15 mm, aflați într-un colecist funcțional, în 2 ani, sub tratament UDCA la o doză de 10-13 mg/kg/zi, se poate realiza dizolvarea completă a calculilor la aproximativ 50-60% dintre cazuri. Cea mai mare rată de succes (de exemplu, >70%) se înregistrează la pacienții cu calculi de dimensiuni mici (< 5mm), radiotransparenți, mobili, care plutesc liber. Probabil, mai puțin de 10% dintre pacienții cu litiază biliară *simptomatică* sunt candidații unui astfel de tratament. Totuși, în afară de posibilitatea frustrantă a recurențelor (30-50% pe o perioadă de urmărire de 3-12 ani), există, de asemenea, un alt factor reprezentat de utilizarea unui medicament costisitor pe o perioadă de timp nedefinită. Avantajele și succesul colecistectomiei laparoscopice au redus rolul dizolvării calculilor la pacienții care refuză intervenția chirurgicală sau nu sunt candidați pentru colecistectomia electivă. UDCA are rol în tratamentul pacienților cu calculi recurenți după colecistectomie.

Calculii biliari pot fi fragmentați prin unde de șoc extracorporale, generate prin folosirea unor dispozitive electrohidraulice, piezoceramice sau electromagnetice. Deși litotriția prin unde de șoc combinată cu terapia litolitică medicamentoasă este un tratament sigur și eficient la pacienți atent selecționați cu litiază biliară, acest procedeu este rar utilizat pentru câteva motive: (1) apariția colecistectomiei laparo-

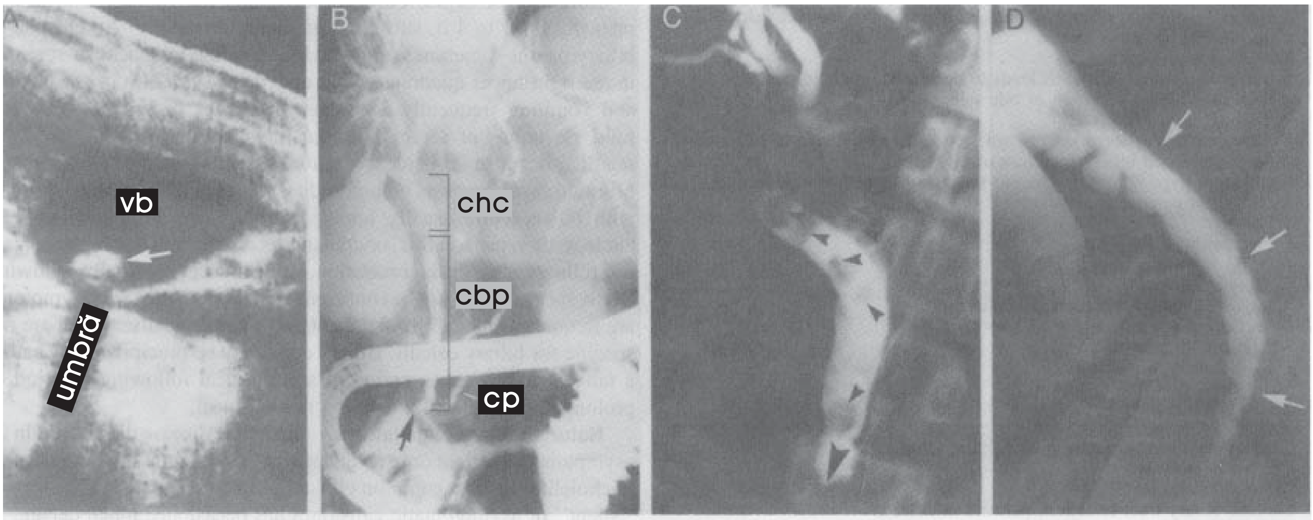


FIGURA 302-2 Exemple de investigații ecografice și radiologice ale căilor biliare. *A*. Un examen ecografic care arată un colecist destins, care conține un calcul unic de dimensiuni mari *(săgeata)*, care proiectează un con de umbră. *B*. Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (CPER) arătând anatomia normală a tractului biliar. În afară de endoscop, se observă o veziculă biliară verticală de dimensiuni mari, plină cu substanță de contrast, canalul hepatic comun (chc), calea biliară principală (cbp) și canalul pancreatic (cp). Săgeata indică ampula Vater *C*. Colangiografie transhepatică percutană (CTHP) arătând coledocolitiaza. Canalul biliar este dilatat și conține calcului radiotransparenți multipli (*săgețile mici*). Dilatația este datorată obstrucției produse de un calcul de dimensiuni mari în porțiunea distală a canalului (*săgeata mare*). *D*. CPER indicând o colangită sclerozantă. Canalul biliar comun se află în partea dreaptă a endoscopului. După colangiografia retrogradă, canalul biliar comun prezintă îngroșarea peretelui, cu un lumen îngustat și cu stricturi caracteristice pentru colangita sclerozantă.

scopice ca procedeu ales pentru colelitiaza simptomatică şi/sau colecistita cronică, (2) recurenţa calculilor biliari, la 10-15% din pacienţi în doi ani după litotripsia combinată cu terapia litolitică medicamentoasă şi (3) costul considerabil în condiţiile administrării UDCA sau UDCA+CDCA pe o perioadă nedefinită.

COLECISTITA ACUTĂ ŞI CRONICĂ **Colecistita acută** Inflamaţia acută a peretelui veziculei biliare urmează, de obicei, unei obstrucţii a canalului cistic de către un calcul. Răspunsul inflamator poate fi evocat de trei factori: (1) *inflamaţia mecanică* produsă prin creşterea presiunii intraluminale cu distensie, având ca rezultat ischemia mucoasei şi a peretelui veziculei biliare, (2) *inflamaţia chimică* produsă de eliberarea de lizolecitină (ca urmare a acţiunii fosfolipazei asupra lecitinei în bilă) şi a altor factori tisulari locali şi (3) *inflamaţia bacteriană*, care poate avea un rol la 50-85% dintre pacienţii cu colecistită acută. Agentul patogen cel mai frecvent izolat din bilicultura acestor pacienţi este *Escherichia coli*, specii de *Klebsiella*, *Streptococcus* grup D, specii de *Staphilococcus* şi specii de *Clostridium*.

Colecistita acută debutează adesea printr-un episod de colică biliară, a cărui severitate creşte progresiv. Aproximativ 60-70% dintre pacienţi semnalează prezenţa unor episoade anterioare, care însă s-au remis spontan. Oricum, pe măsura creşterii severităţii episodului, durerea din colecistita acută se generalizează în abdomenul superior drept. La fel ca în colica biliară, durerea din colecistită poate iradia înspre aria interscapulară, în omoplatul sau umărul drept. Pot fi prezente semne ale inflamaţiei peritoneale, cum ar fi intensificarea durerii la mişcare sau la respiraţiile mai ample. Pacientul prezintă anorexie, adesea cu greaţă. Vomismentele relativ frecvente pot induce apariţia semnelor şi simptomelor depleţiei volemice vasculare şi extracelulare. Icterul apare rareori în fazele precoce ale colecistitei acute, dar poate fi întâlnit când modificările inflamatorii edematoase afectează căile biliare şi ganglionii limfatici înconjurători.

Febra joasă este în mod caracteristic prezentă, iar frisoanele sau rigiditatea musculară nu sunt fenomene rare. Hipocondrul drept superior este aproape în mod constant sensibil la palpare. Un colecist destins de volum şi în tensiune este palpabil la un sfert până la jumătate dintre pacienţi. La inspirul profund sau în timpul tusei, palparea subcostală în hipocondrul drept produce, de obicei, creşterea durerii şi oprirea respiraţiei în inspir (semnul Murphy). O apăsare uşoară în aria subcostală dreaptă poate induce o creştere marcată a durerii. Sensibilitatea localizată la ridicarea mâinii examinatorului din hipocondrul drept este frecventă, la fel ca şi distensia abdominală şi paucitatea zgomotelor peristaltice intestinale datorate ileusului paralitic, dar semnele peritoneale generalizate şi rigiditatea abdominală lipsesc în absenţa perforaţiei.

Diagnosticul colecistitei acute este pus, de obicei, pe baza unei anamneze caracteristice şi a examenului fizic. Triada alcătuită din durere cu debut brusc în hipocondrul drept, febră şi leucocitoză este foarte sugestivă. De obicei, se înregistrează un nivel al leucocitozei de 10 000-15 000 de celule/µl, cu o deviere spre stânga a formulei leucocitare. Bilirubina serică este uşor crescută – sub 85,5 µmol/l (5mg/dl) – la 45% din pacienţi, în timp ce 25% prezintă o creştere modestă a aminotransferazelor serice (de obicei, o creştere de mai puţin de cinci ori). Scintigrafia biliară cu trasori radioactivi (de exemplu, HIDA) poate confirma diagnosticul, dacă vizualizarea căilor biliare este prezentă în lipsa vizualizării veziculei biliare. Ecografia va demonstra existenţa calculilor în 90-95% din cazuri.

Aproximativ 75% din pacienţii trataţi medical prezintă remisiunea simptomatologiei acute în decurs de 2-7 zile de spitalizare. Totuşi, în 25% din cazuri vor apărea complicaţii ale colecistitei acute, în ciuda tratamentului conservator (vezi mai jos). În aceste situaţii, este necesară intervenţia chirurgicală promptă. Dintre cei 75% de pacienţi cu colecistită acută care prezintă remisiunea simptomelor, aproximativ un sfert vor dezvolta o recurenţă a colecistitei în primul an, iar 60% vor avea cel puţin un acces recurent în următorii 6 ani. Dată fiind evoluţia naturală a bolii, colecistita acută este cel mai bine tratată prin chirurgie precoce, ori de câte ori este posibil.

Colecistita acalculoasă La 5-10% dintre pacienţii cu colecistită acută, nu au fost depistaţi intraoperator calculi care să obstrueze canalul cistic. În peste 50% din aceste cazuri, nu s-a găsit o explicaţie care să stea la baza inflamaţiei alitiazice. Un risc crescut pentru dezvoltarea colecistitei acalculoase este, în mod special, asociat cu traumatisme severe sau arsuri întinse, cu perioada postpartum urmând unui travaliu prelungit şi cu intervenţii chirurgicale ortopedice sau cu perioada postoperatorie după operaţii chirurgicale importante, altele decât cele din sfera biliară. Alţi factori precipitanţi sunt reprezentaţi de vasculite, adenocarcinom obstructiv al veziculei biliare, diabet zaharat, torsiunea colecistului, infecţii bacteriene „neobişnuite" ale veziculei biliare (de exemplu, *Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* sau *Vibrio cholerae*) şi de infecţiile parazitare ale colecistului. Colecistita acalculoasă poate fi, de asemenea, întâlnită în diverse alte procese patologice sistemice (sarcoidoză, boli cardiovasculare, tuberculoză, sifilis, actinomicoză, etc.) şi poate complica perioadele de hiperalimentaţie parenterală prelungită.

Cu toate că manifestările clinice ale colecistitei acalculoase sunt identice cu cele ale colecistitei litiazice, tabloul unei inflamaţii acute biliare care complică sever o suferinţă preexistentă este caracteristic pentru afecţiunea nelitiazică. Ecografia, tomografia computerizată (TC) sau examinările scintigrafice care vizualizează un colecist akinetic, tensionat şi cu dimensiuni mărite, fără calculi şi cu evidenţierea unei evacuări slabe pe o perioadă îndelungată pot fi utile, din punct de vedere diagnostic, în unele cazuri. Rata complicaţiilor în colecistita acalculoasă este superioară celei din colecistita calculoasă. Succesul tratamentului colecistitei acalculoase pare să depindă în primul rând de diagnosticul precoce şi de intervenţiile chirurgicale, cu atenţie crescută pentru îngrijirea postoperatorie.

Colecistopatia acalculoasă Modificările motilităţii veziculei biliare pot produce durere biliară recurentă la pacienţii fără calculi biliari. Infuzia unui octapeptid de colecistokinină (CCK) poate fi efectuată pentru măsurarea fracţiei de ejecţie a colecistului în timpul colescintigrafiei. Într-un studiu reprezentativ, scintigrafia colecistului cu CCK, folosind acid diizopropil iminodiacetic (DIDA) marcat cu ^{99m}Tc, a identificat 21 de pacienţi cu modificarea fracţiei de ejecţie a veziculei biliare (< 40% la 45 min); 10 din 11 pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală au devenit asimptomatici, în timp ce toţi ceilalţi 10 pacienţi neoperaţi au prezentat tulburări, cum ar fi colecistită cronică, hipertrofie musculară a colecistului sau/şi îngustare marcată a canalului cistic. Din acest studiu şi din alte studii similare, următoarele criterii pot fi utilizate pentru identificarea pacienţilor cu colecistopatie acalculoasă: (1) episoade recurente ale durerii cu localizare tipică în hipocondrul drept (HD) cararacteristice durerii de căi biliare, (2) colescintigrafia anormală cu CCK evidenţiind o fracţie de ejecţie a veziculei biliare mai mică de 40%, (3) infuzia de CCK reproduce durerea pacientului şi (4) antecedente ale unor modificări tranzitorii ale testelor hepatice care însoţeau episoadele de durere în HD. Un indiciu suplimentar ar fi identificarea la examenul ecografic a unei vezicule biliare mărite de volum. În cele din urmă, trebuie avut în vedere că disfuncţiile sfincterului Oddi pot, de asemenea, provoca durere recurentă în HD şi modificări la scintigrafia cu CCK.

Colecistita emfizematoasă Se crede că aşa-zisa colecistită emfizematoasă începe odată cu colecistita acută (calculoasă sau acalculoasă) şi este urmată de ischemia sau gangrena peretelui colecistului şi de infecţia cu germeni producători de gaze. În aceste cazuri, bacteriile cel mai frecvent izolate

în culturi includ anaerobi ca *Clostridium welchii* sau *perfringens* și aerobi ca *E. coli*. Această afecțiune apare cel mai frecvent la bărbații în vârstă și la pacienții cu diabet zaharat. Manifestările clinice nu diferă semnificativ de cele ale colecistitelor non-gazoase. Diagnosticul este pus, de obicei, pe radiografia abdominală simplă, prin evidențierea gazului în interiorul lumenului veziculei biliare, care disecă peretele colecistului sau pătrunde în țesuturile pericolecistice pentru a forma un inel gazos. Rata morbidității și mortalității în colecistitele emfizematoase este crescută. Intervenția chirurgicală promptă, asociată unei antibioterapii corespunzătoare, este obligatorie.

Colecistita cronică Inflamația cronică a peretelui veziculei biliare este aproape întotdeauna asociată cu prezența calculilor și se crede a fi rezultatul atacurilor repetate de colecistită subacută sau acută, sau a iritației mecanice persistente a peretelui colecistic. Prezența bacteriilor în bilă apare la mai mult de un sfert din pacienții cu colecistită cronică. Cu toate că prezența unei bile infectate la un pacient cu colecistită cronică, supus unei colecistectomii elective, probabil crește puțin riscul operator, colorația Gram intraoperatorie și bilicultura de rutină au demonstrat că vezicula biliară a acestor pacienți era colonizată cu specii de *Clostridium*. Antibioterapia adecvată intra- și postoperatorie este recomandată la astfel de pacienți, deoarece colonizarea cu acești germeni poate fi asociată cu complicații septice devastatoare urmând intervenției. Colecistitele cronice pot fi asimptomatice ani de zile, pot evolua către o colecistopatie simptomatică sau către o colecistită acută, sau pot prezenta complicații (vezi mai jos).

Complicațiile colecistitei *Empiemul și hidropsul* Empiemul veziculei biliare rezultă, de obicei, din evoluția unei colecistite acute, cu obstrucția persistentă a canalului cistic și cu suprainfecția bilei stagnante cu bacterii piogene. Tabloul clinic se aseamănă cu cel al colangitei, cu febră înaltă, durere crescută în HD, leucocitoză marcată și, adesea, cu prostrație. Empiemul veziculei biliare prezintă un risc crescut pentru septicemia cu gram-negativi și/sau perforație. Intervenția chirurgicală de urgență cu antibioterapie cu spectru corespunzător este necesară imediat ce diagnosticul este suspectat.

Hidropsul sau mucocelul veziculei biliare poate fi, de asemenea, rezultatul obstrucției prelungite a canalului cistic, de obicei de un calcul mare, solitar. În aceste condiții, lumenul obstruat al veziculei biliare este destins progresiv de mucus (mucocel) sau de un transsudat clar (hidrops) produs de celulele epiteliale ale mucoasei. O formațiune vizibilă, ușor palpabilă și nedureroasă, care adesea iese din conturul hipocondrului drept înspre fosa iliacă dreaptă poate fi găsită la examenul fizic. Pacientul cu hidrops al veziculei biliare rămâne frecvent asimptomatic, deși poate apărea o durere cronică în HD. Este indicată colecistectomia, deoarece empiemul, perforația sau gangrena pot complica această stare.

Gangrena și perforația Gangrena veziculei biliare se datorează ischemiei peretelui și necrozei tisulare parcelare sau complete. Condițiile preexistente includ adesea distensia marcată a veziculei biliare, vasculite, diabet zaharat, empiem sau torsiunea rezultată din ocluzia arterială. Gangrena favorizează, de obicei, perforația colecistului, dar perforația mai poate apărea și în colecistita cronică, fără semne premonitorii de alarmă. Perforațiile localizate sunt de obicei limitate de către omentum sau de către aderențele produse de inflamațiile recurente ale veziculei biliare. Suprainfecția bacteriană a conținutului din jurul peretelui colecistului are ca rezultat formarea de abcese. Majoritatea pacienților sunt cel mai bine tratați prin colecistectomie, dar unii pacienți aflați în stare mai gravă sunt supuși unei colecistostomii și drenajul abcesului. Perforația liberă este mai puțin obișnuită, dar se asociază cu o rată a mortalității de 30%. Acești pacienți pot suferi o remitere tranzitorie și bruscă a durerii din HD, pe măsură ce vezicula biliară dilatată se decomprimă; aceasta este urmată de semnele peritonitei generalizate.

Fistulizarea și ileusul biliar *Fistulizarea* în organele adiacente aderente peretelui colecistului poate rezulta datorită inflamației și formării de aderențe. Fistulele în duoden sunt cele mai frecvente, urmate în frecvență de cele apărute la unghiul hepatic al colonului, în stomac sau jejun, peretele abdominal și pelvisul renal. Fistulele bilio-enterice clinic „silențioase“, care apar ca o complicație a colecistitei cronice, au fost întâlnite la până la 5% dintre pacienții colecistectomizați. Fistulele colecistoenterice asimptomatice pot fi uneori diagnosticate prin prezența gazului în arborele biliar pe radiografiile abdominale simple. Tranzitul baritat cu contrast sau endoscopia tractului digestiv superior sau a colonului pot evidenția fistula, dar aproape niciodată colecistul sau traiectul fistulos nu vor fi opacifiate prin colecistografie orală. Tratamentul pacientului simptomatic constă, de obicei, din colecistectomie, explorarea căii biliare principale și închiderea traiectului fistulos.

Ileusul biliar se referă la obstrucția intestinală mecanică rezultată prin migrarea unui calcul de dimensiuni mari în intestinul subțire. De obicei, calculul ajunge în duoden printr-o fistulă colecistoenterică la acest nivel. De regulă, valva ileocecală este sediul obstrucției de către calculul inclavat, cu condiția ca intestinul subțire din amonte să prezinte un calibru normal. Majoritatea pacienților nu prezintă nici un istoric de simptome biliare anterioare, nici acuze sugestive pentru colecistita acută sau fistulizare. Calculii cu dimensiuni ce depășesc 2,5 cm în diametru se consideră că predispun la fistulizare prin eroziunea treptată a fundului colecistului. Confirmarea diagnostică poate fi rareori făcută pe radiografia abdominală simplă (de exemplu, obstrucție intestinală redusă, cu prezența gazului în arborele biliar și un calcul calcificat în poziție ectopică) sau după un tranzit baritat al tractului digestiv superior (fistulă colecisto-duodenală cu obstrucția intestinului subțire la nivelul valvei ileocecale). Laparatomia cu extracția calculului (sau propulsia sa în interiorul colonului) rămâne procedeul de elecție pentru rezolvarea obstrucției. Se poate realiza și evacuarea în vezica biliară. În general, vezica biliară și atașarea sa de intestin au fost lăsate deoparte.

Bila calcară (lăptoasă sau de var) și vezicula biliară de porțelan Sărurile de calciu pot fi secretate în lumenul veziculei biliare în concentrații suficiente pentru a produce precipitarea calciului, cu opacifierea difuză și neomogenă a bilei sau cu un aspect stratificat pe radiografiile abdominale simple. Aceasta este așa-numita bilă calcară sau laptele bilei de calciu; aceasta, de obicei, este o entitate inofensivă din punct de vedere clinic, dar colecistectomia este recomandată, deoarece bila calcară apare deseori pe un hidrops al veziculei biliare. În entitatea denumită *vezicula biliară de porțelan*, depozitele de săruri calcice de la nivelul peretelui unui colecist cu inflamație cronică pot fi detectate pe radiografia abdominală simplă. Colecistectomia este indicată la toți pacienții cu o veziculă biliară de porțelan, deoarece un procent ridicat din aceștia par să prezinte un risc crescut pentru dezvoltarea carcinomului de veziculă biliară.

℞ TRATAMENT

Tratamentul medicamentos Cu toate că intervenția chirurgicală rămâne cheia de boltă a tratamentului colecistitei acute și a complicațiilor acesteia, o perioadă de spitalizare pentru stabilizare poate fi necesară anterior colecistectomiei. Se suprimă aportul alimentar pe cale orală, se inițiază aspirația nazogastrică și se readuc la normal depleția volemică extracelulară și tulburările electrolitice. Pentru analgezie se folosesc de obicei meperidina sau pentazocina, deoarece acestea produc un spasm al sfincterului Oddi mai redus comparativ cu medicamente precum morfina. Antibioterapia intravenoasă este de obicei indicată la pacienții cu colecistită acută severă,

chiar în lipsa suprainfecţiei bacteriene a bilei din stadiile iniţiale ale procesului inflamator. Complicaţiile postoperatorii, cum ar fi infecţia plăgii, formarea de abcese sau septicemia, sunt diminuate la pacienţii trataţi cu antibiotice. Ampicilina, cefalosporinele, ureidopenicilinele sau aminoglicozidele sunt agenţi antibiotici eficace în administrare unică, dar la pacienţii diabetici sau debilitaţi sau la pacienţii cu semne ale septicemiei cu gram-negativi un tratament antibiotic combinat poate fi preferabil (vezi şi capitolul 138).

Tratamentul chirurgical Stabilirea momentului optim pentru intervenţia chirurgicală la pacienţii cu colecistită acută depinde de stabilizarea pacientului. Tendinţa clară este spre chirurgie precoce şi trebuie privită ca o cerinţă pentru scurtarea perioadei de spitalizare. Colecistectomia de urgenţă (în situaţii grave) sau colecistostomia este probabil potrivită la majoritatea pacienţilor la care complicaţii ale colecistitei acute, cum ar fi empiemul, colecistita emfizematoasă sau perforaţia, sunt suspectate sau confirmate. În cazurile necomplicate de colecistită acută, până la 30% din pacienţi nu prezintă remisiunea simptomelor sub tratament medical corespunzător, iar intensificarea simptomatologiei sau complicaţiile supraadăugate duc la necesitatea realizării unei operaţii precoce (în decurs de 24-72 ore). Complicaţiile tehnice ale intervenţiei chirurgicale nu sunt crescute la pacienţii cărora li se efectuează o colecistectomie precoce, comparativ cu colecistectomia tardivă. Intervenţia chirurgicală tardivă probabil este rezervată (1) pacienţilor la care starea generală presupune un risc inacceptabil pentru intervenţia chirurgicală precoce şi (2) pacienţilor la care diagnosticul de colecistită acută nu este sigur. Colecistectomia precoce este tratamentul de elecţie la majoritatea pacienţilor cu colecistită acută. Cifrele mortalităţii cazurilor de colecistectomie de urgenţă din cele mai multe centre medicale se apropie de 3%, în timp ce riscul mortalităţii pentru colecistectomia electivă sau precoce este de aproximativ 0,5% la pacienţii sub 60 de ani. Desigur, riscurile operatorii cresc cu patologia altor organe şi sisteme legată de vârstă şi cu prezenţa complicaţiilor pe termen lung sau pe termen scurt ale afectării vezicii biliare. Pacienţilor cu colecistită aflaţi într-o stare gravă sau celor debilitaţi li se poate efectua colecistostomie sau drenaj pe tub a veziculei biliare. Colecisectomia electivă se poate realiza ulterior.

Complicaţii postcolecistectomie Complicaţiile precoce ulterioare colecistectomiei cuprind atelectazia şi alte afecţiuni pulmonare, formarea de abcese (deseori subfrenice), hemoragiile interne sau externe, fistulele bilio-enterice şi scurgerile de bilă. Icterul poate indica absorbţia bilei de la nivelul unei colecţii intraabdominale, consecutivă unei scurgeri biliare sau obstrucţiei mecanice a căii biliare principale prin calculi restanţi, cheaguri sanguine intraductale sau compresiune externă. Realizarea de rutină a colangiografiei intraoperatorii, în timpul colecistectomiei, a dus la reducerea incidenţei acestor complicaţii precoce.

Per ansamblu, colecistectomia este o operaţie cu mari şanse de reuşită, care realizează remiterea totală sau cvasitotală a simptomelor preoperatorii la 75-90% dintre pacienţi. Cauzele cale mai frecvente ale simptomelor consecutive colecistectomiei sunt reprezentate de o afecţiune extrabiliară scăpată din vedere (de exemplu, esofagită de reflux, ulceraţii peptice, sindrom postgastrectomie, pancreatită sau sindromul intestinului iritabil). Totuşi, la un procent scăzut din pacienţi, o afecţiune a căilor biliare extrahepatice poate determina persistenţa simptomatologiei. Aceste aşa-numite sindroame postcolecistectomie pot fi datorate (1) stricturilor biliare, (2) calculilor biliari restanţi, (3) sindromului de bont al ductului cistic, (4) stenozei sau dischineziei sfincterului Oddi sau (5) diareei sau gastritei induse de sărurile biliare.

Sindromul de bont al ductului cistic În absenţa demonstrării pe colangiografie a calculilor restanţi, simptome asemănătoare colicii biliare sau colecistitei la pacienţii post-colecistectomizaţi au fost frecvent atribuite unui duct cistic restant de dimensiuni mari (>1 cm) (sindromul de bont al ductului cistic). Cu toate acestea, o analiză atentă arată că acuzele postcolecistectomie pot fi atribuite altor cauze la majoritatea pacienţilor la care, la început, s-a crezut că simptomatologia era datorată existenţei unui bont lung al ductului cistic. Prin urmare, în determinarea simptomatologiei post-colecistectomie, o atenţie sporită trebuie acordată investigaţiei rolului posibil al altor factori, mai înainte de a o atribui unui sindrom de bont al ductului cistic.

Disfuncţia papilară, stenoza papilară, spasmul sfincterului Oddi şi dischinezia biliară Simptomele colicii biliare însoţite de semne ale obstrucţiei biliare intermitente şi recurente pot fi produse de stenoza papilară, disfuncţia papilară, spasmul sfincterului Oddi şi dischinezia biliară. Se consideră că stenoza papilară este rezultatul inflamaţiei cronice a ampulei Vater sau hiperplaziei glandulare a segmentului papilar. Cinci criterii au fost folosite pentru a defini stenoza papilară: (1) durere în etajul abdominal superior, de obicei în hipocondrul drept sau în epigastru, (2) analize hepatice modificate, (3) dilatarea căii biliare comune la colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER), (4) întârzierea (peste 45 minute) drenajului substanţei de contrast din duct şi (5) creşterea presiunii bazale a sfincterului Oddi, un rezultat care poate avea doar o semnificaţie minoră. O alternativă utilă a CPER este scintigrafia hepatobiliară cu acid diizopropil iminodiacetic (DIDA) marcat cu ^{99m}Tc, în special dacă CPER şi/sau dacă manometria biliară nu este disponibilă sau nu este fezabilă. La pacienţii cu stenoză papilară, scintigrafia hepatobiliară cantitativă a decelat întârzierea tranzitului din calea biliară principală în intestin, dilataţia ductală şi alterarea dinamicii timp-activitate. Această tehnică poate fi, de asemenea, folosită înainte şi după sfincterotomie, pentru a documenta ameliorarea evacuării biliare. Tratamentul constă din sfincteroplastie endoscopica sau chirurgicală, pentru a se asigura mărirea calibrului porţiunii distale a ductelor biliare şi pancreatice. Cu cât este mai mare numărul criteriilor anterioare, cu atât este mai mare probabilitatea ca pacientul să prezinte un grad de stenoză papilară care să necesite corecţie. Factorii care, de obicei, sunt luaţi în seamă ca indicaţii pentru sfincterotomie sunt (1) prezenţa prelungită a simptomelor, (2) lipsa răspunsului la tratamentul simptomatic, (3) prezenţa unui handicap sever şi (4) alegerea de către pacient a sfincterotomiei în locul intervenţiei chirurgicale (în condiţiile înţelegerii clare a riscurilor implicate de ambele proceduri).

Criteriile pentru diagnosticul dischineziei sfincterului Oddi sunt mult mai controversate decât cele pentru stenoza papilară. Mecanismele propuse cuprind spasmul sfincterului, denervarea senzitivă, având ca rezultat hipertonicitatea şi tulburarea secvenţializării sau frecvenţei undelor contractile sfincteriene. Atunci când o evaluare atentă nu a demonstrat altă cauză pentru durere şi când criteriile colangiografice şi manometrice sugerează un diagnostic de dischinezie biliară, a fost propus tratamentul medical cu nitriţi şi anticolinergice, pentru a se realiza relaxarea pe cale farmacologică a sfincterului. Sfincterectomia endoscopică sau sfincteroplastia chirurgicală poate fi indicată la pacienţii care nu răspund la o probă terapeutică medicamentoasă timp de 2-3 luni, în special dacă presiunile bazale ale sfincterului Oddi sunt crescute.

Catarul inflamator indus de sărurile biliare şi gastrita Pacienţii postcolecistectomizaţi pot dezvolta semne şi simptome ale gastritei, care au fost atribuite refluxului duodenogastric al bilei. Totuşi, lipsesc date precise care să arate asocierea incidenţei crescute a gastritei biliare cu rezecţia chirurgicală a colecistului. În mod asemănător, prezenţa unei diarei care să răspundă la colestiramină, la un număr redus de pacienţi, consecutiv colecistectomiei, a fost atribuită alterării circulaţiei

enterohepatice a acizilor biliari, indusă sau demascată de îndepărtarea veziculei biliare.

COLECISTOZELE HIPERPLAZICE Termenul de *colecistoze hiperplazice* este folosit pentru a desemna un grup de afecțiuni ale veziculei biliare caracterizate prin proliferarea excesivă a componentelor țesutului normal.

Adenomiomatoza este caracterizată de o proliferare benignă a epiteliului suprafeței veziculei biliare, cu apariția unor formațiuni cu structură asemănătoare glandelor, a sinusurilor extramurale, a stricturilor transversale și/sau cu formarea unor noduli fundici („adenoame" sau „adenomioame"). Excrescențele mucoasei, denumite sinusuri Rokitansky-Aschoff, pot fi observate la colecistografia orală în asociere cu hiperconcentrarea substanței de contrast. Pot fi întâlnite, de asemenea, defecte de umplere caracteristice.

Colesteroloza este caracterizată prin depunerea patologică de lipide, în special esteri ai colesterolului, în lamina propria a peretelui veziculei biliare. În forma sa difuză („colecistul în formă de căpșună"), mucoasa veziculei biliare are un aspect roșu cărămiziu și este impregnată cu pete lipidice de culoare galben-strălucitor. Forma localizată prezintă „polipi colesterolici" singulari sau multipli care ies din conturul peretelui veziculei biliare. Calculii de colesterol din vezicula biliară sunt prezenți în aproximativ jumătate din cazuri. Colecistectomia este indicată atât în adenomiomatoză, cât și în colesteroloză, în prezența simptomatologiei sau a colelitiazei.

BOLILE CĂILOR BILIARE

ANOMALII CONGENITALE Atrezia și hipoplazia biliară Leziunile atrezice și hipoplazice ale căilor biliare intrahepatice majore și a celor extrahepatice sunt cele mai frecvente anomalii biliare cu importanță clinică, întâlnite în copilărie. Tabloul clinic cuprinde un icter obstructiv sever în timpul primei luni de viață, cu scaune decolorate. Diagnosticul este confirmat prin explorarea chirurgicală, cu colangiografie intraoperatorie. Aproximativ 10% din cazurile cu atrezie biliară pot fi tratate cu coledocojejunostomie pe ansă în Y, à la Roux, procedura Kasai (portoenterostomie hepatică) fiind încercată la restul cazurilor, pentru restabilirea unui oarecare flux biliar. Cei mai mulți pacienți, chiar și cei cărora li s-au efectuat cu succes anastomoze bilio-intestinale, în cele din urmă vor dezvolta colangită cronică, fibroză hepatică extinsă și hipertensiune portală.

Chisturile coledociene Dilatația chistică poate interesa porțiunea liberă a căii biliare principale, de exemplu, chistul coledocian, sau se poate prezenta sub forma unui diverticul în segmentul intraduodenal. În această ultimă situație, refluxul cronic al sucului pancreatic în arborele biliar poate produce inflamația și stenoza căilor biliare extrahepatice, ducând la colangită sau obstrucție biliară. Deoarece procesul este treptat, aproximativ 50% dintre pacienți prezintă debutul simptomatologiei după vârsta de 10 ani. Diagnosticul poate fi pus prin ecografie, TC abdominală sau colangiografie. Doar o treime din pacienți prezintă triada clasică cu durere abdominală, icter și formațiune abdominală. Detectarea ecografică a chistului separat de vezica biliară ar putea sugera diagnosticul de chist coledocian, care poate fi confirmat prin demonstrarea pătrunderii căilor biliare extrahepatice în chist. Tratamentul chirurgical presupune excizia „chistului" și anastomoză bilio-intestinală. Pacienții cu chisturi coledociene prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a colangiocarcinomului.

Ectazia biliară congenitală Dilatația chistică a căilor biliare poate interesa fie ramurile intrahepatice principale (boala Caroli), fie ductele inter- și intralobulare (fibroza hepatică congenitală), fie ambele. În boala Caroli, manifestările clinice cuprind colangita recurentă, formarea de abcese în interiorul și în jurul canalelor afectate și, uneori, litiaza în porțiunile dilatate ale ramurilor biliare intrahepatice. Examenul prin TC și colangiografia pun, de obicei, diagnosticul, iar antibioterapia continuă este, de regulă, administrată pentru a se limita frecvența și severitatea episoadelor recurente de colangită. Este frecventă evoluția către ciroză biliară secundară, cu hipertensiune portală, amiloidoză, obstrucție biliară extrahepatică, colangiocarcinom sau episoade recurente de septicemie cu formarea abceselor hepatice.

COLEDOCOLITIAZA Fiziopatologie și manifestări clinice Trecerea calculilor din vezicula biliară în calea biliară principală se întâlnește la aproximativ 10-15% dintre pacienții cu colelitiază. Incidența calculilor căii principale crește odată cu vârsta pacientului, astfel încât până la 25% dintre pacienții în vârstă pot prezenta calculi în calea biliară principală în momentul colecistectomiei. Calculii ductali nedecelați nu sunt extrași la aproximativ 1-5% dintre pacienții colecistectomizați. Marea majoritate a calculilor din căile biliare sunt calculi colesterolici sau micști, formați în vezicula biliară, care apoi migrează prin canalul cistic în arborele biliar extrahepatic. Calculii primari formați de novo în căile biliare sunt de regulă calculi pigmentari, care survin la pacienții cu (1) boli hemolitice cronice, (2) parazitoze hepatobiliare sau colangită recurentă cronică, (3) anomalii congenitale ale căilor biliare (în special boala Caroli) sau (4) la cei cu dilatații, scleroze sau stricturi ale căilor biliare. Calculii din calea biliară principală pot fi asimptomatici ani de zile, pot trece spontan în duoden, sau (mai frecvent) pot determina colică biliară sau o complicație.

Complicații *Colangita* Colangita poate fi acută sau cronică, iar simptomele sunt rezultatul inflamației, care, de regulă, necesită cel puțin obstrucția parțială a fluxului biliar. Bacteriile sunt prezente pe bilicultură la aproximativ 75% dintre pacienții cu colangită acută în fazele inițiale ale evoluției simptomatice. Prezentarea caracteristică a colangitei acute cuprinde colică biliară, icter și puseuri febrile, însoțite de frisoane (triada Charcot). Hemoculturile sunt frecvent pozitive și leucocitoza este tipică. Colangita acută nesupurativă este cea mai frecventă și poate răspunde relativ rapid la tratamentul de susținere și la antibioterapie. Totuși, în colangita acută supurativă, prezența puroiului sub presiune într-un sistem canalicular complet obstruat conduce la simptome de toxicitate severă – confuzie mentală, bacteriemie și șoc septic. În această situație, răspunsul la antibiotice este relativ slab, sunt frecvent prezente abcese hepatice multiple, iar rata mortalității se apropie de 100% în lipsa intervenției chirurgicale prompte pentru îndepărtarea leziunii obstructive și în lipsa drenajului bilei infectate. Urmărirea endoscopică a colangitei bacteriene este eficace, ca și intervenția chirurgicală. CPER cu sfincterectomie endoscopică este sigură și de preferat ca procedeu inițial, confirmând diagnosticul definitiv și pregătind o terapie efectivă.

Icterul obstructiv Obstrucția treptată a căii biliare principale în decursul unei perioade de săptămâni sau luni determină, de obicei, instalarea inițială a icterului sau a pruritului, în lipsa simptomatologiei colicii biliare sau a colangitei. Icterul nedureros poate apărea la pacienții cu coledocolitiază, dar această manifestare este mult mai caracteristică obstrucției biliare secundară unui cancer al capului pancreasului, căilor biliare sau ampulei Vater.

La pacienții la care obstrucția este secundară coledocolitiazei, prezența asociată a colecistitei calculoase cronice este foarte frecventă, iar în această situație, colecistul poate fi relativ nedistensibil. Absența unui colecist palpabil la cei mai mulți pacienți cu obstrucție biliară prin calculi ductali stă la baza legii Courvoisier, respectiv, prezența unui colecist mărit de volum, palpabil, sugerează faptul că obstrucția biliară este secundară unui proces neoplazic preexistent, mai degrabă decât unei afecțiuni calculoase. Obstrucția biliară produce dilatarea progresivă a căilor biliare intrahepatice, pe măsură ce presiunea intrabiliară crește. Fluxul biliar hepatic este diminuat, iar regurgitarea bilirubinei conjugate în circulația

sanguină produce icter, însoţit de urină închisă la culoare (bilirubinurie) şi scaune decolorate (acolice).

Calculii căii biliare principale trebuie suspectaţi la orice pacient cu colecistită a cărui bilirubinemie depăşeşte 85,5 μmol/l (5mg/dl). Rareori, la pacienţii cu coledocolitiază, în lipsa unei hepatopatii concomitente sau a altui factor care să producă hiperbilirubinemie, se înregistrează niveluri maxime ale bilirubinei de peste 256,5 μmol/l (15,0 mg/dl). Niveluri ale bilirubinei serice de 342 μmol/l (20 mg/dl) sau mai mari sugerează posibilitatea unei obstrucţii neoplazice. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este aproape întotdeauna crescut în obstrucţia biliară. O creştere a fosfatazei alcaline precede deseori apariţia clinică a icterului şi poate fi singura tulburare a testelor hepatice de rutină. Poate fi prezentă o creştere de 2 până la 10 ori a aminotransferazelor serice, în special în asociere cu obstrucţia acută. Consecutiv îndepărtării procesului obstructiv, nivelul crescut al aminotransferazelor serice revine de regulă rapid la valori normale, în timp ce scăderea nivelului bilirubinei serice la valori normale se poate extinde pe durata a 1-2 săptămâni. Nivelul fosfatazei alcaline, de obicei, scade lent, în urma scăderii bilirubinei serice.

Pancreatita La pacienţii cu pancreatită acută nealcoolică, cea mai frecventă entitate clinică asociată este afecţiunea tractului biliar. Analizele biochimice ale inflamaţiei pancreasului complică colecistita acută în 15% din cazuri şi coledocolitiaza în peste 30%, iar factorul comun pare să fie trecerea calculilor prin calea biliară principală. Coexistenţa pancreatitei trebuie să fie suspectată la pacienţii cu simptome de colecistită care prezintă (1) durere posterioră sau durere în stânga liniei mediane a abdomenului, (2) vomismente prelungite, cu ileus paralitic sau (3) revărsat pleural, în special pe partea stângă. Tratamentul chirurgical al bolii vezicii biliare este, de regulă, asociat cu remiterea pancreatitei.

Ciroza biliară secundară Ciroza biliară secundară poate complica obstrucţia îndelungată a căilor biliare, indiferent de lipsa sau prezenţa colangitei recurente. Cu toate că această complicaţie poate apărea la pacienţii cu coledocolitiază, este totuşi o complicaţie mai frecventă în obstrucţiile prelungite rezultate din stricturi sau procese neoplazice. Odată apărută, ciroza biliară secundară poate avea o evoluţie progresivă, chiar după corecţia procesului obstructiv, iar ciroza hepatică severă progresivă poate duce la hipertensiune portală sau la insuficienţă hepatică şi deces. Obstrucţia biliară prelungită poate fi, de asemenea, asociată cu deficienţe clinic manifeste ale vitaminelor liposolubile A, D şi K.

Diagnostic şi tratament Diagnosticul coledocolitiazei este de regulă pus prin colangiografie (tabelul 302-3), efectuată fie anterior intervenţiei chirurgicale prin CPER, fie intraoperator, în momentul colecistectomiei. Nu mai puţin de 20% din pacienţii supuşi colectistectomiei s-a dovedit că aveau calculi în CBP. Odată cu apariţia colecistectomiei laparoscopice, dirijarea calculilor din CBP în prezenţa calculilor vezicii biliare este treptat clarificată. CPER preoperatorie cu papilotomie endoscopică şi extracţia calculilor este abordarea preferată. Nu se realizează doar îndepărtarea calculului, ci este conturată şi anatomia tractului biliar în relaţie cu ductul cistic. CPER este indicată pacienţilor cu calculi biliari care au unul din următorii factori de risc: (1) istoric de icter sau pancreatită; (2) teste hepatice anormale şi (3) evidenţierea ecografică a CBP dilatate sau a calculilor în canal. Ca alternativă, dacă colangiografia de rutină a canalului cistic evidenţiază calculi reziduali, se poate executa CPER postoperator. Se aşteaptă ca nevoia utilizării CPER preoperator să scadă pe viitor, odată cu progresia tehnicilor laparoscopice.

Utilizarea largă a colecistectomiei laparoscopice şi CPER a scăzut incidenţa complicaţiilor bolilor tractului biliar şi a necesităţii coledocolitotomiei şi drenajului pe tub în T a căilor biliare. Sfincterotomia endoscopică, urmată de eliminarea spontană sau extracţia calculilor reprezintă o alternativă non-operativă suplimentară în tratamentul pacienţilor cu calculi în calea biliară principală, mai ales la pacienţii în vârstă sau la cei cu risc redus.

TRAUMATISME, STRICTURI ŞI HEMOBILIE Stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice sunt rezultatul traumatismelor chirurgicale la aproximativ 95% din cazuri şi se întâlnesc la circa 1 din 500 de colecistectomii. Stricturile pot fi însoţite de scurgeri biliare sau formarea de abcese în perioada postoperatorie imediată sau de obstrucţie biliară sau colangită după 2 sau mai mulţi ani urmând traumatismului declanşator. Diagnosticul este stabilit prin colangiografie percutană sau endoscopică. Perierea endoscopică a stricturii biliare este o metodă eficace pentru stabilirea naturii leziunii şi este de mai mare acurateţe decât numai rezultatul citologiei biliare. Când se obţine o citologie exfoliativă, diagnosticul de strictură neoplazică este stabilit. Acest procedeu este important în special la pacienţii cu colangită sclerozantă primară, care sunt predispuşi la dezvoltarea colangiocarcinomului. De obicei, corecţia chirurgicală efectuată de un chirurg experimentat printr-o anastomoză între căile biliare şi intestinul subţire poate avea succes, cu toate că ratele mortalităţii secundare complicaţiilor chirurgicale, colangitei recurente sau cirozei biliare secundare sunt crescute.

Hemobilia se poate instala consecutiv unei leziuni traumatice sau operatorii a ficatului sau a căilor biliare, unei rupturi intraductale a unui abces hepatic sau a unui anevrism al arterei hepatice, unei hemoragii a unei tumori biliare sau hepatice, sau consecutiv complicaţiilor mecanice ale coledocolitiazei sau infecţiilor parazitare hepatobiliare. Investigaţiile diagnostice, cum ar fi biopsia hepatică, colangiografia transhepatică percutană (CTHP) şi amplasarea unui cateter pentru drenaj biliar transhepatic, pot, de asemenea, să fie complicate prin hemobilie. Deseori, pacienţii prezintă triada clasică a colicii biliare, icter obstructiv şi melenă sau sângerări oculte în scaun. Diagnosticul este uneori pus pe demonstrarea colangiografică a cheagurilor de sânge în arborele biliar, dar poate fi necesară verificarea prin angiografie selectivă. Cu toate că episoadele minore de hemobilie se pot remite în lipsa intervenţiei chirurgicale, este frecvent necesară ligatura chirurgicală a vasului care sângerează.

COMPRESIA EXTRINSECĂ A CĂILOR BILIARE Obstrucţia biliară parţială sau completă poate fi produsă uneori prin compresia externă a căilor biliare. Cea mai frecventă cauză a acestei forme de icter obstructiv este carcinomul de cap de pancreas. Obstrucţia biliară poate, de asemenea, să survină ca o complicaţie fie a pancreatitei acute sau cronice, fie prin interesarea ganglionilor hepatici, de la un limfom sau metastaze ale unui carcinom. Această ultimă situaţie trebuie deosebită de colestaza rezultată în urma invaziei tumorale masive a ficatului.

INFECŢII PARAZITARE HEPATOBILIARE Infecţiile parazitare ale căilor biliare cu helminţii adulţi sau ouăle lor pot produce o colangită piogenă cronică şi recurentă, cu sau fără abcese hepatice multiple, calculi sau obstrucţie biliară. Această situaţie este relativ rară, dar se întâlneşte la locuitorii din sudul Chinei şi din alte regiuni ale Asiei de sud-est. Paraziţii cel mai frecvent întâlniţi sunt trematodele sau viermii de gălbează, printre care *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* sau *felineus* şi *Fasciola hepatica*. Tractul biliar poate fi, de asemenea, implicat în migraţia intraductală a adulţilor *Ascaris lumbricoides* din duoden sau prin ruptura intrabiliară a unui chist hidatic din ficat, produs de speciile *Echinococcus*. Diagnosticul se stabileşte pe baza colangiografiei sau prezenţei ouălor caracteristice în examenul scaunului. Dacă este prezentă obstrucţia, tratamentul de elecţie este laparotomia, sub protecţie antibiotică, cu explorarea ductului principal şi efectuarea unui drenaj biliar. Trebuie accentuat faptul că în Orient se poate observa colangiohepatita asociată cu litiaza pigmentară, care pare să fie mult mai frecventă comparativ cu colangita produsă de paraziţi.

Tabelul 302-3

Evaluarea diagnostică a căilor biliare

Avantaje diagnostice	Limite diagnostice	Contraindicații	Complicații	Comentarii
ECOGRAFIE HEPATOBILIARĂ (ECHB)				
Rapidă Scanarea simultană a VB, ficatului, căilor biliare, pancreasului Identificarea cu precizie a căilor biliare dilatate Nu este limitată de prezența icterului sau de sarcină Ghidaj pentru biopsia cu ac subțire	Prezența gazelor intestinale Obezitatea masivă Ascita Studiile baritate Obstrucția parțială a căilor biliare Vizualizarea redusă a căii biliare principale	Nici una	Nici una	Examenul inițial de elecție în investigarea unei posibile obstrucții biliare
TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ (TC)				
Scanarea simultană a VB, ficatului, căilor biliare și pancreasului Identificarea cu precizie a căilor biliare dilatate sau a unor formațiuni Nu este limitată de prezența icterului, gazelor, de obezitate sau ascită Imagini de înaltă rezoluție Ghidaj pentru biopsia cu ac subțire	Cașexia extremă Artefact de mișcare Ileus Obstrucția parțială a căii biliare Cost ridicat Poate să nu fie disponibilă imediat	Sarcină	Reacții la substanțele de contrast iodate, dacă acestea sunt folosite	Indicată pentru evaluarea formațiunilor hepatice sau pancreatice Procedura de elecție în investigarea unei posibile obstrucții biliare dacă limitele diagnostice nu permit ECHB
COLANGIOPANCREATOGRAFIA CU REZONANȚĂ MAGNETICĂ				
Modalitate uzuală pentru vizualizarea canalelor pancreatice și biliare Poate identifica dilatarea sau structura canalului, stenoza canalului pancreatic și divizarea pancreasului Are o sensibilitate excelentă pentru dilatarea căii biliare, pentru structurile biliare și anormalitățile intraductale	Nu poate oferi intervenție terapeutică			
COLANGIOGRAFIA TRANSHEPATICĂ PERCUTANĂ (CTHP)				
De mare succes în prezența dilatației căilor biliare Vizualizarea optimă a tractului biliar proximal Posibilitatea vizualizării separate a sistemului ductal stâng obstruat Citologie biliară/bilicultură Drenaj transhepatic percutan	Canale biliare nedilatate sau sclerozate	Sarcină Coagulopatie necorectabilă Ascită masivă ?Abcese hepatice	Sângerarea Hemobilia Peritonita biliară Bacteriemia, septicemia	De obicei, colangiografia este metoda inițială de elecție când căile biliare sunt dilatate
COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ (CPER)				
Pancreatografie simultană Vizualizarea/biopsia ampulei și duodenului Vizualizare optimă a tractului biliar distal Citologie biliară sau pancreatică Sfincterotomie endoscopică și îndepărtarea calculilor Manometrie biliară Nu este limitată de ascită, coagulopatii, abcese	Obstrucție gastroduodenală ? Anastomoză biliointestinală în Y a la Roux	Sarcină ? Pancreatită acută ? Afecțiune cardiopulmonară severă	Pancreatită Colangită, septicemie Pseudochist pancreatic infectat Perforație (rară) Hipoxemie, aspirație	Colangiografia de elecție în: lipsa dilatației căilor biliare ? Afecțiune pancreatică, ampulară sau gastroduodenală Intervenție chirurgicală biliară efectuată anterior Contraindicația sau eșecul CTHP Sfincterotomia endoscopică o posibilitate terapeutică

NOTĂ: VB – vezică biliară, ECHB, ecografia hepato-biliară. Colangiografia intravenoasă (CIV) este o tehnică perimată, deoarece 40% dintre calculii căii biliare principale sunt scăpați din vedere, și prezintă o rezoluție slabă, chiar cu tomografie. Folosirea acesteia este rareori indicată, în special datorită altor tehnici colangiografice frecvent disponibile.

COLANGITA SCLEROZANTĂ Colangita sclerozantă primară sau idiopatică este o afecțiune caracterizată printr-o sclerozare progresivă, inflamatorie însoțită de un proces obliterativ care afectează ductele biliare extrahepatice și adesea și pe cele intrahepatice. Leziunea poate să apară ca o entitate izolată sau se poate asocia cu o afecțiune inflamatorie a intestinului, în special colită ulcerativă, sau cu sindroame de fibroscleroză multifocală, cum ar fi fibroza retroperitoneală, mediastinală și/sau periureterală, tiroidita Riedl sau pseudotumora orbitei. La pacienții cu SIDA, colangiopancreatografia poate demonstra un lung șir de modificări ale căii biliare, precum și obstrucția canalului pancreatic și, ocazional, pancreatită (vezi capitolul 308). Leziunile tractului biliar în SIDA includ infecții și modificări similare colangitei sclerozante primitive observate colecistopancreatografic. Acestea sunt: (1) afectarea numai a căilor biliare intrahepatice, (2) afectarea căilor biliare intra și extrahepatice, (3) stenoză ampulară; (4) strictura porțiunii intrapancreatice a căii biliare comune și (5) afectarea canalului pancreatic. Agenții infecțioși cuprind *Cryptosporidium, Mycobacterium avium – intracellulare, Cytomegalovirus, Microsporidia* și *Isospora*. În asociere, colecistita nelitiazică apare la 10% din pacienți. Sfincterotomia prin CPER, fiind fără risc, determină reducerea importantă a durerii la pacienții ce au SIDA asociată cu stenoză papilară. Colangita sclerozantă secundară poate apare ca o complicație pe termen lung a coledocolitiazei, colangiocarcinomului, lezării biliare intraoperator sau traumatică sau datorită unui proces inflamator continuu.

Pacienții cu colangită sclerozantă primitivă se prezintă frecvent cu semne și simptome de obstrucție biliară cronică intermitentă: icter, prurit, dureri în hipocondrul drept sau colangită acută. Târziu în evoluție pot apărea obstrucție biliară

completă, ciroză biliară secundară, insuficiență hepatică sau hipertensiune portală cu sângerări ale varicelor. Diagnosticul este stabilit, de obicei, prin observarea pe colangiografie a îngroșării ductelor, cu îngustarea neuniformă a lumenului (vezi figura 302-2D). Tehnica colangiografică de elecție în cazurile suspectate este CPER, deoarece implicarea ductelor intrahepatice poate face CTHP dificilă. După stabilirea diagnosticului de colangită sclerozantă trebuie cercetată prezența altor afecțiuni asociate, mai ales inflamațiile intestinale cronice.

Rx TRATAMENT

Terapia cu colestiramină poate ține sub control simptomele de prurit, iar antibioticele sunt utile când colangita complică tabloul clinic. Suplimentarea calciului și vitamina D pot fi folositoare în prevenirea reducerii masei osoase, frecvent observată la pacienții cu colestază. Glucocorticoizii, UDCA, metotrexatul și ciclosporina nu și-au demonstrat eficacitatea. În cazurile în care s-a produs o obstrucție biliară majoră sau completă, dilatarea cu balonaș sau intervenția chirurgicală par metode eficiente. Anastomoza bilioenterică dificilă sau plasarea unui dispozitiv care să faciliteze anastomozarea se pot complica cu colangită recurentă și evoluție ulterioară spre stenoză. Rolul colectomiei în cazul pacienților cu colangită sclerozantă ce complică o colită ulcerativă cronică este nesigur. Prognosticul este nefavorabil, cu o medie de supraviețuire între 4 și 10 ani după stabilirea diagnosticului, indiferent de terapie. Patru variabile (vârsta, nivelul bilirubinei serice, stadiul histologic și splenomegalia) prezic supraviețuirea la pacienții cu colangită sclerozantă primitivă și servesc la întrunirea scorului de risc. Colangita sclerozantă primitivă este una dintre cele mai frecvente indicații de transplant hepatic. Într-un studiu efectuat, s-a constatat că media de timp dintre stabilirea diagnosticului de colangită sclerozantă primară și efectuarea transplantului a fost de 5,8 ani.

BIBLIOGRAFIE

Abei M et al: Isolation and characterization of a cholesterol crystallization promoter from human bile. Gastroenterology 104:539, 1993

Barkun JS et al: Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. Lancet 340:1116, 1992

Carey MC et al: Whither biliary sludge? Gastroenterology 95:508, 1988

Dickson ER: Primary sclerosing cholangitis: Refinement and validation of survival models. Gastroenterology 103:1893, 1992

Everson GT: Pregnancy and gallstones. Hepatology 17:160, 1993

Geenen JE et al: The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. N Engl J Med 320:82, 1989

Gracie WA, Ransohoff DF: The natural history of silent gallstones. The innocent gallstone is not a myth. N Engl J Med 307:798, 1982

Johnston DE, Kaplan MM: Medical progress: Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 328:412, 1993

Lee SP et al: Origin and fate of biliary sludge. Gastroenterology 94:170, 1988

Maringhini A et al: Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies: An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. Ann Intern Med 107:30, 1987

Meyers WC: A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med 324:1073, 1991

Paumgartner G et al: Gallstones: Pathogenesis. Lancet 338:1117, 1991

Podda M et al: Efficacy and safety of a combination of dienodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution. Gastroenterology 96:222, 1989

Porayko MK et al: Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. Gastroenterology 98:1594, 1990

Shaffer EA et al: Cholescintigraphic detection of functional obstruction of the sphincter of Oddi: Effect of papillotomy. Gastroenterology 90:728, 1986

Shiffman M et al: Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients. Ann Intern Med 122:999, 1995

Soto JA et al: Magnetic resonance cholangiography: Comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology 110:598, 1996

Wiesner RH et al: Comparison of clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 88:108, 1985

Yap L et al: Acalculous biliary pain: Cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. Gastroenterology 101:786, 1991

SECȚIUNEA 3

AFECȚIUNI ALE PANCREASULUI

303

Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ PANCREATICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Bolile inflamatorii pancreatice pot fi acute sau cronice. Cu toate că există date suficiente în ceea ce privește frecvența pancreatitei acute (circa 5.000 de noi cazuri pe an în Statele Unite, cu o mortalitate de circa 10%), numărul pacienților care suferă de pancreatită acută recurentă sau pancreatită cronică nu este stabilit cu exactitate. Nu este disponibil decât un studiu prospectiv asupra incidenței pancreatitei cronice; acesta a arătat o incidență de 8,2 cazuri noi la 100.000 locuitori pe an și o prevalență de 26,4 cazuri la 100.000 locuitori. Aceste cifre probabil subestimează considerabil incidența și prevalența reală, atât timp cât pancreatita neindusă de consumul de alcool a fost în mare măsură ignorată. La autopsie, prevalența pancreatitei cronice variază între 0,04 și 5%. Relativa inaccesibilitate a pancreasului la examinarea directă și nespecificitatea durerii abdominale asociată pancreatitei fac diagnosticul pancreatitei dificil și, de regulă, dependent de creșterea nivelurilor amilazei serice. Mulți dintre pacienții cu pancreatită cronică nu au niveluri ridicate ale amilazemiei. Unii dintre pacienții cu pancreatită cronică dezvoltă semne și simptome de insuficiență pancreatică exocrină, astfel putând fi demonstrată în mod obiectiv boala pancreatică. Totuși, funcția pancreatică exocrină posedă un mare rezervor funcțional. Pentru apariția maldigestiei grăsimilor și proteinelor, trebuie ca peste 90% din pancreas să fie afectat. Chiar și testul de stimulare cu secretină, care reprezintă cea mai sensibilă metodă de evaluare a funcției pancreatice exocrine, devine probabil anormal abia atunci când este pierdută peste 60% din funcția exocrină. Testele neinvazive, indirecte, ale funcției pancreatice exocrine (bentiromid, tripsinogen seric) sunt mult mai frecvent anormale la pacienții cu boală pancreatică evidentă, ca de exemplu, prezența calcificărilor pancreatice, steatoreei sau diabetului zaharat, decât la cei cu boală ocultă. Astfel, numărul pacienților cu disfuncție exocrină subclinică (cu o diminuare a funcției exocrine cu mai puțin de 90%) rămâne necunoscut.

Manifestările clinice ale pancreatitei acute și cronice și ale insuficienței pancreatice sunt variabile. Astfel, pacienții se pot prezenta cu hipertrigliceridemie, malabsorbție de vitamină B_{12}, hipercalcemie, hipocalcemie, hiperglicemie, ascită, revărsate

pleurale și durere abdominală cronică cu valori normale ale amilazemiei. Într-adevăr, dacă clinicianul suspicionează diagnosticul de pancreatită numai atunci când pacientul prezintă o simptomatologie clinică clasică (durere epigastrică severă, continuă, care iradiază în spate, în paralel cu o creștere a amilazelor serice), doar o mică parte dintre pacienți pot fi diagnosticați corect.

Așa cum se subliniază în capitolul 304, atât etiologia, cât și manifestările clinice ale pancreatitei sunt destul de variate. Cu toate că se consideră că pancreatita este frecvent secundară abuzului de alcool și afecțiunilor tractului biliar, ea poate fi cauzată, de asemenea, de medicamente, traumatisme și infecții virale și poate fi asociată cu boli metabolice și ale țesutului conjunctiv. La aproximativ 20% dintre pacienții cu pancreatită acută și la 25-40% dintre pacienții cu pancreatită cronică etiologia rămâne necunoscută.

TESTE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR PANCREATICE

Diferite teste s-au demonstrat utile în evaluarea funcției pancreatice exocrine. Exemple de teste specifice și utilitatea lor în diagnosticul pancreatitei acute și cronice sunt rezumate în tabelul 303-1. În cele mai multe clinici, testele funcției pancreatice sunt efectuate atunci când diagnosticul de boală pancreatică rămâne o posibilitate, dacă investigațiile neinvazive (ecografie, tomografie computerizată) și invazive (colangiopancreatografia endoscopică retrogradă – CPER) sunt normale sau nerelevante. În aceste situații, testele care utilizează stimularea pancreatică *directă* sunt cele mai sensibile.

ENZIMELE PANCREATICE ÎN LICHIDELE ORGANISMULUI Nivelul amilazei serice este utilizat frecvent ca test de screening pentru pancreatita acută, la pacienții cu durere abdominală acută sau de spate. O valoare peste 65 U/L ridică suspiciunea unei pancreatite acute. Titruri peste 130 U/L fac diagnosticul mult mai probabil, iar cele de peste trei ori mai mari decât normalul stabilesc diagnosticul, dacă se exclud perforația și infarctul. În pancreatita acută, amilaza pancreatică crește, de regulă, în decurs de 24 de ore de la debut și rămâne crescută 1 până la 3 zile. Nivelul amilazei revine la normal în decurs de 3-5 zile, dacă nu există o necroză pancreatică extinsă, o obstrucție intraductală incompletă sau formarea de pseudochisturi. Aproximativ 85% dintre pacienții cu pancreatită acută vor prezenta titruri crescute de amilază serică. Pot apărea totuși valori normale dacă (1) există o întârziere (2-5 zile) în prelevarea probelor de sânge, (2) boala subiacentă este pancreatita cronică mai degrabă decât o pancreatită acută sau (3) dacă este prezentă hipertrigliceridemia. S-a demonstrat că pacienții cu hipertrigliceridemie și pancreatită dovedită prezintă valori fals reduse ale activității amilazei și lipazei.

Amilaza serică este deseori crescută și în alte condiții (tabelul 303-2), în parte datorită faptului că enzima este prezentă în multe organe în afară de pancreas (glandele salivare, ficat, intestin subțire, rinichi, trompa lui Fallopio) și poate fi produsă de variate tumori (cancer pulmonar, esofagian, de sân și ovar). Izoenzimele amilazei se împart în două categorii generale: cele provenite din pancreas (izoamilazele P) și cele din surse nepancreatice (izoamilazele S). Determinarea amilazelor serice are importanță clinică. În serul normal, circa 35-45% din amilază este de origine pancreatică. De exemplu, la pacienții cu pancreatită acută, nivelul seric al amilazei totale revine la normal mult mai rapid decât cel al amilazei pancreatice. Astfel, la pacienții investigați după prima zi, nivelul amilazei serice pancreatice constituie un indicator mult mai sensibil de pancreatită decât cel al amilazei serice totale. În trecut, creșterea amilazei serice observată în anumite condiții, ca de exemplu, starea postoperatorie, intoxicația etanolică acută și cetoacidoza diabetică, se presupunea că indică pancreatită acută. Totuși, în aceste condiții, creșterea amilazei serice s-a

demonstrat că se datorează creșterii izoamilazei S. Nu sunt încă ușor accesibile teste uzuale de diferențiere a amilazei pancreatice de cea nepancreatică, iar adesea, aceste teste nu sunt fidele atunci când amilaza totală este crescută ușor sau moderat. Analiza tripsinogenului seric (determinat în câteva laboratoare) este destul de utilă în această privință. Această enzimă fiind secretată specific de pancreas, un nivel seric normal al tripsinogenului la un pacient cu o creștere minimă a amilazei serice exclude o pancreatită acută. Determinarea amilazei urinare, inclusiv a raportului clearance-urilor amilazei/creatininei, nu conferă sensibilitate sau specificitate mai mari decât cea a amilazei serice.

Creșterea amilazei în lichidul de ascită se întâlnește în pancreatita acută, dar și în (1) ascita pancreatogenă, produsă de ruperea canalului pancreatic comun printr-un pseudochist fisurat și (2) alte boli abdominale care simulează pancreatita (de ex., obstrucția intestinală, infarctul intestinal și ulcerul peptic perforat). Creșterea amilazei în lichidul pleural se întâlnește în pancreatita acută, pancreatita cronică, cancerul pulmonar și perforația esofagiană.

Lipaza pare să fie actualmente singura enzimă utilă care permite un diagnostic fidel al pancreatitei acute. Îmbunătățirile substraturilor și ale tehnologiei oferă clinicianului opțiuni ameliorate, mai ales atunci când se utilizează un instrument turbidimetric. Noile teste pentru lipază utilizează colipaza, drept cofactor, și sunt complet automate.

Testele pentru tripsinogen (sau imunoreactivitate tripsin-like) au un avantaj teoretic față de cele pentru amilază sau lipază, deoarece pancreasul este singurul organ care conține această enzimă. Testul s-a arătat util atât în diagnosticul pancreatitei acute, cât și în al celei cronice. Sensibilitatea și specificitatea sunt comparabile cu cele ale determinării amilazei și lipazei serice. Tripsinogenul fiind excretat și de rinichi, niveluri ridicate se întâlnesc și în insuficiența renală, cum se întâmplă și cu amilaza și lipaza serică. *Nici un test de sânge nu este de încredere în diagnosticul de pancreatită acută la pacienții cu insuficiență renală.* Stabilirea faptului că un pacient cu insuficiență renală și durere abdominală are sau nu pancreatită rămâne de aceea o problemă dificilă. Un studiu recent a arătat că la pacienții cu disfuncție renală nivelul amilazei serice crește numai atunci când clearance-ul creatininei este sub 50 ml/min. La astfel de pacienți, nivelul amilazei serice a fost invariabil sub 500 UI/l, în absența semnelor obiective de pancreatită acută. În acest studiu, nivelurile serice ale lipazei și tripsinei au variat paralel cu valorile amilazei serice.

Un studiu recent a evaluat sensibilitatea și specificitatea a cinci teste de diagnostic al pancreatitei acute: două determinări ale amilazei, unul pentru lipază, un test pentru imunoreactivitatea tripsin-like (ITL) și o determinare a izoamilazei pancreatice. Datele obținute (1) au arătat că dacă este utilizat cel mai bun nivel prag, toate testele au aceeași specificitate și (2) au sugerat că determinarea amilazei serice totale este un indicator la fel de fidel ca toți ceilalți. Totuși, problema inerentă în multe dintre aceste studii este faptul că recunoașterea și diagnosticul pancreatitei acute depinde de detectarea unui nivel crescut al amilazei serice. Se pune întrebarea dacă există un alt rezultat al unui test care să se dovedească superior nivelului amilazei serice totale, atunci când hiperamilazemia este necesară pentru diagnostic. În alte studii, atunci când a fost necesară confirmarea „obiectivă" a diagnosticului clinic de pancreatită (ecografie, tomografie computerizată, laparotomie), sensibilitatea amilazei serice a fost mai mică de 68%. Ținând cont de aceste limite, testele de screening recomandate pentru pancreatita acută sunt *amilaza serică totală* și *activitatea lipazei serice*. Valorile amilazei serice mai mari decât de trei ori normalul sunt foarte specifice.

Tabelul 303-1

Teste utile în diagnosticarea pancreatitei acute și cronice și a tumorilor pancreatice

Test	Principiu	Comentariu
ENZIMELE PANCREATICE ÎN LICHIDELE ORGANISMULUI		
Amilaza		
1. Ser	Inflamația pancreatică determină niveluri enzimatice crescute	Simplu; 20-40% fals negative și fals pozitive; de luat în considerare în cazul în care rezultatele testului sunt de trei ori mai mari decât limita superioară a normalului
2. Urină	Clearance-ul renal al amilazei este crescut în pancreatita acută	Poate să fie anormal când nivelurile serice sunt normale; fals negative și fals pozitive
3. Raportul clearance amilază/creatinină (C_{am}/C_{cr})	Clearance-ul renal al amilazei este mai mare decât clearence-ul creatininei	Nu este mai sensibil decât amilaza serică; multe reacții fals pozitive
4. Lichidul de ascită	Lezarea glandei sau a canalului pancreatic principal poate determina creșterea concentrației amilazei	Poate stabili diagnosticul de pancreatită; reacții fals pozitive în ocluzia intestinală și ulcerul perforat
5. Lichidul pleural	Exudat pleural cu pancreatită	Reacții fals pozitive în cancerul pulmonar și perforația esofagiană
6. Izoenzime	Izoamilazele P sunt sintetizate la nivelul pancreasului; izoamilazele S au alte surse	Mai sensibile decât amilaza serică totală pentru diagnosticul pancreatitei acute; utile în determinarea cauzelor nonpancreatice de hiperamilazemie
Lipaza serică	Inflamația pancreatică determină niveluri enzimatice crescute	Noi metode de determinare mult simplificate; pozitive în 70-85% din cazuri
Imunoreactivitatea serică tripsin-like (ITL)	Inflamația pancreatică determină niveluri crescute	*Crescută* în pancreatita acută; *scăzută* în pancreatita cronică *cu* steatoree; normală în pancreatita cronică *fără* steatoree și în steatoreea cu funcție pancreatică normală
Polipeptidul pancreatic (PP)	PP este limitat aproape în totalitate la pancreas; eliberarea este stimulată de alimente și hormoni; determină eliberarea în paralel a secreției enzimatice pancreatice	Nivelul de PP bazal, stimulat de alimentație sau hormonal (secretină-CCK), *scade* în pancreatita cronică; niveluri de PP>125 pg/ml sunt un argument împotriva pancreatitei cronice și a cancerului pancreatic
STUDII ASUPRA STRUCTURII PANCREATICE		
Teste radiologice și cu radioizotopi		
1. Radiografia abdominală simplă	Anormală în pancreatita acută și cronică	Simplă; normală în > 50% din pancreatite, atât acute, cât și cronice
2. Radiografia tractului gastrointestinal superior	Pliuri duodenale anormal îngroșate; modificare de poziție a stomacului sau mărirea cadrului duodenal, ce sugerează o masă pancreatică (inflamatorie, neoplazică, chistică)	Simplă; frecvent normală; depășită de ecografie sau CT
3. Ecografia	Poate da informații asupra prezenței edemului, inflamației, calcificărilor, pseudochisturilor și formațiunilor tumorale	Simplă; neinvazivă; studii secvențiale destul de fezabile; utilă în diagnosticul pseudochisturilor
4. TC	Permite vizualizarea detaliată a pancreasului și a structurilor peripancreatice	Utilă în diagnosticul calcificărilor pancreatice, a canalelor pancreatice dilatate și a tumorilor pancreatice; nu este capabilă să facă distincția între o formațiune tumorală inflamatorie și una neoplazică
5. Angiografia selectivă	Poate identifica neoplasmul pancreatic (1) prin acoperirea ramurilor trunchiului celiac sau ale arterei mezenterice superioare de către tumoră sau (2) prin „pata“ tumorală; deplasarea vaselor de către tumoră	Indicată (1) în suspiciunea de tumoră de celule insulare și (2) înainte de orice rezecție pancreatică sau duodenală; cele mai multe indică un cancer pancreatic nerezecabil
6. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER)	Cateterizarea canalului pancreatic și biliar comun permite vizualizarea sistemului canalicular pancreato-biliar	Asigură date de diagnostic în 60-85% din cazuri; deosebirea între pancreatita cronică și cancerul de pancreas poate fi dificilă
Biopsie pancreatică sub ghidaj ecografic sau TC	Biopsie percutanată cu ace subțiri și localizarea leziunii prin ecografie	De importanță diagnostică crescută; evită laparotomia; necesită îndemânare, tehnică specială
TESTE ALE FUNCȚIEI PANCREATICE EXOCRINE		
Stimulare directă a pancreasului cu analiza conținutului duodenal		
1. Testul cu secretină-pancreozimină (CCK)	Secretina determină eliberarea crescută de suc pancreatic și HCO_3^-; CCK determină eliberare crescută de enzime pancreatice; răspunsul secretor pancreatic este în raport cu masa funcțională a țesutului pancreatic	Este de ajuns de sensibil pentru a detecta boala ocultă; implică intubație duodenală și fluoroscopie; răspuns enzimatic normal slab definit; se suprapune în pancreatita cronică; capacitate pancreatică secretorie de rezervă foarte mare
Stimulare indirectă a pancreasului cu măsurarea enzimelor pancreatice		
1. Testul prânzului Lundh	Prânzul test (grăsimi, hidrați de carbon și proteine) determină eliberare crescută de CCK, care produce o eliberare crescută de enzime; se determină concentrația tripsinei	Este util în insuficiența pancreatică exocrină; este fals negativ în evacuarea gastrică întârziată; fals pozitiv în boli cu afectare primară a mucoasei intestinului și în litiaza coledociană; nu măsoară capacitatea secretorie
2. Testul benzoil-tirozil-*p*-aminobenzoic (Bz-Ti-PABA, bentiromidă)	Peptidul sintetic (Bz-Ti-PABA) scindat specific de chimotripsină eliberează PABA, care este absorbit, iar un metabolit PABA este excretat prin urină	Test simplu și de încredere al funcției pancreatice exocrine. Determinarea nivelului sanguin al PABA crește sensibilitatea.

(continuare)

Tabelul 303-1 *(Continuare)*

Teste utile în diagnosticarea pancreatitei acute și cronice și a tumorilor pancreatice

Test	Principiu	Comentariu
3. Testul cu pancreolauril	Dilauratul de fluoresceină este hidrolizat de elastaza pancreatică, este absorbit, iar fluoresceina se determină în urină	Sensibilitate și specificitate similară cu a testului cu bentiromidă
Determinarea produșilor de digestie intraluminală		
1. Examinarea microscopică a scaunului pentru detectarea fibrelor alimentare nedigerate și a grăsimilor	Absența enzimelor proteolitice și lipolitice scade digestia fibrelor alimentare și a trigliceridelor	Simplu, de încredere; nu este destul de sensibil pentru a detecta cazurile ușoare de insuficiență pancreatică
2. Determinarea cantitativă a grăsimilor din scaun	Absența enzimelor lipolitice afectează digestia grăsimilor	De încredere, standard de referință pentru definirea severității malabsorbției; nu poate face diferențierea între malabsorbție și maldigestie
3. Azotul fecal	Absența ezimelor proteolitice afectează digestia proteinelor și crește azotul fecal	Nu poate face diferențierea între malabsorbție și maldigestie; sensibilitate redusă
Determinarea enzimelor pancreatice în fecale		
1. Chimotripsina	Secreție pancreatică de enzime proteolitice	Poate fi utilă în fibroza chistică; necesită timp îndelungat; 10% reacții fals pozitive și fals negative
Teste mixte		
1. Testul Schilling dublu-marcat	Factorul intrinsec (^{57}Co) cobalamină și proteina Hog R (^{58}Co) cobalamină sunt administrați împreună. Deoarece sunt necesare proteazele pentru a scinda proteina R, rata de cobalamină marcată excretată prin urină este un indicator important al disfuncției exocrine	Necesită timp îndelungat și este costisitoare

STUDII ASUPRA STRUCTURII PANCREATICE **Examene radiologice** Radiografiile abdominale simple furnizează informații utile la 30-50% din pacienții cu pancreatită acută. Cele mai frecvente aspecte anormale cuprind (1) un ileus localizat, afectând, de regulă, jejunul („ansa santinelă“), (2) un ileus generalizat, cu niveluri hidroaerice, (3) semnul „de amputare a colonului“ rezultat din distensia colonului transvers, (4) distensia duodenală cu niveluri hidroaerice și (5) o masă reprezentând de cele mai multe ori un pseudochist. În pancreatita cronică, o descoperire radiologică importantă este reprezentată de calcificările pancreatice, localizate în mod caracteristic adiacent și suprapus celei de-a doua vertebre lombare (vezi figura 304-3A).

Tabelul 303-2

Cauze de hiperamilazemie și hiperamilazurie

AFECȚIUNI PANCREATICE

I. Pancreatită
  A. Acută
  B. Cronică: obstrucție canaliculară
  C. Complicații ale pancreatitei
    1. Pseudochistul pancreatic
    2. Ascita pancreatogenă
    3. Abcesul pancreatic
II. Traumatisme pancreatice
III. Cancerul de pancreas

AFECȚIUNI NEPANCREATICE

I. Insuficiență renală
II. Leziuni ale glandelor salivare
  A. Oreion
  B. Calculi
  C. Sialadenită de iradiere
  D. Chirurgie maxilofacială
III. Hiperamilazemia „tumorală“
  A. Carcinom pulmonar
  B. Carcinom esofagian
  C. Carcinom mamar, carcinom ovarian
IV. Macroamilazemie
V. Arsuri
VI. Cetoacidoză diabetică
VII. Sarcină
VIII. Transplant renal
IX. Traumatism cerebral
X. Medicamente: morfină

ALTE AFECȚIUNI ABDOMINALE

I. Afecțiuni de tract biliar: colecistită, litiază coledociană
II. Afecțiuni intraabdominale
  A. Ulcer peptic perforat sau penetrant
  B. Ocluzie sau infarct intestinal
  C. Sarcină ectopică ruptă
  D. Peritonită
  E. Anevrism de aortă
  F. Afecțiuni hepatice cronice
  G. Hiperamilazemie postoperatorie

SURSĂ: După WB Salt II, S Schenker, Medicine 55:269, 1976

Radiografia digestivă superioară poate evidenția dislocarea stomacului de către o masă retroperitoneală (vezi figura 304-2A) sau distensia și ștergerea cadrului duodenal, care sugerează, de asemenea, prezența unei mase pancreatice, care poate fi inflamatorie, chistică sau neoplazică. Totuși, utilizarea examenului radiologic a fost eclipsată de ecografie.

Ecografia (ultrasonografia) poate furniza informații importante la pacienții cu pancreatită acută, pancreatită cronică, calcificări pancreatice, pseudochisturi și carcinom pancreatic. Aspectele ecografice pot indica prezența edemului, inflamației și calcificării (neevidențiabile pe radiografiile abdominale simple), ca și a pseudochisturilor, leziunilor tumorale și calculilor biliari (vezi figurile 304-2*B* și 304-3*B*). În pancreatita acută, pancreasul este mărit caracteristic. În pseudochistul pancreatic, aspectul ecografic este, de regulă, o colecție lichidiană, transsonică, netedă, rotundă. Carcinomul pancreatic distorsionează reperele obișnuite, iar tumorile de peste 3 cm se vizualizează sub forma unei mase hipoecogene, solide, localizate. Ecografia constituie, de regulă, prima investigație la majoritatea pacienților cu suspiciune de boală pancreatică. Totuși, obezitatea, meteorismul exagerat al intestinului subțire și gros și un examen radiologic baritat recent pot interfera cu studiul ecografic.

Tomografia computerizată (TC) este cea mai bună investigație imagistică pentru evaluarea inițială a pacienților suspectați de afectare pancreatică și a complicațiilor pancreatitei acute și cronice. Este utilă în special în detectarea tumorilor pancreatice, leziunilor cu conținut lichidian, cum sunt pseudochisturile și abcesele, și depozitelor de calciu (vezi figurile 304-3*C* și 304-4*A*). Majoritatea leziunilor se caracterizează prin (1) mărirea conturului pancreatic, (2) distorsionarea conturului pancreatic și/sau (3) zone cu conținut lichidian cu un alt coeficient de atenuare decât pancreasul normal. Totuși, diferențierea dintre leziunile inflamatorii și cele neoplazice este uneori dificilă. Substanțele de contrast hidrosolubile, administrate oral, pot fi utilizate pentru opacifierea stomacului și duodenului în timpul scanării TC; acest lucru permite o delimitare mai precisă a diverselor organe și a maselor tumorale. Scanările TC dinamice (administrare intravenoasă rapidă a substanței de contrast) sunt utile pentru estimarea gradului necrozei pancreatice și pentru aprecierea morbidității și mortali-

tăţii. TC elicoidal oferă mult mai rapid imagini clare şi elimină artefactele cauzate de mişcările pacientului (figura 304-2D).

Cateterizarea selectivă a arterelor celiacă şi mezenterică superioară, în asociaţie cu cateterizarea supraselectivă a altor artere, ca arterele hepatică, splenică şi cele gastroduodenale, permite vizualizarea pancreasului şi detectarea neoplasmelor şi pseudochisturilor. Neoplasmele pancreatice pot fi identificate prin estomparea imaginii vaselor sanguine de către o masă tumorală (vezi figura 304-1*D*). În special tumorile pancreatice secretante de hormoni prezintă vascularizaţie crescută şi permit vizualizarea tumorii. La mulţi pacienţi cu cancer pancreatic apar anomalii angiografice, care sunt rare la cei fără afectare pancreatică. Angiografia completează ecografia şi colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER) în explorarea pacientului cu suspiciunea unei leziuni pancreatice şi poate fi aplicată atunci când CPER a eşuat sau nu a fost concludentă. Tehnica recent introdusă a *colangiopancreatografiei prin rezonanţă magnetică* (CPRM) prezintă valoare în astfel de condiţii.

CPER poate furniza informaţii utile asupra stării sistemului canalicular pancreatic, ajutând astfel la diagnosticul diferenţial al bolilor pancreatice (vezi Figurile 304-1*C*, 304-3*D*, 304-4*B*). Carcinomul pancreatic se caracterizează prin stenozarea sau obstrucţia fie a canalului pancreatic comun, fie a căii biliare principale; deseori, ambele sisteme canaliculare apar anormale. În pancreatita cronică, anomaliile CPER includ (1) îngustarea lumenului, (2) neregularităţi ale sistemului canalicular cu stenozare, dilatare, saculaţie şi ectazie şi (3) obstrucţia canalului pancreatic prin depuneri de calciu. Diferenţierea de carcinom poate fi dificilă, datorită numeroaselor aspecte comune, de exemplu, stenoza ductală şi neregularităţile. Este important de cunoscut faptul că modificările CPER interpretate ca indicând pancreatită cronică se pot datora de fapt efectelor îmbătrânirii asupra canalului pancreatic sau faptului că investigaţia a fost realizată în interval de câteva săptămâni de la un atac de pancreatită acută. Deşi îmbătrânirea poate cauza modificări impresionante ale canalului pancreatic comun, aceasta nu afectează rezultatele probelor funcţionale pancreatice (de exemplu, testul la secretină). Urmând CPER, la 25-75% dintre pacienţi s-au raportat creşteri ale nivelurilor amilazei serice şi/sau urinare, însă pancreatita clinică este rară. Într-un lot de 300 de pacienţi, pancreatita post-CPER a apărut la numai 5 dintre aceştia. Dacă la un pacient cu episoade repetate de pancreatită acută nu se găseşte nici o leziune de canal biliar şi/sau pancreatic, este indicată efectuarea unor teste de manometrie a sfincterului Oddi. Astfel de studii cresc totuşi riscul de pancreatită acută post-CPER/manometrie. Aceste pancreatite sunt mult mai frecvente la pacienţii cu un canal pancreatic nedilatat.

Biopsia pancreatică sub ghidaj radiologic Biopsia aspirativă percutanată a maselor tumorale pancreatice poate diferenţia deseori o masă pancreatică inflamatorie de un cancer pancreatic.

STUDIUL FUNCŢIEI PANCREATICE EXOCRINE

Testele pentru investigarea funcţiei pancreatice exocrine (vezi tabelul 303-1) pot fi împărţite în:

1. *Stimularea directă a pancreasului,* prin perfuzie intravenoasă cu secretină sau secretină şi colecistokinină (CCK), urmată de prelevarea şi analiza conţinutului duodenal.
2. *Stimularea indirectă a pancreasului* utilizând substanţe nutritive sau aminoacizi, acizi graşi şi peptide sintetice, urmată de măsurarea enzimelor proteolitice, lipolitice şi glucolitice.
3. Studiul *produşilor intraluminali de digestie*, cum ar fi fibrele de carne nedigerată, grăsimile fecale, azotul fecal.
4. *Măsurarea enzimelor pancreatice fecale*, ca de exemplu, chimotripsina.

Testul cu secretină, utilizat pentru detectarea afecţiunilor pancreatice difuze, se bazează pe principiul fiziologic prin care răspunsul pancreatic secretor este în relaţie directă cu masa funcţională a ţesutului pancreatic. Prin metoda standard, secretina se administrează intravenos în doză de 1 unitate clinică (UC) pe kilogram, fie în bolus, fie în perfuzie continuă. Evident, rezultatele vor varia în funcţie de modul de obţinere a secretinei, doză, modul de administrare şi de recoltarea completă a conţinutului duodenal. Valorile normale ale testului de stimulare cu secretină sunt (1) volumul recoltat > 2,0 ml/kg pe oră, (2) concentraţia bicarbonatului (HCO_3^-) > 80 mmol/l şi (3) debitul de HCO_3^- > 10 mmol/oră. Cel mai bun test, având cea mai mare putere discriminatorie între subiecţii normali şi pacienţii cu pancreatită cronică, este determinarea concentraţiei maxime a bicarbonatului.

Testul combinat cu secretină-CCK permite măsurarea amilazei, lipazei, tripsinei şi chimotripsinei pancreatice. Cu toate că există o suprapunere între distribuţia producţiei de enzime între subiecţii normali şi pacienţii cu pancreatită ca răspuns la acest test, valori mult scăzute sugerează o distrugere avansată a celulelor acinare. În cadrul unei insuficienţe pancreatice franc exocrină există o reducere globală atât a concentraţiei de HCO_3^-, cât şi a producţiei de diferite enzime. Totuşi, în cazul unor leziuni pancreatice de grad mai mic, poate exista o disociaţie între concentraţia de HCO_3^- şi producţia de enzime. De asemenea, poate exista o disociaţie între rezultatele testului de stimulare cu secretină şi cele ale testelor de absorbţie. De exemplu, pacienţii cu pancreatită cronică prezintă frecvent o producţie redusă de HCO_3^- după stimularea cu secretină, dar au o excreţie fecală a grăsimilor normală. Astfel, testul cu secretină măsoară capacitatea secretorie a epiteliului canalicular, în timp ce excreţia fecală de grăsimi reflectă indirect activitatea lipolitică din lumen. Steatoreea nu apare până când nivelul lipazei intraluminale nu scade marcat, subliniind faptul că activitatea digestivă intraluminală necesită doar mici cantităţi de lipază. Un test cu secretină anormal ar trebui să sugereze doar faptul că există o afectare cronică pancreatică; nu se poate face o distincţie exactă între pancreatita cronică şi carcinomul pancreatic.

Pentru pacienţii cu afecţiune pancreatică s-a elaborat un alt test care priveşte funcţia pancreatică exocrină şi care reflectă indirect activitatea chimotripsinică intraluminală. Acest test (*testul hidrolizei tripeptidice* sau *testul cu bentiromidă*) utilizează un peptid sintetic, acidul N-benzoil-L-tirozil-*p*-aminobenzoic (Bz-Ti-PABA), care este clivat specific de către chimotripsină în Bz-Ti şi PABA. În mod normal, după administrarea pe cale orală, peptidul ajunge în intestinul subţire, unde este hidrolizat de chimotripsină, eliberând PABA, care este rapid absorbit şi excretat în urină. Rezultatele obţinute de la mai multe sute de pacienţi cu pancreatită cronică şi alte afecţiuni pancreatice au arătat că excreţia PABA este semnificativ mai mică în pancreatita cronică, comparativ cu grupurile de control. În funcţie de severitatea disfuncţiei pancreatice exocrine, sensibilitatea globală este de 60% (de la 46 la 74%), iar specificitatea, în cazul în care se asociază şi un test cu D-xiloză, este de circa 90%. Măsurarea nivelurilor serice ale PABA creşte sensibilitatea.

Determinarea *produselor de digestie intraluminală*, de exemplu, fibre musculare nedigerate, grăsimi în fecale şi azot fecal, este discutată în capitolul 285. Cantitatea de chimotripsină în scaun reflectă producţia pancreatică a acestei enzime. O activitate scăzută a chimotripsinei fecale apare în pancreatita cronică şi în fibroza chistică. Totuşi, unii dintre pacienţii cu insuficienţă pancreatică pot prezenta şi valori normale, iar rezultate fals-pozitive apar la aproape 10% dintre indivizii normali. →***În capitolele 285 şi 304 sunt discutate, de asemenea, diverse teste utile în diagnosticul insuficienţei pancreatice exocrine şi în diagnosticul diferenţial al malabsorbţiei.***

304

Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes, Kurt J. Isselbacher

PANCREATITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

BIOCHIMIA ȘI FIZIOLOGIA SECREȚIEI PANCREATICE EXOCRINE

CONSIDERAȚII GENERALE Pancreasul secretă 1500-3000 ml de lichid izoosmotic și alcalin (pH > 8.0) pe zi, conținând circa 20 enzime și zimogene. Secreția pancreatică furnizează enzimele necesare tractului gastrointestinal pentru realizarea funcției principale de digestie și asigură un pH optim pentru activitatea acestor enzime.

REGLAREA SECREȚIEI PANCREATICE Pancreasul exocrin se află sub control hormonal și nervos, cele două sisteme fiind intim corelate. *Acidul gastric* reprezintă stimulul pentru eliberarea secretinei, un peptid cu 27 aminoacizi. Măsurări sensibile radioimunologice ale secretinei au sugerat că pragul pH-ului pentru eliberarea sa din duoden și jejun este de 4,5. Secretina stimulează secreția de suc pancreatic bogat în *apă și electroliți*. Eliberarea de colecistokinină (CCK) din duoden și jejun este provocată în cea mai mare măsură de acizii grași cu lanț lung, anumiți aminoacizi esențiali (triptofan, fenilalanină, valină, metionină) și de acidul gastric însuși. CCK stimulează o *secreție pancreatică bogată în enzime*. Gastrina, deși posedă același tetrapeptid terminal ca și CCK, este un stimul slab al secreției enzimatice pancreatice. *Sistemul nervos parasimpatic* (prin nervul vag) exercită un control semnificativ asupra secreției pancreatice. Secreția provocată de secretină și CCK depinde de rolul permisiv al căilor aferente și eferente vagale. Acest fapt este valabil în special pentru secreția enzimatică, în timp ce secreția de apă și bicarbonat este strâns dependentă de efectele hormonale ale secretinei și CCK. De asemenea, stimularea vagală are ca efect eliberarea peptidului intestinal vasoactiv (VIP), un agonist al secretinei. Sărurile biliare, de asemenea, stimulează secreția pancreatică, integrând astfel funcțiile tractului biliar, pancreatic și ale intestinului subțire.

Somatostatina acționează pe multiple situsuri, inducând inhibiția secreției pancreatice. Rolurile exacte ale altor peptide, precum peptidul YY, pancreastatina, peptidul care eliberează gastrină, polipeptidul care activează adenilatciclaza pituitară, calcitonin gene-related peptide și galanina sunt încă în curs de cercetare. Oxidul nitric este un neurotransmițător important în reglarea secreției pancreatice exocrine, deși mecanismul său de acțiune nu a fost pe deplin elucidat.

SECREȚIA DE APĂ ȘI ELECTROLIȚI Cu toate că în sucul pancreatic se găsesc sodiu, potasiu, clor, calciu, zinc, fosfați și sulfați, *ionul cel mai important din punct de vedere fiziologic este bicarbonatul*. La nivel acinar și canalicular, secretina determină celulele să adauge apă și bicarbonat la secreție. În canale are loc un schimb între bicarbonat și clor. Există o bună corelație între excreția maximă de bicarbonat după stimularea cu secretină și masa pancreatică. Excreția de bicarbonat de circa 120-300 mmol/zi ajută la neutralizarea producției acide gastrice și creează un pH adecvat pentru activitatea enzimelor pancreatice.

SECREȚIA ENZIMATICĂ Pancreasul secretă enzime glicolitice, lipolitice și proteolitice. *Enzimele glicolitice*, ca de exemplu, amilaza, hidrolizează amidonul în oligozaharide și în dizaharidul maltoză. *Enzimele lipolitice* sunt reprezentate de lipază, fosfolipaza A și colesterol-esteraza. Sărurile biliare *inhibă* lipaza, dar colipaza, alt constituent al secreției pancreatice, se leagă de lipază și previne inhibarea acesteia. Sărurile biliare *activează* fosfolipaza A și colesterol-esteraza. *Enzimele proteolitice* includ *endopeptidaze* (tripsină, chimotripsină) care acționează pe legăturile interne ale proteinelor și polipeptidelor; *exopeptidaze* (carboxi-peptidaze, aminopeptidaza), care acționează pe capătul carboxiterminal, respectiv N-terminal al proteinelor și polipeptidelor; elastază. Enzimele proteolitice sunt secretate ca precursori inactivi (zimogene). Se secretă, de asemenea, și ribonucleaze (dezoxiribonucleaze, ribonucleaze). Pe lângă această secreție care apare în mod normal, mai poate apărea o secreție prin exocitoza unor surse eterogene din pancreas. *Enterokinaza*, o enzimă care se găsește în mucoasa duodenală, clivează legătura lizină-izoleucină a tripsinogenului, generând tripsină. Tripsina activează apoi în cascadă celelalte zimogene proteolitice. Toate enzimele pancreatice au un pH optim alcalin.

AUTOPROTECȚIA PANCREASULUI Autodigestia pancreatică este împiedicată prin stocarea proteazelor sub formă de precursori și prin sinteza de inhibitori de proteaze. Acești inhibitori proteazici se găsesc în celulele acinare, în secreția pancreatică și în fracțiunile globulinelor α_1 și α_2 plasmatice.

RELAȚIILE ÎNTRE FUNCȚIA EXOCRINĂ ȘI CEA ENDOCRINĂ Insulina pare să fie necesară local pentru ca secretina și colecistokinina să determine secreția exocrină; astfel, ea joacă un rol permisiv pentru acești doi hormoni.

AXUL ENTEROPANCREATIC ȘI INHIBIȚIA PRIN FEEDBACK Secreția enzimatică pancreatică umană este controlată, cel puțin în parte, prin mecanisme de feedback negativ induse de prezența proteazelor serinice active în duoden. Pentru exemplificare, perfuzarea intraduodenală de fenilalanină determină o creștere promptă a nivelului plasmatic al CCK, cât și a secreției de chimotripsină. Totuși, perfuzia simultană cu tripsină blochează ambele răspunsuri. Din contră, perfuzia duodenală cu inhibitori de protează conduce la hipersecreție enzimatică. Rezultă că proteazele serinice inhibă secreția pancreatică prin acțiunea asupra unui peptid eliberator de CCK din lumenul intestinului subțire.

PANCREATITA ACUTĂ

CONSIDERAȚII GENERALE Bolile pancreatice inflamatorii se pot clasifica în (1) pancreatită acută și (2) pancreatită cronică. Spectrul patologic al pancreatitei acute variază de la *pancreatita edematoasă,* care este, de regulă, o afecțiune ușoară și autolimitată, la *pancreatita necrozantă,* în care gradul necrozei pancreatice este corelat cu severitatea atacului și a manifestărilor sistemice. Termenul de *pancreatită hemoragică* este mai puțin adecvat, deoarece hemoragiile interstițiale, de grad variat, pot fi întâlnite, pe lângă pancreatită, și în alte boli, cum sunt traumatismele pancreatice, cancerul pancreatic și insuficiența cardiacă congestivă severă.

Incidența pancreatitei variază în diferite țări și depinde de cauza declanșatoare, de exemplu, alcool, litiază biliară, factori metabolici și medicamente (tabelul 304-1). De exemplu, în Statele Unite, pancreatita acută este legată în primul rând de consumul de alcool și mai puțin de calculii biliari; în Anglia, se întâmplă invers.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE Există multe cauze de pancreatită acută (vezi tabelul 304-1), dar mecanismele prin care aceste condiții determină inflamația pancreatică nu au fost încă identificate. Pacienții alcoolici cu pancreatită pot constitui o categorie specială, deoarece majoritatea alcoolicilor nu fac pancreatită. Lista cauzelor determinante crește și este probabil că pancreatita determinată de infecții virale, de medicamente sau de alți factori nedefiniți este mult mai frecventă decât se credea înainte.

Aproximativ 5% din cazurile de pancreatită acută sunt induse medicamentos (vezi tabelul 304-1). Medicamentele determină pancreatită fie printr-o reacție de hipersensibilitate, fie prin producerea unui metabolit toxic, cu toate că în multe cazuri diferențierea nu este clară.

Tabelul 304-1

Cauze de pancreatită acută
Ingestia de alcool (etilism acut sau cronic)
Afecţiuni ale tractului biliar (calculi biliari)
Postoperator (după intervenţii abdominale sau neabdominale)
Postcolangiopancreatografie endoscopică retrogradă (CPER), în special studii manometrice ale sfincterului Oddi
Traumatisme (în special cele abdominale directe)
Metabolice
Hipertrigliceridemia
Sindromul de deficienţă al apolipoproteinei CII
Hipercalcemia (de exemplu, hiperparatiroidism), indusă de droguri
Insuficienţa renală
După transplantul renal*
Steatoza hepatică acută de sarcină†
Pancreatita ereditară
Infecţii
Oreionul
Hepatita virală
Alte infecţii virale (virusuri coxsackie, echovirusuri, virusul citomegalic)
Ascaridioza
Infecţii cu *Mycoplasma, Campylobacter,* complexul *Mycobacterium avium*, alte bacterii
Medicamente
Asociaţie definită
Azatioprină, 6-mercaptopurină
Sulfamide
Diuretice tiazidice
Furosemid
Estrogeni (contraceptive orale)
Tetraciclină
Acid valproic
Pentamidină
Dideoxiinozină (ddI)
Asociaţie probabilă
Acetaminophen
Nitrofurantoin
Metildopa
Eritromicină
Salicilaţi
Metronidazol
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)
Cauze vasculare şi vasculite
Vasculare
Ischemia-hipoperfuzia (după intervenţii chirurgicale pe cord)
Embolie cu plăci de aterom
Boli ale ţesutului conjunctiv cu vasculită
Lupus eritematos sistemic
Angeita necrozantă
Purpura trombotică trombocitopenică
Ulcer penetrant
Obstrucţia ampulei Vater
Enterita regională
Diverticul duodenal
Pancreas septat
Cauze de luat în considerare la pacienţii cu pancreatită acută recurentă fără o cauză evidentă
Afectare ocultă a tractului biliar sau ductelor pancreatice, în special calculi biliari oculţi (microlitiază, sediment)
Medicamente
Hipertrigliceridemie
Pancreas septat
Cancer pancreatic
Disfuncţia sfincterului Oddi
Fibroză chistică
Idiopatic

* Pancreatita apare la 3% dintre pacienţii cu transplant renal şi este consecinţa mai multor factori, dintre care intervenţia chirurgicală, hipercalcemia, medicamente (glucocorticoizi, azatioprină, L-asparaginază, diuretice) şi infecţii virale.

† Pancreatita mai apare, de asemenea, în sarcina necomplicată din alte cauze şi este frecvent asociată cu litiaza coledociană.

Autodigestia constituie o teorie patogenă conform căreia pancreatita apare când enzimele proteolitice (de exemplu, tripsinogen, chimotripsinogen, proelastază şi fosfolipază A) sunt activate în pancreas şi nu în lumenul intestinal. Există mai mulţi factori despre care se presupune că ar activa aceste proenzime (endotoxine, exotoxine, infecţii virale, ischemia, anoxia şi traumatismul direct). Enzimele proteolitice activate, în special tripsina, nu numai că digeră ţesuturile pancreatice şi peripancreatice, dar pot activa şi alte enzime, ca de exemplu, elastaza şi fosfolipaza. Enzimele active digeră apoi membranele celulare şi determină proteoliză, edem, hemoragie interstiţială, leziuni vasculare, necroză de coagulare, necroză grasă şi necroza celulelor parenchimatoase. Leziunile celulare şi moartea celulară determină în final eliberarea enzimelor activate. În plus, activarea şi eliberarea de peptide bradikininice şi substanţe vasoactive (de exemplu, histamina) se presupune că produc vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare şi edem. Are loc, deci, o cascadă de evenimente, care culminează cu dezvoltarea unei pancreatite acute necrotice.

Teoria autodigestiei a eclipsat două teorii mai vechi. Prima, teoria „canalului comun", afirma că existenţa unui canal comun pentru secreţia pancreatică şi bilă facilitează refluxul bilei în canalul pancreatic, ducând la activarea enzimelor pancreatice. (De fapt, se întâlneşte un canal comun cu o comunicare liberă între canalul biliar comun şi canalul pancreatic). A doua teorie consideră că principalele mecanisme în dezvoltarea pancreatitei sunt obstrucţia şi hipersecreţia. Însă, obstrucţia canalului pancreatic principal determină edem pancreatic, dar, în general, nu pancreatită.

O ipoteză recentă pentru explicarea activării intrapancreatice a zimogenelor sugerează că acestea sunt activate de *hidrolazele lizozomale* chiar în celulele acinare pancreatice. În două tipuri diferite de pancreatită experimentală s-a demonstrat că enzimele digestive şi hidrolazele lizozomale intră în contact; ca rezultat, primele pot fi activate în celulele acinare de către ultimele. In vitro, enzimele lizozomale, cum ar fi catepsina B, pot activa tripsinogenul, iar tripsina poate activa ceilalţi precursori proteazici. Nu este clar încă dacă în celula acinară umană se atinge şi pH-ul adecvat (circa 3,0) pentru a permite activarea tripsinogenului de către hidrolazele lizozomale. Actual, se crede că ischemia/hipoperfuzia pot singure să determine activarea tripsinogenului şi, consecutiv, leziuni ale pancresului.

MANIFESTĂRI CLINICE *Durerea abdominală* constituie simptomul major al pancreatitei acute. Durerea poate varia de la un disconfort uşor şi tolerabil, la o suferinţă severă, constantă, invalidantă. Caracteristic, durerea, care este constantă şi are un caracter sfredelitor, este localizată în epigastru şi în regiunea periombilicală şi iradiază frecvent în spate, ca şi în piept, în flancuri şi în abdomenul inferior. Frecvent, durerea devine mai intensă atunci când pacientul se află în decubit dorsal şi se ameliorează adesea atunci când pacientul se aşează, cu trunchiul flectat şi genunchii ridicaţi. Alte simptome frecvente sunt greaţa, vărsăturile şi distensia abdominală, determinate de hipomotilitatea gastrică şi intestinală şi de peritonita chimică.

Examenul fizic evidenţiază deseori un pacient suferind şi anxios. De asemenea, se întâlnesc frecvent subfebra, tahicardia şi hipotensiunea. Şocul nu este rar şi se produce prin (1) hipovolemia secundară exsudării sângelui şi proteinelor plasmatice în spaţiul retroperitoneal („arsură retroperitoneală"), (2) formarea şi eliberarea crescută de peptide kininice, care determină vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii vasculare şi (3) efectele sistemice ale enzimelor proteolitice şi lipolitice eliberate în circulaţie. Icterul nu este frecvent; atunci când apare, este, de regulă, secundar edemului capului pancreatic şi compresiei consecutive a porţiunii intrapancreatice a canalului biliar comun. Pot apărea noduli tegumentari eritematoşi, determinaţi de necroza ţesutului gras subcutanat. La 10-20% din pacienţi apare afectare pulmonară, constând în raluri bazale, atelectazii şi revărsate pleurale, acestea din urmă fiind localizate mai ales pe partea stângă. Sensibilitatea abdominală şi rigiditatea musculară sunt prezente în diferite grade, dar, comparate cu durerea intensă, aceste semne nu sunt impresionante. Zgomotele intestinale sunt, de regulă, diminuate sau abolite. În abdomenul

superior se poate palpa uneori un pseudochist. Poate apărea o colorație discretă albastră periombilicală, secundară hemoperitoneului (semnul Cullen), iar colorația roșie-purpurie-albastră sau verde-maron a flancurilor (semnul Turner) reflectă catabolizarea tisulară a hemoglobinei. Ultimele două semne, puțin frecvente, indică prezența unei pancreatite necrotice severe.

DATE DE LABORATOR Diagnosticul pancreatitei acute este stabilit, de obicei, prin prezența unui nivel crescut al amilazei serice. Valorile crescute de peste trei ori față de normal stabilesc diagnosticul, dacă se exclude afectarea francă a glandelor salivare și perforația sau infarctul intestinal. Totuși, se pare că nu există o corelație strictă între severitatea pancreatitei și nivelul amilazei serice. După 48-72 ore, chiar dacă prezența pancreatitei rămâne evidentă, nivelul amilazei totale tinde să se normalizeze. Totuși, nivelurile izoamilazei și lipazei pancreatice pot rămâne crescute chiar 7 până la 14 zile. Trebuie reamintit că ridicarea nivelului amilazei serice și urinare apare în multe alte afecțiuni în afară de pancreatită (vezi tabelul 303-2). Important, pacienții cu *acidoză* (pH arterial ≤7,32) pot prezenta valori fals crescute ale amilazei serice. Într-un studiu, 12 din 33 de pacienți cu acidoză au avut o amilază serică crescută, însă numai 1 a avut și lipaza serică crescută; la 9 dintre ei, tipul predominant de amilază a fost izoamilaza salivară. Aceasta explică de ce pacientul diabetic cu cetoacidoză poate prezenta creșteri marcate ale amilazei serice, fără alte semne de pancreatită acută. Raportul dintre clearance-ul urinar al amilazei și, respectiv, al creatininei (Cl_{am}/Cl_{cr}) este, de regulă, crescut la pacienții cu pancreatită severă; acest raport nu este, de regulă, crescut la cei cu amilază serică normală. Activitatea lipazei serice crește paralel cu cea a amilazei, iar determinarea ambelor enzime crește eficacitatea diagnostică. Un titru crescut al lipazei sau tripsinei serice stabilește, de regulă, diagnosticul de pancreatită acută; aceste teste sunt utile mai ales la acei pacienți cu o cauză nepancreatică de hiperamilazemie (vezi tabelul 303-2). Dacă sunt prezente, în stabilirea diagnosticului pot fi utile și niveluri crescute ale amilazei din lichidul peritoneal sau pleural > 1500 nmol/l (>5000 unități/dl).

Leucocitoza (15.000-20.000 leucocite/µl) este frecventă. Cazurile severe pot prezenta hemoconcentrație, cu valori ale hematocritului peste 50%, secundar pierderii de plasmă în spațiul retroperitoneal și cavitatea peritoneală. *Hiperglicemia* este frecventă și determinată de numeroși factori, printre care eliberarea redusă de insulină, eliberarea crescută de glucagon și secreția crescută de hormoni glucocorticoizi și catecolamine. *Hipocalcemia* apare în aproximativ 25% din cazuri, dar patogeneza acesteia este incomplet cunoscută. În timp ce studii mai vechi sugerau că răspunsul glandei paratiroide la scăderea calcemiei este inadecvat, observațiile ulterioare nu au confirmat acest lucru. Saponificarea intraperitoneală a calciului de către acizii grași din regiunile de steatonecroză apare, de regulă, în cazul unor cantități mari (6,0 g) dizolvate sau suspendate în lichidul de ascită. Această „formare de săpun“ poate fi, de asemenea, importantă la pacienții cu pancreatită, ușoară hipocalcemie și ascită redusă sau neevidențiabilă. *Hiperbilirubinemia* – bilirubina serică mai mare de 68 µmol/l (peste 4,0 mg/dl) – apare la aproximativ 10% din pacienți. Icterul este tranzitoriu, iar bilirubina serică revine la normal în 4-7 zile. Nivelurile fosfatazei alcaline și ale aspartat aminotransferazei (AST) pot fi, de asemenea, crescute tranzitoriu, în paralel cu valorile bilirubinei serice. Atunci când este crescută semnificativ – [peste 8,5 micromoli/l (peste 500 unități pe decilitru)], lactic dehidrogenaza serică (LDH) sugerează un prognostic nefavorabil. Albumina serică este scăzută sub 30 g/l (sub 3,0 g/dl) în circa 10% din cazuri, fiind asociată cu o pancreatită mai severă și cu o rată crescută a mortalității (tabelul 304-2). *Hipertrigliceridemia* apare în 15-20% din cazuri, nivelul amilazei serice la acești pacienți fiind deseori, în mod fals, normal (vezi capitolul 303). Majoritatea pacienților cu hipertrigliceridemie și pancreatită examinați ulterior, prezintă o tulburare subiacentă a metabolismului lipidic, care antedatează probabil pancreatită, acest lucru fiind discutat mai jos. Aproximativ 25% din pacienți au *hipoxemie* (Po_2 arterial mai mic de 60 mmHg), care poate anunța dezvoltarea unui sindrom de detresă respiratorie acută. În final, electrocardiograma poate fi ocazional anormală, cu modificări ale segmentului ST și ale undei T, care pot mima ischemia miocardică.

Examenele radiologice utile pentru diagnosticul de pancreatită acută sunt enumerate în tabelul 303-1 și discutate în capitolul 303. Cu toate că la peste 50% din pacienți se descoperă una sau mai multe anomalii, aspectele sunt inconstante și nespecifice. În pancreatita acută, valoarea majoră a examenului radiologic convențional (radiografie toracică, urografie renoureterovezicală) este de a exclude alte diagnostice, în special perforația viscerală. Radiografia digestivă superioară a fost înlocuită de ecografie și tomografia computerizată (TC). TC poate confirma suspiciunea clinică de pancreatită acută, chiar și în condițiile unor titruri normale ale amilazei. TC este foarte utilă în aprecierea severității pancreatitei acute și a morbidității și mortalității (vezi mai jos). Ecografia și scintigrafia, folosind ca radioizotopi acidul N-p-izopropil acetanilid-iminodiacetic (PIPIDA) și, pentru ficat, acidul 2,6 dimetiliminodiacetic (HIDA), sunt utile în pancreatita acută, pentru investigarea veziculei biliare și a tractului biliar.

DIAGNOSTIC Orice durere acută și severă abdominală sau de spate trebuie să sugereze o pancreatită acută. Diagnosticul este mai probabil, de regulă, atunci când un pacient cu o posibilă predispoziție pentru pancreatită se prezintă cu durere abdominală severă și continuă, greață, vărsături, febră, tahicardie și aspecte patologice la examenul abdomenului. Examenele de laborator evidențiază, de obicei, leucocitoză, imagini radiologice pulmonare și abdominale anormale, hipocalcemie și hiperglicemie. Diagnosticul este confirmat, de regulă, prin determinarea unei amilaze și/sau lipaze serice crescute. Evident, pentru stabilirea diagnosticului nu este necesar ca toate modificările enumerate anterior să fie prezente.

Diagnosticul diferențial trebuie să includă următoarele boli: (1) perforația viscerală, în special a unui ulcer, (2) colecistita acută și colica biliară, (3) ocluzia intestinală acută, (4) ocluzia vaselor mezenterice, (5) colica renală, (6) infarctul miocardic, (7) anevrismul disecant de aortă, (8) boli ale țesutului conjunctiv cu vasculită, (9) pneumonia și (10) cetoacidoza diabetică.

Tabelul 304-2

Factori care influențează negativ supraviețuirea în pancreatita acută

Criteriile Ranson/Imrie
La internare sau la stabilirea diagnosticului
Vârsta > 55 ani
Leucocitoză > 16.000/µl
Hiperglicemia > 11 mmol/l (> 200 mg/dl)
LDH seric > 400 UI/l
AST serică > 250 UI/l
În primele 48 de ore
Scăderea hematocritului cu peste 10%
Sechestrare de lichid > 4.000 ml
Hipocalcemia < 1,9 mmol/l (< 8,0 mg/dl)
Hipoxemia (Po_2 < 60 mmHg)
Creșterea creatininei > 1,8 mmol/l (> 5 mg/dl) după lichide i.v.
Hipoalbuminemia < 32 g/l (< 3,2 g/dl)
Scorul de evaluare fiziologică acută și cronică (APACHE II) > 12
Lichid peritoneal hemoragic
Obezitatea
Indicatori cheie ai insuficienței organelor
Hipotensiune (TA < 90 mmHg) sau tahicardie > 130 bătăi/minut
Po_2 < 60 mmHg
Oligurie (< 50 ml/h) sau creatinină în creștere
Metabolici: calciu seric < 1,9 mmol/l (< 8,0 mg/dl) sau albumină serică < 32 g/l (< 3,2 g/dl)

Ulcerul duodenal penetrant poate fi evidențiat, de regulă, prin examenul radiologic și/sau endoscopic ale tractului digestiv superior. Un ulcer duodenal perforat este diagnosticat rapid prin prezența aerului intraperitoneal. Diferențierea dintre colecistita acută și pancreatita acută poate fi dificilă, un nivel crescut al amilazei serice putând fi întâlnit în ambele afecțiuni. Durerea cu origine în tractul biliar este localizată mai spre dreapta și are un debut gradat, iar ileusul este de obicei absent; ecografia și scintigrafia sunt utile în stabilirea diagnosticului de colelitiază și colecistită. Obstrucția intestinală determinată de factori mecanici poate fi diferențiată de pancreatită prin istoricul de durere colicativă, prin examenul obiectiv al abdomenului și prin imaginile radiologice care evidențiază modificările caracteristice unui sindrom de ocluzie intestinală mecanică. Ocluzia vasculară mezenterică acută se întâlnește, de regulă, la pacienți debilitați, bătrâni, cu leucocitoză acută, distensie abdominală și diaree hemoragică, la care paracenteza evidențiază lichid sanguinolent, iar arteriografia arată ocluzie vasculară. Totuși, la pacienții cu infarct intestinal, titrurile amilazei sunt crescute atât în sânge, cât și în lichidul peritoneal. Lupusul eritematos sistemic și poliarterita nodoasă pot fi confundate cu pancreatita, mai ales că pancreatita se poate dezvolta ca o complicație a acestor boli. Cetoacidoza diabetică asociază frecvent durere abdominală și niveluri serice crescute ale amilazei totale, mimând astfel îndeaproape o pancreatită acută. Totuși, lipaza serică și izoamilaza pancreatică nu sunt crescute în cetoacidoza diabetică.

EVOLUȚIA BOLII ȘI COMPLICAȚII Este importantă identificarea pacienților cu pancreatită acută care au un risc crescut de deces. Ranson și Imrie au utilizat multiple criterii prognostice și au demonstrat că există o rată crescută a mortalității atunci când sunt identificați trei sau mai mulți factori de risc, în momentul internării sau pe parcursul primelor 48 ore de spitalizare (vezi tabelul 304-2). Sistemul de evaluare al stării fiziologice acute și al stării cronice de sănătate (APACHE II) utilizează valorile cele mai proaste a 12 măsurători fiziologice, vârsta și starea anterioară de sănătate și permite o bună evaluare a severității bolii pentru un număr mare de boli frecvente; acest scor se corelează, de asemenea, și cu evoluția bolii. Studii prospective au comparat APACHE II cu diverse criterii prognostice, de exemplu, scorul Ranson și Imrie, în ceea ce privește prezicerea severității pancreatitei acute. Astfel, la internare, APACHE II identifică circa două treimi din atacurile severe, iar după 48 de ore, acuratețea prognostică a APACHE II este comparabilă cu cea a scorului Ranson și Imrie. Dezavantajele sistemului APACHE II sunt (1) complexitatea, (2) accesul la un computer pentru calculul scorului și (3) standardizarea valorilor maxime și a celor prag. McMahon și colaboratorii au arătat că prezența „bulionului toxic" sau a unui lichid închis la culoare (hemoragic) în cavitatea abdominală este de asemenea, un indicator prognostic important în pancreatita acută. Aceste sisteme complexe de evaluare sunt dificil de efectuat și nu au fost acceptate pe larg de clinicieni. Este nevoie de un test biochimic simplu, capabil să prezică evoluția la pacienții cu pancreatită acută. Trei markeri candidați de mare perspectivă sunt proteina C reactivă, elastaza granulocitară serică și peptidul activator al tripsinogenului urinar (PAT). Indicatorii cheie ai crizei severe de pancreatită acută sunt enumerați, de asemenea, în tabelul 304-2. Prezența unuia din acești factori este asociată unui risc crescut pentru complicații, iar prezența a doi factori este asociată cu o rată a mortalității de 20-30%. Rata mare a mortalității la acești pacienți este determinată în mare parte de infecții și justifică investigații radiologice repetate sau o combinație între mijloacele radiologice și chirurgicale, așa cum este descris mai jos.

Complicațiile locale și sistemice ale pancreatitei acute sunt prezentate în tabelul 304-3. Frecvent, pacienții dezvoltă o formațiune tumorală inflamatorie în primele 2 până la 3 săptămâni după pancreatită. Aceasta se poate datora necrozei pancreatice sau poate reprezenta un abces sau un pseudochist (vezi mai jos). Complicațiile sistemice cuprind tulburări pulmonare, cardiovasculare, hematologice, renale, metabolice și ale SNC. Pancreatita și hipertrigliceridemia constituie o asociere în care relația cauză-efect nu este pe deplin înțeleasă. Totuși, se pot trage câteva concluzii. Întâi, hipertrigliceridemia precedă și poate determina dezvoltarea unei pancreatite acute. În al doilea rând, marea majoritate a pacienților cu pancreatită acută nu au hipertrigliceridemie. În al treilea rând, aproape toți pacienții cu pancreatită acută și hipertrigliceridemie

Tabelul 304-3

Complicațiile pancreatitei acute

LOCALE

- Necroză
  - Sterilă
  - Infectată
- Colecții pancreatice lichidiene
  - Abces pancreatic
  - Pseudochist pancreatic
    - Durere
    - Ruptură
    - Hemoragie
    - Infecție
    - Obstrucție a tractului gastrointestinal (stomac, intestin, colon)
- Ascită pancreatogenă
  - Ruptura canalului pancreatic comun
  - Pseudochist fisurat
- Afectarea organelor adiacente de către pancreatita necrotică
  - Hemoragie intraperitoneală masivă
  - Tromboza de vase sanguine (vena splenică, vena portă)
  - Infarctul intestinal
- Icterul obstructiv

SISTEMICE

- Pulmonare
  - Revărsate pulmonare
  - Atelectazii
  - Abces mediastinal
  - Pneumonie
  - Sindrom de detresă respiratorie a adultului
- Cardiovasculare
  - Hipotensiune
    - Hipovolemie
    - Hipoalbuminemie
  - Moarte subită
  - Modificări electrocardiografice nespecifice ST-T, care simulează infarctul miocardic
  - Revărsat pericardic
- Hematologice
  - Coagulare intravasculară diseminată (CID)
- Hemoragie gastrointestinală*
  - Boală ulceroasă
  - Gastrită erozivă
  - Necroză hemoragică pancreatică cu erodarea vaselor sanguine importante
  - Tromboză de venă portă, hemoragie din varice
- Renale
  - Oligurie
  - Azotemie
  - Tromboză de artere și/sau vene renale
- Metabolice
  - Hiperglicemie
  - Hipertrigliceridemie
  - Hipocalcemie
  - Encefalopatie
  - Amauroză acută (retinopatia Purtscher)
- Sistemul nervos central
  - Psihoză
  - Embolie grasă
- Citosteatonecroză
  - A țesuturilor subcutanate (noduli eritematoși)
  - Osoasă
  - Diverse (pleurală, mediastinală, a sistemului nervos central)

* Agravată de anomalii de coagulare (CID)

prezentau anterior tulburări ale metabolismului lipoproteic. În al patrulea rând, mulți dintre pacienții cu această asociație au o hipertrigliceridemie persistentă și, după rezoluția pancreatitei, sunt predispuși la noi episoade de pancreatită. În al cincilea rând, orice factor (de exemplu, alcool, medicamente) care determină o creștere abruptă a trigliceridelor serice la niveluri ce depășesc 11 mmol/l (1000 mg/dl) pot precipita un puseu de pancreatită, care poate fi asociat cu complicații serioase și care poate deveni chiar fulminant. Pentru a înlătura riscul recurenței pancreatitei acute trebuie efectuată o determinare à jeun a nivelului trigliceridelor serice înainte de începerea substituției estrogenice postmenopauză. Niveluri sub 300 mg/dl nu prezintă risc, în timp ce niveluri peste 750 mg/dl sunt asociate cu o mare probabilitate de a dezvolta pancreatita. În final, pacienții cu deficit de apolipoproteină CII au o incidență crescută a pancreatitei; apolipoproteina CII activează lipoprotein-lipaza, care are un rol important în eliminarea chilomicronilor din circulația sanguină.

Retinopatia Purtscher, o complicație relativ rară, se manifestă prin pierderea bruscă și severă a vederii la pacienții cu pancreatită acută. Este caracterizată printr-un aspect specific la examenul fundului de ochi, pete cu aspect de flocoane de vată și hemoragii, dispuse într-o zonă ce este delimitată de discul optic și maculă; se presupune că este determinată de ocluzia arterei retiniene posterioare cu granulocite agregate.

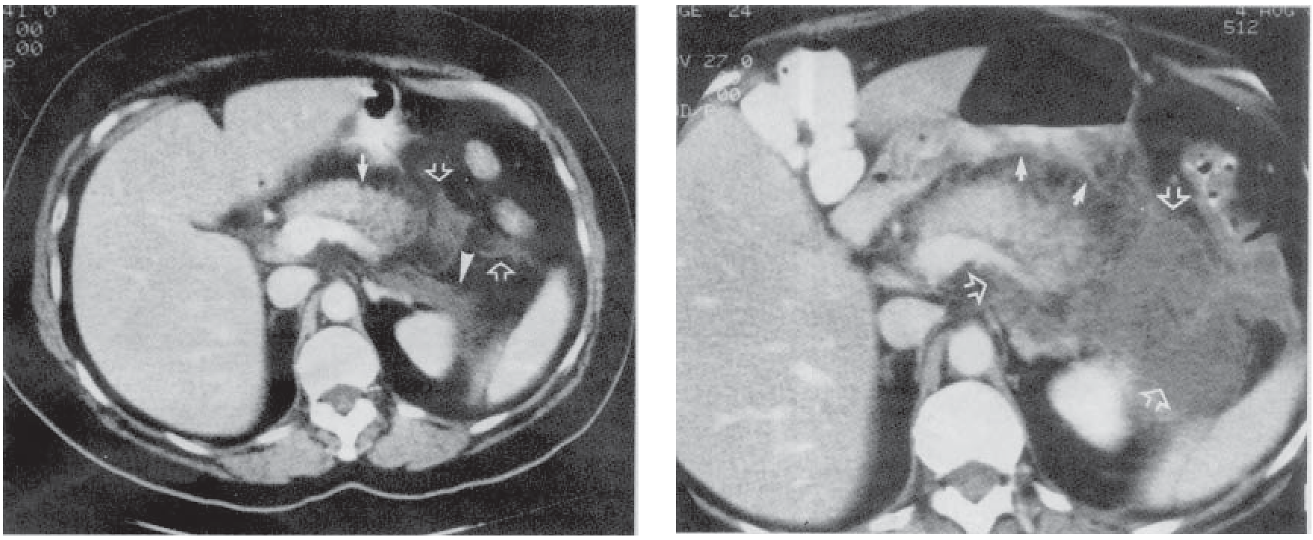
Primele două cauze incriminate în etiologia *pancreatitei acute* sunt alcoolismul și afecțiunile tractului biliar; alte cauze sunt prezentate în tabelul 304-1. Totuși, după o investigare convențională, o cauză specifică nu poate fi stabilită la 30% dintre pacienți. Este important de subliniat că examenele ecografice nu evidențiază calculii, în special în cazul microlitiazei și/sau sedimentului biliar, la 4-7% dintre pacienți. Într-o serie de 31 de pacienți cu diagnosticul inițial de pancreatită acută idiopatică, la 23 dintre aceștia s-a demonstrat ulterior că sufereau de o litiază biliară ocultă. Astfel, circa două treimi din pacienții cu pancreatită acută recurentă fără o cauză evidentă au în realitate o litiază biliară ocultă. Examinarea aspiratului duodenal în asemenea cazuri evidențiază cristale de colesterol, care confirmă diagnosticul. Alte boli ale tractului biliar sau ale canalelor pancreatice care pot determina pancreatită acută sunt coledococelul, tumorile ampulare, pancreasul septat, ca și tumorile, stenozele și calculii canalelor pancreatice. Aproximativ 2% din pacienții cu carcinom pancreatic se prezintă cu pancreatită acută.

Pancreatita la pacienții cu SIDA Incidența pancreatitei acute este crescută la pacienții cu SIDA din două motive: (1) frecvența mare a infecțiilor care afectează pancreasul, precum infecțiile cu virusul citomegalic, *Cryptosporidium* complexul *Mycobacterium avium* și (2) utilizarea frecventă la pacienții cu SIDA a unor medicamente ca didanozina, pentamidina și trimethoprim-sulfamethoxazol (a se vedea și capitolul 308).

Rx TRATAMENT

La majoritatea pacienților (85-90%) cu pancreatită acută, boala este autolimitată și se remite spontan, frecvent la 3-7 zile de la instituirea tratamentului. Tratamentul convențional include (1) analgezice pentru durere, (2) fluide intravenoase și coloizi pentru a menține normal volumul intravascular, (3) oprirea oricărui aport alimentar oral și (4) aspirație nazogastrică, pentru a scădea eliberarea de gastrină din stomac și pentru a împiedica trecerea conținutului gastric în duoden. Studii recente au arătat, totuși, că aspirația nazogastrică nu oferă avantaje nete în tratamentul pancreatitelor acute ușoare sau moderate. De aceea, utilitatea ei trebuie considerată mai degrabă electivă decât obligatorie.

S-a demonstrat faptul că secreția pancreatică stimulată cu CCK a fost aproape abolită în patru modele de pancreatită acută indusă experimental. Aceasta explică probabil de ce medicamentele care blochează secreția pancreatică, în tratamentul pancreatitelor acute, eșuează în a avea orice beneficiu terapeutic. Din aceste motive, anticolinergicele nu sunt indicate în tratamenul pancreatitei acute. Alături de aspirația nazogastrică și anticolinergice, nici alte mijloace terapeutice destinate să „pună pancreasul în repaus“, prin inhibarea secreției pancreatice, nu au schimbat cursul bolii. Deși antibioticele au fost folosite în tratamentul pancreatitei acute, studii prospective au arătat că acestea nu aduc nici un beneficiu în cazul formelor ușoare sau moderat severe. Totuși, studii recente privind folosirea antibioticelor la pacienți cu necroză pancreatică extensivă au demonstrat reducerea ratei mortalității. În plus, deoarece infecția secundară a țesutului pancreatic necrozat (flegmon, abces, pseudochist) sau a pasajului biliar obstruat (colangită ascendentă, coledocolitiază complicată)



A **B**

FIGURA 304-1 Pancreatită acută: evoluția TC. *A*. TC abdominală cu substanță de contrast, efectuată la un pacient cu semne clinice sugestive de pancreatită acută. De notat densitatea redusă a corpului pancreasului la stânga liniei mediane (*săgeata*). Se observă câteva zone liniare în grăsimea peripancreatică, sugerând o inflamație (*săgețile deschise*). O cantitate mică de lichid se observă în spațiul pararenal anterior (*vârful săgeții*). *B*. La nouă zile după internare, se observă o înrăutățire marcată, cu inflamație severă a pancreasului, evidențiată prin deplasarea anterioară a peretelui gastric posterior (*săgețile*), creșterea inflamației grăsimii peripancreatice și lichid în cantitate crescută în spațiul perirenal anterior și în jurul venei porte (*săgețile deschise*). *(Prin amabilitatea Dr. P. R. Ros, University of Florida College of Medicine.)*

are un rol important în ceea ce privește mortalitatea tardivă datorată pancreatitei, un *tratament antibiotic adecvat al infecției constituite* este, evident, foarte important. Alte câteva medicamente au fost evaluate prin studii prospective și au fost *ineficiente* în tratamentul pancreatitei acute. Lista, care nu este în nici un caz completă, include glucagonul, blocanții H-2, inhibitorii de protează, cum este aprotinina, glucocorticoizii, calcitonina, analogii de somatostatină, cum este octreotidul și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Totuși, tratamentul profilactic cu gabexate, un inhibitor proteazic, a redus afectarea pancreatică consecutivă colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (CPER).

Un examen TC, în special un examen TC dinamic cu contrast îmbunătățit (CECT – contrast-enhanced dynamic CT), furnizează informații valoroase asupra severității și prognosticului pancreatitei acute (figura 304-1 și tabelul 304-4). În particular, CECT permite estimarea prezenței și extinderii necrozei pancreatice. Studii recente sugerează că probabilitatea unei pancreatite prelungite sau a unor complicații serioase este neglijabilă atunci când indexul severității TC este 1 sau 2 și este redusă atunci când indexul este între 3 și 6. Totuși, pacienții cu indexul severității TC între 7 și 10 au o morbiditate de 92% și o mortalitate de 17%. CECT este indicată la pacienții cu 3 sau mai multe semne Ranson, la toți pacienții cu boală severă și la pacienții care prezintă deteriorare clinică progresivă. Pacientul cu pancreatită ușoară sau moderată necesită, de regulă, tratament cu lichide administrate intravenos, oprirea aportului alimentar și posibil aspirație nazogastrică pentru 2 până la 4 zile. Dieta lichidiană este începută deseori între zilele a treia și a șasea, iar dieta normală între zilele a cincea și a șaptea. Pacientul cu *pancreatită fulminantă* neremitentă necesită lichide în cantități foarte mari și o atenție sporită asupra apariției unor complicații, cum ar fi colapsul cardiovascular, insuficiența respiratorie și infecția pancreatică. Ultima dintre acestea trebuie abordată prin combinația metodelor radiologice și chirurgicale (vezi mai jos). În timp ce studiile mai vechi, necontrolate, arătau că *lavajul peritoneal* prin dializa prin cateter percutanat este util în pancreatitele severe, studiile recente au indicat că acest tratament nu influențează evoluția unor astfel de atacuri. Atunci când terapia convențională nu poate opri deteriorarea clinică, trebuie luate în considerare laparotomia, cu un drenaj adecvat și eliminarea țesuturilor necrozate. Pacienții cu pancreatită severă secundară litiazei biliare se pot ameliora semnificativ dacă se practică papilotomia în primele 36-72 de ore de la debut. Studiile recente au indicat că numai acești pacienți cu pancreatită secundară litiazei biliare și în stare foarte severă ar trebui luați în considerare pentru colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER). În final, tratamentul pacienților cu pancreatită asociată hipertrigliceridemiei include (1) scăderea în greutate până la greutatea ideală, (2) dietă cu restricție de lipide, (3) exercițiu fizic, (4) evitarea consumului de alcool și a medicamentelor care pot crește nivelurile serice ale trigliceridelor (de exemplu, estrogeni, vitamină A, tiazide și betablocante) și (5) controlul diabetului.

NECROZA PANCREATICĂ INFECTATĂ, ABCESUL ȘI PSEUDOCHISTUL Necroza pancreatică infectată trebuie diferențiată de abcesul pancreatic. Prima este o infecție difuză, care survine peste un proces inflamator acut al pancreasului, însoțit de necroză, la 1-2 săptămâni după debutul pancreatitei. Dimpotrivă, abcesul pancreatic este o colecție lichidiană purulentă, prost delimitată, care evoluează o perioadă mai lungă, adesea 4-6 săptămâni. Tinde să fie mai puțin amenințătoare de viață și este asociată cu o rată mai redusă a mortalității în cazul intervenției chirurgicale. Necroza pancreatică infectată trebuie tratată prin debridare, deoarece componentele solide ale pancreasului infectat nu pot fi eliminate prin drenajul percutan ghidat radiologic. Abcesul pancreatic poate fi tratat chirurgical sau, în cazuri selectate, prin drenaj percutan. Pancreasul necrozat se infectează la 40% până la 60% dintre pacienți, cel mai frecvent cu bacterii gram negative de origine alimentară. Sunt câțiva factori de care depinde dacă infecția are loc sau nu și aceștia includ extensia necrozei pancreatice și peripancreatice, gradul ischemiei și hipoperfuziei pancreatice și prezența insuficienței organice sau multiorganice.

Tabelul 304-4

Indexul de severitate al pancreatitei acute

	Puncte
Stadializarea severității pancreatitei acute	
A. Pancreas normal	0
B. Mărirea izolată a pancreasului	1
C. Inflamație afectând pancreasul și grăsimea peripancreatică	2
D. O colecție lichidiană peripancreatică	3
E. Două sau mai multe colecții lichidiene	4
Stadializarea necrozei pancreatice	
A. Absența necrozei	0
B. Necroza unei treimi de pancreas	2
C. Necroza unei jumătăți de pancreas	4
D. Necroza a peste o jumătate de pancreas	6

Diagnosticul precoce al infecției pancreatice poate fi stabilit prin aspirația cu ac sub ghidaj TC. Într-un studiu, 60 de pacienți, reprezentând 5% din cazurile de pancreatită acută, au fost suspectați că au o infecție pancreatică, pe baza febrei, leucocitozei și a aspectelor anormale la TC (flegmon, pseudochist sau colecție lichidiană extrapancreatică). Este de remarcat că la 60% dintre acești pacienți s-a evidențiat o infecție pancreatică, 55% dezvoltând infecția în primele 2 săptămâni. Aceste rezultate sugerează că numai aspirația sub ghidaj poate distinge ferm necroza pancreatică sterilă de cea suprainfectată. Atitudinea terapeutică la pacienții care întrunesc aceste criterii selective constă în: (1) pseudochisturile și flegmoanele trebuie aspirate prompt, deoarece mai mult de jumătate pot fi infectate; (2) colecțiile lichidiene extrapancreatice nu necesită aspirație promptă, deoarece majoritatea sunt sterile; (3) dacă în cazul unui flegmon demonstrat inițial a fi steril persită febra și leucocitoza, acesta necesită câteva zile de supraveghere înainte de a se lua în considerare reaspirarea, deoarece ameliorarea clinică survine frecvent; (4) dacă febra și leucocitoza reapar după un interval de ameliorare, trebuie luată în considerare reaspirația.

Pancreatita severă cu 3 sau mai mulți factori de risc, pancreatita postoperatorie, alimentarea precoce pe cale orală, laparotomia precoce și posibila utilizare nejudicioasă a antibioticelor predispun la dezvoltarea abcesului pancreatic, care apare la 3-4% din pacienții cu pancreatită acută. Abcesul pancreatic se poate dezvolta, de asemenea, datorită unei căi de comunicare între pseudochist și colon, unui drenaj chirurgical inadecvat, a unui pseudochist, sau după puncția unui pseudochist. Semnele caracteristice abcesului sunt febra, leucocitoza, ileusul și rapida deteriorare a stării pacientului, ameliorat inițial după o pancreatită. Totuși, singurele manifestări pot fi febra persistentă și semnele de inflamație pancreatică persistentă. Drenajul abceselor pancreatice prin tehnici nechirurgicale de cateterism percutanat sub ghidaj TC a înregistrat doar un succes parțial (ameliorarea s-a obținut la numai 50-60% dintre pacienți). Astfel, laparotomia cu drenaj aspirativ radical și posibila rezecție a țesuturilor necrotice este deseori necesară, deoarece rata mortalității abceselor pancreatice nedrenate se apropie de 100%. Abcesele multiple sunt frecvente, necesitând reintervenție chirurgicală.

Pseudochisturile pancreatice sunt colecții de țesuturi, lichide, detritusuri, enzime pancreatice și sânge, care se dezvoltă într-o perioadă de 1-4 săptămâni după debutul pancreatitei acute,

la circa 15% dintre pacienți. Spre deosebire de chisturile adevărate, pseudochisturile nu au o limită epitelială, iar pereții sunt constituiți din țesuturi necrozate, țesut de granulație și țesut fibros. Ruptura la nivelul sistemului canalicular pancreatic este frecventă. Totuși, evoluția rupturii unui chist pancreatic este de la vindecarea spontană la pierderea continuă de suc pancreatic, determinând o ascită marcată. Pseudochisturile sunt precedate de pancreatită în 90% din cazuri și de un traumatism pancreatic în 10% din cazuri. Aproximativ 85% sunt localizate în corpul sau coada pancreasului și doar 15% în capul pancreasului. Unii pacienți au două sau mai multe pseudochisturi. Principala acuză o constituie durerea abdominală, cu sau fără iradiere în spate. La nivelul epigastrului sau al hipocondrului stâng poate fi detectată o masă palpabilă, sensibilă. În timpul perioadei de boală, nivelul amilazei poate fi crescut la 75% din pacienți și poate prezenta fluctuații marcate.

În 75% din cazuri, la examenul radiologic, pseudochisturile deplasează diverse segmente ale tractului gastrointestinal (figura 304-2). Ecografia rămâne totuși utilă în detectarea pseudochisturilor. Ecografia permite, de asemenea, diferențierea între un pancreas edemațiat, inflamat (flegmon pancreatic), care poate fi palpat, și un pseudochist. Mai mult, examenele ecografice seriate vor stabili dacă un pseudochist s-a vindecat. TC completează ecografia în diagnosticul pseudochistului pancreatic (vezi figura 304-2), în special atunci când acesta este infectat.

Studiile ecografice au arătat că pseudochisturile pancreatice se rezolvă spontan în 25-40% din cazuri. Totuși, pseudochisturile mai mari de 5 cm în diametru și care persistă mai mult de 6 săptămâni sunt de luat în considerare pentru drenaj. Studiile recente asupra istoriei naturale au sugerat că o atitudine expectativă este de preferat la anumiți pacienți cu simptome minime, care nu consumă alcool și la care pseudochistul apare radiologic matur și nu seamănă cu un neoplasm cistic. Un număr semnificativ dintre astfel de pseudochisturi se vor rezolva spontan în mai mult de 6 săptămâni de la formarea lor. De altfel, aceste studii demonstrează că dimensiunile mari ale pseudochistului nu constituie o indicație absolută pentru o terapie intervențională și că multe dintre colecțiile lichidiene

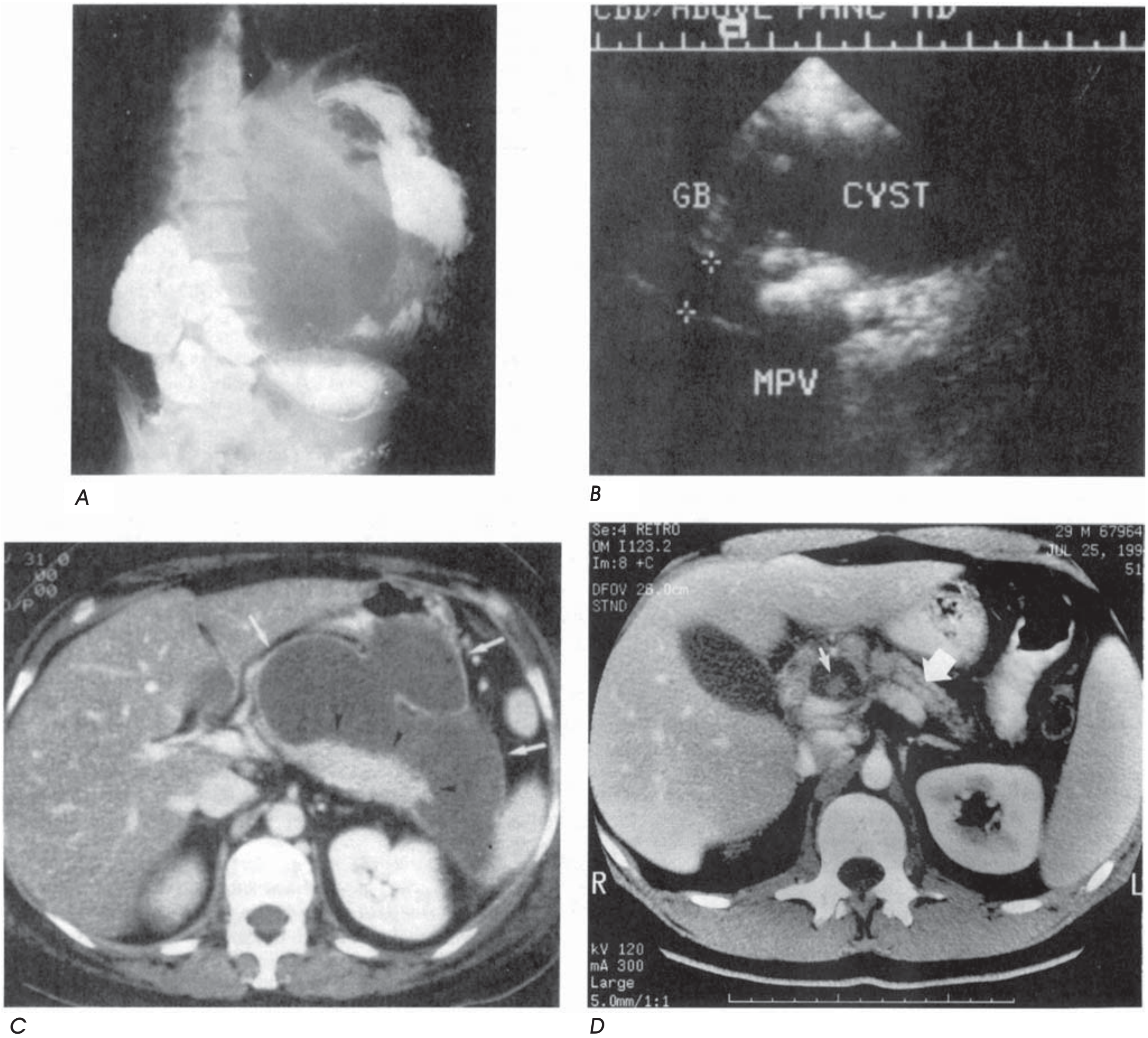


FIGURA 304-2 Pseudochist pancreatic. *A*. Radiografie digestivă superioară care evidențiază deplasarea stomacului de către pseudochist. *B*. Ecografie care evidențiază un pseudochist (*chist*). VB = vezicula biliară; VP = vena portă. În spatele pseudochistului mare se observă capul pancreatic calcificat. Se observă de asemenea un canal biliar comun dilatat *(asterisc)*. *(Prin amabilitatea Dr. C. E. Forsmark, University of Florida College of Medicine.)* *C*. TC, evidențiind un pseudochist. Se observă colecția lichidiană mare și lobulată (*săgețile*), înconjurând coada pancreasului (*vârful săgeților*). Se observă marginea periferică, subțire, densă, reprezentând capsula fibroasă a pseudochistului. *D*. TC în spirală arătând un pseudochist (*săgeți mici*) cu un pseudoanevrism (zona de nuanță deschisă din pseudochist). De remarcat evidențierea ductului pancreatic principal (săgeată mare), chiar dacă prin CPER acest duct pare puțin dilatat (*Prin amabilitatea Dr. P.R. Ros, University of Florida College of Medicine.)*

peripancreatice detectate prin TC în caz de pancreatită acută se resorb spontan. Un pseudochist care nu se resoarbe spontan poate genera complicaţii redutabile, precum: (1) durerea cauzată de extinderea leziunii şi presiunea exercitată pe alte viscere, (2) ruptura, (3) hemoragia şi (4) abcesul. Ruptura pseudochistului pancreatic reprezintă o complicaţie gravă. De regulă, survine şocul, iar mortalitatea este cuprinsă între 14%, dacă ruptura nu este asociată cu hemoragie, şi 60% dacă survine şi hemoragie. Ruptura şi hemoragia reprezintă primele cauze de mortalitate ale pseudochistului pancreatic. Triada constând în: creşterea masei tumorale pancreatice, suflul localizat la nivelul acestei mase şi o scădere rapidă a nivelurilor hematocritului şi hemoglobinei, în absenţa unor semne evidente de pierdere de sânge, trebuie să alerteze clinicianul privind posibilitatea hemoragiei dintr-un pseudochist. Astfel, la pacienţii cu pseudochist, care sunt stabili şi nu au complicaţii şi la care examenul ecografic arată un pseudochist în scădere, este indicată terapia conservatoare. Pe de altă parte, pacienţii cu un pseudochist în creştere, care este complicat prin ruptură, hemoragie şi abces, necesită intervenţie chirurgicală. Apelând la ghidajul ecografic şi TC, pseudochisturile cronice sterile pot fi tratate în siguranţă prin aspiraţie cu ac, unică sau repetată, sau printr-un drenaj mai prelungit pe cateter, cu o rată de succes de 45-75%. Rata succesului, în cazul pseudochisturilor infectate, este semnificativ mai mică, de 40-50%. Pacienţii care nu răspund favorabil la drenaj necesită terapie chirurgicală. Tratamentul constă în drenajul intern sau extern al pseudochistului.

Pseudoanevrismele se dezvoltă la peste 10% din pacienţii cu pancreatită acută, în locurile corespunzătoare distribuţiei pseudochisturilor şi a colecţiilor lichidiene (vezi figura 304-2D). Cel mai frecvent este interesată artera splenică, urmată de arterele duodenopancreatice superioare şi inferioare. Acest diagnostic trebuie suspectat la pacienţii cu pancreatită care prezintă fie hemoragie digestivă superioară fără o cauză evidentă, fie, la TC, o leziune cu contrast mai mare în interiorul sau adiacent unui pseudochist. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară arteriografia.

ASCITA ŞI REVĂRSATELE PLEURALE DE CAUZĂ PANCREATICĂ Ascita pancreatică este determinată, de regulă, de ruperea canalului pancreatic comun, asociată frecvent cu o fistulă internă între canal şi cavitatea peritoneală, sau cu un pseudochist fisurat (vezi şi capitolul 43). Acest diagnostic este sugerat la un pacient cu un nivel crescut al amilazei serice, la care lichidul de ascită prezintă atât un nivel crescut al albuminei [> 30 g/l (> 3 g/dl)], cât şi un nivel crescut al amilazei. În ascitele cu adevărat de cauză pancreatică, produse prin ruptura ductului sau prin pseudochist fisurat, concentraţia amilazei, de regulă, depăşeşte 20 000 U/l. Valori mai scăzute ale amilazei se întâlnesc în lichidul peritoneal la pacienţii cu pancreatită acută. În plus, CPER demonstrează frecvent pasajul substanţei de contrast dintr-un canal pancreatic major sau un pseudochist în cavitatea peritoneală. Circa 15% din pacienţii cu pseudochist prezintă concomitent ascită de cauză pancreatică. Diagnosticul diferenţial trebuie să cuprindă carcinomatoza peritoneală, peritonita tuberculoasă, pericardita constrictivă şi sindromul Budd-Chiari.

Dacă ruptura canalului pancreatic este posterioară, se poate dezvolta o fistulă internă între canalul pancreatic şi cavitatea pleurală, generând un revărsat pleural, de regulă localizat pe stânga, şi adesea masiv. Acesta necesită, frecvent, toracocenteză sau drenaj toracic.

Tratamentul presupune, în general, aspiraţie nazogastrică şi alimentaţie parenterală, în vederea reducerii secreţiei pancreatice. În plus, se efectuează paracenteză, pentru a se goli cavitatea peritoneală de lichid şi în vederea închiderii fisurii. Analogii cu acţiune lungă ai somatostatinei (octreotid), care inhibă secreţia pancreatică, sunt, de asemenea, utili în ascita şi revărsatul pleural de cauză pancreatică. Dacă ascita continuă să se refacă după 2-3 săptămâni de îngrijire medicală, pacientul trebuie operat pe baza pancreatografiei, pentru a defini anatomia canalului anormal. Ruptura canalului pancreatic comun poate fi tratată şi prin montarea de stenturi. Determinarea prin CPER a două sau mai multe sedii de extravazare selectează pacienţii care răspund cu o probabilitate mică la terapia conservatoare şi/sau stenting.

PANCREATITA CRONICĂ ŞI INSUFICIENŢA PANCREATICĂ EXOCRINĂ

CONSIDERAŢII GENERALE ŞI ETIOLOGICE Boala inflamatorie cronică a pancreasului se poate manifesta sub forma unor episoade de inflamaţie acută a unui pancreas afectat anterior sau ca o afectare cronică, cu durere persistentă sau malabsorbţie. Cauzele de pancreatită cronică sunt similare cu cele ale pancreatitei acute (vezi tabelul 304-1), exceptând doar faptul că sunt foarte multe cazuri cu etiologie nedeterminată. În plus, pancreatita asociată litiazei biliare este predominant acută sau cu recurenţe acute. Colecistectomia se practică aproape întotdeauna după primul sau al doilea atac de pancreatită asociată litiazei biliare. Pacienţii cu pancreatită cronică pot prezenta durere abdominală persistentă, cu sau fără steatoree, iar unii dintre ei pot prezenta steatoree, neînsoţită de durere.

Pacienţii cu pancreatită cronică cu afectare pancreatică extensivă (cu scăderea funcţiei exocrine sub 10% din normal) prezintă steatoree şi azotoree. La adulţii din Statele Unite, alcoolismul reprezintă cauza cea mai frecventă de insuficienţă pancreatică exocrină manifestă clinic, în timp ce la copii, cauza cea mai frecventă este fibroza chistică. La aproape 25% din adulţii cu pancreatită cronică din Statele Unite nu se cunoaşte cauza; aceştia au pancreatită idiopatică. În alte zone ale globului, malnutriţia protein-calorică severă este o cauză frecventă. tabelul 304-5 prezintă alte cauze de insuficienţă pancreatică exocrină, dar acestea sunt relativ rare.

FIZIOPATOLOGIE Din păcate, evenimentele care iniţiază procesul inflamator pancreatic nu sunt încă bine înţelese şi nu vom mai relua prezentarea variatelor ipoteze. În cazul pancreatitei induse de consumul de alcool s-a sugerat totuşi că defectul primar poate fi precipitarea proteinelor (enzime condensate) în canale. Obstrucţia canalelor poate conduce la dilataţia acestora, atrofia difuză a celulelor acinare, fibroză şi, în final, calcificarea unor dopuri proteice. Totuşi, faptul că unii pacienţi cu pancreatită acută recurentă nu prezintă

Tabelul 304-5

Cauzele insuficienţei pancreatice exocrine
Alcoolul, etilismul cronic
Pancreatită idiopatică
Fibroza chistică
Hipertrigliceridemie
Malnutriţie protein-calorică severă cu hipoalbuminemie
Pancreatite tropicale (Africa, Asia)
Neoplasme pancreatice şi duodenale
Rezecţie de pancreas
Chirurgie gastrică
Gastrectomie subtotală cu anastomoză Billroth I
Gastrectomie subtotală cu anastomoză Billroth II
Vagotomie tronculară şi piloroplastie
Gastrinomul (sindromul Zollinger-Ellison)
Pancreatită ereditară
Pancreatită traumatică
Radioterapie abdominală
Hemocromatoză
Sindromul Shwachman (insuficienţă pancreatică şi disfuncţia măduvei osoase)
Deficit de tripsinogen
Deficit de enterokinază
Deficite izolate ale amilazei, lipazei sau proteazelor
Deficitul de alfa$_1$-antitripsină

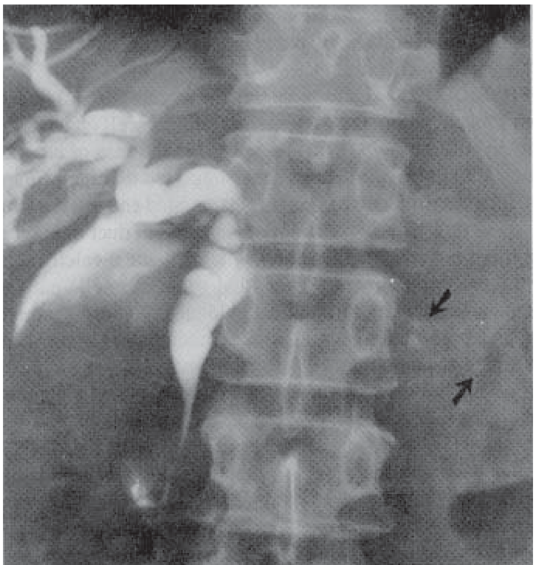
nici un semn de pancreatită cronică, nu confirmă ipoteza precipitării intraductale a proteinelor. De fapt, observațiile experimentale și clinice au demonstrat efectul toxic direct al alcoolului asupra pancreasului. Deși pacienții cu pancreatită cronică etanolică consumă, de regulă, mari cantități de alcool, unii dintre pacienți consumă numai foarte puțin (50 g/zi sau mai puțin). Astfel, consumul prelungit de alcool în cantități „acceptabile social“ este compatibil cu dezvoltarea unei pancreatite. În plus, evidențierea unei fibroze pancreatice extinse la pacienții decedați în cursul primului episod de pancreatită acută indusă de alcool denotă faptul că acești pacienți sufereau deja de pancreatită cronică.

MANIFESTĂRI CLINICE Pacienții cu pancreatită cronică recurentă pot prezenta aceeași simptomatologie ca și cei cu pancreatită acută, dar durerea lor poate fi continuă sau intermitentă sau poate lipsi. Patologia acestei dureri este încă puțin înțeleasă. Cu toate că descrierea clasică este cea a unei dureri epigastrice cu iradiere în spate, caracteristicile durerii sunt frecvent atipice. Durerea poate fi maximă în cadranul superior stâng sau în cel drept sau poate fi difuză în tot abdomenul superior; poate fi localizată la nivelul toracelui anterior sau în flancuri. Caracteristic, durerea este persistentă, profundă și nu răspunde la antiacide. Este frecvent amplificată de alcool și de mesele copioase (în special cu alimente bogate în grăsimi). Deseori durerea poate fi atât de severă încât să necesite administrarea frecventă de narcotice.

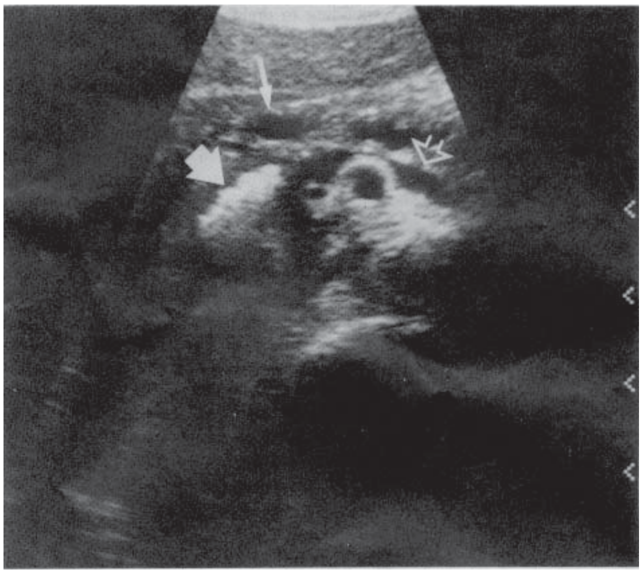
Scăderea în greutate, scaunele anormale și alte semne sau simptome sugestive de malabsorbție (vezi tabelul 285-5), sunt comune în pancreatita cronică. Totuși, un deficit clinic manifest de vitamine liposolubile apare surprinzător de rar. Semnele fizice la acești pacienți nu sunt, de regulă, impresionante, existând o discrepanță între severitatea durerii abdominale și sărăcia semnelor fizice (sensibilitate abdominală și o ușoară creștere a temperaturii).

DIAGNOSTIC (Vezi capitolul 303) Spre deosebire de pacienții cu pancreatită acută recurentă, nivelurile serice ale amilazei și lipazei sunt, de regulă, normale. Creșterea bilirubinei și a fosfatazei alcaline pot indica o colestază secundară inflamației cronice din jurul canalului biliar comun (figura 304-3). Mulți pacienți manifestă o toleranță scăzută la glucoză, iar unii dintre ei pot avea și o glicemie crescută à jeun.

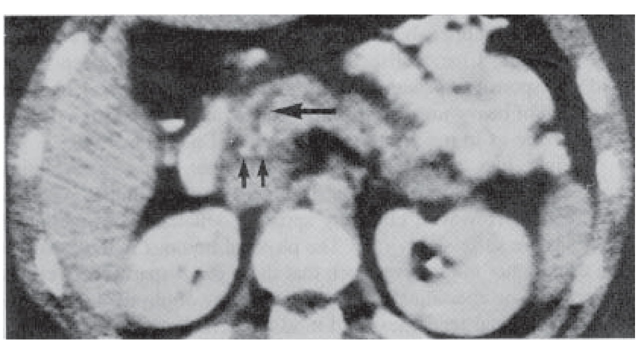
Triada clasică – calcificare pancreatică, steatoree și diabet zaharat – pune diagnosticul de pancreatită cronică și insuficiență pancreatică exocrină, dar este întâlnită la mai puțin de o treime din pacienții cu pancreatită cronică. De aceea, este frecvent necesară efectuarea unui test de intubație, ca de exemplu, *testul de stimulare cu secretină,* care devine, de regulă, anormal atunci când s-a pierdut 60% sau mai mult din funcția pancreatică exocrină. Aproximativ 40% din pacienții cu pancreatită au o *malabsorbție a cobalaminei* (*vitamina* B_{12}), corectabilă prin administrarea orală de enzime pancreatice. De regulă, este prezentă o excreție marcată de grăsime în scaun (vezi capitolul 285), care poate fi redusă prin administrarea orală de enzime



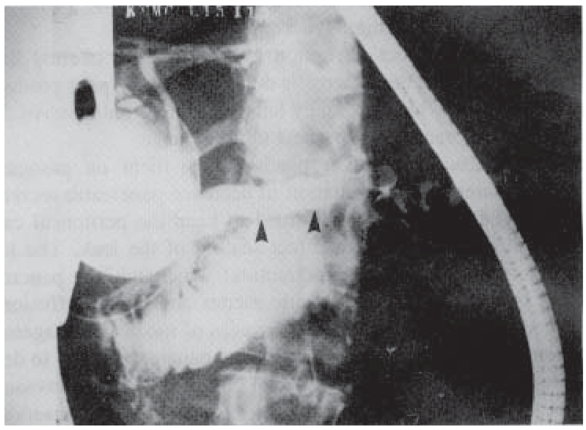
A



B



C



D

FIGURA 304-3 Anomalii radiologice în pancreatita cronică. *A*. Calcificare pancreatică (*săgețile*) și stenoză a porțiunii intrahepatice a canalului biliar comun (îngustarea) demonstrate prin colangiografie transhepatică percutanată. *B*. Calcificare pancreatică (*săgeata mare albă*) evidențiată prin ecografie. Se observă canalul pancreatic dilatat (*săgeata subțire albă*) și vena splenică dilatată (*săgeata deschisă*). *C*. Calcificare pancreatică *(săgețile verticale)* și canal pancreatic dilatat (*săgeata orizontală*) evidențiate prin TC. *D*. Colangiografie endoscopică retrogradă evidențiind canale pancreatice mult dilatate (*săgețile*) la un pacient cu pancreatită veche.

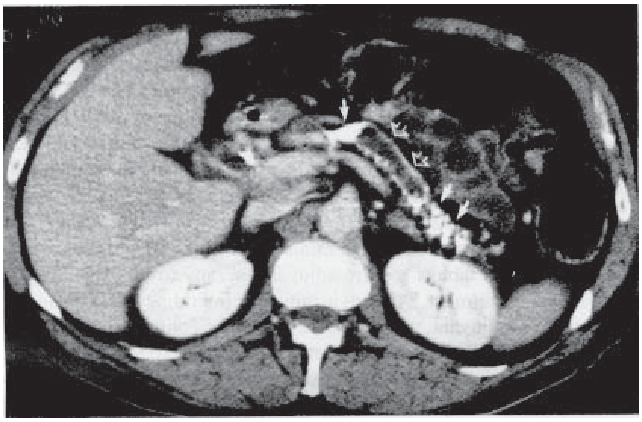
pancreatice. Testul cu bentiromidă (capitolul 303) și testul excreției urinare de D-xiloză sunt utile la pacienții cu „steatoree pancreatică“, testul cu bentiromidă fiind anormal, iar cel cu D-xiloză normal. Un titru seric scăzut de tripsinogen este înalt sugestiv de insuficiență pancreatică exocrină.

Caracteristica radiologică a pancreatitei cronice este prezența calcificărilor pancreatice difuze (vezi figura 304-3). Calcificările pancreatice difuze arată că au avut loc distrugeri masive, stabilind necesitatea unui test cu secretină. În timp ce alcoolul constituie de departe cauza cea mai frecventă de calcificare pancreatică, aceasta poate surveni și în malnutriția protein-calorică severă, pancreatita ereditară, pancreatita posttraumatică, hiperparatiroidism, neoplazii ale celulelor insulare și în pancreatita cronică idiopatică. Un studiu prospectiv larg a demonstrat convingător că poate apărea diminuarea sau dispariția calcificărilor pancreatice, fie în urma decompresiei canalelor, fie chiar spontan, la o treime din pacienții cu pancreatită cronică severă. Calcificarea pancreatică este un proces dinamic, încă incomplet înțeles.

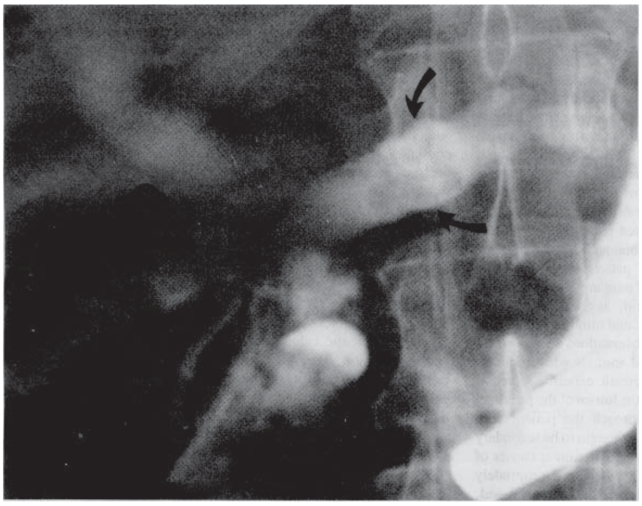
Ecografia, TC și CPER sunt de mare ajutor în diagnosticul bolilor pancreatice. Pe lângă excluderea pseudochisturilor și a cancerului pancreatic, ecografia și TC pot evidenția calcificări sau canale dilatate, asociate pancreatitei cronice (figura 304-4). CPER constituie singura tehnică nechirurgicală care permite vizualizarea directă a canalului pancreatic. La pacienții cu pancreatită indusă prin alcool, CPER poate evidenția un pseudochist nevizualizat la ecografie sau TC.

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI CRONICE

Complicațiile pancreatitei cronice sunt variate. *Malabsorbția cobalaminei (vitamina B_{12})* apare la 40% din pacienții cu pancreatită cronică indusă de alcool și virtual la toți cei cu fibroză chistică. Malabsorbția cobalaminei poate fi corectată eficient prin administrarea de enzime pancreatice (conținând proteaze). Malabsorbția cobalaminei poate fi determinată de o legare excesivă a cobalaminei de factori proteici de legare a cobalaminei, alții decât factorul intrinsec. Aceștia sunt distruși, de obicei, de proteazele pancreatice și, deci, nu pot intra în competiție cu factorul intrinsec pentru legarea cobalaminei. Cu toate că majoritatea pacienților prezintă o *toleranță alterată la glucoză*, apariția diabetului cetoacidozic și a comei sunt rare. De asemenea, afectarea organelor periferice (retinopatie, neuropatie, nefropatie) nu este frecventă, iar prezența acesteia trebuie să atragă atenția asupra posibilității existenței concomitente a unui diabet zaharat ereditar. La acești pacienți este frecventă o retinopatie nediabetică, cu localizare periferică secundară deficitului de vitamină A și/sau zinc. *Revărsatele* cu conținut crescut în amilază apar la nivel pleural, pericardic sau peritoneal. Poate apărea hemoragie gastrointestinală, în cadrul unui ulcer, unei gastrite, unui pseudochist care erodează duodenul sau rupturii de varice, secundară trombozei venei splenice prin inflamația cozii pancreasului. Poate apărea *icter*, fie secundar edemului capului pancreasului, care comprimă canalul biliar comun, fie datorat colestazei cronice rezultate în urma reacției inflamatorii cronice din jurul porțiunii intrapancreatice a canalului biliar comun (vezi figura 304-3). Această obstrucție cronică poate conduce la colangită și în final la ciroză biliară secundară. *Citosteatonecroza subcutanată* se prezintă sub forma unor noduli roșii și sensibili la nivelul extremităților inferioare. *Durerea osoasă* este secundară necrozei grase intramedulare. Poate apărea inflamația articulațiilor mari și mici ale extremităților superioare și inferioare. Incidența cancerului pancreatic este crescută la pacienții cu pancreatită cronică care au fost urmăriți pentru 2 sau mai mulți ani. Poate că cea mai frecventă și îngrijorătoare complicație este reprezentată de dependența de narcotice.



A



B

FIGURA 304-4 Pancreatită cronică și calculi pancreatici: tomografie computerizată și CPER. *A*. În această TC cu contrast crescut a abdomenului se observă un pancreas atrofic, cu multiple calcificări (*săgețile*). De remarcat canalul pancreatic dilatat, observat pe această secțiune prin corpul și coada pancreasului (*săgețile deschise*). *B*. CPER la același pacient evidențiază atât canalul pancreatic comun dilatat, cât și calculii canaliculari intrapancreatici (*săgețile*). Aceste aspecte se corelează îndeaproape cu cele de la TC.

℞ TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu pancreatită cronică este direcționat către două probleme majore, și anume, durerea și malabsorbția. Pacienții cu puseuri dureroase intermitente sunt tratați esențial ca și cei cu pancreatită acută (vezi mai sus). Pacienții cu durere severă, persistentă trebuie să evite complet consumul de alcool și mesele copioase, bogate în grăsimi. Deoarece durerea este deseori atât de severă încât necesită administrarea de narcotice (generând consecutiv și dependență), au fost dezvoltate o serie de procedee chirurgicale pentru ameliorarea durerii. CPER permite clinicianului planificarea tehnicii de abordare chirurgicală. Dacă există o stenoză pe canalul pancreatic, *rezecția locală* poate ameliora durerea. Din păcate, stenozele izolate sunt rare. La majoritatea pacienților cu pancreatită indusă de alcool pancreasul este afectat difuz, iar leziunile ductale localizate, corectabile chirurgical sunt rare. Atunci când există o obstrucție canaliculară primară cu dilatație, decompresia canalului poate conduce la ameliorarea eficientă a durerii. Ameliorarea de scurtă durată a durerii poate fi obținută la peste 80% dintre pacienți, în timp ce ameliorarea pe lungă durată survine la 50% dintre pacienți. Totuși, la unii dintre acești pacienți, ameliorarea durerii nu poate fi obținută decât prin rezecția a 50 până la 95% din glandă. Cu toate că durerea poate fi ameliorată la trei sferturi din pacienți, aceștia dezvoltă insuficiență pancreatică endocrină și exocrină, necesitând tratament substitutiv

cu enzime pancreatice. Trierea atentă a pacienților este foarte importantă, chirurgia radicală fiind contraindicată la cei cu depresie severă sau cu tendință de sinucidere și la cei care continuă să consume alcool. Diverse proceduri, cum sunt splahnicectomia, ganglionectomia celiacă și blocarea nervilor aduc numai o ameliorare temporară și nu sunt recomandate. Tratamentul endoscopic al pancreatitei cronice poate consta în sfincterotomie a sfincterului pancreatic minor sau major, dilatarea stricturilor, extragerea calculilor sau montarea de stenturi la nivelul ductului pancreatic ventral sau dorsal. În timp ce multe dintre aceste tehnici sunt impresionante din punct de vedere tehnic, nici una dintre ele nu a constituit subiectul unui studiu controlat al pacienților cu pancreatită cronică. În plus, la circa 36% dintre pacienții cărora li s-au aplicat stenturi au survenit diverse complicații semnificative, ca de exemplu, pancreatită acută, abces pancreatic, lezarea canalului pancreatic și chiar decesul.

Trei studii prin metoda dublu-orb au demonstrat că administrarea de enzime pancreatice ameliorează durerea abdominală în loturi selectate de pacienți cu pancreatită cronică. În aceste studii, ameliorarea durerii a fost obținută la circa 75% dintre pacienții evaluați. Pacienții care răspund cel mai probabil la o astfel de terapie, prin ameliorarea durerii, sunt cei cu insuficiență pancreatică exocrină ușoară sau moderată, evidențiată printr-un test de stimulare cu secretină alterat, o absorbție normală a grăsimilor și modificări minime la examenul CPER. Aceste observații clinice par să corespundă cu datele obținute de la pacienți și de la animale de laborator, care demonstrează o reglare prin feedback negativ a secreției pancreatice exocrine, controlată prin cantitatea proteazelor din lumenul intestinului proximal. Se pare că abordarea cea mai indicată la pacientul cu durere abdominală severă persistentă, considerată a fi secundară pancreatitei cronice, este următoarea: după ce au fost excluse corespunzător alte cauze de durere abdominală (ulcer peptic, litiază biliară), trebuie efectuat un *examen ecografic* al pancreasului. Dacă nu se detectează nici o masă tumorală, se va efectua un test cu secretină, deoarece în caz de pancreatită cronică cu durere abdominală, de regulă, acest test este anormal. Dacă testul cu secretină este anormal (de exemplu, concentrația sau volumul bicarbonatului secretat reduse), este recomandată o *terapie substitutivă cu enzime pancreatice*, pe o perioadă de 3-4 săptămâni. Se vor administra opt tablete convenționale sau capsule la mese și la culcare. Există mai multe studii care sugerează că unii pacienți pot avea pancreatită cronică cu interesarea în special a canaliculelor pancreatice și cu durere abdominală cronică cu aspect normal la investigațiile imagistice (ecografie, TC, CPER), dar cu rezultate anormale la testele de stimulare hormonală (testul cu secretină) și/sau modificări histologice pancreatice. Astfel de pacienți cu pancreatită cronică cu modificări minime pot să răspundă favorabil la tratamentul enzimatic ne-enterosolubil, cu ameliorarea durerii abdominale. Dacă nu se obține ameliorarea, și în special dacă volumul secretat prin testul cu secretină este foarte mic, se va efectua CPER. Dacă se evidențiază un pseudochist sau o obstrucție distală localizată, trebuie luată în considerație intervenția chirurgicală. Un pacient care are ducturi dilatate poate fi candidat al unor procedee de decompresie ductală chirurgicală. Aceste procedee asigură ameliorarea durerii pe termen scurt la 80% dintre pacienți, iar pe termen lung la 50% dintre pacienți. Unele studii au evidențiat eficacitatea octreotidului în reducerea durerii la pacienții cu afectare severă a ductului pancreatic. Dacă nu se descoperă nici o leziune corectabilă chirurgical, iar durerea severă persistă în ciuda abstinenței față de alcool, rezecția pancreatică subtotală poate deveni necesară.

Tratamentul malabsorbției se bazează pe terapia substitutivă cu enzime pancreatice. De regulă, diareea și steatoreea se ameliorează prin acest tratament, deși se poate ca steatoreea să nu fie corectată complet. Problema majoră este aportul suficient de enzime active în duoden. Steatoreea poate dispărea dacă se poate elibera în duoden 10% din cantitatea normală de lipază, la momentul adecvat. Acestă concentrație a lipazei nu poate fi atinsă cu preparatele de enzime pancreatice disponibile la acest moment, chiar dacă se administrează în doze mari. Aceste rezultate slabe se pot datora inactivării lipazei de către acidul gastric și pasajului mai rapid din stomac în duoden al alimentelor decât cel al enzimelor administrate și variabilității activității diferitelor preparate comerciale de extracte enzimatice pancreatice.

Pentru pacientul obișnuit trebuie administrate la mese două sau trei capsule enterosolubile sau opt tablete convenționale (ne-enterosolubile) de preparate enzimatice eficiente. Unii dintre pacienții care utilizează tablete convenționale necesită și terapie adjuvantă, pentru ameliorarea acestui tratament. Antagoniștii de receptori H_2, bicarbonatul de sodiu și inhibitorii de pompă protonică sunt adjuvanți eficienți. Antiacidele conținând carbonat de calciu sau hidroxid de magneziu nu sunt eficiente și pot genera creșterea steatoreei. Tratamentul adjuvant nu trebuie administrat concomitent cu preparate în capsule enterale, deoarece acest tratament poate crește pH-ul gastric, astfel încât aceste preparate ar elibera enzimele mai mult în stomac decât în intestin. Unele publicații au raportat apariția de stricturi colonice la pacienții cu fibroză chistică care primesc doze foarte mari de preparate enzimatice pancreatice foarte active. Astfel de leziuni nu s-au evidențiat la adulții cu pancreatită cronică.

Măsurile suportive includ dieta restrictivă și analgezicele. Dieta trebuie să conțină grăsimi în cantitate moderată (30%), proteine în cantitate mare (24%) și glucide în cantitate redusă (40%). Restricția aportului de trigliceride conținând acizi grași cu lanț lung poate fi de ajutor pacienților care nu răspund satisfăcător la terapia cu enzime pancreatice. Utilizarea alimentelor care conțin acizi grași, în special cu lanț mediu, care nu necesită lipază pentru digestie, este salutară. Se va pune accent pe folosirea analgezicelor nonnarcotice. Pacienții care-și administrează analgezice narcotice pentru ameliorarea durerii adeseori devin dependenți și continuă să aibă durere.

Pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină severă secundară consumului de alcool și care continuă să bea au o mortalitate mare (într-o serie de pacienți, 50% au decedat în decurs de 5 până la 12 ani) și o morbiditate semnificativă (scădere ponderală, astenie, deficite vitaminice și dependență de narcotice). Pancreatita cronică impune costuri medicale și sociale ridicate. Un studiu recent a evidențiat că pancreatita a condus la pensionarea a 11% dintre pacienții cu această boală, însemnând 45% din totalul pensionărilor. La 87% dintre pacienții cu pancreatită cronică incapabili să practice o meserie aducătoare de venituri o contribuție importantă o are etilismul. De asemenea, pacienții cu pancreatită cronică utilizează resurse medicale substanțiale. În 1987, în Statele Unite acest diagnostic a justificat 122 000 de vizite medicale și 56.000 de internări în spitale. Durerea poate scădea în intensitate dacă insuficiența pancreatică exocrină progresează. Pacienții se vor simți satisfăcător dacă se abțin de la consumul de alcool și utilizează o terapie substitutivă eficientă pentru maldigestie-malabsorbție.

PANCREATITA EREDITARĂ Pancreatita ereditară este o boală rară, similară pancreatitei cronice, cu excepția debutului la o vârstă tânără și prezenței unor factori ereditari (implicând o genă autozomal dominantă cu penetranță incompletă). Acești pacienți prezintă episoade recurente de durere abdominală severă, care pot dura de la câteva zile la câteva săptămâni. Nivelurile serice ale amilazei și lipazei pot fi crescute pe parcursul episoadelor acute, dar în mod obișnuit sunt normale. Pacienții dezvoltă deseori calcificări pancreatice, diabet zaharat

şi steatoree şi, în plus, au un risc crescut de carcinom pancreatic. Aceşti pacienţi necesită deseori decompresie ductală, pentru obţinerea ameliorării durerii. Prezenţa acuzelor abdominale la rudele pacienţilor cu pancreatită ereditară trebuie să ridice suspiciunea unei boli pancreatice.

TUMORI PANCREATICE ENDOCRINE

→ Tumorile pancreatice endocrine sunt rezumate în tabelul 304-6 şi discutate în capitolul 95.

ALTE AFECŢIUNI

PANCREASUL INELAR Atunci când mugurele embrionar pancreatic ventral nu migrează corect pentru a realiza fuziunea cu mugurele dorsal rezultatul poate fi un inel de ţesut pancreatic care înconjoară duodenul. Un astfel de pancreas inelar poate determina obstrucţie intestinală în perioada neonatală sau la adult. Simptome ca senzaţia de plenitudine postprandială, durerea epigastrică, greaţa şi vărsăturile pot fi prezente cu mulţi ani înainte de stabilirea diagnosticului. Aspectele radiologice cuprind dilataţia simetrică a duodenului proximal, cu protruzia receselor pe ambele părţi ale inelului, cu ştergerea mucoasei duodenale, fără distrucţia acesteia, accentuarea acestor imagini în poziţia oblic anterioară dreaptă şi absenţa modificărilor la examinări repetate. Diagnosticul diferenţial trebuie să cuprindă diafragme duodenale, tumori pancreatice sau duodenale, ulcerul postbulbar, enterita regională şi aderenţe. Pacienţii cu pancreas inelar au un risc crescut de pancreatită şi ulcer. Din această cauză, şi datorită altor complicaţii potenţiale, tratamentul este chirurgical, chiar şi atunci când boala este prezentă de mai mulţi ani. Duodenojejunostomia retrocolică reprezintă metoda de elecţie, cu toate că unii chirurgi au sugerat gastrectomia cu anastomoză Billroth II, gastroenterostomia şi vagotomia.

PANCREASUL SEPTAT Pancreasul septat apare atunci când părţile embriologice ventrală şi dorsală ale pancreasului fuzionează, astfel încât drenajul pancreatic se face în principal prin papila accesorie. Pancreasul septat constituie cea mai frecventă variantă anatomică pancreatică congenitală umană. Datele actuale arată că această anomalie nu reprezintă un factor predispozant pentru dezvoltarea pancreatitei. Totuşi, asocierea dintre pancreas divisum şi un orificiu accesoriu mic poate determina o obstrucţie de canal posterior. Scopul este identificarea acestui grup de pacienţi cu patologie ductală posterioară. Canularea ductului dorsal prin CPER nu este la fel de uşoară ca şi canularea ductului ventral. Pacienţii cu pancreatită şi pancreas septat, demonstrat prin CPER, trebuie trataţi prin măsuri conservatoare, inclusiv tratament enzimatic substitutiv. Mulţi dintre aceşti pacienţi au o pancreatită idiopatică, fără legătură cu pancreasul septat, şi vor răspunde favorabil la tratamentul substitutiv enzimatic. Intervenţia endoscopică sau chirurgicală este indicată numai atunci când metodele mai sus menţionate eşuează. Dacă se poate evidenţia o dilatare marcată a canalului pancreatic dorsal, trebuie efectuată decompresia ductală chirurgicală. Tratamentul adecvat pentru pacienţii fără dilataţie nu a fost bine precizat. Trebuie subliniat faptul că aspectul la CPER al pancreasului septat, constând într-un canal ventral de calibru mic, cu arborizaţii, poate fi confundat cu un canal pancreatic comun obstruat, secundar unei mase tumorale.

MACROAMILAZEMIA În macroamilazemie, amilaza circulă în sânge sub forma unui polimer prea mare pentru a putea fi excretat uşor de către rinichi. Pacientul respectiv va prezenta un nivel seric crescut al amilazei, un nivel urinar scăzut al amilazei şi un raport C_{am}/C_{cr} sub 1%. Prezenţa macroamilazei poate fi demonstrată prin cromatografia serului. Prevalenţa macroamilazemiei este de 1,5% la pacienţii nealcoolici adulţi internaţi. De regulă, macroamilazemia este o descoperire întâmplătoare, fără relaţie cu boala pancreatică sau a altor organe. Detectarea acestei boli este necesară pentru a evita investigarea şi tratarea inutilă a pacienţilor cu macroamilazemie pentru o boală pancreatică.

Macroamilazemia a fost documentată până acum la câţiva pacienţi cu limfom non-hodgkinian sau cu ciroză. La aceşti pacienţi, pancreasul a prezentat aspecte normale la examenele

Tabelul 304-6

Tumori pancreatice endocrine

Sindromul	Hormonul produs	Efecte hormonale primare	Caracteristici patologice	Caracteristici clinice
Zollinger-Ellison	Gastrina	Hipersecreţie acidă gastrică cu debit bazal > 15 mmol/oră (> 15 mEq/h)	Tumori ale celulelor insulare delta; 10% cu sedii aberante (duoden); 60% maligne	Boală peptică ulceroasă severă, frecvent refractară la tratament; ulcere ectopice; diaree; adenoame endocrine multiple (paratiroide, pituitare, suprarenale, tiroidiene)
Insulinomul	Insulina	Hipoglicemie, cu nivele serice crescute ale insulinei	Tumori ale celulelor insulare beta; 80-90% benigne	Simptome secundare hipoglicemiei
Glucagonomul	Glucagonul; polipeptidul pancreatic	Hiperglucagonemie → intoleranţă la glucoză	Tumori ale celulelor insulare alfa; 60% maligne	Tumoră pancreatică cu creştere lentă; hiperglicemie; dermatită buloasă, scădere ponderală; anemie; anormalităţi ale motilităţii gastrice şi intestinale
Somatostatinomul	Somatostatina; polipeptidul pancreatic	Somatostatina inhibă insulina, gastrina şi secreţia enzimatică pancreatică; excreţie redusă de bilă	Tumori ale celulelor delta	Tumoră pancreatică; diaree; steatoree; calculi biliari; diabet zaharat; anemie
Holera pancreatică	Peptidul vasoactiv intestinal (VIP) ? Polipeptidul gastric inhibitor ? Prostaglandina E ? Peptidul pancreatic	Secreţie intestinală netă de sare şi apă	? Tumori ale celulelor delta; > 50% maligne	Tumoră pancreatică cu diaree apoasă severă; eritem; scădere ponderală; hipopotasemie; hipercalcemie; hipoclorhidrie; hiperglicemie; pierderi fecale de apă şi electroliţi necontrolate
Carcinoidul	Serotonină; prostaglandine	Motilitate intestinală alterată; diaree	Celule enterocromafine; tumori ale celulelor insulare non-beta	Sindrom carcinoid cu eritem; wheezing; diaree; intoleranţă la alcool; hepatomegalie

ecografice și TC. S-a demonstrat că lipaza formează complexe cu imunoglobulina A. De aici rezultă și posibilitatea ca *atât* macroamilazemia, *cât și* macrolipazemia să fie luate în considerare la pacienții cu titruri ridicate ale acestor enzime.

BIBLIOGRAFIE

BALTHAZAR EJ et al: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 174:331, 1990

BOZKURT T et al: Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. Gut 35:1132, 1994

CAVALLINI G et al: Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. N Engl J Med 335:919, 1996

FAN ST et al: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl J Med 328:228, 1993

FERNANDEZ DEL CASTILLO C et al: Acute pancreatitis. Lancet 342:475, 1993

KARIMGANI I et al: Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. Gastroenterology 103:1636, 1992

LEE SP et al: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 326:589, 1992

NEOPTOLEMOS JP et al: Control trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 2:979, 1988

SAINIO V et al: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet 346:663, 1995

STEER ML et al: Chronic pancreatitis. N Engl J Med 332:1482, 1995

STEINBERG WM et al: Diagnostic assays in acute pancreatitis: A study of sensitivity and specificity. Ann Intern Med 102:576, 1985

STEINBERG WM, TENNER S: Medical progress. Acute pancreatitis. N Engl J Med 330:1198, 1994

WHITCOMB DC et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nature Genetics 13:141, 1996

WILSON C et al: Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment, and multiple screening systems. Br J Surg 77:1260, 1990

BOLI ALE SISTEMULUI IMUN, ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI ARTICULAȚIILOR

SECȚIUNEA 1

BOLI ALE SISTEMULUI IMUN

305

Barton F. Haynes, Anthony S. Fauci

INTRODUCERE ÎN SISTEMUL IMUN

Cercetarea fundamentală în imunologie a contribuit la progresele unui număr mare de discipline clinice, de la alergologie și reumatologie până la neurologie și cardiologie. Tehnologia anticorpilor monoclonali a revoluționat studiul moleculelor de suprafață ale celulelor imune efectoare și reglatoare și a furnizat reactivi specifici pentru orice moleculă țintă esențială. Progresele în biologia celulară au contribuit la capacitatea de a lărgi și caracteriza populațiile de celule imune izolate cu funcții specifice in vitro. Capacitatea de a manipula („supra-expunere" sau „anihilare") gene în organismul viu a creat ocazia de a studia funcția imună a oricărei proteine virtuale in vivo. Clonarea și secvențializarea genelor pentru receptorii antigenici și moleculele lor asociate pe celulele B și celulele T, descrierea structurilor moleculelor de clasa I și clasa II ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) (vezi capitolul 306), identificarea mediatorilor solubili (citokine) ca mesageri intercelulari în sistemul imun și elucidarea mecanismelor moleculare și biochimice ale semnalizării transmembranare în celulele imunocompetente au oferit informația necesară pentru înțelegerea recunoașterii celulei imune și funcției efectoare. Astfel, în ultimii ani revizuirile în noua tehnologie au oferit explicațiile moleculare pentru specificitatea și diversitatea sistemului imun, inducerea și menținerea self-toleranței (nonreactivitate față de self-antigen) și reglarea creșterii și diferențierii celulelor imune.

Funcția normală a sistemului imun este esențială pentru sănătate și disfuncția sistemului imun duce la o diversitste largă de boli (tabelul 305-1). Alterări ale producției celulei imune sau funcția deficitară a celulei imune duce la un spectru de boli imunodeficitare (vezi capitolul 307). Hiperactivitatea variatelor componente ale sistemului imun duce la dezvoltarea bolilor alergice sau autoimune. Leucemiile și limfoamele sunt rezultatul transformărilor maligne în celulele sistemului imun (vezi capitolele 112 și 113). Cu aceste noi abordări introspective în funcția sistemului imun au apărut și metode specifice de terapie pentru bolile autoimune, imunodeficitare și maligne ale sistemului imun. Scopul acestui capitol este de a oferi fundamentul bazelor celulare și moleculare ale imunității cu sublinierea acelor principii relevante pentru înțelegerea la un nivel bazal al variatelor manifestări clinice și de laborator ale imunității afectate.

CLASIFICAREA CD A ANTIGENELOR DE DIFERENȚIERE ALE LIMFOCITELOR UMANE Dezvoltarea tehnologiei anticorpilor monoclonali a dus la descoperirea unui mare număr de noi molecule pe suprafața leucocitelor. În 1982, Primul Workshop Internațional asupra diferențierii leucocitare a ținut să stabilească o nomenclatură pentru moleculele de suprafață ale leucocitelor umane. De la această întrunire și de la întrunirile ulterioare axate pe diferențierea leucocitară a datat clasificarea grupului de diferențiere (cluster of differentiation = CD) a antigenelor leucocitare (Tabelul 305-2). Datele prezentate în tabelul 305-2 stabilesc un context pentru a facilita studiul unei serii extraordinar de complexe a evenimentelor care se produc în cursul funcției normale și aberante a sistemului imun.

CITOKINE Citokinele sunt proteine solubile produse de o mare varietate de tipuri celulare hematopoietice și nonhematopoietice. Ele sunt esențiale pentru funcția normală a sistemului imun și expresia lor poate fi perturbată în stări de boală. Ele sunt implicate în reglarea creșterii, în dezvoltarea și activarea celulelor sistemului imun și în medierea răspunsului inflamator. În general, citokinele au o considerabilă redundanță caracterizată prin aceea că diferitele citokine au funcții similare. În plus, multe citokine sunt pleotropice prin faptul că ele sunt capabile de acțiune pe multe tipuri celulare diferite. Acest pleotropism rezultă din expresia pe multiple tipuri celulare a receptorilor pentru aceleași citokine (vezi mai jos), ducând la formarea „rețelei de citokine". Acțiunea citokinelor poate fi: (1) autocrină, când celula țintă este aceeași celulă care secretă citokina, (2) paracrină, când celula țintă este în apropiere și (3) endocrină, când citokina este secretată în circulație și acționează distal de sursă. Un număr de clasificări au fost propuse pentru gruparea citokinelor după funcția lor. Totuși, acestea sunt toate imperfecte datorită faptului că un număr de citokine se suprapun acestor clasificări. O clasificare empirică împarte citokinele în următoarele trei grupe: (1) citokine imunoreglatorii care sunt implicate în activarea, creșterea și diferențierea limfocitelor și monocitelor, de exemplu interleukina (IL)-2, IL-4 și factorul beta de transformare a creșterii (TGFβ); (2) citokine proinflamatoare care sunt produse predominant de fagocitele mononucleare ca răspuns la agenți infecțioși, de exemplu IL-1, factorul alfa de necroză tumorală (TNFα), IL-6 și familia de chemokine ale citokinelor inflamatoare în interiorul căreia sunt incluse IL-8, proteine chemotactice pentru monocite (MCP)-1, MCP-2, MCP-3, proteine inflamatoare pentru macrofage (MIP)-1α, MIP-1β și reglarea în timpul activării expresiei și secreției limfocitelor T normale (regulation-upon-activation normal T expressed and secreted = RANTES) (vezi de asemenea capitolul 62) și (3) citokine care reglează creșterea și diferențierea leucocitelor imature, de exemplu IL-3, IL-7 și factorul de stimulare al coloniilor granulocite–macrofage (GM-CSF). În general, citokinele își exercită efectele lor influențând activarea genetică care determină activarea celulară, creșterea, diferențierea și expresia funcțională a moleculelelor de suprafață și funcția celulelor efectoare. În acest sens, citokinele pot avea efecte dramatice în reglarea răspunsurilor imune și în patogenia unei varietăți de boli. Într-adevăr, celulele T au fost clasificate pe baza tipului de citokine pe care ele îl secretă și care determină un răspuns imun umoral alergic sau un răspuns imun mediat celular (vezi mai jos).

Receptorii pentru citokine pot fi grupați în cinci familii principale pe baza similitudinilor secvențelor aminoacizilor extracelulari și a domeniilor structurale conservate (figura 305-1). Superfamilia imunoglobulinelor (Ig) reprezintă un număr mare de proteine de suprafață și secretate. Toți membrii superfamiliei de Ig trebuie să aibă cel puțin un domeniu în structura lor proteică. Receptorii pentru IL-1 (tip 1, tip 2) sunt exemple de receptori pentru citokine cu domenii extracelulare Ig. Caracteristica familiei receptorului pentru factorul de creștere hematopoietic (tip1) este că regiunile extracelulare ale fiecărui receptor conțin două secvențe conservate. O secvență localizată la capătul N terminal este bogată în reziduri de cisteină. Cealaltă secvență este localizată la capătul C terminal, proximal de regiunea transmembranară și conține cinci reziduuri

Tabelul 305-1

Perturbări ale sistemului imun

IMUNODEFICIENȚE

Imunodeficiențe primare
- Imunodeficiențe combinate
  - Imunodeficiența combinată severă
    - X-lincată
    - Autozomal recesivă
  - Deficiența de adenozin-dezaminază (ADA)
  - Deficiența de purin-nucleozid-fosforilază (PNP)
  - Deficiența de MHC clasa II
  - Deficiența de MHC clasa I (sindromului leucocitului nud)
  - Disgenezia reticulară
  - Deficiența de CD3γ sau de CD3∈
  - Deficiența de CD8
- Deficiențe predominant ale anticorpilor
  - Agamaglobulinemia X-lincată (Bruton)
  - Sindromul hiper-IgM
    - X-lincat
    - Altele
  - Deleții ale genei lanțului greu al Ig
  - Deficiența lanțului k
  - Deficiența IgA
  - Deficiența selectivă de subclase IgG
  - Imunodeficiența variabilă comună (CVID)
  - Deficit de anticorpi cu IgS normale
  - Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilului
  - Deficiența piesei secretorii
- Alte sindroame de imunodeficiență bine definite
  - Sindromul Wiskott-Aldrich
  - Ataxie-teleangiectazie
  - Anomalia DiGeorge
- Sindroame asociate cu imunodeficiență
  - Instabilitate cromozomială sau reparare defectuoasă
    - Sindromul Bloom
    - Anemia Fanconi
    - Sindromul ICF
    - Sindromul ruperii (Nijmegen)
    - Sindromul Seckel
    - Xeroderma pigmentosa
  - Anomali cromozomiale
    - Sindromul Down
    - Sindromul Turner
    - Cromozomul 18 inelar și deleții
  - Anomalii scheletice
    - Displazia scheletală cu membre scurte
    - Hipoplazia cartilaj-păr
  - Imunodeficiența cu retard generalizat al creșterii
    - Displazia imunoosoasă Schimke
    - Imunodeficiența cu police absent
    - Sindromul Dubowitz
    - Retard al creșterii, anomalii faciale și imunodeficiență
    - Progeria (Sindromul Hutchinson-Gilford)
  - Imunodeficiența cu defecte dermatologice
    - Albinismul parțial
    - Discheratoza congenitală
    - Sindromul Netherton
    - Acrodermatita enteropatică
    - Displazia ectodermală anhidrotică
    - Sindromul Papillon-Lefevre
  - Defecte metabolice ereditare
    - Deficiența de transcobalamină 2
    - Acidemia metilmalonică
    - Aciduria orotică ereditară tip I
    - Deficiența carboxilazei biotin dependentă
    - Mannosidoză
    - Boala de stocare a glicogenului tip 1b
    - Sindromul Chédiak-Higashi
  - Hipercatabolismul imunoglobulinelor
    - Hipercatabolismul familial
    - Limfangiectazia intestinală
  - Altele
    - Sindromul hiper IgE
    - Candidoza cronică mucocutanată
    - Hiposplenia sau asplenia ereditară sau congenitală
    - Sindromul Ivermark
    - Sindromul limfoproliferativ X-lincat

Imunodeficiențe dobândite
- Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- Iatrogen
- Limfocitopenia T CD4+ idiopatică

BOLI ALERGICE

Generalizate
- Anafilaxia
- Boala serului
- Reacții generalizate la medicamente
- Alergii alimentare
- Alergia la veninul insectelor
- Mastocitoza

Ale căilor respiratorii
- Rinita alergică
- Astm
- Pneumonie prin hipersensibilizare

Piele
- Urticarie
- Angioedem
- Eczemă
- Dermatita atopică
- Dermatita alergică de contact
- Eritemul multiform și sindromul Stevens-Johnson

Ochi
- Conjunctivita alergică
- Cheratoconjunctivita atopică
- Cheratoconjunctivita veneriană
- Conjunctivita papilară gigantă
- Alergia de contact

AUTOIMUNITATE

Specifică de organ
- Sistemul endocrin
  - Glanda tiroidă
    - Tiroidita Hashimoto
    - Boala Graves
    - Tiroidita cu hipertiroidism
  - Sindrom poliglandular autoimun tip I
  - Sindrom poliglandular autoimun tip II
  - Diabet zaharat insulinodependent
  - Infertilitatea mediată imun
  - Boala Addison autoimună
- Piele
  - Pemfigus vulgar
  - Pemfigus foliaceu
  - Pemfigus paraneoplazic
  - Pemfigus bulos
  - Dermatita herpetiformă
  - Dermatoza lineară IgA
  - Epidermoliza buloasă câștigată
  - Alopecia autoimună
  - Eritem nodos
  - Pemfigoid gestațional
  - Pemfigoid cicatriceal
  - Boala buloasă cronică a copilăriei
- Sistem hematologic
  - Anemia hemolitică autoimună
  - Purpura trombocitopenică
    - Idiopatică
    - Determinată de medicamente
  - Neutropenia autoimună
- Sistem neuromuscular
  - Miastenia gravis
  - Sindromul miastenic Eaton-Lambert
  - Sindromul omului înțepenit
  - Encefalomielita acută diseminată
  - Scleroza multiplă
  - Sindromul Guillain-Barré
  - Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielizantă cronică
  - Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere
  - Neuropatia cronică cu gammapatie monoclonală
- Perturbări neurologice paraneoplazice
  - Sindromul opsoclonus-mioclonus
  - Degenerarea cerebeleră
  - Encefalomielita
  - Retinopatia
- Sistemul hepatobiliar
  - Hepatita cronică autoimună
  - Scleroza biliară primitivă
  - Colangita sclerozantă
- Tractul gastrointestinal
  - Enteropatia cu sensibilitate la gluten
  - Anemia pernicioasă
  - Boala inflamatorie intestinală

Fără specificitate de organ
- Boli ale țesutului conjunctiv
  - Lupus eritematos sistemic
  - Poliartrita reumatoidă
  - Scleroza sistemică (sclerodermia)
  - Spondilita anchilozantă
  - Artritele reactive
  - Polimiozita / dermatomiozita
  - Sindromul Sjögren
  - Boala mixtă de țesut conjunctiv
  - Sindromul Behçet
  - Psoriazis
- Vasculite
  - Vasculite sistemice necrotizante
    - Poliarterita nodoasă clasică
    - Angeita alergică și granulomatoasă (boala Churg-Strauss)
    - Sindromul poliangeitic
  - Vasculite prin hipersensibilitate
  - Granulomatoza Wegener
  - Arterita temporală
  - Arterita Takayasu
  - Boala Kawasaki
  - Vasculita izolată a sistemului nervos central
  - Trombangiita obliterantă
  - Alte vasculite
- Sarcoidoza
- Boala gazdă contra grefă
- Criopatii

(continuare)

Tabelul 305-1 *(continuare)*

Perturbări ale sistemului imun

NEOPLASME

Neoplasme cu celulă T
- Limfom / leucemia cu celule T mature
- Limfomul cutanat cu celule T
- Limfoamele non-Hodgkiniene
- Leucemia limfoblastică acută
- Leucemia limfocitară cronică (rară)

Neoplasme cu celule B
- Leucemia limfocitară cronică
- Mielomul multiplu
- Limfomul Burkitt
- Leucemia cu celule păroase
- Leucemia limfoblastică acută
- Limfoamele non-Hodgkiniene
- Macroglobulinemia Waldenström
- Amiloidoza primară
- Boala lanțurilor grele
  - Gamma (boala Franklin)
  - Alfa (boala Seligmann)
  - Mu

Neoplasme cu monocite
- Leucemia monocitară acută
- Boala Hodgkin
- Limfomul histiocitar adevărat
- Histiocitoza X
  - Granulomul eozinofilic
  - Boala Letterer-Siwe
  - Boala Hand-Schüller-Christian
- Histiocitoza malignă (reticulocitoza histiocitară medulară)

Altele
- Leucemia limfocitelor cu granulații mari (LGL)

Tabelul 305-2

Clasificarea CD a moleculelor de pe suprafața limfocitelor umane

CD	Alte denumiri	Masa moleculară, kDa	Localizare cromozomală	Structură moleculară	Țesut / linie limfocitară	Funcția
CD1	T6	49	1q22-23	Superfamilia imunoglobulinelor asociată cu β2M	Timocite corticale, celule Langerhans, celule interdigitate	Prezentarea antigenului către celulele TCR$\gamma\delta$
CD2	T11, receptor LFA-3, receptor E-rozetă	50	1p13	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite T	Leagă LFA-3 (CD58) de eritrocite, monocite, celule epiteliale timice; cale alternă de activare a celulei T
CD3	T3, complex CD3, Leu4	CD3γ-26 CD3δ-20 CD3ϵ-20 CD3ζ-16 CD3η-28	11q23 11q23 11q23 1q22 1q22	CD3γ,$\delta\epsilon$ - superfamilia imunoglobulinelor; CD3η,ζ; omologi cu fiecare și cu lanțul FcR$\epsilon\zeta$ cuprinde familia α de convertori ai semnalului	CD3γ, δ, ϵ, η, ζ - limfocite T, CD3ϵ citoplasmatic - celule NK	Molecule asociate celulei T; convertește semnalele de la receptorii celulei T
CD4	T4, Leu3a	59	12pter-p12	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite T, monocite, macrofage tisulare, celule microgliale, limfocite B transformate de EBV	Receptor pentru HIV (env gp120); se leagă de MHC de clasa II; asociată cu p56-lck tirozin-kinaza
CD5	T1	67	11q13	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite T, subset de limfocite B	Co-mitogen pentru limfocitele T; ligand pentru CD72
CD6	T12	100	?	Superfamilia de receptori de epurare tip I	Subset de limfocite T și B	?
CD7	3A1, Leu9	40	17	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite T, celule NK, pe subseturi de precursori T,B și mieloide	Co-mitogen pentru limfocitele T; genă indusă de Ca^{2+}; semnalizează celulele T și NK prin fosfoinozitid-3-fosfat kinază
CD8	T8, Leu2a	CD8α-38 CD8β-38	2p12 2	CD8α,β- superfamilia imunoglobulinelor	Subset de celule T	Receptor pentru MHC clasa I; asociată cu p56-lck tirozin-kinaza
CD9	p24	24	12p13	Proteina transmembranară tip III	Trombocite, megacariocite, monocite, celule pre B, celule T activate	Joacă un rol în convertirea semnalului în activarea și agregarea plachetară
CD10	J5, CALLA, endopeptidază neutră	100	3q21-27	Enzimă endopeptidază	Celule limfoide precursoare ale celulelor B	Scindarea peptidelor
CD11a	Lanț LFA-1α	180	16p13.1-11	α^L integrina	Limfocite T, B, NK, monocite	Cu integrina β2, ligand pentru ICAM-1 (CD54), ICAM-2 și ICAM-3;mediază adeziunea leucocitară și aderența leucocit - endoteliu
CD11b	MAC-1, MO-1-lanț α, CR3	165	16p13.1-11	α^M integrină	Celule NK, PMN, monocite	Receptor pentru C3bi, fibrinogen, factor X (împreună cu integrina β2)
CD11c	gp150/95-lanț α, CR4	150	16p13.1-11	α^X integrină	Celule NK, PMN, monocite	Mediază legarea celulei de C3bi (împreună cu integrina β2)

(continuare)

Tabelul 305-2 *(continuare)*

Clasificarea CD a moleculelor de pe suprafața limfocitelor umane

CD	Alte denumiri	Masa moleculară, kDa	Localizare cromozomală	Structură moleculară	Țesut / linie limfocitară	Funcția
CD14	LeuM3, MO-2	55	5q31	Glicoproteină transmembranară asociată la fosfoinozitol	Monocite	Proteină fixatoare de endotoxină
CD15	Sialyl Lewis X (sLe^x)	carbohidrat	11q	Neu Acα 2-3 Gal β1-4 (Fucα1-3) GlcNac	Granulocite; forma criptică de CD15 se află pe celulele T [antigen limfocitar cutanat (CLA)]	Ligand pentru ELAM-1 pe celulele endoteliale, CLA mediază fenomenul de “homing” al celulei T în piele
CD16	Receptor Fc pentru IgG (afinitate scăzută) FcRγ III	50-65	1q23	Superfamilia imunoglobulinelor, forme PI și TM	Celule NK, PMN, macrofage	FcR pentru IgG
CD18	LFA 1-lanț β	95	21q22.3	β2 integrină	Limfocite T, B, NK, monocite	Ligand pentru ICAM-1, (CD54), ICAM-2, ICAM-3: mediază interacțiunile leucocit-endoteliu
CD19	B4	90	?	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite B	Reglează activarea limfocitelor B
CD20	B1, Bp35	35-37	11q12-13.1	Canal de calciu	Limfocite B	Mediază activarea limfocitelor B
CD21	B2	140	1q32	Familie de proteine reglatoare ale complementului	Limfocite B	Receptor C3d/EBV, receptorul 2 pentru complement (CR2), ligand pentru CD23
CD22	Bgp 135	135	19p13.1	Superfamilia imunoglobulinelor, omolog cu N-CAM, glicoproteină asociată mielinei (MAG)	Limfocite B	Co-mitogen pentru activarea limfocitului B, interacționează cu CD45RO de pe celulele T și CD75 pe celulele B
CD23	Receptor cu afinitate scăzută pentru IgE, (Fc$\in$R II)	45-50	19	Omolog cu receptorul asialoglicoproteic (lecitină)	Limfocite B activate, subset de limfocite T activate, celule epiteliale timice, macrofage, eozinofile, trombocite	Fc$\in$R II, CD23 solubil activează celulele T imature, ligand pentru CD21
CD25	TAC, lanț α al receptorului pentru IL-2	55	10p15-14	Proteină transmembranară tip I	Limfocite B și T activate, monocite	Receptor cu afinitate scăzută pentru IL-2
CD26	Dipeptidilpeptidaza IV, gp120	120	11pter-p11.2	Enzima dipeptidilpeptidaza IV	Limfocite B și T activate, monocite	Serin exopeptidază; leagă colagenul
CD27		55	12p13	Familia receptorilor pentru TNF	Celule T	Implicat în activarea celulei T, ligand CD70
CD28	Tp44	44	2q33-34	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite T și celule B activate	Co-mitogenic pentru celulele T, reglează stabilitatea citokinelor celulei T, ligand pentru moleculele B7/BB1 (CD80)
CD29	Lanț de integrină β1, Subsetul β obișnuit al VLA-1-6, GPIIa	130	10p11.2	β1 integrină	Panhematopoietic, multe alte celule	Ligand pentru mai multe molecule ale matricei extracelulare, domeniul citoplasmatic conservat se leagă la citoschelet
CD30	Ki-1	105-120	1p36	Familia receptorilor pentru TNF	Limfocite B și T activate	Implicat în activarea celulei T
CD30 ligand		40	9q33	Familia receptorilor pentru TNF	Limfocite T activate, monocite	Activează sau distruge celulele CD30+
CD32	FcδR II, gp40	39, 48	1q23	Glicoproteină transmembranară polimorfică (două lanțuri)	Macrofage, PMN, celule B, eozinofile	Receptor Fc pentru IgG agregate, legarea duce la activarea celulei
CD34	MY10	105-120	1q32	Sialomucină cu secvență proteică unică	Celule stem pluripotente, alți precursori hematopoietici, celule endoteliale	Fosforilat în cursul activării celulare
CD35	CR1, receptorul C3b	160-250	1q32	Receptor transmembranar tip I	Cleule B, subset de celule NK, PMN, monocite, hematii	Leagă complexe imune, leagă HIV opsonizat cu complement ?
CD38	OKT10, T10	45	4	Glicoproteină cu un singur lanț	Celule T și B, celule NK, macrofage	Ligand pentru hialuronat, modulează funcția imună celulară prin ADP-ribozilarea mediatorilor intracelulari

(continuare)

Tabelul 305-2 *(continuare)*

Clasificarea CD a moleculelor de pe suprafața limfocitelor umane

CD	Alte denumiri	Masa moleculară, kDa	Localizare cromozomală	Structură moleculară	Țesut / linie limfocitară	Funcția
CD39	gp80	70-100	?	_	Limfocite B activate, limfocite T, celule NK	Mediază adeziunea homotipică a celulelor B
CD40	gp50	44-48	20	Omolog cu receptorul pentru factorul de creștere al nervului, fas(APO-1) și receptor TNF	Celule B, celule dendritice foliculare, macrofage	Activarea celulei B, adeziune homotipică; se leagă de o moleculă asemănătoare TNF, gp39 ,care este alterată în sindromul de hiper IgM X-linkat
CD40 ligand	gp39	39	Xq26	Familia receptorilor TNF	Celule CD4+ activate	Induce activarea celulelor ce exprimă CD40
CD43	Leucosialina, sialoforina, sialoglicoproteina leucocitară	95	16p11.2	Sialomucină de pe suprafața celulei	Celule T, B, NK, monocite	Implicat în activarea leucocitelor, deficient în sindromul Wiskott-Aldrich, ligand pentru ICAM-1 (CD54)
CD44	Pgp-1, p80 în relație cu In(Lu), Hermes, receptorul matricei extracelulare III	80-120	11p13	Proteină de legatură a cartilajului, omoloagă cu miezul de proteoglican, izoforme multiple generate prin îmbinări alternative	Celule T, B, NK, monocite, hematii	Receptor transmembranar pentru hialuronat, promotor al adeziunii leucocitare, co-mitogen pentru celulele T, mediază legarea leucocitelor la endoteliu, promotor al metastazării carcinoamelor
CD45	Antigenul comun leucocitar, T200	CD45RO-180 CD45RA-220 CD45RB-220, 205, 190	1q31-32 1q31-31 1q31-32	Izoforme multiple generate prin îmbinări alternative	Leucocite	Domeniul intracitoplasmatic este o tirozin-fosfatază, reglează activarea limfocitară; CD45RO este, în celulele T, ligand pentru CD22 de pe celulele B
CD49a	VLA-1	210	5	α1 integrină, se asamblează cu CD29 petru a forma α1β1 integrina	Celule T activate, monocite	Recepror pentru laminină și colagen
CD49b	Lanțul VLA-2α	170	5q23-31	α2 integrină, se asamblează cu CD29, β1 integrină	Celule T activate, trombocite	Impreună cu β1 integrina (CD29) leagă colagenul de tip I, II, III și IV
CD49c	VLA-3	125	17	α3 integrină, se asamblează cu CD29, β1 integrină	Celule B	Receptor pentru laminină, colagen și fibronectină
CD49d	Lanțul VLA-4α	150	2q31-32	α4 integrină, se asamblează cu CD29, β1 integrină	Limfocite T și B, monocite	Impreună cu β integrina (CD29) este receptor pentru moleculele VCAM-1 endoteliale, mediază adeziunea leucocitelor la endoteliu în plăcile Peyer
CD54	ICAM-1	40	19	Superfamilia imunoglobulinelor	Celule endoteliale, limfocite activate	Ligand pentru LFA-1, rinovirușí, malaria falciparum, CD43
CD55	Factorul de accelerare al descompunerii	70	1q32	Superfamilia proteinelor de control al complementului	Celule hematopoietice și nonhematopoietice	Leagă C3b, convertaza C3/C5
CD56	N-CAM, NKH-1	140	11q23-24	Superfamilia imunoglobulinelor, omolog cu N-CAM	Celule NK, celule neuroectodermale	Mediază adeziunea homotipică a celulelor NK
CD57	HNK1, Leu7	110	?		Celule NK, subset de celule T	?
CD58	LFA-3	40-65	1p13	Superfamilia imunoglobulinelor	Larg răspândite, limfocite activate	Ligand pentru CD2
CD62E	ELAM; selectina E; LECAM-2	140	1q12-qter	Familia selectinelor; lecitină de tip C	Celule endoteliale	Leagă sialyl Lewis X; mediază interacțiunea dintre leucocit și celula endotelială
CD62L	LAM-1; selectina L; LECAM-1; Leu-8; MEL-14	75-80	1q23-25	Familia selectinelor; lecitină de tip C	Celule B, T, NK, monocite	Leagă CD34, GlyCAM, mediază interacțiunea dintre leucocit și celula endotelială; "laminarea" leucocitară

(continuare)

Tabelul 305-2 *(continuare)*

Clasificarea CD a moleculelor de pe suprafața limfocitelor umane

CD	Alte denumiri	Masa moleculară, kDa	Localizare cromozomală	Structură moleculară	Țesut / linie limfocitară	Funcția
CD62P	Selectina P, PADGEM; LECAM-3	140	1q21-24	Familia selectinelor; lecitină de tip C	Trombocite, celule endoteliale	Leagă sialyl Lewis X; mediază interacțiunea trombocitelor cu leucocitele și interacțiunea dintre neutrofile și celula endotelială
CD64	FcγR I, receptor cu afinitate crescută pentru IgG	72	1q	Superfamilia imunoglobulinelor	Monocite, macrofage tisulare	Leagă cu mare afinitate monomerii de IgG;duce la activarea celulară
CD69	Molecula inductoare a activării; EA-1, gp34/28; Leu-23	28, 34	12p12.3-13.2	Homodimer; proteină membranară tip II aflată în relație cu familia de proteine activatoare a celulei NK	Celule B, T și NK activate, monocite	Ligand; declanșatorul activității citolitice a celulelor NK și a celulelor T TCR $\gamma\delta$
CD70	Ki-24	75, 95, 170	19p13	Proteină membranară tip II	Celule T activate	Ligand CD27 implicat în activarea celulei T
CD71	T9, receptorul pentru transferină	95	3q26.3-qter	Heterodimer	Limfocite T și B activate, monocite celule proliferative de mai multe tipuri	Leagă transferina
CD72	Lyb2 -șoarece	39, 43	9p	Heterodimer	Celule B	Ligand pentru molecula CD5
CD73	Ecto 5' nucleotidază L-VAP-2	69	6p14-21	Nucleotidază (enzimă)	Subseturi de limfocite T și B	Reglează preluarea nucleotidelor, mediază legarea limfocitelor la celulele endoteliale
CD74	Lanțul cu structură constantă a MHC II	33-43	5q31-33	Glicoproteină	Celule MHC II +	Asociat lanțului constant al MHC II, previne legarea peptidelor endogene la clasa a II-a, asociat cu CD44
CD79 α, β	Moleculele asociate receptorului celulei B	α: 32-33 β: 37-39	?	Superfamilia imunoglobulinelor	Celule B	Component al receptorului pentru antigen al celulei B implicat în transmiterea semnalului
CD80	B7, BB1	60	3q13.3-21	Superfamilia imunoglobulinelor	Celule prezentatoare de antigen, celule B, celule NK	Ligand pentru CTLA-4 și CD28; implicat în costimularea celulei T
CD81	TAPA-1	26	11p	Proteină membranară	Limfocite	Se asociază cu CD19 și CD21 pentru a forma complexul de transducție al semnalului la nivelul celulei B
CD83	HB15	43	6p23-21.3	Proteină transmembranară tip I	Celule T și B activate, celule dendritice medulare	Nu se cunoaște
CD86	B7-2, FUN-1	80	3q13.3-21	Superfamilia imunoglobulinelor	Monocite, celule B activate	Ligand pentru CD28 și CTLA-4
CD87	UPA-R	50-65	19q13.1-13.2	Glicoproteină	Granulocite, monocito-macrofage, celule T activate	Receptor activator al urokinazei plasminogene
CD89	FcαR	50-70	19q13.4	Superfamilia imunoglobulinelor	Leucocite	Receptor pentru IgA
CD95	fas/ APO-1	43	10q24.1	Familia receptorilor TNF	O mare varietate de leucocite, celule epiteliale timice	Cuplează liganzi fas, induce moartea celulară programată (apoptoză)
CD98	4F2	80, 40	11q12-22	Heterodimer glicoproteic	Monocite, celule T activate	Implicat în activarea celulei T

(continuare)

Tabelul 305-2 *(continuare)*

Clasificarea CD a moleculelor de pe suprafața limfocitelor umane

CD	Alte denumiri	Masa moleculară, kDa	Localizare cromozomală	Structură moleculară	Țesut / linie limfocitară	Funcția
CD99	E2, MIC2	32	Xp22.32-pter sauYp11.2-pter (pseudo-autozomal)	Glicoproteină	Celule T, B, NK, eritrocite	Implicat în activarea și adeziunea celulei T
CD102	ICAM-2	55-65	17q23	Superfamilia imunoglobulinelor	Limfocite, monocite, celule endoteliale	Ligand pentru CD11a/CD18 (LFA-1)
CD115	M-CSF, c-fms	150	5q33.2-33.3	Superfamilia imunoglobulinelor; receptor transmembranar pentru tirozinkinază	Monocito-macrofage	Receptor pentru M-CSF
CDw 116	GM-CSFRα	70-85	Xp22.32; Yp11.3, pseudoauto-zomal	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Granulocite, endoteliu	Lanțul α al receptorului pentru GM-CSF
CD117	SCFR, c-kit	145	4cen-q21	Superfamilia imunoglobulinelor	Precursori hematopoietici	Tirozinkinază care este receptor pentru factorul celulei stem (kit ligand)
CD119	IFN γR	90-100	6q23-24	Glicoproteină	Monocite, celule B, endoteliu	Receptor IFN γ
CD120a, b	TNFRI(a) TNFRII(b)	55 75-85	12p136.2 1p36.3-36.2	Familia receptorilor TNF	Celule hematopoietice și nonhematopoietic e	Leagă atât TNFα cât și TNFβ
CD121a	IL-1R tip I	80	2q12	Superfamilia imunoglobulinelor	Timocite, celule T	Leagă IL-1α și IL-1β
CD121b	IL-1R tip II	60-70	2q12	Superfamilia imunoglobulinelor	Monocite, celule B	Leagă IL-1α și IL-1β
CD122	IL-2Rβ	75	2q12-22	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Celule NK, celule T și B	Leagă IL-2
CD123	IL-3Rα	70	?	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Celule stem, granulocite, monocite	Leagă IL-3
CD124	IL-4R	130-150	16p12.1-11.2	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Celule T și B, precursori hematopoietici	Leagă IL-4
CD125	IL-5R	55-60	?	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Eozinofile, bazofile	Leagă IL-5
CD126	IL-6Rα	80	1	Familia receptorilor pentru hematopoietină și superfamilia imunoglobulinelor	Celule B activate, granulocite, monocite	Leagă IL-6
CD127	IL-7R	75	?	Familia receptorilor pentru hematopoietină	Precursori limfoizi, celule T, monocite	Leagă IL-7
CD128	IL-8R	58-67	2	Familia chemokinelor (rhodopsina)	Neutrofile, bazofile, subset de celule T	Leagă IL-8
CD130	IL-6Rβ, IL-11Rβ, OSMRβ, L1FRβ	130	?	Superfamiliile imunoglobulinelor și hematopoietinei	Celule B activate, monocite, celule T, celule NK	Subunitate β comună a receptorilor pentru IL-6, IL-11, factorului inhibitor al leucemiei și oncoststinei M

NOTĂ: LFA = glicoproteina asociată funcției limfocitului; RBC = hematie; EBV = virus Epstein-Barr; ICAM = moleculă de adeziune intercelulară; PMN = leucocit polimorfonuclear; ELAM = molecula de adeziune endoteliu-leucocit; VCAM = moleculă de adeziune la celula vasculară; VLA, antigen activat tardiv

SURSĂ: După Haynes și Denning; Janeway și Traves; și SF Schlossman et al (ed), *Leucocyte Typing V. White Cell Differentiation Antigens,* vol 1 și 2, Oxford, Oxford Univ. Press. 1995, cu permisiunea

de aminoacizi, triptofan-serină-X-triptofan-serină (WSXWS). Receptorii pentru citokine exprimând secvența WSXWS sunt atribuiți „familiei tip 1 a receptorilor pentru citokine". Această familie poate fi ulterior grupată pe baza numărului subunităților receptorului pe care ei le au și a utilizării subunităților împărțite. Receptorii cu subunități împărțite adesea au rol critic în traducerea semnalului. Un număr de receptori pentru citokine, de exemplu IL-6, IL-11, IL-12 și factorul inhibitor al leucemiei sunt perechi cu gp130. Există de asemenea o subunitate comună de 150 kDa împărțită de receptorii pentru IL-3, IL-5 și GM-CSF. Catena gamma (γ_c) a receptorului pentru IL-2 este comună cu receptorii pentru IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 și IL-15. Astfel, receptorul specific pentru citokine este responsabil pentru legarea specifică a ligandului, în timp ce subunitățile cum sunt gp130, subunitatea de 150 kDa și subunitatea γ_c sunt importante în traducerea semnalului.

Membrii familiei receptorului pentru interferon (IFN) (tip II) includ receptorii pentru IFN γ și IFN α/β care își împart

un domeniu de legare similar de 210 aminoacizi cu perechi de cisteină conservate la ambele capete amino și carboxi. Receptorii pentru interferoni constau în cel puțin două subunități distincte. Membrii familiei receptorului pentru TNF (tip III) își împart un domeniu de legare comun compus din regiuni repetate bogate în cisteină. Membrii acestei familii includ: receptorii p55 și p75 pentru TNF (TNFR1 și respectiv TNFR2), antigenul CD40 care este un marker de suprafață important al celulei B implicat în comutarea isotipică, fas/Apo-1 a cărui activare induce apoptoza, CD27 și CD30 care sunt găsite pe celulele T activate și pe celulele B și receptorul pentru factorul de creștere al nervilor. Secvența comună pentru familia proteinelor cu șapte domenii transmembranare a fost inițial găsită la receptorii care sunt legați de proteinele ce leagă GTP-ul. Această familie include receptorii pentru chemokine, receptorii beta-adrenergici și rodopsina retiniană. Este important a observa că doi membri ai familiei receptorilor pentru chemokine, receptorul tip 4 pentru chemokina CXC (CXCR4) și receptorul tip 5 pentru chemokina beta (CCR5), au fost identificați recent că servesc drept coreceptori în timpul infecției celulei-gazdă, exprimând CD4 pentru HIV ce produce sau nu produce formarea de sinciții. Atât citokinele cât și receptorii lor își împart structuri și funcții similare. De exemplu, liganzii pentru familia receptorului pentru TNF reglează și determină activarea morții celulare programate (apoptoza) și toți leagă molecule din aceeași familie structurală. Similar, IL-3, IL-5 și GM-CSF sunt toate produse de celule T helper (TH) 2 și receptorii acestor citokine își împart catene β comune. Astfel, citokinele și receptorii lor pot fi diversificați împreună în cursul evoluției.

Progrese semnificative au fost făcute în definirea căilor de semnalizare prin care citokinele își exercită efectele lor intracelulare. Acestea sunt în mod particular adevărate în ceea ce privește variata familie a receptorilor pentru hematopoietină. Familia Janus a protein tirozin kinazelor (JAK) este un element critic implicat în semnalizarea via receptori pentru hematopoietină. Există patru kinaze JAK cunoscute -JAK1, JAK2, JAK3 și Tyk2- care leagă preferențial diferite subunități de receptor. Legarea citokinei de receptorul ei aduce subunitățile în apoziție și permite unei perechi JAK să se transfosforileze și să o activeze pe alta. Apoi JAK fosforilează receptorul pe reziduurile de tirozină și permite moleculelor de semnalizare să se lege la receptor unde aceste molecule la rândul lor pot deveni fosforilate. Aceste molecule de semnalizare pot lega receptorul pentru că ele conțin domenii (SH2 sau src, două domenii omoloage) care pot lega reziduurile tirozinice fosforilate. Există un număr al acestor importante molecule de semnalizare care leagă receptorul, cum ar fi molecula SHC adaptatoare, care poate cupla receptorul cu activarea căii protein kinazei activate de mitogeni. În plus, o foarte importantă clasă a substratului pentru JAK este cea reprezentată de familia de factori transcripționali cunoscută ca receptori ai semnalului și activatori ai transcripției (signal transducers and activators of transcription = STAT). STAT are domenii SH2 care le face capabile să se lege de receptorii fosforilați unde ei sunt apoi fosforilați prin JAK. Se pare că diferite STAT au specificitate pentru diferite subunități de receptor. STAT disociază apoi de pe receptor și se translocă la nucleu, se leagă la secvențele ADN pe care ei le recunosc și reglează expresia genetică. STAT leagă preferențial secvențele ADN care sunt ușor diferite una de cealaltă și prin aceasta, probabil, controlează transcripția genelor specifice. Importanța acestei căi este în mod deosebit relevantă în dezvoltarea limfoidă. Toți receptorii pentru IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 și IL-15 conțin o subunitate de receptor comună denumită *subunitatea γ comună* sau γc. Gena pentru γc este situată pe cromozomul X și mutații ale γc apar în boala transmisă prin cromozomul X asociată imunodeficienței severe (severe combined immunodeficiency = SCID). Mutații ale JAK apar, de asemenea, într-o boală identică cu X-SCID, totuși, întrucât JAK 3 este găsită pe cromozomul 19 și nu pe cromozomul X, deficiența JAK 3 apare și la băieți și la fete (vezi capitolul 307). În acest capitol citokinele care afectează variate tipuri celulare sunt discutate în contextul fiecărui tip de celulă imună.

FENOTIPUL ȘI FUNCȚIA CELULELOR IMUNE

Sistemul de apărare al gazdei este împărțit în două componente majore: imun și nonimun. Imunitatea este caracterizată printr-un răspuns antigen-specific la un antigen străin sau patogen și în general necesită câteva zile sau mai mult ca să se materializeze. O trăsătură cheie a imunității este memoria pentru antigen, astfel că expunerea ulterioară duce la un răspuns mai rapid și adesea mai viguros. Apărarea nonimună a gazdei nu este antigen-specifică și este un sistem de răspuns imediat (începând după minute post insultă), fără memorie pentru stimulul declanșator. Procesul este denumit inflamație. Neutrofilele, eozinofilele, bazofilele, celulele natural killer (NK), monocitele și macrofagele sunt mediatorii acestui sistem de răspuns imediat. Ele de asemenea joacă un rol în dezvoltarea ulterioară a unui răspuns imun.

Cele două componente ale sistemului imun constau din imunitatea celulară și cea umorală. Efectorul principal al imunității celulare este limfocitul derivat din timus (T) și al imunității umorale este limfocitul derivat din măduva osoasă sau din echivalentul bursei (B). Ambele limfocite, B și T, derivă dintr-o celulă stem comună. Alte celule cheie efectoare și reglatoare ale sistemului imun sunt limfocitele cu granulații

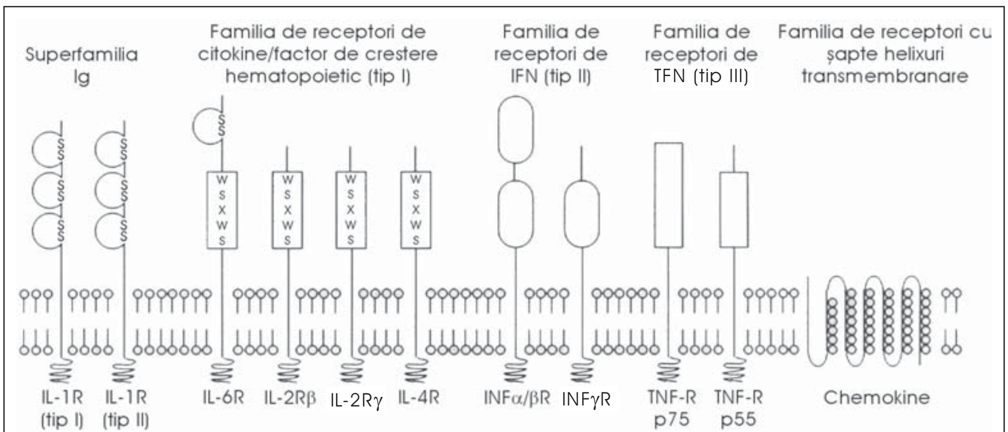


FIGURA 305-1 Receptorii familiei citokinelor. Receptorii citokinelor au fost împărțiți în familii pe baza similarităților de la nivelul secvențelor aminoacizilor extracelulari și a domeniului structural conservat. Există cinci familii de receptori pentru citokine. Vezi textul pentru detalii. *(După Abbas et al, cu acordul autorilor)*

mari (LGL), monocitele-macrofagele și celulele dendritice/ Langerhans (figura 305-2).

Proporția și distribuția celulelor imunocompetente în diferitele țesuturi reflectă traficul celular, tipurile de localizare și capacitățile funcționale. Măduva osoasă este locul major de maturație al celulelor B, monocitelor-macrofagelor și granulocitelor și conține celule stem pluripotente care, sub influența variațiilor factorilor de stimulare ai coloniilor, sunt capabile să se diferențieze în toate tipurile de celule hematopoietice (tabelul 305-3). Factorul de stimulare al coloniilor granulocitare (G-CSF) stimulează producția de neutrofile și diviziunea celulei stem; GM-CSF stimulează creșterea neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor, celulelor eritrocitare și megakariocitare și acționează sinergic cu IL-3, IL-11 și factorul celulei stem (stem cell factor = SCF) pentru activarea celulei stem. Factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) induce diferențierea monocitelor; GM-CSF, IL-4 și TNFα induc diferențierea celulelor dendritice/Langerhans. IL-3 induce diferențierea neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și a celulelor eritrocitare și megakariocitare și promovează supraviețuirea celulei stem hamatopoietice (vezi capitolul 105). Precursorii celulei T, de asemenea, derivă din celulele stem hematopoietice, dar părăsesc sacul vitelin, ficatul fetal sau măduva osoasă în timp ce ele sunt imature și se localizează în timus pentru completarea maturației. Limfocitele T mature, limfocitele B, monocitele și celulele dendritice/Langerhans intră în circulație și se localizează la nivelul organelor limfoide periferice (ganglioni, splină) și a țesutului limfoid asociat intestinului (amigdale, plăci Peyer și apendice), ca și la piele și membrane mucoase și așteaptă activarea prin antigen străin.

CELULELE T Limfocitele T diferă de alte tipuri de celule efectoare imune prin aceea că rezervorul de celule T efectoare este stabilit precoce în cursul vieții în timus și este menținut de-a lungul vieții prin transformarea indusă de antigen a celulelor T periferice virgine, în celule T cu „memorie“ care se găsesc în primul rând în organele limfoide periferice. Limfocitele T mature constituie 70-80% din limfocitele periferice sanguine (numai 2% din limfocitele totale ale corpului sunt conținute în sângele periferic), 90% din limfocitele canalului toracic, 30-40% din celulele ganglionare și 20-30% din celulele limfoide ale splinei. În ganglioni, celulele T ocupă ariile paracorticale din jurul centrilor germinativi ai celulelor B, iar în splină ele sunt localizate în ariile periarteriolare ale pulpei albe (vezi capitolul 61). Celulele T sunt efectorii primari ai imunității mediate celular, cu subseturi de celule T maturizându-se în celule citoxice capabile de liza celulelor străine sau infectate viral. Celulele T sunt, de asemenea, celulele reglatoare fundamentale ale funcției limfocitelor T și B și a monocitelor prin producție de citokine sau prin contact celular direct. În plus, celulele T reglează maturația celulară eritroidă în măduva osoasă.

Celulele T umane exprimă proteine de suprafață care marchează stadiile de maturație intratimică a celulelor T sau identifică subpopulațiile funcționale specifice ale celulelor T mature. Multe din aceste molecule mediază sau participă la importanta funcție a celulei T (tabelul 305-2; figura 305-3).

Un număr de citokine reglează procesul de proliferare și diferențiere al celulei T (tabelul 305-4). Cele mai precoce celule identificabile ale liniei T sunt celulele CD34+ procelule

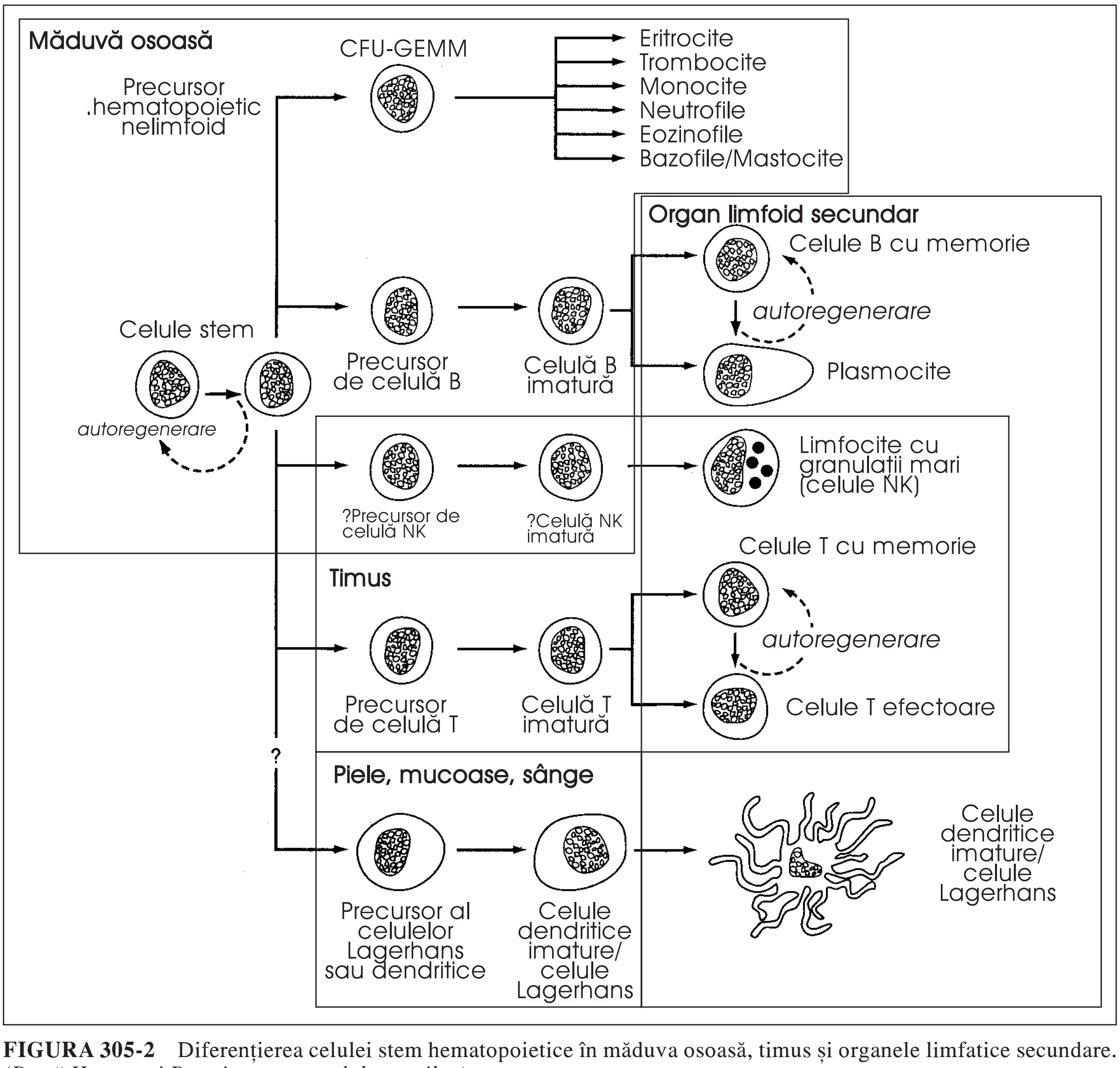


FIGURA 305-2 Diferențierea celulei stem hematopoietice în măduva osoasă, timus și organele limfatice secundare. *(După Haynes și Denning, cu acordul autorilor)*

T (adică celulele în care genele pentru receptorul celulei T nu sunt nici exprimate și nici rearanjate); ele sunt găsite în ficatul fetal, sacul vitelin și măduva osoasă postnatală. În timus, precursorii celulei T CD71o+, CD34+ încep sinteza citoplasmatică (c) a complexului CD3 a moleculelor asociate cu receptorul celulei T (vezi figura 305-3). Înăuntrul precursorilor celulei T CD7+, CD2+ și cCD3+ rearanjarea genelor receptorului celulei T (TCR) începe sub influența IL-7 și se termină în două linii celulare, exprimând fie catene TCRαβ, fie catene TCRγδ (vezi capitolul 307). Celulele T exprimând catene TCRαβ cuprind majoritatea celulelor T periferice din sânge, ganglioni și splină și se diferențiază terminal fie în celule CD4+, fie în celule CD8+. Celulele exprimând catene TCRγδ circulă ca o populație minoră în sânge; funcțiile lor, deși necunoscute în totalitate, au fost postulate ca fiind de supraveghere imună a suprafețelor epiteliale și de protecție celulară impotriva micobacteriilor și a altor bacterii intracelulare. Timocitele corticale imature exprimă atât CD4 cât și CD8 împreună cu CD1 (adică ele sunt dublu pozitive); totuși, pe măsură ce își câștigă maturitatea funcțională, expresia CD1 a celulei T încetează și CD4 și CD8 sunt reciproc exprimate. Celulele mature CD4+ TCRαβ+ induc diferențierea celulei B, induc proliferarea celulelor T citotoxice CD8+, produc variate citokine și reglează anumite stadii ale eritropoiezei. Un subset de celule CD4+ funcționează de asemenea ca celule efectoare citotoxice, recunoscând fragmentele peptidice ale antigenului străin care sunt fizic asociate cu moleculele MHC clasa II de pe celulele prezentatoare de antigen (APC). Celulele CD8+ TCRαβ+ funcționează ca celule T efectoare citotoxice sau ca celule imunoreglatoare care modulează funcția celulelor T și B; celulele T CD8+ recunosc fragmentele peptidice ale antigenului străin asociate cu moleculele MHC clasa I (vezi capitolul 306).

Elucidarea stadiilor de dezvoltare ale celulei T a găsit relevanță clinică în înțelegerea neoplaziilor celulei T. Leucemia limfoblastică acută cu celule T și limfoamele sunt neoplasme ale celulelor pro-T, pre-T sau ale celulelor T imature, în timp ce limfoamele cutanate cu celulă T (mycosis fungoides, sindromul Sézary), limfoamele cu celule T periferice și sindromul leucemiei cu celulă T adultă (asociat cu infecția cu HTLV-1) își împart epitopul celulelor T mature (obișnuit CD4+).

Baza moleculară a recunoașterii antigenului de către celula T Receptorul pentru antigen al celulei T este un complex de molecule constând dintr-un heterodimer care leagă antigenul prin catenele αβ sau γδ legate necovalent cu cinci subunități CD3 (γ, δ, ε, ζ și η) (figura 305-4). Catenele CD3 ζ sunt fie homodimeri legați disulfidic CD3-ζ2 sau heterodimeri legați disulfidic compuși dintr-o catenă ζ și o catenă η. Moleculele TCRαβ sau TCRγδ trebuie să fie asociate cu moleculele CD3 ca să fie inserate în membrana de suprafață a celulei T, TCRα fiind pereche cu TCRβ și TCRγ fiind pereche cu TCRδ. Moleculele complexului CD3 mediază semnalele de activare ale celulei T via receptori ai celulei T, în timp ce moleculele TCR α și β sau γ și δ se combină pentru a forma situsul TCR de legare a antigenului.

Moleculele receptorului pentru antigen al celulei T α, β, γ și δ au secvențe omologe de aminoacizi și similitudini structurale cu catenele grele și ușoare ale imunoglobulinei și sunt astfel membri, împreună cu alte molecule importante ale celulelor imune (de ex. MHC clasa I sau II, CD2, CD4 , CD8), ai moleculelor *superfamiliei genelor immunoglobulinei*. Genele codificând moleculele TCR sunt asamblate în aglomerări de segmente de gene care se rearanjează în timpul maturării celulei T. Aceasta creează un mecanism eficient și compact pentru găzduirea necesităților diverse ale moleculelor recepto-

Tabelul 305-3

Citokinele reglatoare ale proliferării și diferențierii celulelor stem hematopoietice multipotente sau pluripotente (CSH)

Citokina	Alte denumiri / Abrevieri	Localizare cromozomială	Efect pe celulele stem
Interleukina 1$^{\alpha,\beta}$	IL-1 $^{\alpha\beta}$	2q13-21	Stimulează indirect CSH inducând producerea de IL-6 de către celulele stromale ale măduvei osoase
Interleukina 3	IL-3	5q23-31	Promovează direct proliferarea progenitorilor în combinație cu SCF, GM-CSF sau M-CSF; promovează supraviețuirea CSH; acționează sinergic cu IL-11, LIF, SCF, IL-6, G-CSF și flt-3 ligand pentru intrarea CSH în ciclul celular
Interleukina 4	IL-4, factorul de diferențiere a celulelor B (BCDF)	5q23-31	Acțiune sinergică cu IL-11 în vederea intrării CSH în ciclul celular
Interleukina 6	IL-6	7p15	Acțiune sinergică cu IL-3, GM-CSF, G-CSF sau SCF în vederea diferențierii CSH în liniile mieloide
Interleukina 11	IL-11	19q13.3-13.4	Acțiune sinergică cu IL-3 și SCF pentru intrarea CSH în ciclul celular
Factorul celulei stem	SCF, ligandul c-kit, SLF, factorul de diferențiere a mastocitelor	12q14.3-qter	Acțiune sinergică cu IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF și GM-CSF în vederea proliferării CSH
Factorul bazic de creștere a fibroblastului	BFGF	4q25	Acțiune sinergică cu IL-3 și GM-CSF în vederea activării CSH
Factorul de stimulare a coloniei de granulocite	G-CSF	17q21	Stimulează intrarea CSH în ciclul celular acționînd sinergic cu IL-3 sau SCF
Factorul de stimulare a coloniei de granulocite / monocito-macrofage	GM-CSF	5q23-31	Acțiune sinergică cu SCF, IL-11 și IL-3 în vederea activării CSH
Ligandul Flt-3	Ligandul FLK-2	?	Efect similar cu SCF dar, în contrast, nu are acțiune sinergică cu eritropoietina (EPO)
Factorul inhibitor al leucemiei	LIf, HILDA, DIA	22q12	Inhibă singură proliferarea CSH dar augmentează proliferarea indusă de IL-3, M-CSF și SCF
Proteina inflamatorie macrofagică 1$^{\alpha}$	MIP-1$^{\alpha}$, inhibitorul 1 al celulei stem (SCI-1)	17q	Inhibă proliferarea celulei stem embrionare dar are acțiune sinergică cu SCF în vederea intrării CSH în ciclul celular
Factorul $^{\beta}$ de creștere și transformare	TGF$^{\beta}$	β_1:19q13 β_2:1q41	Inhibă proliferarea CSH

SURSĂ: Adaptat după Haynes și Denning, cu permisiunea autorilor

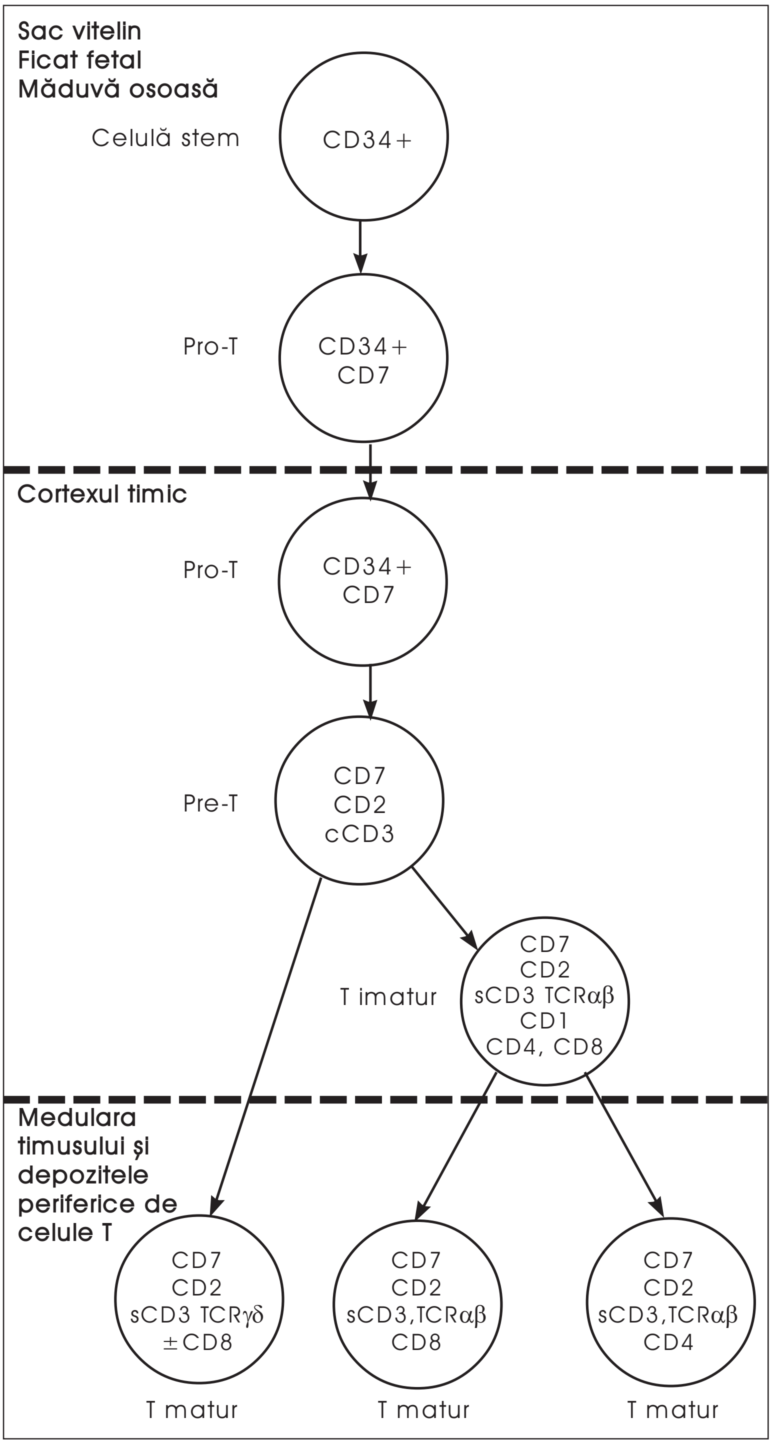


FIGURA 305-3 Maturarea celulelor T umane. Exprimarea sCD3 (CD3 de suprafață); exprimarea cCD3 (CD3 citoplasmatic).

rului pentru antigen. Catenele TCRβ și δ conțin patru regiuni separate numite regiunile V (variabilă), D (diversă), J (joining) și C (constantă), fiecare codificată de un segment de genă diferit; catenele TCRα și γ constau din regiunile V, J și C. Astfel, moleculele receptorului pentru antigen al celulei T au regiuni constante (cadru) și regiuni variabile și segmentele de genă codificând catenele α, β, γ și δ ale acestor molecule sunt selecționate într-un mod independent de antigen în timpul maturației celulei T în timus, culminând cu sinteza moleculei complete.

Diversitatea TCR este creată de diferite segmente V, (D) și J care sunt posibile pentru fiecare catenă a receptorului, de diversitatea joncțională extensivă datorată unui număr mare de segmente posibile, de „diversificarea regiunii N“ datorată adiției de nucleotide la joncțiunea segmentelor genetice rearanjate și de paritatea catenelor individuale pentru a forma dimerul de TCR. Pe măsură ce celulele T se maturează în timus, repertoriul celulei T antigen reactive este modificat prin procese selecționate care elimină multe celule T autoreactive, crește proliferarea celulelor care funcționează adecvat cu moleculele self-MHC și antigen și permit celulelor T cu rearanjamente neproductive de TCR să moară (vezi mai jos). Spre deosebire de receptorii pentru antigen ai celulei B (molecule de Ig), TCR nu suferă maturarea de afinitate prin mutația somatică a receptorului.

Celulele T nu recunosc proteinele native sau antigenele carbohidrate. În schimb, celulele T recunosc numai fragmentele peptidice scurte (aproximativ 9 până la 13 aminoacizi) derivate din antigenele proteice ingurgitate sau produse în APC. Antigenele străine (cum sunt patogenii micobacterieni) pot fi ingurgitați prin endocitoză în veziculele intracelulare acidifiate și degradate în peptide mici care se asociază cu moleculele MHC clasa II (calea de prezentare a antigenului exogen). Alte antigene străine ajung endogen în citosol (cum sunt cele din virusurile care se replică) și sunt degradate în peptide mici care se asociază cu moleculele MHC clasa I (calea de prezentare a antigenului endogen). Astfel, APC degradează proteolitic proteinele străine și prezintă fragmente peptidice înglobate în situsul de recunoaștere a antigenului al MHC clasa I sau II de pe suprafața moleculei MHC (figura 305-5) unde fragmentele peptidice străine sunt disponibile să se lege la catenele TCR$\alpha\beta$ sau TCR$\gamma\delta$ a celulelor T reactive. Moleculele CD4 acționează ca un adeziv și prin legarea directă la moleculele MHC clasa II (DR, DQ și DP), stabilizează interacțiunea TCR cu antigenul peptidic (vezi figura 305-4). Similar, moleculele CD8 acționează de asemenea ca adeziv pentru a stabiliza interacțiunea TCR-antigen prin legarea directă a moleculei CD8 la moleculele MHC clasa I (A, B sau C).

Antigenele care ajung în citosol și sunt procesate via calea de prezentare a antigenului endogen sunt clivate în peptide mici de un complex cu 28 de subunități al proteazelor, numit *proteazom.* Din proteazom, fragmentele peptidice ale antigenului sunt transportate prin citosol în lumenul reticulului endoplasmatic printr-un complex heterodimeric denumit *transportori asociați cu procesarea antigenului* sau proteinele TAP. Acolo, în membrana reticulului endoplasmatic, moleculele MHC clasa I se asociază fizic cu peptidele citosolice procesate. Urmând asocierii peptidului cu moleculele de clasa I, complexele peptid-clasa I sunt expuse aparatului Golgi și apoi la suprafața celulei pentru recunoaștere prin celule T CD8+.

Antigenele care sunt ingurgitate din spațiul extracelular, via endocitoză, în veziculele intracelulare acidifiate, sunt degradate de proteazele din vezicule în fragmente peptidice. Veziculele intracelulare conținând moleculele MHC clasa II fuzează cu veziculele conținând peptide, astfel permițând fragmentelor peptidice să se lege fizic de moleculele MHC clasa II. Complexele peptide-MHC clasa II sunt apoi transportate la suprafața celulei pentru recunoaștere de către celule T CD4+.

Întrucât este în general acceptat că receptorul TCR$\alpha\beta$ recunoaște peptidele antigenice în moleculele MHC clasa I sau clasa II, date recente sugerează că lipidele din peretele celular al bacteriilor intracelulare, cum sunt micobacteriile, pot fi prezentate celulelor T TCR$\gamma\delta$ în contextul moleculelor MHC legat de CD1.

În timp ce antigenele străine sunt degradate și fragmentele lor peptidice sunt prezentate cu moleculele MHC clasa I sau clasa II de pe APC, self-proteinele endogene sunt de asemenea

degradate în fragmente self-peptidice și prezentate celulelor T cu moleculele MHC clasa I sau clasa II ale APC. În organele limfoide periferice sunt prezente celulele T care sunt capabile să recunoască fragmentele self-proteice, dar în mod normal sunt *anergice,* adică nu reacționează la stimularea self-antigenică.

Repertoriul imun al celulelor T mature este în mare măsură determinat în interiorul timusului în timpul dezvoltării fetale și postnatale precoce. În timus recunoașterea self-peptidelor de pe celulele epiteliale timice, de pe macrofagele timice și de pe celulele dendritice este considerată a avea un rol important în modelarea repertoriului celulei T pentru a recunoaște antigenul străin (*selectare pozitivă*) și în eliminarea celulelor T puternic autoreactive (*selectare negativă).* Pe măsură ce timocitele corticale imature încep să exprime TCR de suprafață, timocitele autoreactive sunt distruse (selectare negativă). Timocitele cu TCR capabile de interacțiune cu peptidele antigenice străine în contextul antigenelor self-MHC sunt activate și se dezvoltă la maturitate (selectare pozitivă) și timocitele cu TCR care sunt incapabile de legare la antigenele self-MHC mor de uzură (*fără selecție*). Timocitele mature care sunt selectate pozitiv sunt fie celule T helper CD4+, fie celule T citotoxice (killer) restricționate de MHC clasa II sau ele sunt celule T CD8+ destinate să devină celule T citotoxice restricționate de MHC clasa I. Pentru ca celulele T să fie *restricționate prin MHC clasa I sau II* înseamnă că celulele T recunosc ca imunogenice fragmentele peptidice de antigen numai când ele sunt prezentate în situsul de recunoaștere antigenică al moleculei MHC *clasa I și respectiv clasa II.*

Odată ce angajarea celulei T mature TCR pozitive prin peptidele străine apare în complexul moleculelor self-MHC clasa I sau II (figura 305-4), legarea perechilor de liganzi adezivi antigenic nespecifici, cum sunt CD54-CD11/CD18 și CD58/CD2, stabilizează legarea MHC peptid-TCR și expresia acestor molecule de adeziune este stimulată (vezi figura 305-4).

Odată ce legarea TCR-MHC este stabilizată, semnalele de activare sunt transmise prin celulă la nucleu ducând la expresia produșilor genelor care sunt importante în medierea marii diversități a funcțiilor celulei T. TCR nu are activitate de semnalizare intrinsecă, dar este legat cu o varietate de căi de semnalizare, via modelului de activare ce are la bază tirozina, exprimate pe variate catene CD3 care se leagă la enzime care mediază semnalizarea transmembranară. Fiecare din aceste căi conduce la activarea factorilor particulari de transcripție care controlează expresia citokinelor și a genelor receptorilor pentru citokine. Astfel, legarea antigen-MHC la TCR induce activarea unei familii de kinaze src, fyn și lck (lck este asociat cu moleculele co-stimulatorii CD4 sau CD8), induce fosforilarea catenei CD3ζ, induce activarea syk și ZAP-70 legate de tirozin kinaze, induce scăderea activării

Tabelul 305-4

Rolul citokinelor în proliferarea și diferențierea celulei T

Citokina	Sursa	Funcția
IL-1$^{\alpha,\ \beta}$	Macrofage, celule E, fibroblaști, celule endoteliale, celule dendritice	Induce proliferarea timocitelor; induce producția altor citokine (de ex. IL-6, GM-CSF); împreună cu sCD23 induce maturarea TCR$^{\alpha\beta}$ in precursorii celulelor T, reglează prin augmentare expresia moleculelor de adeziune HEV
IL-2	Celule T activate	Induce proliferarea timocitelor mature și imature
IL-4	Celule T	Induce proliferarea timocitelor; inhibă creșterea celulelor ET; induce diferențierea celulelor T în celule TH-2
IL-5	Celule T activate	Induce diferențierea celulelor T citotoxice
IL-6	Celule T și B activate, macrofage, fibroblaști, celule TE, celule endoteliale	Acționează sinergic cu mitogenul sau IL-1 în vederea proliferării celulelor T / timocitelor
IL-7	Fibroblaști, linii celulare stromale din MO	Factor co-mitogen pentru timocite și celule T; induce rearanjarea genelor ce codifică receptorul celulei T în timocite
IL-8	Monocito-macrofage	Chemotactic pentru celulele T
IL-10	Timocite fetale și postnatale, celule B	Co-stimulant pentru proliferarea și maturarea timocitelor mature și imature; inhibă producția de citokine a celulelor T mature; reglează prin augmentare expresia moleculelor de adeziune HEV
IL-12	Celule B, macrofage	Stimulează activitatea celulelor NK; induce sinteza de IFN$^{\gamma}$; amplifică răspunsul celulelor T citotoxice; induce diferențierea celulelor T în celule TH-1
IL-15	Monocite-macrofage activate, o mare varietate de țesuturi, nu celulele T	Factor de creștere al celulei T similar cu IL-2; folosește lanțul $^{\beta}$ al receptorului IL-2 pentru a se lega și a transmite semnalul; amplifică funcția citolitică a celulelor NK și T CD8+
CD23 solubil (Fc$^{\in}$R II)	Celule ET, celule B	Cu IL-1 induce maturarea TCR$^{\alpha\beta}$ în precursorii celulei T
GM-CSF	Celule T activate, fibroblaști, celule endoteliale, celule T	Promovează creșterea leucemică de celule T imature; promovează proliferarea timocitelor imature
G-CSF	Celule ET, macrofage, fibroblaști	? Mitogen pentru timocitele imature
M-CSF	Celule ET, monocite, fibroblaști, celule endoteliale	Sprijină diferențierea progenitorilor angajați pe linia monocito-macrofagică; ? mitogen pentru timocite imature
LIF	Celule ET, celule activate	? Previne diferențierea pe multiple linii a celulelor stem intratimice înainte ca semnalul să ajungă la precursorii celulei T
IFN$^{\gamma}$	Celule T activate, timocite	Reglează prin augmantare expresia CD54 (ICAM-1) și MHC II la nivelul ET, fibroblastului și macrofagului; efect antiproliferativ asupra timocitelor prin cale adenilatciclazei; induce expresia moleculelor de adeziune HEV
TNF$^{\alpha}$	Macrofage, celule T și B activate, timocite	Efect asemănător IL-1
TGF$^{\alpha}$	Macrofage activate, celule ET	Reglează producerea altor citokine (IL-1 și IL-6) de către celulele ET; conduce proliferarea și/sau diferențierea celulelor ET via receptor EGF
TGF$^{\beta}$	? celule ET, celule T	Reglează expresia mai multor oncogene; supresează răspunsul limfocitelor la alte citokine; ?inhibă proliferarea celulelor ET
EGF	? monocite-macrofage, ? fibroblaști, celule ET	Conduce proliferarea ET și a altor celule epiteliale

NOTĂ: Dacă nu este menționat altfel efectul este raportat sau postulat la om; ET = epiteliu timic; MO = măduvă hematogenă; EGF = factorul de creștere al epidermului; LIF = factorul inhibitor al leucemiei; IFNγ = γ interferon; TNF = factorul de necroză tumorală; TGF = factorul de transformare și creștere; HEV = venula cu endoteliu amplu; Fc∈ R II = receptorul Fc pentru IgE tip II; IL = interleukină.

SURSĂ: După BF Haynes et al. Semin Immunol 2:67. 1990

căii calcineurinei dependente de calciu, a căii ras și a căii protein kinazelor. Fiecare din aceste căi conduce la activarea familiilor factorilor de transcripție specifici (incluzând NF-AT, fos și jun și rel/NF-κB) care formează heterodimeri capabili de a induce expresia IL-2, a receptorului pentru IL-2, IL-4, TNF și a altor mediatori ai celulei T. Familia src kinazelor necesită defosforilarea unui situs de inactivare prin CD45-fosfataza înainte ca ele să fie fosforilate pe un situs de activare. În plus, activitatea prin receptor este inhibată prin csk kinaza care inactivează familia kinazelor src.

În plus față de semnalele elaborate pentru celula T de către TCR și moleculele CD4 și CD8, alți receptori co-stimulatori [incluzând CD2 activat prin CD58 și CD28 activat prin CD80 (B7/BB1)] generează, de asemenea, semnale importante care afectează funcția celulei T. Calea de semnalizare transmembranară prin CD28 apare deosebit de importantă. CD28 semnalizează prin fosfoinozitid-3-fosfat kinaze; efectele ei inhibitorii nu sunt complet de clare. Totuși, dacă semnalizarea transmembranară prin CD28 este blocată, celula T devine inactivată sau

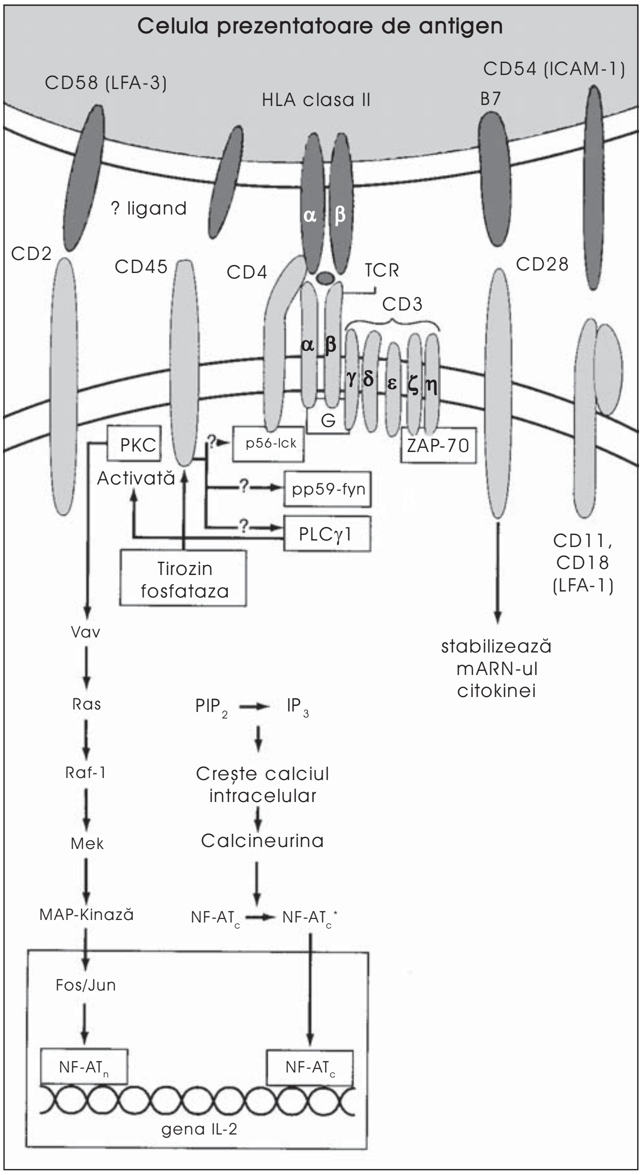


FIGURA 305-4 Moleculele implicate în recunoașterea antigenului de către celula T umană și în activarea celulei T umane. Cercul negru din partea superioară a lanțurilor αβ reprezintă un fragment peptidic al proteinei antigenice „procesate". Vezi în text detalii asupra proceselor de activare și transmitere a semnalului. $NF\text{-}AT_c$ marcat cu un asterisc reprezintă forma activată a acestei molecule. (*După Robey și Allison; și Weiss și Littman, cu permisiune.*)

anergică mai mult decât activată. Astfel, un ansamblu de evenimente moleculare și biochimice este necesar pentru recunoașterea normală de către celula T a antigenului și activarea ulterioară a celulei T.

Superantigenele în dezvolzarea celulei T *Superantigenele* sunt molecule proteice capabile de a activa până la 20% din rezervorul periferic al celulelor T, în timp ce antigenele convenționale activează mai puțin de 1 din 10.000 celule T. Superantigenele celulei T includ enterotoxinele stafilococice, alți produși bacterieni și anumite proteine retrovirale neumane. Antigenele convenționale se leagă la moleculele MHC clasa I sau II în șanțul heterodimerului αβ și se leagă la celulele T prin intermediul regiunilor V ale catenelor TCRα și β (figura 305-5). În contrast, superantigenele se leagă direct la porțiunea laterală a catenei TCRβ și catena β a MHC clasa II și stimulează celulele T bazat numai pe segmentul genei Vβ utilizat independent de secvențele D, J și Vα prezente. (figura 305-6). Stimularea prin superantigene a celulelor T periferice umane apare în situația clinică a *sindromului șocului toxic stafilococic,* ducând la hiperproducția masivă a citokinelor celulei T (vezi capitolul 142).

Folosind un panel de oligonucleotide bazale pentru fiecare regiune V a catenei β (Vβ) a TCR, ca și un oligonucleotid bazal pentru regiunea constantă (C) a lanțului TCRβ, revers transcripția Vβ a ARNm la ADNc prim metoda reacției de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction = PCR) poate fi efectuată pentru a studia repertoriul celulelor T. În plus, anticorpii monoclonali sunt disponibili pentru anumite familii Vβ și pot fi utilizați pentru a măsura aceste subseturi celulare prin analiză citofluorometrică. Există un total de 24 de familii TCR Vβ în repertoriul celulei T umane, unele din ele fiind compuse din segmente multiple strâns înrudite. În sindromul șocului toxic, analiza TCR Vβ a demonstrat expansiuni ale celulelor T exprimând numai anumite familii Vβ care corespund acelor familii capabile să lege (și să fie activate) superantigenul enterotoxinei stafilococice din *Staphylococus aureus.*

Demonstrarea expansiunii selective a anumitor subseturi de Vβ în unele boli cum ar fi artrita reumatoidă (vezi capitolul 313) sau boala Kawasaki (vezi capitolul 319) a condus la ipoteza că variați microbi ar putea reprezenta stimuli inductori pentru aceste afecțiuni; cu toate acestea rolul superantigenelor în acest tip de afecțiuni rămâne încă speculativ.

Celulele B Celulele B mature reprezintă 10-15% din limfocitele sângelui periferic uman, 50% din limfocitele splenice și aproximativ 10% din limfocitele măduvei osoase. Celulele B exprimă pe suprafața lor molecule intramembranare de imunoglobuline (Ig) care funcționează ca receptor antigenic al celulei B în cadrul complexului Ig – molecule semnalizatoare asociate α și β, cu semnale intracelulare similare cu cele din celulele T (figura 305-7). Spre deosebire de celulele T care recunosc doar fragmentele peptidice procesate ale antigenelor convenționale incluse în crestăturile antigenelor MHC de clasa I și clasa II ale celulelor prezentatoare de antigen, celulele B sunt capabile de a recunoaște și de a prolifera la antigene native întregi și neprocesate prin legarea antigenului la receptorii Ig de suprafață (sIg) ai celulei B. Celulele B exprimă de asemenea receptori de suprafață pentru porțiunea Fc a moleculei de IgG (CD32) ca și receptori pentru componentele active ale complementului (C3d sau CD21, C3b sau CD35). Principala funcție a celulelor B este de a produce anticorpi. De asemenea celulele B funcționează ca celule prezentatoare de antigen și sunt foarte eficiente în procesarea antigenului. Capacitatea de prezentare a antigenului de către celulele B este crescută de o serie de citokine. Celulele B mature derivă din celulele precursoare din măduva osoasă care apar continuu in circulație pe parcursul vieții (vezi figura 305-2).

Dezvoltarea limfocitelor B poate fi separată în doua faze: faza antigen-independentă și faza antigen-dependentă (vezi capitolul 307). Dezvoltarea celulelor B antigen-independentă se realizează în organele limfatice primare, incluzând ficatul

fetal și măduva osoasă și cuprinde toate stadiile de maturare ale celulei B până la celula B matură cu Ig de suprafață (sIg+). Faza de maturație antigen-dependentă a celulei B este declanșată de interacțiunea antigenului cu sIg ale celulei B având ca rezultat inducția celulelor B cu memorie, comutarea clasei de Ig și formarea plasmocitului. Stadiile de maturare antigen-dependente ale celulei B au loc la nivelul organelor limfatice secundare incluzând ganglionii limfatici, splina și plăcile Peyer intestinale. Spre deosebire de repertoriul antigenic al celulei T care este în cea mai mare parte generat intratimic înainte de contactul cu un antigen străin organismului, repertoriul celulei B ce exprimă variate situsuri antigen-reactive este modificat ulterior de alterarea genelor de Ig după stimularea antigenică-proces numit *mutație somatică* – care se realizează în centrii germinativi din ganglionii limfatici.

Pe parcursul dezvoltării celulei B diversitatea regiunilor variabile antigen fixatoare ale Ig este generată de un set determinat de rearanjări ale genelor de Ig. Rearanjările lanțurilor grele le preced pe cele ale lanțurilor ușoare. Pentru lanțurile grele se face o primă rearanjare a segmentului D față de segmentul J, urmată de cea de a doua rearanjare între segmentul genic V și secvența nou formată DJ; segmentul C este atașat complexului V-D-J pentru a forma gena funcțională a lanțului greu de Ig (V-D-J-c). În cursul unor etape ulterioare, genele funcționale ale lanțurilor ușoare κ sau λ sunt generate prin rearanjarea segmentului V față de segmentul J, în final rezultând o moleculă de Ig intactă alcătuită din lanțuri grele și ușoare (vezi capitolele 114 și 307).

Procesul de rearanjare al genelor de Ig este astfel reglat încât să ducă la o specificitate unică a anticorpilor produși de o celulă B, fiecare moleculă de Ig fiind alcătuită dintr-un singur tip de lanț greu și un singur tip de lanț ușor. Deși

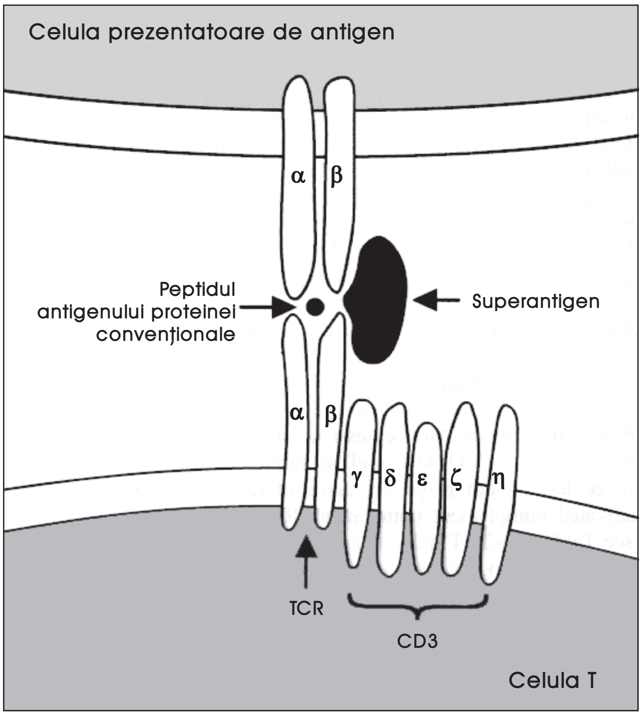


FIGURA 305-6 Comparație între locul de legare al superantigenului și cel de legare al antigenului convențional de receptorul celulei T.

fiecare celulă B conține câte două copii ale genelor pentru lanțurile grele și ușoare de Ig, în fiecare celulă B doar o singură genă din fiecare tip va fi rearanjată și exprimată productiv, proces numit *excluzie alelică*.

Există aproximativ 300 de gene V_k și 5 gene J_k, din împerecherea genelor V_k și J_k rezultând 1500 de combinații diferite de lanțuri ușoare. Numărul lanțurilor ușoare κ distincte care pot fi generate este crescut de mutațiile somatice în interiorul genelor V_κ și J_κ fiind creat astfel un număr mare de specificități posibile dintr-o cantitate limitată de informație genetică primară. Așa cum a fost menționat mai sus, în rearanjarea genelor pentru lanțurile grele de Ig domeniul VH este creat prin unirea a trei tipuri de gene primare V_H, D_H și J_H, fiind posibilă astfel o diversitate și mai mare în regiunea variabilă a lanțurilor grele comparativ cu cele ușoare (vezi capitolul 307).

Cei mai imaturi precursori ai celulelor B (celulele pro-B) exprimă pe suprafață CD10 și CD34, fără antigene specifice ale liniei celulare B CD19 și CD22, fără Ig citoplasmatice (cIg) și Ig de suprafață (sIg) (figura 305-8). Următorul stadiu în dezvoltarea celulei B, celula pre-B I, este caracterizat prin achiziția antigenelor celulelor B CD19 și CD 22. Genele de

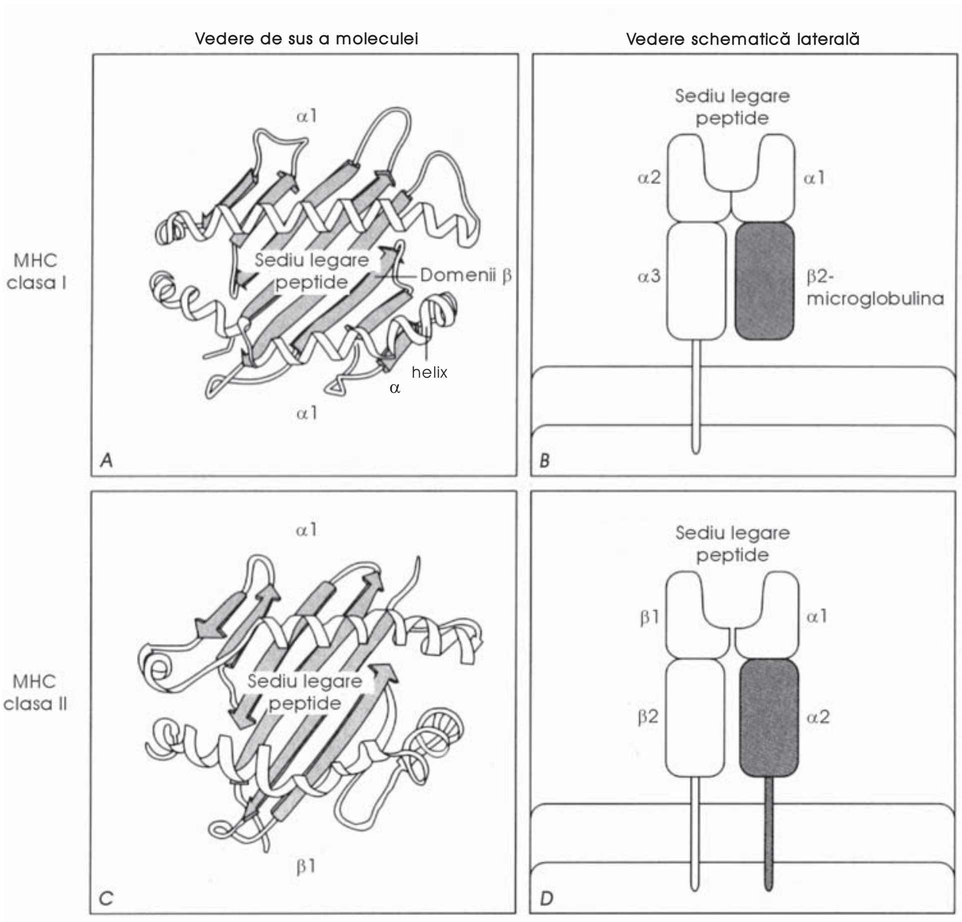


FIGURA 305-5 Structura MHC clasa I și MHC clasa II. *A* și *B*. Imagini de deasupra și schematică laterală a unei molecule MHC clasa I. *C* și *D*. Imagini de deasupra și schematică laterală a unei molecule MHC clasa II. Locusul de legare al peptidului reprezintă localizarea fragmentelor peptidice scurte derivate din clivajul proteolitic fie al moleculelor străine, fie al moleculelor self. În timp ce locusul de legare al peptidului conține domeniile α1, α2 și α3 ale lanțului α de clasa I, locusul de legare al peptidului pentru clasa II conține domeniile β1 și α1 ale lanțurilor α și β de clasă II.

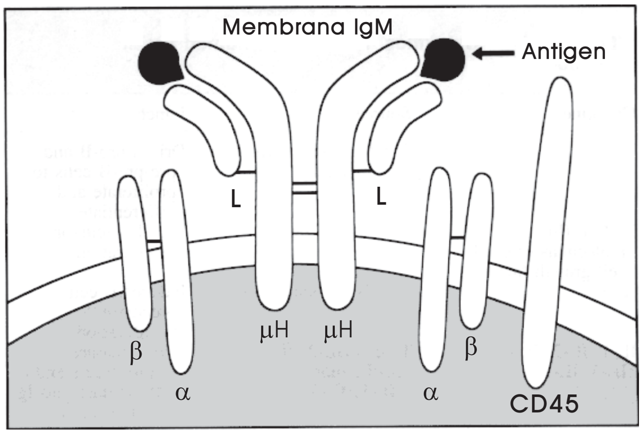


FIGURA 305-7 Receptorul antigenic al celulei B pentru moleculele asociate antigenului. Lanțurile α (CD79α) și β (CD79β) asociate imunoglobulinei sunt molecule cu punți disulfidice care mediază transmiterea semnalelor de activare intracelulară către celulele B consecutiv interacțiunii dintre Ig membranară și antigen. CD45 modulează activarea celulelor B prin acțiunea tirozin fosfatazei domeniului citoplasmatic al moleculei CD45.

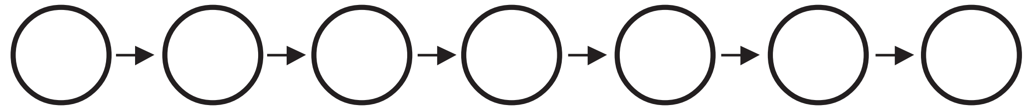
Ig suferă rearanjări în celulele pre-pre-B, dar proteina lanțului greu de Ig nu este exprimată. Elementul caracteristic al următorului stadiu de maturare, celula pre-B II, este expresia lanțului greu cμ în asociere cu expresia proteinelor de suprafață CD73 și CD21. Celulele B imature prezintă gene rearanjate ale lanțurilor ușoare de Ig și exprimă sIgM. Pe măsura dezvoltării celulelor B imature în celule B mature sunt exprimate sIgD la fel ca și sIgM și CD23. În acest moment dezvoltarea liniei B în măduva osoasă este completă, iar celulele B trec în circulația periferică și migrează în organele limfatice secundare.

Un număr de citokine acționează sinergic pentru a induce desfășurarea secvențială a stadiilor de maturare a celulei B (tabelul 305-5). IL-3 și IL-7 derivate din celula stromală din măduva ososă și din celula T induc stadiile inițiale ale diferențierii celulei B. Factorul de creștere cu greutate moleculară mică al celulei B se leagă de receptorii cu afinitate mare exprimați pe toți precursorii celulei B cu excepția celulelor pro-B și de asemenea declanșează diferențierea celulei B. IL-1, -2, -4, -5 și –6 acționează sinergic pentru a induce celulele B să prolifereze și să se diferențieze în celule secretoare de Ig. TGFβ poate fi o citokină antagonistă pentru celula B prin faptul că poate bloca lanțurile ușoare k.

Există dovezi conform cărora compartimentul celular B murin conține trei subseturi celulare B, fiecare derivat dintr-o linie celulară distinctă. Celulele B de tip B-1a sunt produse timpuriu în timpul dezvoltării fetale, exprimă markerul celular pan-T CD5 și produc niveluri înalte de autoanticorpi. Celulele B-1b au propietăți similare cu celulele B-1a cu deosebirea că sunt CD5 negative. Atât celulele B-1a cât și celulele B-1b sunt capabile de autorefacere, la adult și se găsesc în peritoneul animalelor adulte. Spre deosebire de acestea celulele B-2 sunt celule B convenționale care sunt continuu generate în măduva osoasă adultă, produc niveluri scăzute de autoanticorpi și reprezintă majoritatea celulelor de tip B de la nivelul ganglionilor limfatici, a plăcilor Peyer și a sângelui periferic. Fiecare dintre celulele B-1a, B-1b și B-2 etalează un repertoriu unic V_HDJ_H, repertoriu format în stadii distincte ale dezvoltării fetale sau adulte, confirmând astfel originea lor diferită. Unele dovezi sugerează că celule B similare se găsesc și la om, ca exemplu fiind nivelurile crescute de celule B CD5+ întâlnite în unele boli autoimune cum ar fi artrita reumatoidă (vezi capitolul 313).

LIMFOCITE CU GRANULAȚII MARI Limfocitele cu granulații mari (large granular lymphocytes = LGL) reprezintă aproximativ 5-10% din limfocitele sângelui periferic. LGL sunt celule care nu aderă, nu fagocitează și au granulații citoplasmatice mari, azurofile. LGL exprimă receptori de suprafață pentru porțiunea Fc a IgG (CD16) și pentru NCAM-1 (CD56). Multe dintre LGL exprimă markeri ai liniei T, mai ales CD8 și proliferează ca răspuns la IL-2. LGL se formează atât în măduva osoasă cât și la nivelul timusului (vezi figura 305-2).

Din punct de vedere funcțional LGL prezintă trăsături comune atât cu sistemul monocit-macrofag cât și cu neutrofilele prin faptul că subseturi de LGL mediază citotoxicitatea celulară anticorp dependentă (ADDC) și activitatea celulelor NK. ADDC reprezintă legarea unei celule țintă opsonizate (acoperită cu anticorpi) la o celulă efectoare purtătoare a receptorului Fc via regiunea Fc a anticorpului, rezultând liza celulei țintă de către celula efectoare. Activitatea celulei NK este neimună (adică celula efectoare nu a avut niciodată contact anterior



	Celulă stem	Pro-B	Pre-B I	Pre-B II (mare)	Pre-BII (mică)	Celulă B imatură	Celulă B matură
	CD34	CD34	CD34	CD34	-	-	-
		CD10	CD10	CD10	CD10	-	-
			CD19	CD19	CD19	CD19	CD19
			CD40	CD40	CD40	CD40	CD40
				CD73	CD73	CD73	CD73
				CD22	CD22	CD22	CD22
				CD38	CD38	-	-
					CD21	CD21	CD21
							CD23
Receptor IL-7	-	+	+	-	-	-	-
Receptor IL-3	-	+	+	+	+	-	-
Receptor IL-4	-	-	-	-	+	+	+
Rearanjarea genelor imunoglobulinei	-	-	+	+	+	+	+
Expresia IgM	-	-	-	-	citoplasmă	suprafață	suprafață
Expresia IgD	-	-	-	-	-	-	suprafață

FIGURA 305-8 Maturarea antigen-independentă a limfocitelor B umane (*Dupa Haynes și Denning, cu permisiune*)

cu ținta), nerestricționată de MHC, nemediată de anticorpi, celulele țintă fiind de obicei celule maligne, celule străine transplantate sau celule infectate viral. Astfel LGL, care mediază activitatea celulelor NK, ar putea juca un rol important în supravegherea imună și în distrugerea acelor celule care suferă transfomare malignă spontană in vivo. Subseturi de celule NK pot juca un rol în grefa celulelor hematopoietice; unele subseturi stimulează celula stem a măduvei osoase, iar altele stimulează grefa. Celulele killer activate de limokine (lymphokine-activated killer = LAK) sunt limfocite NK care proliferează in vitro ca răspuns la nivelurile înalte de IL-2 și dezvoltă capacitatea de a omorî celulele tumorale mai eficient decât celulele NK nestimulate. În rare cazuri s-au descris pacienți cu absență totală de celule NK, pacienți care nu prezintă nici activitate NK și nici limfocite CD56+, CD16+, dar care au funcții celulare B și T normale. Hiporeactivitatea celulelor NK este observată și la pacienții cu *sindrom Chédiak-Higashi*, boală autosomal recesivă asociată cu fuziunea granulelor citoplasmatice și degranulare defectuoasă a lizozomilor neutrofilici. Recent, o serie de studii sugerează că subseturi de celule NK pot să recunoască specific celule allogene normale într-o modalitate clonală. Studii ale celulelor țintă allogene sugerează că locusul genetic ce controlează liza NK a alloantigenului este diferit de produșii convenționali ai MHC, este moștenit autosomal recesiv și este localizat pe cromozomul 6 în aceeași regiune cu genele MHC clasa I.

Abilitatea celulelor NK de a omorî celulele țintă este invers proporțională cu expresia moleculelor MHC clasa I de către celula țintă. Astfel, celulele NK omoară celulele țintă cu niveluri mici sau negative ale expresiei de MHC clasa I și sunt împiedicate să omoare celulele țintă cu niveluri înalte ale expresiei de MHC clasa I. Unele virusuri și neoplazii deprimă expresia de MHC clasa I pe celula gazdă (downregulation), făcând astfel ca celulele infectate sau transformate să fie rezistente la acțiunea celulelor T citotoxice CD8+ MHC clasa I restricționate. O ipoteză este aceea că celulele NK au evoluat pentru a umple o nișă în răspunsul imun al gazdei la virusuri și tumori prin oferirea unui component de supraveghere imună capabil să distrugă celulele infectate sau maligne care nu exprimă MHC clasa I. Recent, receptorii de suprafață ai celulelor NK, care se leagă de moleculele MHC clasa I și împiedică distrugerea de către NK a celulelor țintă care exprimă MHC clasa I, au fost clonați la oameni și s-au dovedit a fi un grup de molecule ce fac parte din superfamilia genelor de Ig.

MONOCITE-MACROFAGE Monocitele se formează din celulele precursoare din măduva osoasă (vezi figura 305-2) și au un timp de înjumătățire în circulație de 1 până la 3 zile. Monocitele părăsesc circulația periferică prin marginalizare capilară, urmată de migrare într-un vast spațiu extravascular. Macrofagele tisulare iau naștere prin migrarea monocitelor din circulație și prin proliferarea precursorilor macrofagici în țesuturi. Localizările uzuale ale ale macrofagelor tisulare (și unele din denumirile lor particulare) sunt în ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, țesutul conjunctiv perivascular, cavitățile seroase cum ar fi peritoneul și pleura, țesutul conjunctiv cutanat, plămânul (macrofagul alveolar), ficatul (celula Kupffer), osul (osteoclastul), sistemul nervos central (microglia) și sinoviala (celule sinoviale de tip A).

Sistemul monocit-macrofag joacă un rol major în expresia reactivității imune prin medierea unor funcții cum ar fi prezentarea antigenului către limfocitul T și secreția unor factori ca IL-1 și IL-6 care sunt elementele centrale ale activării antigen specifice a limfocitelor T și B. Deși monocitele-macrofagele au fost considerate inițial drept principalele celule prezentatoare de antigen (APC) ale sistemului imun, este acum evident că celulele dendritice/Langerhans sunt cele mai potente și efective APC ale organismului (vezi mai jos). Monocitele-macrofagele mediază funcții efectorii cum ar fi distrugerea bacteriilor acoperite cu anticorpi, a celulelor tumorale sau chiar a celulelor hematopoietice normale în anumite tipuri de citopenii autoimune. Macrofagele activate pot media de asemenea activitatea litică antigen nespecifică și pot elimina celule, de tipul celulelor tumorale, în absența anticorpilor. Această activitate este larg mediată de citokine (cum ar fi TNF și IL-1). Monocitele-macrofagele exprimă molecule specifice liniei (cum ar fi CD14), precum și receptori de suprafață pentru un număr de molecule, incluzând regiunea Fc a IgG (CD16, CD32, CD64), componente ale complementului activat (CD35) (vezi tabelul 305-2) și variate citokine (vezi tabelele 305-2 până la 305-5). În sfârșit, produșii de secreție ai macrofagului sunt mai numeroși decât ai oricărei alte celule a sistemului imun. Acești produși de secreție permit macrofagului să îndeplinească atât funcții proinflamatorii cât și antiinflamatorii și să regleze activitatea altor tipuri de celule. Printre produșii de secreție ai monocitelor-macrofagelor se numără enzimele hidrolitice, produși ai metabolismului oxidativ, TNFα, IL-1, -6, -12, -15, și un număr de citokine de chemotactism (chemokine) implicate în orchestrarea răspunsului imun în țesuturi.

CELULELE DENDRITICE/LANGERHANS Celulele dendritice/Langerhans sunt APC derivate din măduva osoasă, distincte de monocite-macrofage. Ele nu prezintă markerii celulari ai celulelor T, B, NK și ai monocitelor și au o expresie foarte redusă de receptori pentru C3 și Fc; exprimă CD83 și alte molecule ce ajută în identificarea lor. Aceste celule pot fi dezvoltate în cultură, iar funcția lor poate fi crescută de către citokinele GM-CSF, IL-1, IL-4 și TNFα. Se disting printr-o capacitate excepțională de prezentare antigenică, exprimând niveluri înalte de MHC clasa II și molecule de adeziune și prin morfologia dendritică cu numeroase proiecții membranare subțiri (văluri membranare). Capacitatea lor de prelucrare antigenică nu este încă bine studiată. Când sunt prezente la nivelul pielii și al suprafețelor mucoase poartă numele de celule Langerhans. Ele reprezintă celulele dendritice din sânge și splină, celulele cu proiecții membranare vălurite ale limfaticelor aferente și formeză o parte a rețelei celulare interdigitale din ganglionii limfatici. Celulele dendritice sunt prezente în sânge în număr foarte mic, mai puțin de 0,1% din totalul leucocitelor sanguine; prezența lor în sânge sugerează că aceste celule circulă între diferite organe.

CELULELE DENDRITICE FOLICULARE Celulele dendritice foliculare (FDC) sunt APC pentru celulele B și sunt distincte fața de celulele dendritice/Langerhans, care

Tabelul 305-5

Citokine care reglează dezvoltarea celulelor B umane

Citokine	Sursă	Funcție
IL-7	Celule T, celule stromale din măduva osoasă	Dirijează proliferarea și diferențierea celulelor pro-B și pre-pre-B
BGC-F (low molecular weight B cell growth factor, factorul de creștere al celulei B cu greutate moleculară mică)	Celule T activate	Proliferarea precursorului celulei B
IL-3	Celule T, celule stromale	Induce proliferarea precursorului celulei B
IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6	Celule T (IL-2, IL-4, IL-5), monocite (IL-1, IL-6)	Dirijează proliferarea și diferențierea celulei B mature în celule secretante de Ig
TGFβ	Celule T, ?celule timice epiteliale	Blochează sinteza de lanțuri ușoare κ

sunt APC pentru celulele T. Sunt localizate în centrii germinativi sau foliculii organelor limfatice secundare. Originea FDC este neclară. Funcția lor principală este de a capta și a reține antigenul în centrii germinativi ai organelor limfatice secundare și de a prezenta antigenul către celulele B. Antigenul este reținut pe membrana lor sub forma complexelor antigen-anticorp care se leagă de celulă prin intermediul receptorului celular pentru C3. FDC prezintă prelungiri extinse, subțiri, digitiforme care încercuiesc celulele B în centrii germinativi, permițând expunerea maximă a antigenului captat. FDC prezintă o foarte mică capacitate de endocitoză. Retenția antigenului pe suprafața membranelor FDC pare să fie critică pentru selecția și creșterea clonelor celulare B de înaltă afinitate precum și pentru menținerea memoriei celulelor B. Celulele T CD4+ migrează la nivelul centrilor germinativi pentru a oferi ajutor imunologic celulelor B. De notat că virusul imunodeficienței umane (HIV) este captat în cantitate mare la nivelul prelungirilor FDC în organele limfatice, permițând țesutului limfatic să funcționeze ca un rezervor de virus și ca o sursă de infecție pentru celulele T CD4+ migrate la acest nivel pentru a oferi ajutor celulelor B în inițierea și propagarea unui răspuns umoral HIV specific (vezi capitolul 308).

NEUTROFILE, EOZINOFILE ȘI BAZOFILE Granulocitele sunt prezente în aproape toate formele de inflamație și reprezintă amplificatori și efectori nespecifici ai răspunsurilor imune specifice. Acumularea și activarea necontrolată de granulocite poate duce la afectarea țesutului gazdă, așa cum se întâmplă în *vasculitele sistemice necrotizante* mediate prin neutrofile și eozinofile. Granulocitele derivă din celulele stem din măduva osoasă (vezi figura 305-2). Fiecare tip de granulocite (neutrofile, eozinofile sau bazofile) derivă dintr-o subclasă diferită de celulă precursoare, celulă care este stimulată pentru a prolifera de către factorii de stimulare ai coloniei. Pe parcursul etapelor finale de maturizare ale granulocitelor apar morfologii nucleare și granule citoplasmatice specifice de clasă care permit identificarea histologică a tipului de granulocit.

Neutrofilele exprimă receptori Fc pentru IgG (CD16) și receptori pentru componentele active ale complementului (C3b sau CD35) (vezi tabelul 305-2). Prin interacțiunea neutrofilelor cu complexele imune sunt eliberate granulele azurofilice (care conțin mieloperoxidază, lizozim, elastază și alte enzime) și granulele specifice (care conțin lactoferină, lizozim, colagenază și alte enzime), iar la suprafața neutrofilului sunt generați radicali superoxid (O_2) bactericizi. Generarea radicalilor superoxid determină inflamație prin lezare tisulară directă și prin alterarea unor macromolecule cum ar fi colagenul și ADN.

Eozinofilele exprimă receptori Fc pentru IgG (CD32) și sunt celule efectoare citotoxice potente pentru variate organisme parazitare. Componentele intracitoplasmatice ale eozinofilelor, cum ar fi proteina bazică majoră, proteina cationică eozinofilică și neurotoxina derivată din eozinofil, sunt capabile să lezeze direct țesutul și în parte pot fi responsabile de disfuncția organică multisistemică din *sindroamele hipereozinofilice* (vezi capitolul 62). Deoarece granulele eozinofilice conțin enzime de tip antiinflamator (histaminază, arilsulfatază, fosfolipază D), eozinofilele ar putea să deprime (downregulation) sau să oprească răspunsurile inflamatorii în curs, în cadrul homeostaziei normale a inflamației.

Funcțiile normale ale bazofilelor și mastocitelor nu sunt pe deplin înțelese; capacitatea mediatorilor bazofilici de a crește eliberarea locală de anticorpi și complement prin creșterea permeabilității vasculare este ipotetică. Astfel bazofilul este identificat în principal cu reacțiile alergice și unele stări de hipersensibilitate cutanată tardivă. Cu siguranță promovarea creșterii permeabilității vasculare de către bazofile este importantă în geneza leziunilor inflamatorii în unele sindroame vasculitice (vezi capitolul 319). Bazofilele exprimă receptori de suprafață de mare afinitate pentru IgE (FcRI) și în urma legării antigenului cu bazofilul cuplat cu IgE se eliberează histamină, factorul chemotactic pentru eozinofile al anafilaxiei și proteaze neutre – toți fiind mediatori ai răspunsului de hipersensibilitate imediată (anafilaxie) (tabelul 305-6). În plus, bazofilele exprimă receptori de suprafață pentru componentele active ale complementului (C3a, C5a), prin care se poate efectua direct eliberarea de mediator. → ***Vezi capitolul 310 pentru alte discuții asupra mastocitelor.***

Tabelul 305-6

Mediatori eliberați de către mastocitele și bazofilele umane

Mediator	Acțiune
Histamină	Contracția mușchiului neted, creșterea permeabilității vasculare
Substanța anfilaxiei cu reacție lentă (slow reacting substance of anaphylaxis, SRSA) (leucotriene C_4, D_4, E_4)	Contracția mușchiului neted
Factorul chemotactic pentru eozinofile al anafilaxiei (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A)	Atracție chemotactică a eozinofilelor
Factorul de activare plachetară	Activează plachetele care secretă serotonină și alți mediatori; contracția mușchiului neted; inducerea permeabilității vasculare
Factorul chemotactic pentru neutrofile (neutrophil chemotactic factor, NCF)	Atracție chemotactică a neutrofilelor
Activitatea leucotactică (leucotriena B_4)	Atracție chemotactică a neutrofilelor
Heparină	Anticoagulant
Kalikreina bazofilă a anafilaxiei (basophil kallikrein of anaphylaxis, BK-A)	Clivează kininogenul pentru a forma bradikinina

MEDIATORII UMORALI AI IMUNITĂȚII SPECIFICE: IMUNOGLOBULINELE

Imunoglobulinele sunt produși ai celulelor B diferențiate și mediază componenta umorală a răspunsului imun. Funcțiile principale ale anticorpilor sunt de a se lega specific de antigen și de a determina inactivarea sau îndepărtarea toxinei, a bacteriei, a parazitului agresor sau a oricărei alte substanțe străină organismului. Studierea bazei structurale a funcției moleculei de imunoglobulină și a organizării genei de Ig a oferit date despre rolul anticorpului în imunitatea protectoare normală, despre stările patologice mediate imun prin complexe imune și despre formarea autoanticorpilor împotriva unor determinanți proprii.

Toate imunoglobulinele au ca structură de bază două lanțuri grele și două lanțuri ușoare (figura 305-9). Izotipul de imunoglobulină (de exemplu G, M, A, D, E) este determinat de tipul de lanț greu de Ig prezent. Izotipurile IgG și IgA pot fi împărțite la rândul lor în subclase (G1, G2, G3, G4 și A1, A2) pe baza determinanților antigenici specifici de la nivelul lanțului greu de Ig. Caracteristicile imunoglobulinelor umane sunt prezentate în tabelul 305-7. Cele patru lanțuri sunt legate covalent prin punți bisulfidice. Fiecare lanț este alcătuit dintr-o regiune variabilă V și regiuni constante C (numite și *domenii*), care sunt constituite la rândul lor din unități de aproximativ 110 aminoacizi. Lanțurile ușoare (light) au o regiune variabilă (VL) și una constantă (CL); lanțurile grele (heavy) au o regiune variabilă (VH) și trei sau patru regiuni constante (CH) în funcție de izotip. Așa cum sugerează și numele, regiunile C ale moleculelor de Ig sunt alcătuite din secvențe omologe și au aceeași structură primară în toate lanțurile de Ig din același

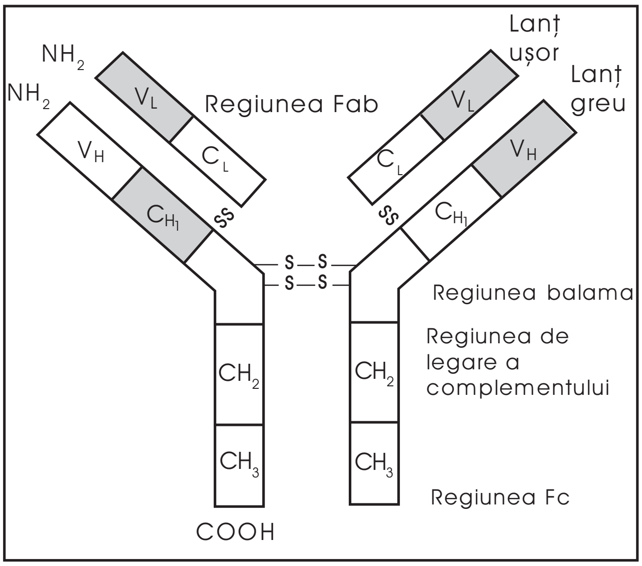


FIGURA 305-9 Structura schematică a moleculei de IgG.

izotip și subclasă. Regiunile constante sunt implicate în funcțiile biologice ale moleculelor de Ig. Domeniul CH2 al IgG și unitățile CH4 ale IgM sunt implicate în legarea porțiunii C1q a C1. Regiunea CH de la capătul carboxiterminal al moleculei de IgG – regiunea Fc (vezi figura 305-9) – se leagă de receptorii Fc (CD16, CD32, CD64) de pe suprafața a macrofagelor, a limfocitelor cu granulații mari, a celulelor B, a neutrofilelor și a eozinofilelor.

Regiunile variabile (VL și VH) constituie zona de legare a anticorpului (Fab). În interiorul regiunilor VL și VH se găsesc zone hipervariabile (variabilitate extremă a secvenței) care constituie locul de legare al antigenului, unic pentru fiecare moleculă de Ig. Idiotipul este definit ca regiunea specifică a porțiunii Fab a moleculei de Ig de care se leagă antigenul. Anticorpii împotriva porțiunii idiotip a unei molecule de anticorp se numesc *anticorpi anti-idiotip*. Formarea unor astfel de anticorpi in vivo, în timpul unui răspuns normal al celulei B prin anticorpi, poate genera un semnal negativ (sau „off“) cu oprirea producției de anticorpi de către celula B.

IgG reprezintă aproximativ 75-85% din imunoglobulinele serice totale. Cele patru subclase de IgG sunt numerotate în ordinea nivelului lor în ser, IgG1 găsindu-se în cele mai mari cantități, iar IgG4 în cele mai mici. Împărțirea IgG în subclase are relevanță clinică prin abilitatea lor diferită de a se lega de receptorii Fc ai macrofagului și ai neutrofilului și de a activa complementul (vezi tabelul 305-7). Mai mult, deficiențe selective a unei anumite subclase de IgG determină sindroame clinice în care pacientul este susceptibil în mod diferit la infecții bacteriene. Anticorpii de tip IgG sunt frecvent principalii anticorpi care se formează după o nouă confruntare a gazdei cu antigenul (răspunsul imun secundar prin anticorpi).

Anticorpii de tip IgM circulă în mod normal ca un pentamer de 950-kDa alcătuit din monomeri bivalenți de 160-kDa uniți printr-o moleculă numită *lanț J*, moleculă neimună de 15-kDa care realizează și polimerizarea moleculei de IgA. IgM este prima imunoglobulină care apare în răspunsul imun (răspunsul imun primar prin anticorpi) și este tipul inițial de anticorp produs de nou născuți. IgM membranar, în forma monomerică, fucționează de asemenea ca un receptor major al antigenului pe suprafața celulelor B mature (vezi figura 305-7). IgM este un component important al complexelor imune în cadrul bolilor autoimune. De exemplu, anticorpii de tip IgM împotriva moleculelor de IgG (factori reumatoizi) sunt prezenți în titruri ridicate în *artrita reumatoidă*, alte boli de colagen și în unele afecțiuni infecțioase (*endocardita bacteriană subacută*). Anticorpii de tip IgM leagă componenta C1 a complementului prin domeniul CH, fiind astfel un puternic activator al complementului.

IgA reprezintă doar 7-15% din imunoglobulinele totale serice, dar sunt principala clasă de imunoglobuline la nivelul secrețiilor. În secreții (lacrimi, salivă, secreții nazale, fluid

Tabelul 305-7

Proprietățile fizice, chimice și biologice ale imunoglobulinelor umane

Proprietatea	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma moleculară uzuală	Monomer	Monomer, dimer	Pentamer, hexamer	Monomer	Monomer
Alte lanțuri	Nici unul	Lanțul J, SC	Lanțul J	Nici unul	Nici unul
Subclase	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Nici una	Nici una	Nici una
Alotipurile lanțurilor grele	Gm (~30)	Nu A1, A2m (2)	Nici unul	Nici unul	Nici unul
Masa moleculară, kDa	150	160, 400	950, 1150	175	190
Constanta de sedimentare, Sw20	6,6S	7S, 11S	19S	7S	8S
Conținutul de carbohidrați, %	3	7	10	9	13
Media nivelului seric la adult, mg/ml	9,5-12,5	1,5-2,6	0,7-1,7	0,04	0,0003
Procentul din Ig totale serice	75-85	7-15	5-10	0,3	0,019
Timpul de înjumătățire seric, zile	23	6	5	3	2,5
Rata de sinteză, mg/kg/zi	33	65	7	0,4	0,016
Valența anticorpilor	2	2, 4	10, 12	2	2
Activarea complementului pe cale clasică	+(G1, 2?, 3)	-	++	-	-
Activarea complementului pe calea alternă	+(G4)	+	-	+	-
Legarea celulelor via Fc	Macrofage, neutrofile, limfocite cu granulații mari	Limfocite	Limfocite	Nici o celulă	Mastocite, bazofile, celule B
Proprietăți biologice	Transfer placentar, anticorp secundar pentru majoritatea răspunsurilor antipatogene	Imunoglobuline secretorii	Răspunsul imun primar	Marker pentru celulele B mature	Alergie, răspuns antiparazitar

SURSA: După L. Carayannopoulos și J.D. Capra, în Paul, cu permisiune

al tractului gastrointestinal și lapte uman) IgA se găsește sub forma de IgA secretorie (sIgA), un polimer alcătuit din doi monomeri de IgA, o moleculă de legătură numită lanțul J și o glicoproteină numită *proteină secretorie*. Dintre cele două subclase de IgA, IgA1 se găsește în principal în ser, în timp ce IgA2 predomină în secreții. IgA fixează complementul via calea alternă a complementului și are, la oameni, un potent efect antiviral prin împiedicarea legării virusului de celulele epiteliale respiratorii și gastrointestinale.

IgD se găsește în ser în cantități minime (vezi tabelul 305-7) și împreună cu IgM este un receptor major pentru antigen pe suprafața celulei B. Prezentă în ser în concentrație foarte joasă (vezi tabelul 305-7) IgE este clasa majoră de imunoglobuline implicată în pregătirea mastocitelor și bazofilelor, prin legarea de aceste celule via regiunea Fc. Legarea antigenului de către moleculele de IgE de pe suprafața bazofilelor și mastocitelor duce la eliberarea de mediatori ai răspunsului de hipersensibilitate imediată (vezi tabelul 305-6).

INTERACȚIUNI CELULARE ÎN REGLAREA RĂSPUNSULUI IMUN NORMAL

Rezultatul final al activării celor două componente ale sistemului imun – componenta umorală (celula B) și componenta celulară (celula T) – de către antigenul străin organismului este eliminarea acestui antigen, fie prin acțiunea directă a celulelor efectorii imune, fie prin cooperarea cu anticorpi specifici. În plus, sunt activate o serie de celule reglatorii care modulează activarea celulelor T și producerea de anticorpi de către celula B. Figura 305-10 reprezintă o diagramă schematică simplificată a sistemului imun, subliniind o parte dintre aceste interacțiuni celulare.

INTERACȚIUNI CELULĂ T-CELULĂ T ȘI CELULĂ T-CELULĂ B Exprimarea funcției celulei imune este rezultatul unei serii complexe de evenimente imunoreglatorii care se desfășoară în faze. Atât limfocitele T cât și cele B mediază funcțiile imune și fiecare dintre aceste tipuri de celule, când primesc semnale adecvate, trec prin diferite stadii de la activare și inducție, la proliferare și diferențiere, iar în final la funcții efectorii. Funcția efectorie exprimată poate fi la punctul final al răspunsului, cum ar fi secreția de anticorpi de către un plasmocit diferențiat sau poate servi drept funcție reglatoare ce modulează alte funcții, cum ar fi limfocitul T inductor CD4+ sau reglator CD8+ care modulează atât diferențierea celulelor B cât și activarea celulelor T citotoxice CD8+ sau CD4+.

Celulele T inductoare (sau helper) CD4 pot fi împărțite pe baza citokinelor pe care le produc (figura 305-11). Celulele T inductoare de tip TH1 activate secretă IL-2, INFγ și TNFβ, în timp ce celulele T inductoare de tip TH2 activate secretă IL-4, -5, -6 și –10. Celulele T de tip TH1 CD4+ ajută la generarea celulelor T citotoxice și în general răspund la antigene ce determină un răspuns imun de tip hipersensibilitate întârziată (ca de exemplu *Mycobacterium tuberculosis*). În contrast, celulele TH2 reglează intensitatea răspunsurilor imune prin secreția unei citokine, IL-10, care inhibă producerea altor citokine (vezi tabelul 305-4). În plus, celulele T de tip TH2 CD4+ ajută celulele B în producția de Ig specifice și răspund la antigene ce necesită niveluri înalte de anticorpi pentru eliminare (cum ar fi în anumite infecții parazitare). Citokine diferite pot devia preferențial răspunsul imun fie spre un răspuns de tip TH1, fie spre unul de tip TH2. De exemplu, IL-12 dirijează diferențierea celulei T spre o celulă de tip TH1, în timp ce IL-4 dirijează diferențierea către o celulă de tip TH2.

Așa cum se vede în figura 305-10, după activare de către APC, sunt generate subseturi de celule reglatorii T care produc IL-2, IL-3, INFγ și/sau IL-4, -5, -6 și –10, care exercită influențe pozitive sau negative asupra celulelor efectorii T și B. Pentru celulele B efectele trofice sunt mediate de o varietate de citokine, în special IL-3, -4 și –5 derivate din celulele T, citokine care acționează la nivelul stadiilor secvențiale de maturizare ale celulei B, ducând la proliferarea, difernțierea și în final secreția de anticorpi (vezi tabelul 305-5). Pentru celulele T citotoxice, factorii trofici includ secreția de către celula T inductoare de IL-2, INFγ, IL-12 și IL-15 (vezi tabelul 305-4). În plus, celulele B sunt capabile și ele de a servi drept APC, prelucrând și prezentând antigenele celulelor T și secretând TNFα și IL-6.

Deși celulele B recunosc antigenul nativ prin receptorii de suprafață Ig, ele necesită ajutorul celulei T pentru a produce anticorpi de izotipuri multiple cu înaltă afinitate care vor reprezenta cel mai eficace răspuns prin anticorpi în eliminarea antigenului străin. Această dependență de celula T funcționează în reglarea răspunsurilor celulei B și în producția excesivă

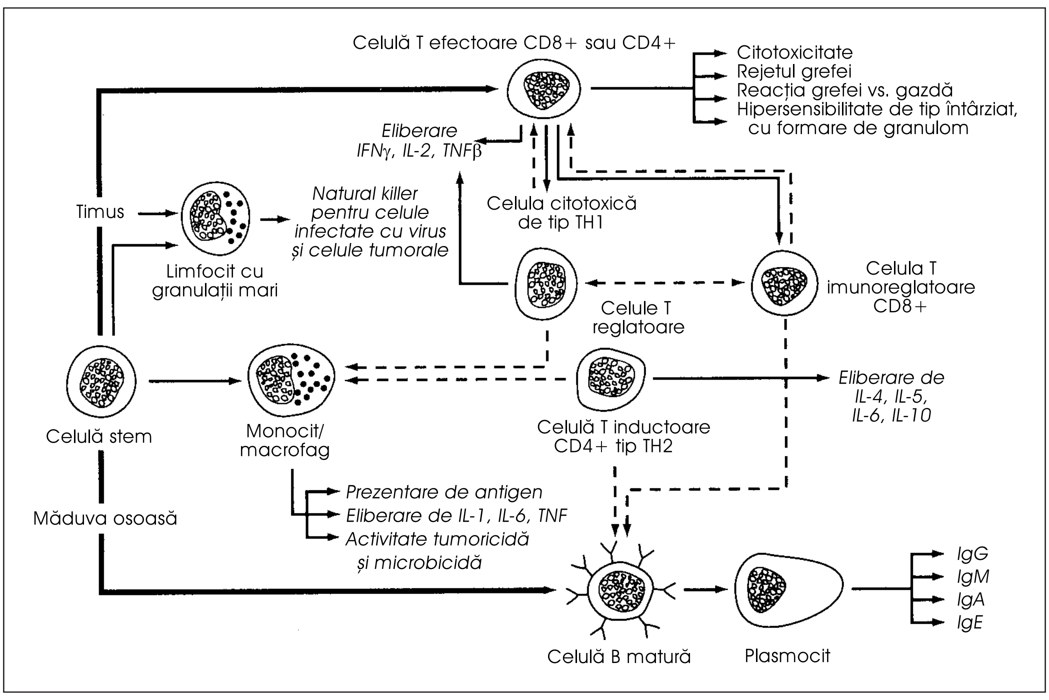


FIGURA 305-10 Model schematic al interacțiunilor intercelulare ale celulelor imunocompetente în cursul ontogenezei și stadiile activării răspunsurilor imune.

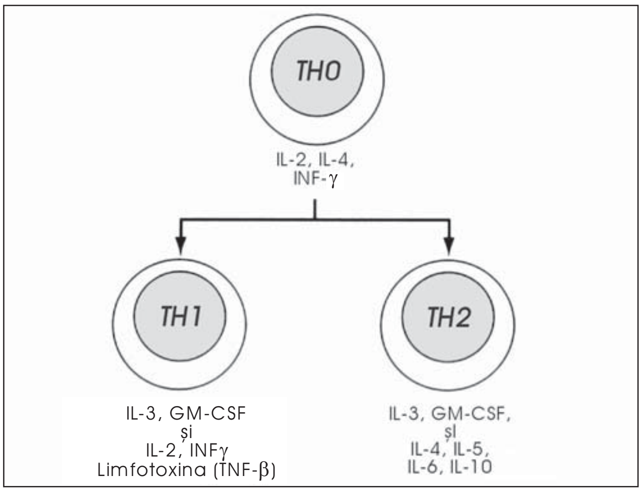


FIGURA 305-11 Celulele T helper CD4+ (TH1) și celulele T TH2 și precursorii lor (celule TH0) secretă citokine atât specifice cât și comune. Celulele TH1 sunt frecvent activate în reacțiile imune și inflamatorii care implică inducția celulei T citotoxice CD8+ și/sau formarea granulomului, în timp ce celulele TH2 sunt frecvent activate pentru producerea unui anumit tip de anticorp și sunt activate în bolile alergice. (*După Janeway și Travers, cu permisiune.*)

de autoanticorpi. Interacțiunile celulă T-celulă B, care conduc la generarea de anticorpi cu afinitate înaltă, necesită: (1) prelucrarea antigenului nativ de către celulele B și exprimarea fragmentelor peptidice pe suprafața celulei B pentru prezentare către celulele TH, (2) legarea celulelor B, atât de către complexul receptorului celulei T, cât și de ligandul CD40, (3) inducerea procesului denumit *comutarea izotipuluui anticorpului* în clonele celulare B antigen specifice și (4) inducerea procesului de *maturare a afinității anticorpului* în centrii germinativi ai foliculilor celulelor B din ganglioni și splină.

Celulele B naive exprimă IgD și IgM de suprafață. Contactul inițial al celulelor B naive cu antigenul se face prin intermediul IgM de pe suprafața celulelor B ce au fixat antigenul nativ. Citokinele celulei T, eliberate după contactul celulei TH cu celulele B sau prin efectul „de martor“, induc modificări în conformația genelor Ig stimulând recombinări ale acestora. Aceste evenimente duc la „comutarea“ într-o celulă B activată a expresiei exonilor lanțurilor grele. Aceasta duce la secreția anticorpilor IgG, IgA sau în unele cazuri IgE folosind aceeași regiune V antigen-specifică ca în cazul anticorpului IgM originar. Comutarea clasei se poate produce de asemenea printr-un mecanism posttranscriptional ce acționează la nivelul ARN. Citokinele celulei T care induc comutarea izotipului anticorpului sunt IL-4, TGFβ, IL-5 și IFNγ. Inducerea expresiei ligandului CD40 de către celulele TH este esențială pentru comutarea izotipului anticorpului. Bolnavii cu mutații ale ligandului CD40 al celulei T au celule B care sunt incapabile să realizeze comutarea izotipului, ducând la apariția sindromului de imunodeficiență denumit *hiper-IgM legat de cromozomul X* (vezi capitolul 307).

Creșterea progresivă în timp a afinității anticorpilor față de antigen se produce în centrii germinativi ai ganglionului limfatic și ai splinei și este rezultatul unei modificări continui a genelor regiunii V a Ig, printr-un proces de *hipermutație somatică*. Hipermutația somatică este un proces prin care se produc multe mutații în genele regiunii V, ducând la o gamă largă de posibilități de schimbare a specificității anticorpilor. Acele modificări care au ca rezultat apariția unor anticorpi cu o mai mare afinitate, sunt selectate pentru o folosire continuă de către celulele B ale centrului germinativ, printr-o legare strânsă a celulei B de antigenul prezent pe suprafața celulei prezentatoare de antigen FDC (vezi mai sus), ceea ce duce la proliferarea și expansiunea clonală a celulei B.

INTERACȚIUNI CELULĂ PREZENTATOARE DE ANTIGEN-CELULĂ T Cele trei tipuri de celule care sunt prezentatorii primari ai fragmentelor peptidice antigenice către celulele T sunt celulele dendritice/Langerhans, monocitele/ macrofagele și limfocitele B. Multe dintre efectele activatoare și reglatoare ale acestor tipuri de celule se realizează prin intermediul citokinelor care reglează maturarea celulelor B și T ca urmare a contactului direct CPA-celulă T (vezi tabelele 305-3 la 305-5). CPA este necesară pentru activarea optimă a celulelor T cu antigen sau cu mitogeni (activatori limfocitari nespecifici). Pentru activarea optimă a celulelor T este nevoie de două semnale: semnalul 1 transmis complexului receptor pentru antigen al celulei T/CD3 de către peptidele antigenice ce se găsesc în șanțurile sau fisurile moleculelor MHC clasa I sau II și semnalul 2 transmis de un semnal costimulator antigen-nespecific, mediat de CPA prin moleculele denumite B7-1 (CD80) și B7-2 (CD86) care se leagă de molecula CD28 a celulei T (figura 305-4). Conectarea complexului receptor pentru antigen al celulei T/CD3 cu complexul molecula MHC/ peptid antigenic în prezența moleculei costimulatoare duce la activarea celulei T și la expansiunea clonală a celulelor T antigen-specifice, în timp ce legarea receptorului pentru antigen al celulei T în absența legării celulei T de CD28 duce la lipsa de răspuns a celulei T denumită *anergie*. Ingestia unor antigene străine, cum sunt bacteriile, de către macrofagele CPA, determină inducerea exprimării moleculei B7 de către macrofage și capacitatea de a activa celulele T antigen-specifice. Prezentarea peptidelor antigenice proprii (self) în ansamblul CPA MHC nu duce la exprimare B7 pe CPA generând astfel o stare normală de anergie a celulei T a gazdei față de propriile antigene. După contactul cu antigene sau mitogene, CPA secretă IL-1, IL-6 și TNFα, care au următoarele efecte: (1) inducerea pe celula T a receptorilor pentru IL-2 și (2) inducerea secreției, de către celula T, a IL-2, a IL-4 și a altor citokine. Aceste citokine activează alte celule T, într-o manieră antigen nespecifică, ducând la recrutarea de celule T efectoare și reglatoare cărora li s-a indus capacitatea de exprimare a receptorilor pentru IL-2, -4 și -7 (vezi figura305-10). Celulele T efectoare mediază o varietate de funcții, ca distrugerea celulelor infectate viral, respingerea grefei, reacția grefă contra gazdă, hipersensibilitatea de tip întârziat și eliberarea unei largi varietăți de citokine imunoreglatoare (vezi tabelele 305-3 la 305-5).

SISTEMUL COMPLEMENTULUI

Sistemul complementului este constituit dintr-o serie de enzime plasmatice, proteine reglatoare și proteine, capabile să producă liză celulară, care acționează în cascadă. Ficatul este principalul lor loc de sinteză. Sistemul complementului are două brațe (vezi figura 305-12): activarea pe calea clasică, via C1, C4 și C2 și activarea pe calea alternă, via factor D, C3 și factor B, ambele căi ducând la clivarea și activarea C3. C3 este o proteină ale cărei fragmente obținute după activare, când se fixează pe suprafețele țintă cum sunt bacteriile sau alte antigene străine, devin indispensabile opsonizării (acoperire cu complement și anticorpi) în vederea fagocitozei.

Fragmentul C3b, clivat din C3, este necesar activării componentelor terminale ale complementului C5-9. Acestea formează complexul de atac al membranei care, când se inseră în membrana celulelor, provoacă liza acestora.

C3b se cuplează cu un produs de clivaj din factorul B (denumit Bb) și formează C3bBb, cunoscut de asemenea sub numele de *C3 convertaza căii alterne*. Activarea căii clasice a complementului duce la clivarea C4 și C2 cu formarea unui complex al fragmentelor, C4b2a, denumit și *C3 convertaza căii clasice*. Atât C3 convertaza căii clasice (C4b2a), cât și C3 convertaza căii alterne (C3bBb), clivează C3 formând produsul activ C3b care determină activarea complexului de atac al membranei C5-9. Faptul că C3b se poate combina

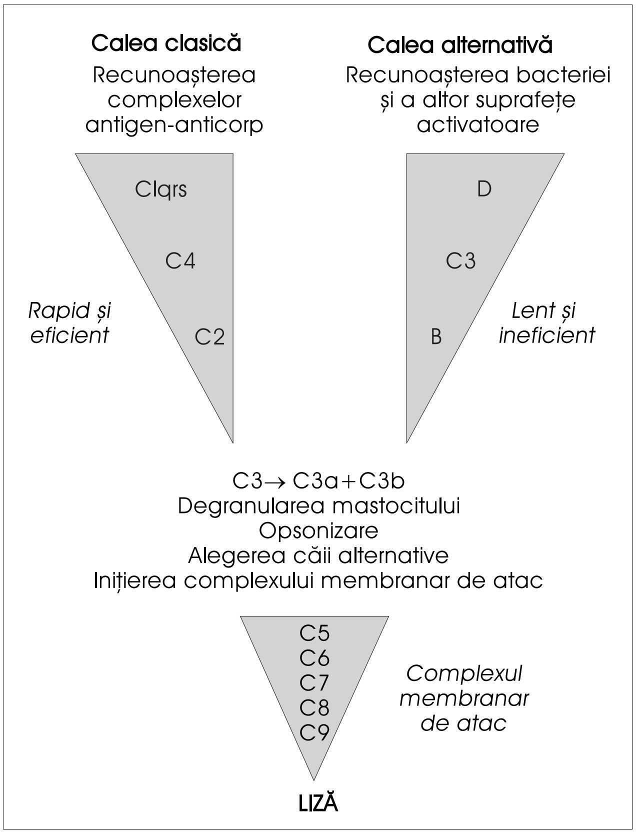


Figura 305-12 Componentele sistemului complement (*După Paul, cu permisiune*).

cu Bb pentru formarea C3 convertazei căii alterne dă naștere unei bucle de reacție (feedback) puternic pozitivă pentru producerea C3b și astfel unei activări continue a componentelor terminale ale complementului.

Calea clasică a complementului este activată de interacțiunea antigenului cu anticorpul, cu formarea de complexe imune care fixează C1q, o subunitate a C1. Izotipurile imunoglobulinelor care fixează C1q și activează calea clasică, sunt IgM, IgG1, IgG2 și IgG3. Prin contrast IgA1, IgA2 și IgD activează complementul pe calea alternă. Activarea cascadei complementului pe calea clasică prin complexe imune ce conțin IgG sau IgM, este o cale rapidă și eficientă de activare a componentelor terminale ale complementului. Din contră, activarea complementului pe cale alternă, prin complexe imune ce conțin IgA sau prin endotoxine bacteriene, este o cale de activare a componentelor terminale mai puțin eficace și mai lentă. Astfel isotipul imuoglobulinelor care intră în compoziția complexelor imune este un factor determinant în inducerea activării complementului și a stabilirii eficacității clearance-ului complexelor imune de către celulele purtătoare de receptor pentru C3.

În plus față de rolul complementului în opsonizarea bacteriilor și liza celulară, mai multe fragmente ale complementului sunt mediatori importanți ai activării celulei imune. C3a și C5a se fixează pe receptorii mastocitelor și bazofilelor, ducând la eliberarea de histamină și de alți mediatori ai anafilaxiei. C5a este de asemenea o puternică substanță chemotactică pentru neutrofile și monocite/macrofage (tabelul 305-8).

MECANISMELE LEZIUNII IMUNE

Mai multe tipuri de răspunsuri ale gazdei la antigene străine, finalizează într-o eliminare rapidă și eficientă a substanțelor nonself. În aceste situații armele clasice ale răspunsului imun (celulele T, celulele B, macrofagele) interacționează cu celulele

Tabelul 305-8

Activitățile biologice ale unor componente ale complementului

Componentă	Activitate
C4a anafilatoxină slabă	Induce eliberare de histamină din bazofile și mastocite
C3a	Anafilatoxină; induce eliberare de histamină din bazofile și mastocite
C5a	Anafilatoxină; induce eliberarea de histamină din bazofile și mastocite; chemotactic puternic pentru monocite și neutrofile
C3b, C3bi	Amplificarea fagocitozei de către neutrofile și monocite; favorizează fixarea complexelor imune de celulele sistemului monocit/macrofag și de neutrofile; C3b și Bb formează C3 convertaza căii alterne pe care o amplifică; favorizează solubilizarea complexelor imune
C5-9	Complexul de atac al membranei; formează canale transmembranare ce duc la distrucția celulei

SURSĂ: După S. Ruddy, în Kelley et al, cu permisiune

și elementele solubile, mediatori ai răspunsurilor inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, kinine, factori ai sistemelor coagulării și complementului) (vezi capitolele 62 și 310).

Se descriu patru etape generale ale apărării gazdei: (1) migrarea leucocitelor către locurile unde se află antigenul, (2) recunoașterea specifică și nespecifică a antigenelor străine, proces mediat de limfocite T și B, macrofage și de calea alternă a complementului, (3) amplificarea răspunsului inflamator prin recrutarea celulelor efectoare specifice și nespecifice de către componentele complementului, limfokine și monokine, kinine, metaboliții acidului arahidonic și produsele mastocitelor-bazofilelor și (4) participarea macrofagelor, neutrofilelor și limfocitelor la distrugerea antigenului și îndepărtarea resturilor antigenice prin fagocitoză (de către macrofage și neutrofile) sau prin mecanisme citotoxice directe (ce implică macrofagele, neutrofilele și limfocitele). În condiții normale, evoluția ordonată a apărării organismului prin aceste faze, finalizează în răspunsuri inflamatorii și imune bine controlate care protejează organismul de antigenul agresor. Totuși, disfuncția oricărui sistem de apărare a organismului poate să lezeze țesuturile gazdei și să producă boli cu manifestări clinice. Mai mult, pentru anumite microorganisme sau antigene, răspunsul imun normal poate contribui substanțial la leziunea tisulară. De exemplu, răspunsul inflamator și imun al creierului la anumite microorganisme ca *M. tuberculosis* poate fi răspunzător de multe dintre semnele locale ale bolii (vezi capitolul171). În plus simptomatologia asociată unor pneumonii, ca cea produsă de *Pneumocystis carinii,* poate fi asociată mai mult infiltratului inflamator, decât efectelor tisulare destructive ale microorganismului însuși (vezi capitolul 211).

BAZELE MOLECULARE ALE INTERACȚIUNILOR LIMFOCIT-CELULA ENDOTELIALĂ Controlul modelelor circulației limfocitelor între curentul sanguin și organele limfatice periferice operează la nivelul interacțiunilor limfocit-celulă endotelială, pentru a controla specificitatea subseturilor limfocitare care intră în organe. În mod similar, interacțiunile limfocit-celulă endotelială reglează intrarea limfocitelor în țesuturile inflamate. Expresia moleculelor de adeziune pe limfocite și celule endoteliale reglează retenția și ieșirea ulterioară a limfocitelor din locurile tisulare ale stimulării antigenice, întârziind ieșirea celulelor din țesuturi și prevenind reintrarea lor în rezervorul circulant al limfocitelor. Toate tipurile de migrare limfocitară încep prin aderarea limfocitului la zone specializate ale vaselor, numite *venule cu celule endoteliale înalte* (HEV). Un concept important pentru multe dintre moleculele de adeziune prezentate în tabelul 305-9 este acela că moleculele nu se fixează pe ligandul lor până când în molecula de adeziune nu se produce o modificare conformațională (activarea ligandului), ce-i permite fixarea pe ligand.

Tabelul 305-9

Molecule de adeziune leucocit-celulă endotelială

Moleculă	Distribuție	Ligand	Funcții
FAMILIA SELECTINE			
L-selectină (LECAM-1, LAM-1)	Leucocit	Oligozaharide de sulfatate pe GlyCAM-1, MAdCAM-1 și CD34	Reglează legarea leucocitului de endoteliul inflamat; receptor al nodulului limfatic
P-selectină (GMP-140)	Celule endoteliale, granule alfa ale trombocitelor	Derivați sializați ai oligozaharidelor Lewis X	Intervin în interacțiunile inițiale dintre leucocit-celulă endotelială
E-selectină (ELAM-1)	Celule endoteliale	Derivați sializați ai oligozaharidelor Lewis X	Intervin în interacțiunile inițiale dintre leucocit-celulă endotelială
FAMILIA INTEGRINE			
$\alpha_1\beta_1$ (VLA-1, CD49a)	Celule T activate, monocite, celule endoteliale	Laminină, colagen	Receptor de adeziune dependent de activare, marker pentru memoria celulelor T
$\alpha_2\beta_1$ (VLA-2, CD49b)	Limfocite, celule endoteliale, larg răspândit	Colagen, laminină	Receptor de adeziune dependent de activare
$\alpha_3\beta_1$ (VLA-3, CD49c)	Limfocite, celule endoteliale, larg răspândit	Fibronectină, colagen, laminină	Receptor de adeziune dependent de activare
$\alpha_4\beta_1$ (VLA-4, CD49d)	Limfocite	VCAM-1, fragment fibronectină adresină vasculară	Implicată în ghidarea către organul specific în inflamație; activarea înalt reglatoare a adeziunii
$\alpha_4\beta_7$	Limfocite	MAdCAM-1	Implicate în ghidarea către organul specific și către o varietate de țesuturi în bolile cronice
$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49e)	Limfocite, celule endoteliale, larg răspândit	Fibronectină	Receptor de adeziune dependent de activare; marker pentru memoria celulelor T
$\alpha_6\beta_1$ (VLA-6, CD49f)	Larg răspândit	Laminină	Adeziunea la celulele endoteliale
$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a)	Leucocite	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	Receptor de adeziune dependent de activare
$\alpha_M\beta_2$ (MAC-1, CD11b)	Mieloid, celule NK	ICAM-1, C3bi, factor X	Receptor de adeziune dependent de activare; mediază adeziunea celulelor mieloide de celulele endoteliale
$\alpha_X\beta_1$ (p150, 95, CD11c)	Celule mieloide, subtipuri ale limfocitului	?	Receptor de adeziune dependent de activare; mediază legarea celulelor mieloide de liganzii derivați din cascada de activare a complementului
CD2	Celule T, celule NK	CD58 (LFA-3)	Receptor de adeziune dependent de activare; poate transmite semnalul proliferării
CD54 (ICAM-1)	Limfocite activate, epiteliul timic, citokine (IL-1, TNF$^{\alpha}$, IFN$^{\gamma}$) – celule endoteliale stimulate	LFA-1, rinovirusuri, *P. falciparum*	Expresia reglării superioare în multe țesuturi; mediază aderența endotelio-leucocitară
ICAM-2	Celule endoteliale	LFA-1	Mediază aderența leucocito-endotelială
ICAM-3	Tot restul leucocitelor	LFA-1	Interacțiuni leucocit-leucocit anterior activării leucocitului
CD58 (LFA-3)	Cele mai multe tipuri celulare ale țesuturilor	CD2	Expresia reglării superioare în țesutul limfoid; implicarea în interacțiunile CTL-celulă țintă
VCAM-1 (InCAM-110)	TNF-α și IL-1 – celule endoteliale stimulate, celule dendritice foliculare	VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$)	Mediază adeziunea leucocitelor VLA-4 + în plăcile Payer; mediază legătura celulelor B cu centrii germinali
FAMILIA PROTEINĂ LEGATĂ DE CARTILAJ			
CD44 (Hermes, Pgpl, EcMRIII)	Leucocite, larg răspândit	Hialuronan (acid hialuronic)	Mediază adeziunea leucocitului la celulele endoteliale, probabil prin activarea dependentă de adeziune; legată de citokine variate

NOTĂ: ELAM – molecule de adeziune între leucocit și endoteliu; VLA – antigen activat foarte tardiv; VCAM – molecule de adeziune ale celulelor vasculare; LFA – glicoproteine asociate funcției limfocitare; ICAM – molecule de adeziune intracelulară; MAC – complex de atac membranar.
SURSĂ: Adaptat cu permisiune după Haynes și Denning.

Inducerea unui determinant dependent de conformație pe molecula de adeziune se poate realiza de către citokine sau prin legarea altor molecule de adeziune pe celulă.

Prima etapă a interacțiunilor limfocit-celulă endotelială, *aderare și rulare,* are loc când limfocitele părăsesc curentul celulelor sanguine circulante la nivelul venulei postcapilare și rulează de-a lungul celulelor endoteliale venulare (figura 305-13). Rularea limfocitelor este mediată de molecula L-selectină (LECAM-1, LAM-1) (vezi tabelul 305-9). Liganzii pentru L-selectina limfocitelor de pe HEV sunt oligozaharide sulfatate prezente pe trei molecule diferite: molecule de adeziune 1 dependente de glicozilare (GlyCAM-1), CD34, molecula de adeziune 1 și adresina celulei mucoase (MAdCAM-1), ce duc la adeziunea limfocitelor la HEV. Rularea limfocitară încetinește timpul de tranzit celular prin venule, asigurând timpul util pentru activarea celulelor aderente.

Etapa a doua a interacțiunilor limfocit-celulă endotelială, *declanșarea adeziunii,* necesită stimularea limfocitelor prin substanțe chemotactice sau citokine produse de celula endotelială. Citokinele considerate a participa în declanșarea aderenței celulare includ membri ai familiei intercrine IL-8, factorul de activare plachetară, leucotriena B_4 și C5a. După activarea prin substanțe chemotactice, limfocitele pierd L-selectina de pe suprafața celulară și reglează sinteza moleculelor celulare CD11b/18 (MAC-1) sau CD11a/18 (LFA-1) (vezi tabelele 305-2 și 305-9), ceea ce duce la o aderare fermă a limfocitelor la HEV.

Fixarea limfocitelor în ganglionii limfatici implică aderarea L-selectinei la grupări hidrocarbonat ale HEV din ganglionul periferic, în timp ce fixarea limfocitelor în plăcile Peyer intestinale implică aderarea primară a integrinei $\alpha 4,\beta 7$ la oligozaharidele MAdCAM-1 din HEV ale plăcilor Peyer. Totuși, pentru migrarea în agregatele limfoide ale plăcilor Peyer din mucoase, limfocitele naive folosesc în mod primar L-selectina, în timp ce limfocitele cu memorie folosesc integrina $\alpha 4,\beta 7$. Interacțiunile $\alpha 4$, $\beta 1$(CD49d/CD29, VLA-4)-VCAM-1 sunt

importante în relația inițială a limfocitelor cu memorie cu HEV din zonele inflamate ale diverselor organe.

În stadiul trei al migrării leucocitelor prin HEV, *alipirea și oprirea,* are loc alipirea limfocitelor și oprirea la locul alipirii, proces mediat predominant de atașarea integrinei LFA-1 αL,β2 la liganzii integrinelor ICAM-1 și ICAM-2 ale HEV. În timp ce primele trei etape ale aderării limfocitelor la HEV se petrec în câteva secunde, cea de a patra etapă a migrarii limfocitare, *migragrea transendotelială,* are nevoie de aproximativ 10 min. Deși mecanismele moleculare care controlează migrarea transendotelială a limfocitelor nu sunt definite integral, moleculele CD44 ale HEV și moleculele glicocalix ale HEV (matrice extracelulară) sunt considerate a juca un rol important reglator al acestui proces (figura 305-13). În cele din urmă, exprimarea metaloproteazelor matricei capabile să digere membrana bazală subendotelială bogată în colagen nefibrilar, pare să fie necesară penetrării celulelor limfoide în zonele extravasculare.

Inducerea anormală a formării HEV și folosirea moleculelor discutate mai sus au fost implicate în inducerea și menținerea inflamației în mai multe boli inflamatorii cronice. La modelele animale cu diabet zaharat insulinodependent (IDDM), s-a demonstrat că moleculele MAdCAM-1 și GlyCAM-1 sunt bine exprimate pe HEV în insulele pancreatice inflamate și tratamentul acestor animale cu inhibitori ai L-selectinei și ai funcției integrinei α4 au blocat dezvoltarea IDDM (vezi capitolul 334). Un rol similar în boala inflamatorie cronică umană de inducerea moleculelor de adeziune implicate în migrarea limfocitelor a fost sugerat în poliartrita reumatoidă (vezi capitolul 313), tiroidita Hashimoto (vezi capitolul331), boala Graves (vezi capitolul 331), scleroza multiplă (vezi capitolul 376), boala Crohn (vezi capitolul 286) și rectocolita ulcerohemoragică (vezi capitolul 286). Citokinele care induc exprimarea MAdCAM-1 și GlyCAM-1 la nivelul HEV sunt IFNγ, TNFα, IL-1 și IL-10.

FORMAREA COMPLEXULUI IMUN Epurarea antigenului prin formarea complexului imun între antigen și anticorp este un mecanism foarte eficace de apărare a gazdei. Totuși, în funcție de nivelul complexelor imune formate și de proprietățile lor fizicochimice, acestea pot sau nu să determine afectarea celulei gazdă și a celei străine. După expunerea la antigen, anumite tipuri de complexe antigen-anticorp solubile circulă liber și dacă nu sunt epurate de sistemul reticuloendotelial se pot depune în pereții vaselor sanguine și în alte țesuturi ca glomerulii renali. Mecanismele precise prin care complexele imune afectează țesuturile, în special vasele sanguine sunt discutate în capitolul 319.

REACȚIILE ALERGICE MEDIATE DE IgE – ANAFILAXIA Celulele T helper care antrenează răspunsurile antialergice de tip IgE sunt de obicei celule T inductoare de tip TH2 care secretă IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10. Mastocitele și bazofilele au receptori de mare afinitate pentru porțiunea Fc a IgE (Fc RI) și antialergenul IgE fixat pe celulă „armează" efectiv bazofilele și mastocitele. Eliberarea mediatorului este declanșată de interacțiunea antigenului (alergenului) cu IgE cuplată cu receptorul Fc; mediatorii eliberați sunt responsabili de modificările fiziopatologice ale bolilor alergice (vezi tabelul 305-6). Mediatorii eliberați din mastocite și bazofile pot fi împărțiți în trei mari categorii funcționale: (1) cei care cresc permeabilitatea vasculară și care produc contracția musculaturii netede (histamina, factorul de activare plachetară, SRS-A, BK-A), (2) cei care sunt chemotactici sau activează alte celule inflamatorii (ECF-A, NCF, leucotriena B_4) și (3) cei care modulează eliberarea altor mediatori (BK-A, factor de activare plachetară) (vezi capitolul 310).

REACȚIILE CITOTOXICE ALE ANTICORPILOR În acest tip de leziune imunologică, anticorpii fixatori de complement

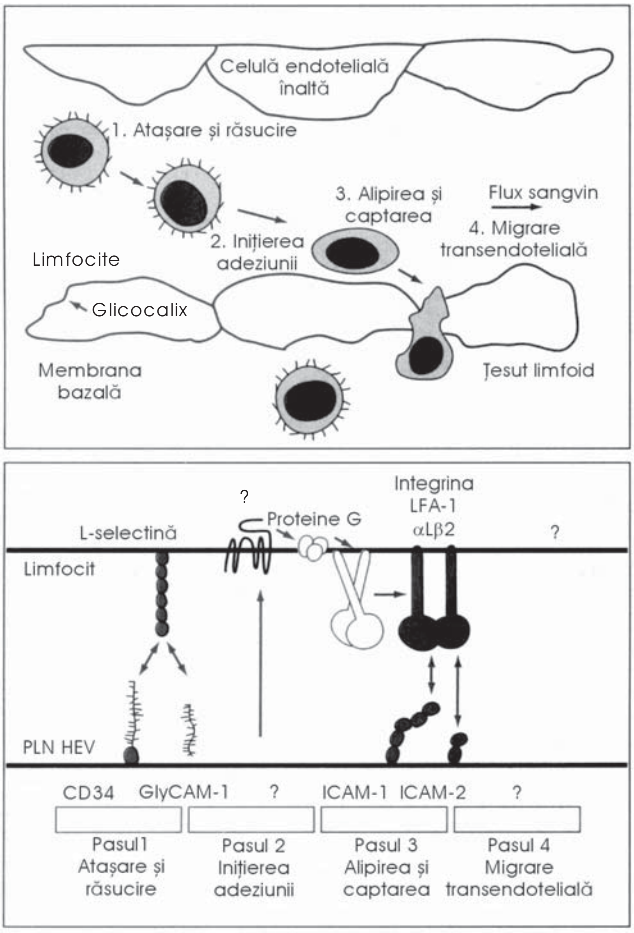


FIGURA 305-13 Migrarea limfocitului prin venula cu celule endoteliale înalte (HEV).
A. Limfocitele circulante în sânge inițiază contactul cu celulele endoteliale înalte prin microvili. Această adeziune inițială este pasageră și deseori se manifestă prin rularea celulelor de-a-lungul endoteliului HEV (treapta 1: alipire și rulare). Activarea adezivității limfocitelor (treapta 2: declanșarea adeziunii) are ca rezultat o atașare fermă care devine stabilă la forțele de forfecare (treapta 3: atașare și oprire). Apoi limfocitele migrează prin joncțiunile celulelor endoteliale și intră în țesutul limfatic după ce a traversat lamina bazală a HEV (stadiul 4: migrare transendotelială). Suprafața luminală a HEV este acoperită de glicocalix care proemină și acesta poate juca un rol important în migrarea limfocitelor (vezi textul pentru detalii).
B. Interacțiunea inițială a limfocitelor cu HEV în ganglionii periferici (PLNs) este mediată de L-selectină, care reorganizează următorii contra-receptori asemănători mucinei din HEV: CD34 și molecula 1 de adeziune celulară dependentă de glicozilare (GlyCAM-1). Activarea adezivității limfocitare se produce via proteina G cuplată cu receptori, dar factorii locali implicați în activarea fiziologică a limfocitelor în HEV nu sunt caracterizați. Integrina molecula 1, asociată funcției leucocitare (LFA-1)($\alpha\beta$;CD11a/CD18) și contrareceptorii ei din HEV, molecula 1 a adeziunii intercelulare (ICAM-1) și ICAM-2 joacă un rol major în oprirea limfocitului în PLN HEV. Mecanismele moleculare implicate în migrarea transendotelială a limfocitului rămâne slab caracterizată. (*După JP Girard, TA Springer. Immunology Today 16:449, 1995, cu permisiune.*)

(C1-fixatori) îndreptați împotriva țesuturilor sau celulelor normale sau străine (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) fixează complementul pe cale clasică și inițiază o succesiune de evenimente similare cu cele inițiate de depunerea compexului imun, ceea ce duce la liză celulară sau leziune tisulară. Exemplele de reacții citotoxice mediate de anticorp includ liza hematiilor în *reacțiile transfuzionale, în sindromul Goodpasture* cu formarea de anticorpi antimembrană bazală glomerulară și în *pemfigus vulgar,* cu anticorpi antiepidermici care induc boli buloase cutanate.

REACȚII CLASICE DE HIPERSENSIBILITATE DE TIP ÎNTÂRZIAT Reacțiile inflamatorii inițiate de către leucocitele mononucleare și nu de către anticorpul singur au fost denumite *reacții de hipersensibilitate de tip întârziat.* Termenul *întârziat* este folosit pentru a sublinia apariția

răspunsului celular secundar care se produce după 48 până la 72 ore după expunerea la antigen, în contrast cu răspunsul hipersensibilității *imediate* ce se observă în mod obișnuit la 12 ore de la expunerea la antigen și care este produs de mediatorii eliberați din bazofile sau de un anticorp preformat. De exemplu, la un individ infectat anterior cu *M. tuberculosis*, administrarea intradermică pentru testare cutanată, a unui derivat proteic purificat din tuberculină, determină la 48 până la 72 de ore o zonă de indurare tegumentară, ceea ce indică o expunere prealabilă la tuberculoză.

Evenimentele celulare care au drept rezultat răspunsul clasic al hipersensibilității de tip întârziat sunt centrate în jurul celulelor T (predominant INFγ, IL-2 și TNFβ secretat de celulele T helper de tip TH-1) și a macrofagelor. Mai întâi, răspunsurile imune și inflamatorii locale din zona cu antigen străin reglează exprimarea pe celulele endoteliale a moleculelor de adeziune, promovând acumularea de limfocite în zona respectivă. În schema generală ilustrată în figura 305-10, antigenul este prelucrat de celulele dendritice/Langerhans sau de monocite-macrofage și prezentat unui număr mic de celule TH1 care exprimă TCR specific pentru antigen. IL-1 și IL-6 secretate de CPA amplifică dezvoltarea clonală a celulelor T antigen specifice și sunt limfokine secretate (în primul rând IL-2, INFγ și TNFβ) care promovează recrutarea unor diverse populații de celule T și de macrofage la locul răspunsului inflamator celular. În particular, celulele T CD8+ citotoxice sunt activate de IL-2 pentru a deveni celule killer. Odata recrutate, macrofagele suferă frecvent transformare celulară epiteloidă și formează celule gigante ca răspuns la IL-4 și INFγ. Acest tip de infiltrat celular mononuclear se numește *inflamație granulomatoasă*. Exemple de boli în care hipersensibilitatea de tip întârziat joacă un rol major sunt infecțiile fungice *(histoplasmoza)* (vezi capitolul 203), infecțiile micobacteriene *(tuberculoză, lepră)* (vezi capitole1e 71 și 172), infecțiile cu chlamidii *(lymphogranulomatoza veneriană)* (vezi capitolul 181), infecțiile helmintice *(schistosomiaza)* (vezi capitolul 224), reacții la toxine *(berilioza)* (vezi capitolul 254) și reacțiile de hipersensibilitate la pulberi organice *(pneumonia de hipersensibilizare)* (vezi capitolul253). În plus, răspunsurile prin hipersensibilitate de tip întârziat joacă roluri importante în leziunile tisulare ale bolilor autoimune ca *poliartrita reumatoidă, arterita temporală* și *granulomatoza Wegener* (vezi capitolele 313 și 319).

BOALA AUTOIMUNĂ Boala autoimună se caracterizează fie prin anticorpi care reacționează cu țesuturile gazdei fie cu celule T imun efectoare care sunt autoreactive față de peptidele proprii endogene. Deoarece la om cele mai multe dintre răspunsurile celulei B necesită prezența celulei T helper, un răspuns cu autoanticorpi al celulei B implică în general tulburări ale controlului imunoreglator al celulei T. Excepții de la această regulă sunt observate în cazul răspunsului imun timoindependent și a celui anti-idiotip ce implică celula B. In unele cazuri, autoanticorpii se pot naște din răspunsurile normale ale celulelor B și T la organisme străine sau substanțe care conțin antigene, mai ales polizaharide, ce reacționează încrucișat cu propriile antigene tisulare similare. Acest fenomen se numește *mimetism molecular*. Exemple clinice semnificative de autoanticorpi sunt anticorpii împotriva receptorului acetilcolinic din *miastenia gravis* (vezi capitolul 382) și anticorpii anti-ADN, antieritrocitari și antiplachetari din *lupusul eritematos sistemic* (vezi capitolul 312).

După cum s-a menționat mai sus la descrierea imunoglobulinelor, unica porțiune a regiunii variabile a moleculei de imunoglobulină unde se fixează antigenul se numește *idiotip* și un anticorp care reacționează cu această regiune se numește *anticorp anti-idiotip*. Anticorpii antiidiotip se pot naște în timpul răspunsului imun normal. De exemplu, anticorpii antiidiotip împotriva anticorpilor antitetanos se dezvoltă în timpul imunizării umane normale la toxina tetanică și servesc la generarea semnalelor „de oprire“ pentru celulele B, care secretă anticorpi antitetanos. Anticorpii pot reprezenta o componentă importantă a rețelei normale de imunoreglare. Anticorpii antiidiotip pot fi de asemenea evocatori pentru două tipuri de autoimunitate: (1) disfuncția sistemului de anticorpi idiotip-antiidiotip poate duce la hiperactivitatea celulei B prin insuficienta sinteză a semnalelor „de oprire“ a diferențierii celulei B și (2) unii anticorpi antireceptori produși în boli autoimune (anticorpii antireceptor insulinic în formele de diabet zaharat tip 1 și anticorpii antireceptor de tirotropină în boala tiroidiană autoimună) pot fi autoanticorpi antiidiotip produși împotriva zonei de combinare a anticorpului (idiotip) din structura unui autoanticorp. In ciuda acestor considerații mecaniciste, rolul precis, dacă există vreunul, al anticorpilor antiidiotip în bolile umane rămâne speculativ.

Factorii genetici joacă un rol în producerea multor boli autoimune, cum se observă în studiile de agregare familială și în cele de mare concordanță a bolilor la gemenii monozigoți, dar nu și la cei dizigoți. Susceptibilitatea autoimunității este probabilă dacă ne bazăm pe analogia cu bolilor autoimune murine și pe datele limitate din patologia umană, moștenirea poligenică (de exemplu, gene independente multiple). Este posibil ca factorii genetici să opereze prin influențarea hiperreactivității inerente a celulelor T sau B, prin prezentarea peptidelor proprii sau străine care stimulează un răspuns antiself necorespunzător sau prin mecanisme reglatoare anormale, inhibatorii. Astfel, multe tulburări autoimune sunt asociate cu haplotipuri specifice (de exemplu combinări ale genelor alelice) ale MHC, fapt ce sugerează puternic că deosebirile moștenite în structura moleculeor CPA sau în modul de interacțiune în relația CPA-celula T, pot influența susceptibilitatea la autoimunitate. Cea mai puternică asociere cunoscută între o moleculă MHC și o boală autoimună este molecula de clasa I, HLA-B27 și spondilartropatia inflamatorie (spondilita ankilozantă) (vezi capitolul 317). In diabetul zaharat de tipul 1, o cercetare extinsă a genomului, pentru evidențierea genelor asociate bolii, a arătat că mai multe gene contribuie la diabet, dar că genele conectate MHC sunt cele mai importante. Alte cercetări asupra asocierii genetice au incriminat locusul lanțului greu al Ig în unele forme de autoimunitate.

În timp ce bolile autoimune organ specifice sunt, probabil, rezultatul unor efecte combinate ale mai multor factori ce duc la o susceptibilitate marcată a unor organe sau sisteme specifice la leziunea imună prin creșterea adezivității moleculare a celulelor HEV pentru limfocitele cu memorie și efectoare, bolile autoimune generalizate, ca lupusul eritematos sistemic (vezi capitolul 312), pot fi gândite ca boli în care toleranța imună la moleculele self este deteriorată episodic. Studii recente au demonstrat, la un model de autoimunitate pe șoarece (șoarece MRL), că boala autoimună este cauzată de un defect al moleculelor (fas/APO-1) de pe suprafața celulelor T, necesar pentru distrugerea intratimică a limfocitelor T autoreactive. Molecula fas/APO-1 deficitară previne selecția negativă a celulelor T autoreactive, ceea ce duce la o însămânțare a organelor limfatice periferice cu un număr excesiv de celule T autoreactive. Se consideră că rarele forme multisistemice grave ale sindroamelor asemănătoare lupusului eritematos, apărute la copil, pot fi omoloagele umane ale bolilor autoimune ale șoarecelui MRL. În locul unui defect în toleranța centrală (timică), lupusul eritematos sistemic câștigat al adultului rezultă mai probabil dintr-un defect generalizat al menținerii toleranței periferice în care sistemului imun periferic îi lipsește capacitatea de a menține anergia la autoantigene. În timp ce moleculele implicate în menținerea toleranței/anergiei periferice la autoantigene nu sunt pe deplin cunoscute, date recente sugerează că moleculele CD28 ale celulelor T și B7/BB1 ale celulelor B sunt angajate în reglarea acestui proces.

CONTROLUL CELULAR ȘI MOLECULAR AL MORȚII CELULARE PROGRAMATE (APOPTOZA) Procesul

morții celulare programate, sau apoptoza, joacă un rol crucial în organizarea și modelarea tisulară care apare în timpul embriogenezei și dezvoltării normale a multor țesuturi. Inducerea apoptozei duce la îndepărtare celulelor inutile și lezate în multe sisteme celulare și este determinantă în reglarea răspunsurilor normale la antigen ale sistemului imun. În general o largă varietate de stimuli activează receptorii celulari de suprafață (de exemplu, membrii familiei receptorilor TNF sau proteine înrudite) sau receptorii citoplasmatici (de exemplu, ceramide, glucocorticoizi) care stimulează grupuri de proteaze, ca enzima de conversie a IL-1β. Aceste proteaze fie clivează molecule care duc ele însele la moartea celulară, fie activează alte enzime care clivează moleculele, fenomen ce duce în cele din urmă la moartea celulei (figura 305-14). Stadiile terminale ale acestei succesiuni de evenimente conduc la moartea celulei caracterizată prin degradarea proteinelor citoplasmatice (actina) și a citoscheletului nuclear și prin clivarea ADN la intervale regulate (nucleozomi), ceea ce duce la dezintegrarea nucleară observată la microscopia electronică și la „scalificarea“ ADN analizată în electroforeză în gel de agaroză. Nivelul de expresie al unor proteine citosolice, cum ar fi CrmA și Bcl-2, reglează negativ procesul apoptozei prin inhibarea activării proteazelor citosolice care induc moartea celulară. De exemplu, celulele T care sunt selectate negativ în timus sunt induse să sufere apoptoză și au niveluri scăzute de proteine ca Bcl-2, în timp ce timocitele medulare care au fost stimulate pentru proliferare și supraviețuiesc selecției timocitelor (selecție pozitivă) au niveluri înalte de Bcl-2.

Astfel, în sistemul imun, apoptoza este un mecanism indus pentru îndepărtarea celulelor T autoreactive din timus în timpul selecției negative, pentru îndepărtarea celulelor B și T autoreactive din organele limfatice periferice în urma contactului celulei imune cu antigenul sau cu celulele T helper antigen reactive, în splină și în ganglionii limfatici și pentru îndepărtarea celulelor

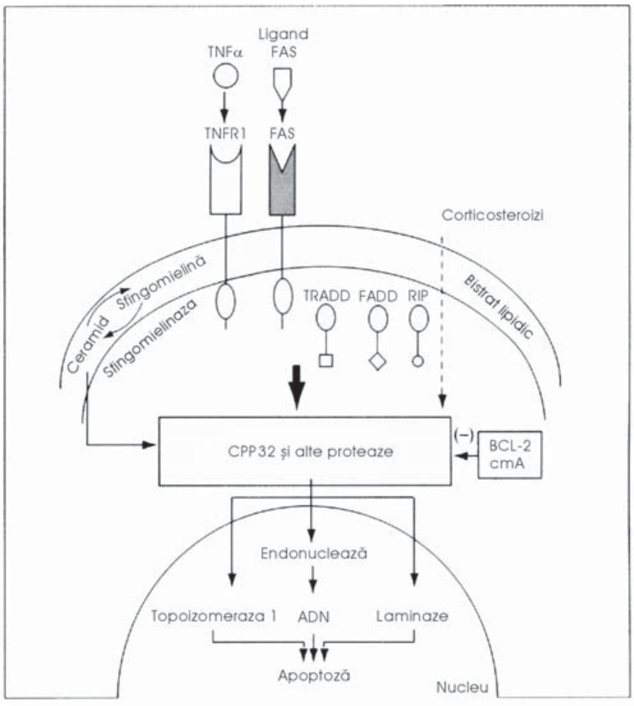


FIGURA 305-14 Căile care reglează moartea celulară programată. Producția de ceramidă obținută prin ligarea fas/APO-1 sau alți stimuli, ligarea fas sau TNFR1 iar pentru unele tipuri de celule, stimularea cu corticoizi, poate duce la activarea proteazelor citosolice și nucleare care degradează proteinele citoskeletului și DNA, ducând la moartea celulei. BCL-2 și cmA sunt două proteine care inhibă moartea celulară programată. TRADD, FADD și RIP sunt proteine citoplasmatice considerate a se asocia fie cu TNFR1 sau fas prin domeniile lor citoplasmatice în medierea morții celulare programate.

infectate viral sau a celor maligne, aceasta după contactul lor cu limfocitele T CD 8+ antigen specific citotoxice. Inducerea apoptozei este unul dintre cele două mecanisme principale al lizei celulelor țintă de către limfocitele T citotoxice, celălalt constând în eliberarea moleculelor citotoxice denumite perforine.

EVALUAREA CLINICĂ A FUNCȚIEI IMUNE

Aprecierea clinică a imunității necesită investigații ale celor patru componente majore ale sistemului imun care participă la apărarea gazdei și la patogeneza bolilor autoimune: (1) imunitatea umorală (celule B), (2) imunitatea mediată celular (celule T, monocite), (3) celulele fagocitare ale sistemului reticuloendotelial (macrofage), ca și leucocitele polimorfonucleare și (4) complementul. Situațiile clinice care necesită o evaluare a imunității includ infecțiile cronice, infecțiile recurente, agenții infecțioși neobișnuiți și anumite sindroame autoimune. Tipul sindromului clinic evaluat poate oferi informații privitoare la defectele imune posibile (vezi capitolul 307). Anomaliile imunității celulare se asociază în general cu infecțiile virale, micobacteriene și fungice. Un exemplu extrem al deficitului imunității celulare este SIDA (vezi capitolul308). Deficitele în anticorpi se complică cu infecții bacteriene recurente, deseori cu microorganisme ca *Streptococcus pneumoniae* sau *Haemophilus influenzae* (vezi capitolul 307). Tulburări ale funcției fagocitare se manifestă frecvent prin infecții recurente tegumentare deseori cu *S. aureus* (vezi capitolul 62). În fine, deficite ale fracțiilor inițiale sau terminale ale complementului sunt asociate cu fenomene autoimune și infecții recurente cu *Neisseria* (tabelul 305-10). → ***Pentru alte discuții asupra testelor inițiale utile în cercetarea funcției imune vezi capitolul 307.***

IMUNOTERAPIE INTERVENȚIONISTĂ

Majoritatea terapiilor curente ale bolilor autoimune și inflamatorii implică folosirea agenților imuno-modulatori sau imunosupresori nespecifici cum ar fi glucocorticoizii sau medicamentele citotoxice. Scopul dezvoltării noilor tratamente pentru bolile mediate imun este să conceapă căi de întrerupere specifică a răspunsurilor imune patologice, lăsând intacte

Tabelul 305-10

Deficiențele complementului și bolile asociate

Componentă	Boli asociate
CALEA CLASICĂ	
C1q, C1r,C1s,C4	Sindroamele complexelor imune,* infecții piogene
C2	Sindroamele complexelor imune,* puține cu infecții piogene
C1 inhibitor	Rare boli ale complexelor imune, puține cu infecții piogene
C3 ȘI CALEA ALTERNĂ C3	
C3	Sindroamele complexelor imune,* infecții piogene
D	Infecții piogene
Properdina	Infecții cu *Neisseria*
I	Infecții piogene
H	Sindromul hemolitic uremic
COMPLEXUL DE ATAC AL MEMBRANEI	
C5, C6, C7, C8	Infecții recurente cu *Neisseria,* boala complexelor imune
C9	Rare infecții cu *Neisseria*

* Sindroamele complexelor imune includ lupusul eritematos sistemic (LES) și sindroamele asemănătoare LES, glomerulonefritele și sindroamele vasculitice

SURSĂ: După JA Schifferli și DK Peters, Lancet 88:957, 1983, cu permisiune

răspunsurile imune nepatologice. Căile noi de întrerupere a răspunsurilor imune patologice care sunt în cercetare includ folosirea anticorpilor monoclonali contra limfocitelor T ca agenți terapeutici, folosirea (ca agenți antiinflamatori) a citokinelor antiinflamatorii, a citokinelor cuplate cu toxine sau a inhibitorilor specifici ai citokinelor, inducerea unei stări de anergie prin administrarea de autoantigen în forme tolerabile și folosirea moleculelor de adeziune solubile pentru întreruperea reacției inflamatorii asociată cu reglarea expresiei moleculelor de adeziune. Pentru unele modele de boli autoimune organ-specifice la animale, s-a descoperit că tipurile de TCR ale celulelor T patogenice sunt oligoclonale sau monoclonale, crescând astfel speranțele că terapia anti TCR (peptide TCR ce pot induce anticorpi anti-TCR sau celule T reglatoare anti TCR) ar fi posibilă. Totuși până acum, celulele T patologice rămân dificil de definit în patologia umană autoimună și terapia specifică direcționată spre TCR al bolilor autoimune, mediate de celulele T, rămâne numai o posibilitate teoretică.

Terapia pe baze imune este folosită cu succes variabil pentru amplificarea mecanismelor de apărare ca și a răspunsurilor imune specifice și nespecifice, într-o serie de boli cu defecte ale apărării și cu deficiențe imune (vezi capitolele 62, 307, 308). Este de evidențiat folosirea cu succes a IFNγ în tratamentul deficiențelor celulelor fagocitare în boala granulomatoasă cronică (vezi capitolul 62). Perfuziile intermitente cu IL-2 la indivizii infectați cu HIV în stadiile inițiale sau intermediare ale bolii, au dus la creșteri substanțiale și îndelungate ale celulelor T CD4+. Totuși, beneficiul pe termen lung al acestei modalități terapeutice rămâne să fie apreciat.

BIBLIOGRAFIE

ABBAS AK et al (eds): *Cellular and Molecular Immunology*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994

FINKEL TH et al: T-cell development and transmembrane signaling: Changing biological responses through an unchanging receptor. Immunol Today 12:79, 1991

GIRARD JP, SPRINGER TA: High endothelial venules (HEVs): Specialized endothelium for lymphocyte migration. Immunol Today 16:449, 1995

GLEICH GJ: Eosinophils, basophils and mast cells. J Allergy Clin Immunol 84:1024, 1989

HAYNES BF, DENNING SM: Lymphopoiesis, in *The Molecular Basis of Blood Diseases*, 2d ed, G Stamatoyannopoulos et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 425-462

HERMAN A et al: Superantigens: Mechanism of T-cell stimulation and the role in immune responses. Annu Rev Immunol 9:745, 1991

JANEWAY CA, TRAVERS P (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*. New York, Garland, 1994

KAYE PM: Costimulation and the regulation of anti-microbial immunity. Immunol Today 16:423, 1995

KELLEY WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16

MARTIN SJ, GREEN DR: Protease activation during apoptosis: Death by a thousand cuts. Cell 82:349, 1995

PAUL WE (ed): *Fundamental Immunology*, 2d ed. New York, Raven, 1989

RETH M et al: The B-cell antigen receptor complex. Immunol Today 12:196, 1991

ROBEY E, ALLISON JP: T-cell activation: Integration of signals from the antigen receptor and costimulatory molecules. Immunol Today 16:306, 1995

ROLINK A et al: B-cell development in mouse and man. The Immunologist 3:125, 1995

SPRINGER TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 76:301, 1994

WEISS A, LITTMAN DR: Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. Cell 76:263, 1995

306

Charles B. Carpenter

COMPLEXUL GENIC MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Diferențele antigenice între membrii unei specii sunt numite *alloantigene* și când acestea joacă un rol determinant în respingerea grefelor de țesuturi alogenice ele sunt numite *antigene de histocompatibilitate*. Evoluția a conservat o singură regiune în care genele de histocompatibilitate sunt strâns asociate, ale cărei produse sunt expuse evident pe suprafețele celulare și asigură o barieră puternică față de alotransplante. Termenii de *antigene majore de histocompatibilitate* și *genele complexului major de histocompatibilitate* (MHC) se referă la produsele genelor și la genele acestei regiuni cromozomiale. Funcția lor principală este de a lega fragmente peptidice ale microbilor potențial patogeni și de a le prezenta limfocitelor T pentru recunoaștere. Receptorii pentru antigen de pe suprafața limfocitelor T [receptorii celulei T (TCR)] sunt virtual identici pentru fiecare membru al unei clone și ei fixează fragmentele peptidice ale antigenului, care au fost anterior legate de moleculele MHC. Legarea directă a TCR cu peptidele în soluție sau cu determinanții antigenici prezenți pe suprafața unei molecule proteice intacte nu are loc. Multe dintre primele argumente ale controlului genetic prin MHC asupra aparatului imun au reieșit din lucrările pe modele animale la care genele răspunsului imun au fost cartografiate ca MHC la șoarece (H-2), șobolan (RT1) și cobai (GPLA). Se știe în prezent că răspunsul la un determinant antigenic dat necesită legarea fragmentului peptidic corespunzător cu o moleculă MHC. La om MHC se numește HLA și este localizat pe brațul scurt al cromozomului 6. Literele individuale ale HLA au semnificații „neoficiale“ diferite, dar printr-o acceptare internațională, HLA este sinonim cu MHC uman.

Despre MHC pot fi făcute mai multe considerații generale. *În primul rând*, trei clase ale produselor genelor sunt codificate în regiunea de 4000-kilobaze a HLA. Moleculele clasei I, exprimate pe aproape toate suprafețele celulare, sunt formate dintr-un lanț polipeptidic greu și unul ușor, care sunt produsele a trei loci reduplicați: HLA-A, HLA-B și HLA-C. Moleculele clasei II, restricționate în expresie numai pe limfocitele B, celulele dendritice, monocite, limfocite T activate prin antigen și celule endoteliale și epiteliale care au fost activate prin interferon, sunt formate din două lanțuri polipeptidice de lungime inegală, legate necovalent (α și β). Ele sunt produsele mai multor gene strâns legate între ele, denumite global *regiunea HLA-D*. Heterodimerii clasei II formează o structură similară celor din clasa I. Moleculele clasei III sunt componentele complementului C4, C2 și Bf și au în comun foarte puține asemănări structurale cu clasele I și II. *În al doilea rând,* genele MHC exprimate în timus joacă un rol crucial în selectarea în timpul maturației a repertoriului receptorului celulei T. Diversele combinații între peptidul self + MHC promovează supraviețuirea sau eliminarea celulelor T nou formate. Clonele cu afinitate prea mare sau prea mică față de MHC sunt eliminate. Discriminarea self față de nonself, bazată pe afinitatea moderată față de peptidul self + MHC este astfel imprimată în repertoriul celulei T, asigurând mijloacele pentru recunoașterea selectivă (numită și restrictivă) a peptidelor deja fixate pe ansamblul peptid self + MHC. *În al treilea rând,* genele pentru sistemele enzimatice care nu au o relație evidentă cu imunitatea sunt situate în regiunea MHC, cum sunt genele cu rol important în creșterea scheletică și în dezvoltare. *În al patrulea rând,* genele pentru factorul de necroză tumorală (TNF) α și TNFβ, proteinele de șoc termic (Hsp_{70}) și pentru prelucrarea (LMP) și transportul

(TAP) peptidelor sunt, de asemenea, localizate în interiorul MHC (figura 306-1).

Spre deosebire de unicul grup MHC, multe gene ale unor antigene *minore* de histocompatibilitate sunt codificate în întregul genom. Ele reprezintă diferențe allotipice mai slabe pe molecule care servesc funcții aparent nelegate de sistemul imun și pot fi o țintă pentru respingerea transplantului. În timp ce MHC este un stimul puternic pentru sistemul imun în timpul răspunsului primar, diferențele minore de histocompatibilitate pot avea o semnificație clinică numai după ce s-a produs amorsarea. Răspunsurile în anticorpi față de antigenele minore de histocompatibilitate sunt în general slabe sau absente, în timp ce răspunsurile celulelor T CD8+ citotoxice, restricționate la prezentarea peptidelor derivate din antigenele minore de către moleculele peptidul self + MHC, sunt comune.

LOCII SISTEMULUI HLA **Antigenele clasei I** Antigenele HLA de clasa I sunt definite serologic cu seruri imune umane provenite în principal de la femei multipare și, într-o măsură mai mică, cu anticorpi monoclonali. Ele sunt prezente cu densități diferite în majoritatea țesuturilor organismului, inclusiv în celulele B, celulele T și trombocite, dar nu în hematiile mature. Celulele T CD8+ se cuplează preferențial cu moleculele MHC clasa I printr-un loc de legătură CD8 pe clasa I. Numărul specificităților definite serologic este mare și sistemul HLA este sistemul genetic cel mai polimorf cunoscut la om. Pentru antigenele HLA clasa I, în complexul HLA sunt recunoscuți trei loci clar definiți. Fiecare antigen de clasa I este format dintr-o subunitate β_2-microglobulinică de 11,5-kDa și un lanț greu de 44-kDa care poartă specificitățile antigenice (figura 306-2). Sunt cunoscute peste 80 de specificități A și B definite serologic și 8 specificități C. Antigenele complexului major sunt notate cu prefixul HLA, dar acesta poate fi omis când contextul este clar. Numărul care urmează după desemnarea locusului este numele antigenului (de ex., HLA-A2). Antigenele HLA ale popoarelor africane, asiatice și din Oceania includ multe dintre antigenele găsite în mod obișnuit la persoanele cu ascendență vest-europeană. Totuși, distribuția antigenelor HLA este distinctă la unele grupuri rasiale și poate servi ca marker antropologic în studiul tipurilor de migrare și al bolilor.

Antigenele din clasa II Regiunea HLA-D este separată de locii clasei I de pe brațul scurt al cromosomului 6 prin 1000 kilobaze (vezi figura 306-1). Această regiune codifică o serie de molecule de clasă II, fiecare constând dintr-un lanț β de 29-kDa și un lanț α de 34 kDa (vezi figura 306-2). Incompatibilitatea pentru această regiune, privind în special antigenele DR, determină răspunsul proliferativ in vitro al limfocitelor la haplotipuri nepotrivite, diferite. Celulele T CD4+ se leagă preferențial de moleculele MHC clasa II printr-un loc de legătură CD4 al clasei II. Deoarece cromozomii sunt perechi, fiecare individ are 12 antigene HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ și HLA-DP, câte 6 de la fiecare părinte. Fiecare dintre aceste seturi cromozomiale este denumit *haplotip* și printr-o simplă transmitere mendeliană un sfert dintre descendenți au haplotipuri identice, jumătate au un haplotip identic și sfertul care rămâne sunt complet incompatibili (figura 306-3). O dovadă că acest complex de gene joacă un rol major în răspunsul la transplant vine de la faptul că o combinație de descendenți donator-receptor compatibilă prin haplotip dă în tranplantul renal rezultate excelente, în jurul valorii de 85-90% supraviețuire pe termen lung (vezi capitolul 272).

Răspunsul limfocitar mixt (MLR) este evaluat prin gradul de proliferare a unei *culturi mixte limfocitare* (MLC) și este pozitiv chiar când antigenele HLA-A, HLA-B și HLA-C sunt identice (vezi figura 306-3). Când la părinți au avut loc recombinări între HLA-B și DR, de exemplu, la copil apare un nou haplotip care va fi identic pentru clasa I dar diferit pentru clasa II (un anti a_r în figura 306-3). Antigenele HLA-D sunt definite prin stimulare cu limfocite de referință, care sunt homozigote pentru HLA-D și sunt inactivate prin iradiere cu raze X sau prin mitomicină C, făcând reacția unidirecțională. Sunt peste 35 de astfel de antigene recunoscute de celulele homozigote de tipaj.

Încercările de definire a HLA-D prin serologie au stabilit întâi o serie de antigene înrudite cu D (DR) exprimate pe moleculele de clasa II de pe limfocitele B, monocite și limfocitele T activate. Macrofagele, celulele dendritice și celulele Langerhans tegumentare sunt de asemenea pozitive pentru clasa II. 22 de antigene DR, 8 DQ și 8 DP sunt recunoscute serologic. Harta genelor de clasa II arătată în figura 306-1 descrie un număr minim de gene și seturi moleculare. Deși molecula de clasa II poate fi compusă din DQα (gena DQA1) din haplotipul unui părinte și din DQβ (gena DQB1) de la celălalt părinte (transcomplementare), combinațiile α și β între seturile DP, DQ și DR survin rareori sau niciodată. Moleculele DR și, într-o oarecare măsură cele DQ, furnizează stimuli pentru MRL primar. Un al doilea tur al stimulării MLR în cultură (MLR secundar) este denumit *test limfocitar amorsat (primed lymphocyte test – PLT)* și se realizează rapid în 24-36 ore,

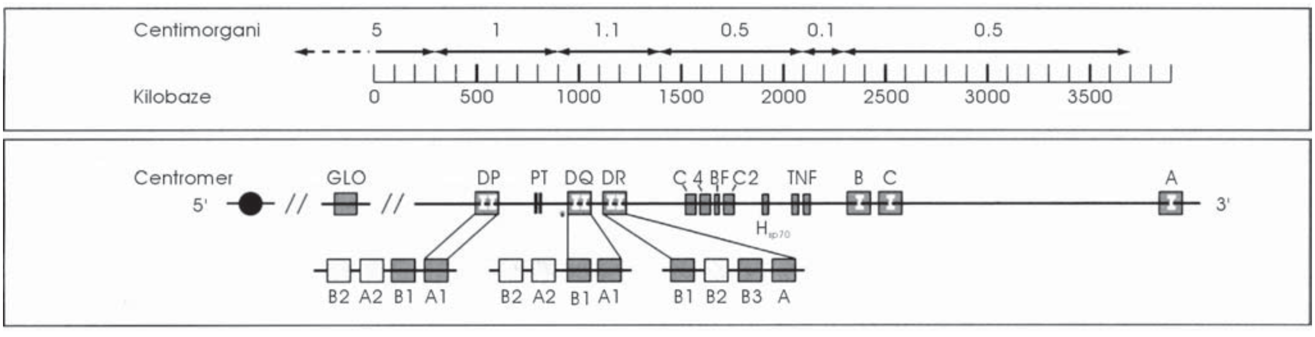


FIGURA 306-1 Reprezentarea schematică a cromozomului 6 uman arătând localizarea regiunii HLA în cadrul regiunii 21 a brațului scurt. Locii HLA-A, -B și -C codifică lanțurile grele ale clasei I (44 kDa), în timp ce lanțul ușor -β_2 microglobulinic (11,5 kDa) al moleculei de clasa I este codificat de gene de pe cromozomul 15. Regiunea HLA-D (clasa II) este situată mai aproape de centromer decât locii A, B și C; în regiunea B-D se află genele pentru componentele C4A, C4B, Bf și C2 ale complementului. Două gene pentru factorul de necroză tumorală (TNFα, β) se găsesc între genele HLA-B și cele ale complementului. Ordinea în care se găsesc genele ce codifică componentele complementului nu este stabilită. Alți loci indicați sunt P pentru gena proteozomului (LMP) și T pentru gena transportorului peptidic (TAP) precum și gena pentru proteina de șoc termic Hsp_{70}. Fiecare regiune D (a moleculei de clasa II) este formată dintr-un lanț α și unul β (genele lor sunt notate cu A și B). Ele apar pe suprafața celulei ca heterodimeri disctincți: DP, DQ și DR. Numerele ce urmează după A sau B indică gene diferite pentru lanțurile unui set dat: de exemplu, pentru DR există 9 gene pentru lanțul β (sunt indicate trei). De exemplu molecula exprimată poate fi $\beta1\alpha$(B1A) sau $\beta3\alpha$(B3A). Gena $\beta2$ nu este exprimată (pseudogenă). Antigenele DR51, DR52 și DR53 sunt pe lanțurile B5, B3 și respectiv B4 în timp ce celelalte antigene DR se află pe B1. DRA nu este polimorfic pe când moleculele ce dau naștere antigenelor DQ prezintă polimorfism atât pentru lanțul A1 cât și B1. DQA2 și DQB2 sunt pseudogene. Pentru DP polimorfismul este mai mare în ceea ce privește B1 decât A1. Lungimea totală a regiunii HLA este în jur de 3cM (3400 kilobaze).

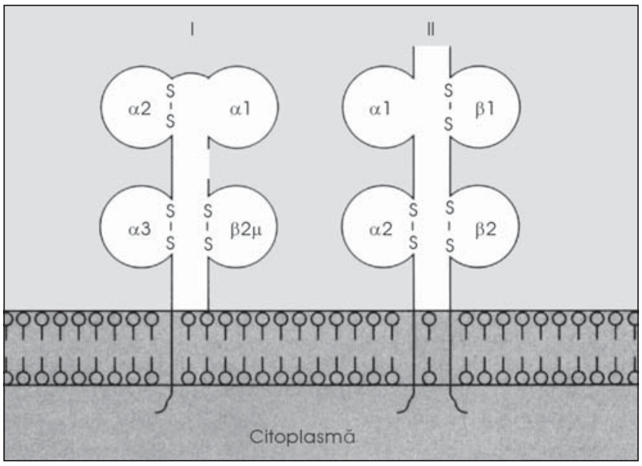


FIGURA 306-2 Reprezentarea schematică a moleculelor de clasa I și II de pe suprafața celulară. Moleculele de clasa I sunt formate din două lanțuri polipeptidice. Lanțul greu (44kDa) traversează membrana citoplasmatică. Porțiunea sa externă este formată din trei domenii (α_1, α_2, α_3) formate prin legături disulfidice. Lanțul ușor (11,5kDa) -β_2 microglobulinic ($\beta_2\mu$) codificat de cromozomul 15 este legat noncovalent de lanțul greu. Secvența aminoacidică a moleculelor de clasa I este omoloagă în proporție de 80-85% coborând la 50% sau chiar mai puțin în porțiunile α_1 și α_2 care reprezintă situsurile polimorfismului alloantigenic. Moleculele de clasa II constau din două lanțuri polipeptidice asociate noncovalent (α de 34 kDa și β de 29 kDa). Fiecare lanț prezintă două domenii formate prin legături disulfidice (domeniul α_1 nu prezintă legătură disulfidică). *(După Carpenter și Strom.)*

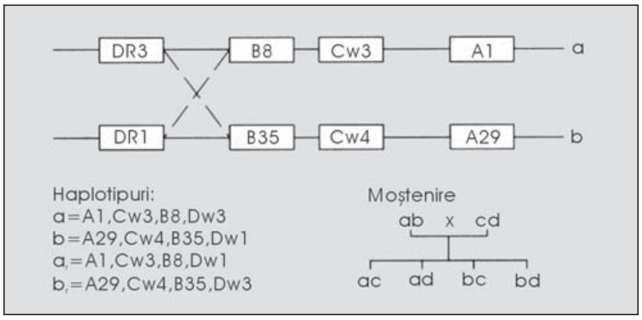


FIGURA 306-3 Regiunea HLA, cromozomul 6: moștenirea haplotipurilor HLA. Fiecare segment cromozomial de gene linkate este numit *haplotip*; fiecare individ moștenește un haplotip de la fiecare părinte. Antigenele A, B, C și D ale haplotipurilor a și b sunt reprezentate pentru acest individ ipotetic în ordinea cromozomială pe diagramă așa cum este menționat, de asemenea în text, mai jos. Dacă un individ ab este căsătorit cu cd produsul lor de concepție va putea fi de numai patru tipuri (în ceea ce privește HLA). Ocazional (linie punctată) recombinarea apare în genomul aceluiași părinte (meioză) rezultând un haplotip altertat. Frecvența copiilor recombinanți este proporțională cu distanța de pe harta genică (frecvența de recombinare de 1% corespunde la 1 cM; vezi figura 306-1). *(După CB Carpenter, Kidney Int 14:283,1978.)*

în loc de 6-7 zile. Alloantigenele DP au fost descoperite ca urmare a capacității lor de a determina stimularea PLT, deși ele nu contribuie prea mult la MLR primar. Moleculele DQ și DP pot fi identificate, de asemenea, serologic. În timp ce limfocitele B și limfocitele T activate exprimă toate cele trei seturi de molecule de clasa II, antigenele DQ nu sunt exprimate pe 60-90% dintre monocite ce sunt virtual toate DP și DR pozitive.

Structura tridimensională a HLA Studiile de difracție în raze X ale moleculelor HLA clasa I cristalizate arată un șanț sau despicătură pe suprafața îndepărtată față de membrana celulară, cu dimensiuni suficiente pentru a lega un fragment peptidic linear, extins, lung de 8-15 aminoacizi. De fapt, moleculele de clasa I leagă de obicei secvențe de 9 aminoacizi. Marginile zonei de legătură sunt formate din spirale α și baza ei este formată din opt filamente antiparalele β, cu domeniile $\alpha1$ și $\alpha2$ participând egal la fiecare parte a structurii (figura 306-4). Regiunile variabile HLA, care sunt recunoscute de alloanticorpi sau de celulele T citotoxice, se întind de-a lungul suprafețelor spiralelor α și a filamentelor β care formează marginile șanțului. Când materialele legate, eliberate prin acidifierea cristalelor HLA clasa I purificate prin afinitate sau redizolvate, au fost analizate prin cromatografie în mediu lichid de înaltă performanță (HPLC), au fost găsite sute de peptide diferite. Dintre acelea care au fost analizate ulterior s-a evidențiat ca fiind caracteristică o secvență de 9 aminoacizi și o zonă de legătură în pozițiile 2 și 9. Structura miezului moleculei heterodimerice al clasei II este foarte asemănătoare celei a clasei I. Organizarea atomilor de carbon ai aminoacizilor spiralelor α și ai filamentelor β ale clasei II este superpozabilă celei de la clasa I. Prin urmare, forma și mărimea globală a șanțurilor de legare sunt aceleași și regiunile polimorfice ale clasei II sunt de asemenea ordonate de-a lungul marginilor spiralelor α și benzilor β. Diferența principală este aceea că marginile șanțului clasei II sunt mai deschise, permițând legarea unor peptide lungi de până la 26 aminoacizi.

Prelucrarea antigenului Receptorii limfocitului T leagă eficient numai fragmentele peptidice ale proteinelor prezentate în șanțul moleculei MHC self. De fapt, toate moleculele MHC ajung la suprafața celulei cu un peptid în șanț. Aceste peptide pot proveni dintr-o sursă intracelulară sau extracelulară. În cazul clasei I, calea este în mod primar una de selecție a peptidelor generate din proteinele endogene în compartimentul citosolic (de ex., din infecțiile virale intracelulare); pentru clasa II, calea este în mod primar una exogenă, care prelucrează proteinele ce au suferit endocitoză sau pinocitoză. Orice celulă care exprimă MHC clasa II poate servi ca celulă prezentatoare de antigen (APC) limfocitelor CD4+; în plus, macrofagele pot de asemenea prelucra proteine exogene pe calea clasei I, pentru a le prezenta limfocitelor CD8+, oferind astfel mijlocul de activare a ambelor subseturi, CD4+ și CD8+, de fragmente ale aceluiași antigen.

Proteinele citosolice supuse proteolizei includ constituenții celulari normali, inclusiv moleculele peptidului self + MHC și agresorii străini, cum sunt virusurile. Genele proteozomilor cartografiate în regiunea clasei II a MHC (figura 306-1) codifică structurile citosolice care fragmentează proteinele în peptide scurte (8-9 aminoacizi); totuși, aceste gene particulare (LMP2 și LMP7) nu justifică prezența tuturor peptidelor imunogenice formate in citosol. Un canal heterodimeric, codificat de genele TAP1 și TAP2, transportă apoi peptidele spre reticulul endoplasmatic (ER), unde legarea de lanțurile grele ale clasei I și asocierea cu β_2-microglobulina completează ansamblul clasei I înaintea transportului la suprafața celulei. Calea clasei II folosește proteazele din veziculele acide endocitare pentru a produce o proteoliză întâmplătoare a proteinelor ingerate. Endozomul bogat în peptide fuzionează apoi cu ER, unde se formează ansamblul clasei II. Peptidele cu o lungime de 13-26 aminoacizi eluate de pe moleculele clasei II deseori constau din secvențe de lungimi variabile care au o regiune de legare acceptată în jur de 9 aminoacizi și cozi de mărimi variate la oricare dintre capetele șanțului. Peptidele legate, de clasa II, eluate conțin de asemenea o proporție mare de fragmente ale self MHC.

Structura cristalină integrală a lanțurilor α și β ale TCR este necesară înțelegerii topografiei exacte a legăturii TCR cu peptidul MHC +; totuși, analiza secvenței genelor TCR indică trei regiuni hipervariabile (CDR) pentru fiecare lanț. Un model probabil este cel în care regiunile CDR-1 și CDR-2 ale lanțului α al TCR se leagă de una dintre spiralele α ale MHC, în timp ce CDR-urile analoage ale lanțului β al TCR se leagă de cealaltă spirală α a MHC. Ambele regiuni CDR-3 ar fi, după acest model, în contact cu peptidele. Ca o alternativă,

este posibil ca toate aceste puncte de contact să se realizeze cu porțiuni ale spiralelor a ale MHC, a căror formă este modificată de peptid.

Genetică moleculară Fiecare lanț polipeptidic al moleculelor din clasa I și clasa II poartă mai multe situsuri polimorfe. Antigenul „particular“ (de ex., B27 sau B35), definit prin alloantiseruri, depinde frecvent de mai mult decât de un situs pe fața moleculei. În testul de *limfoliză mediată celular* (CML) specificitatea celulelor T killer (T_c), care apar în timpul evenimentelor proliferative în MLR, este determinată de testarea pe celulele țintă de la donatori, alții decât cei care asigură stimulul pentru MRL. Sistemele antigenice definite prin această metodă arată o corelare strânsă, dar imperfectă, cu antigenele personale clasa I. Clonarea celulelor citotoxice a evidențiat prezența unei varietăți de determinanți țintă polimorfici pe molecule HLA, dintre care unii pot fi identificați cu alloantiseruri sau anticorpi monoclonali obținuți prin imunizarea șoarecelui cu celule umane. Unii dintre acești reactivi pot fi folosiți pentru identificarea determinanților privați ai HLA, în timp ce alții sunt îndreptați spre determinanți mai „publici“ (uneori numiți *supertipici*). Aceștia din urmă sunt epitopi găsiți identici pe moleculele care au specificități private diferite. Un astfel de sistem de antigene publice, HLA-B, are două alele, Bw4 și Bw6. Mai mult, antigenele personale HLA-B sunt asociate fie cu Bw4, fie Bw6. HLA-B care poartă lanțuri grele are situsuri adiționale care sunt comune lui B7, B27, B22 și B40 și altele comune cu B5, B15, B18 și B35. Există și alte tipuri de determinanți antigenici comuni, fapt exemplificat de un anticorp monoclonal care reacționează cu un situs împărțit între lanțurile grele HLA-A și HLA-B. Din ce în ce mai mult aceste complexități sunt mai ușor rezolvate prin analiza secvențelor DNA decât prin serologie.

Când a fost examinat ADN genomic al HLA, au fost găsite secvențe tipice exon-intron pentru ADN clasa I și clasa II, exonii găsindu-se pentru peptidele semnal (5′), pentru fiecare dintre domenii, pentru segmentul transmembranar hidrofobic și pentru segmentul citoplasmatic (3′). Probele ADNc sunt disponibile pentru majoritatea lanțurilor HLA și au fost folosite produsele de digestie enzimatică pentru studierea modelelor *polimorfismelor lungimii fragmentului de restricție (restriction fragment length polymorphisms*-RFLP), dintre care multe se corelează cu tiparele serologice și MRL ale clasei II. Totuși, sunt 20-30 gene clasa I ce fac dificilă stabilirea polimorfismului prin RFLP. Multe dintre aceste gene nu sunt exprimate (pseudogene), în timp ce unele ar putea reprezenta loci clasa I adiționali care sunt exprimați numai pe celulele T activate și a căror funcție nu este sigură. Tipizarea țesuturilor prin detectarea secvențelor variabile de nucleotide începe cu tehnica reacției de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction-PCR) pentru a amplifica segmentele specifice de ADN, cum au fost definite de oligonucleotidele de amorsare din ADN genomic obținut din probe mici de sânge sau țesuturi. Elementele de amorsare sunt de obicei specifice pentru locus (de ex., lanțul β1 al HLA-DR) sau pot fi specifice pentru alelă (de ex., amplificând numai genele ce au o secvență polimorfică particulară). Produsele sunt apoi analizate prin hibridare cu probe marcate, specifice secvenței, sau prin analiza RFLP a ADN amplificat. Tehnica a demonstrat deja capacitatea de identificare de secvențe în populația umană într-un mod mai precis tehnicilor serologice stabilite. Nomenclatura oficială HLA s-a schimbat, pentru a reflecta definirea secvențelor distincte și pentru a documenta prezența polimorfismelor neapreciate anterior de definirea prin serologia clasică. Pentru a ilustra, HLA-DR1 este scris ca DRB1*0101. DRB1 indică lanțul β1 al locusului DR și *0101 arată că este antigenul 1, prima variantă. În mod similar, DQA1*0302 indică lanțul α1 al locusului DQ, antigenul 3, varianta 2. Multe observații recente asupra asocierilor bolilor cu antigenele HLA folosesc această nomenclatură mai precisă ca să definească baza moleculară pentru legarea peptidelor, ca și pentru a defini mai bine markeri genetici pentru diversitatea etnică și populațională. Tipizarea moleculară pentru HLA-DR este dovedită a avea valoare în tipizarea clinică pentru transplantul de organ și de măduvă osoasă.

Complementul (Clasa III) Genele structurale pentru cele trei componente ale complementului, C4, C2 și Bf (factor B), sunt prezente în regiunea HLA-BD (vezi figura 306-1). Sunt doi loci pentru C4, codificând pentru C4A și C4B, mai înainte recunoscute ca antigenele eritrocitelor ale lui Rodgers și, respectiv, ale lui Chido. Aceste antigene sunt de fapt molecule C4 plasmatice adsorbite. Alte componente ale complementului nu sunt strâns legate de HLA. Nu s-au găsit încrucișări între locii C2, Bf și C4. Ei sunt toți codificați într-un segment de

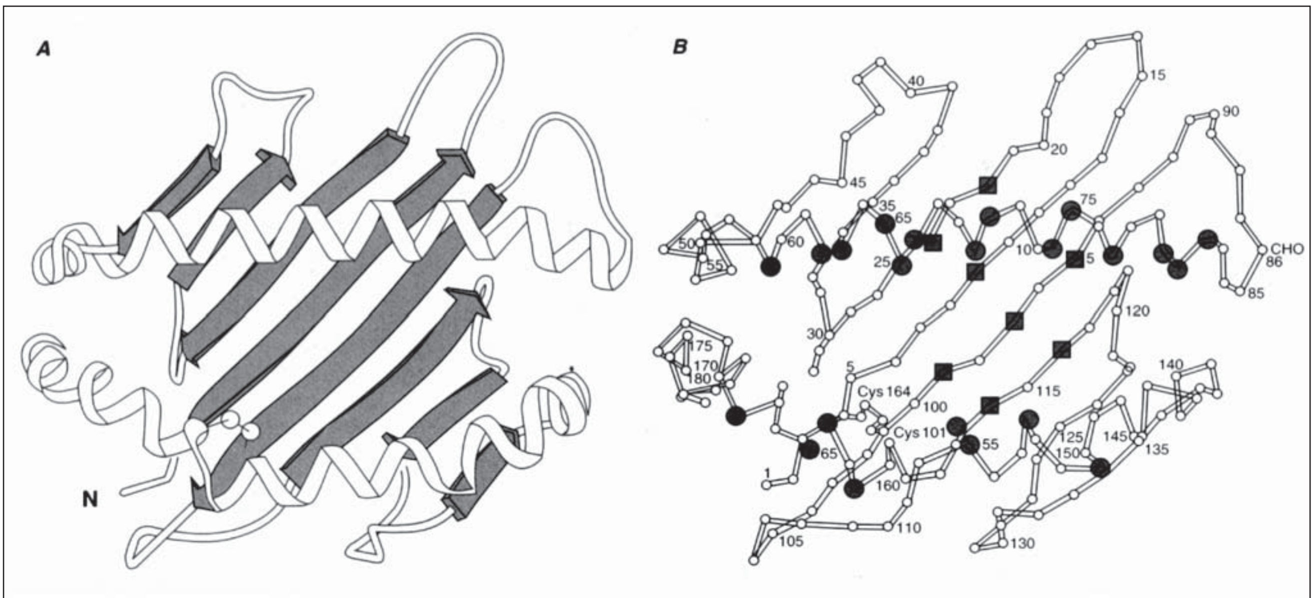


FIGURA 306-4 Structura unei molecule HLA de clasa I determinată prin cristalografie cu raze X. *A*. Este arătată fața moleculei HLA care este îndepărtată de suprafața celulei. Această diagramă în panglică arată șanțul care este format de două helixuri α și este așezat pe un planșeu format din 8 filamente β. N este terminalul-amino domeniului α_1; cele două cercuri mici reprezintă o legatură disulfidică. *B*. Aspectul compozit al situsurilor polimorfice de la câteva allele de clasa I (de șoarece și umane) folosind ca model structura HLA-A2. Simbolurile arată un amestec al polimorfismelor de-a lungul șanțurilor. Localizarea aminoacizilor variabili și/sau a situsurilor pentru alloanticorpi și/sau recunoașterea celulelor T citotoxice este arătată a fi de-a lungul helixurilor α (*cercuri*). Situsuri polimorfice există și în filamentele β (*pătrate*). Numerele indică secvența aminoacizilor. (*După PJ Bjorkman et al.*)

100 kilobaze între HLA-B și HLA-DR. Sunt două alele pentru C2, patru pentru Bf, șapte pentru C4A și trei pentru C4B, plus spațiile libere (gene nule) pentru fiecare locus (QO). Polimorfismul extensiv al tipurilor de complement (complotipuri) le face utile pentru studiile genetice. Cele mai extinse patru haplotipuri găsite la strămoșii populației vesteuropene se observă în tabelul 306-1. Aceste haplotipuri identice extinse pot fi conservate de la un strămoș comun. MLR-urile între indivizi neînrudiți, care sunt potrivite pentru aceste haplotipuri extinse, sunt areactive, în timp ce o anume reactivitate este comună dacă indivizi neînrudiți sunt serologic corespunzători numai pentru antigenele HLA-DR.

Alte gene legate de cromozomul al șaselea Deficiența de 21-hidroxilază a steroizilor, o caracterisică autosomală recesivă, determină sindromul hiperplaziei suprarenaliene congenitale (vezi capitolele 332 și 339). Genele pentru enzimă sunt de asemenea localizate și în regiunea HLA-B-D. Gena 21-hidroxilazei, vecină cu cea pentru C4A, este absentă la indivizii afectați și împreună cu C4A (C4AQO) și locusul genei HLA-B pot să fi fost modificate pentru a converti B13 în forma rar întâlnită B47, găsită numai la haplotipurile afectate. Varianta cu debut tardiv a deficienței de 21-hidroxilază este de asemenea legată de HLA. Hiperplazia suprarenaliană congenitală datorată deficienței de 11β-hidroxilază nu este legată de HLA. Hemocromatoza idiopatică, o tulburare autosomală recesivă, este legată de HLA, așa cum s-a arătat în mai multe studii familiale (vezi capitolul342). Deși patogenia acestei boli este necunoscută, gena care modulează absorbția intestinală a fierului este în apropiere de HLA-A (tabelul 306-2).

Genele răspunsului imun Așa cum s-a definit la început la cobai și la șoarece, reactivitatea imună înaltă și scăzută la haptene sau peptide sintetice s-a dovedit a fi determinată de gene din regiunea MHC. Acum este clar că aceste gene codifică moleculele de clasa II și că proprietatea de a lega antigenul relevant este determinantul major al unui răspuns puternic dependent de celula T, inițiat de căte celulele T CD4+. Genele clasei I sunt de asemenea importante în fazele efectoare ale răspunsului, în special cu privire la recunoașterea de către celulele T CD8+ a peptidului străin legat de moleculele de clasa I. De exemplu, liniile celulare umane infectate cu virusul gripal sunt lizate de celulele T citotoxice imune (T_c) numai dacă antigenul de clasa I (HLA-A sau HLA-B) este comun celulelor atacatoare și celor țintă. Moleculele claselor I și II sunt considerate a fi *elemente de restricție* ale reactivității imune, pentru că trebuie să fie capabile să lege și să prezinte în mod corespunzător fragmentele peptidice către celulele T. În răspunsul alogenic sunt dovezi că recunoașterea poate fi fie a diferențelor de aminoacizi de pe fața externă a moleculei MHC intacte, fie a unui fragment peptidic MHC prezentat de o variantă de moleculă MHC reactivă. În acest caz special, în loc de restricționarea răspunsului, diferențele antigenice ale MHC devin stimulatoare. În cazul transplantului, fazele inductoare și efectoare ale respingerii urmează regulile generale ale T_H (celula T helper) CD4+ și T_c CD8+ care interacționează cu MHC clasa II, respectiv clasa I (figura 306-5). Deși limfocitele B pot fi activate direct prin receptorii imunoglobulinici de pe suprafața lor, ele exprimă de asemenea concentrații ridicate de molecule de clasa I și II și pot prelucra antigenele pentru a le prezenta pe suprafața celulei. Răspunsul celulei T la o astfel de prezentare a antigenului este cel care asigură „ajutorul“ cerut de către celulele B pentru un răspuns matur al secreției de Ig.

Tabelul 306-1

Haplotipurile HLA frecvent întâlnite

HLA-B	HLA-DR	Bf	C2	C4A	C4B
8	3	S	C	QO	1
7	2	S	C	3	1
57	7	S	C	6	1
44	7	F	C	3	1

Tabelul 306-2

Asocierea defectelor genetice la HLA

	Localizarea genei	Haplotipul comun găsit
Deficitul de C2	HLA-B-D	A25, B18, BfS, DR2
Deficitul de 21-OH	HLA-B-D	A3, B47, BfF, DR7
Deficitul de 21-OH (debut tardiv)	HLA-B-D	B14, BfS, DR1
Hemocromatoza idiopatică	HLA-A	A3, B14
Boala Paget	HLA-A-D	
Ataxia spinocerebelară	HLA-A-D	
Boala Hodgkin	HLA-A-D	

ASOCIERI DE BOLI Nu toate genele implicate în reglarea răspunsului imun sunt în regiunea MHC. Este totuși o realitate că majoritatea bolilor inflamatorii umane considerate a avea o oarecare bază autoimună sunt într-o măsură susținute de gene ale regiunii HLA. În majoritatea cazurilor sunt *asocieri* ale unor antigene HLA particulare la populații de indivizi cu anumite boli. Dat fiind că devine tot mai evident că polimorfismul extensiv al MHC este direct legat de capacitatea unei molecule date de a lega o secvență particulară peptidică, funcția biologică critică a polimorfismului MHC poate fi de a asigura supraviețuirea speciilor în fața marelui număr de agenți microbiologici prezenți în mediu. Autotoleranța care reacționează încrucișat în mod întâmplător cu agenții microbiologici ar produce un grad înalt de susceptibilitate, ce ar rezulta în infecții letale, pe când polimorfismul sistemului HLA asigură faptul că unii indivizi, în segmente ale populației umane, vor recunoaște agenții agresori ca străini și vor iniția răspunsul corespunzător. Valoarea MHC pentru supraviețuirea speciilor este de o asemenea importanță că este nevoie de mecanisme locale, neînțelese pe deplin, pentru a preveni

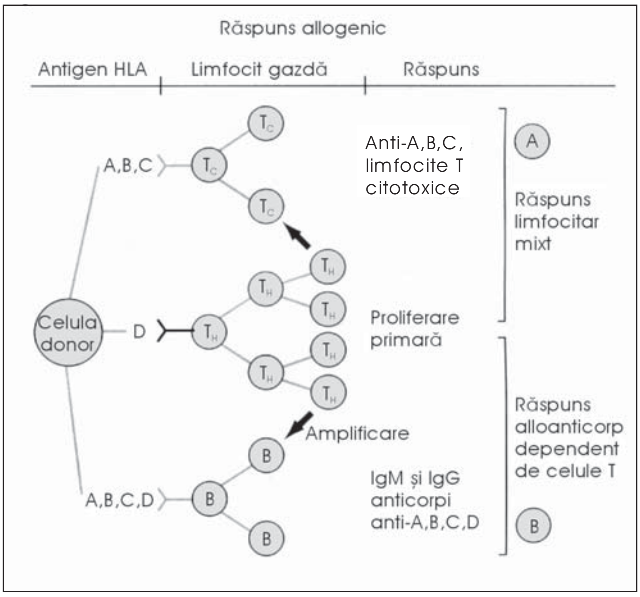


Figura 306-5 Schema rolurilor relative ale antigenelor HLA-A, -B, -C și –D în inițierea răspunsului aloimun și în dezvoltarea celulelor efectoare și a anticorpilor. Două mari clase de limfocite T recunosc antigenul: T_C, precursorii celulelor “killer” citotoxice și T_H, celulele helper pentru amplificarea răspunsului citotoxic. Celulele T_H ajută și limfocitele B în vederea producerii unui răspuns IgG matur. De notat că celulele T_C recunosc în general antigene de clasa I, în timp ce semnalul limfocitelor T_H provine de la antigene din regiunea HLA-D (clasa II). (*După CB carpenter, Kidney Int 14:283, 1978.*)

alorecunoașterea în cazul special al sarcinii. Nivelul până la care MHC joacă un rol în supravegherea imună contra neoplaziei și dacă un asemenea rol contribuie la supraviețuire în sens evoluționist nu sunt stabilite.

Tabelul 306-3 rezumă cele mai semnificative asocieri între HLA și boli. În ansamblu, mecanismul de inducere al acestor boli nu este încă explicat. Trebuie notat că astfel de asocieri nu probează prin ele însele că variațiile în prezentarea antigenului către celulele T se află în mod necesar la baza autoimunității. Se poate întâmpla de asemenea ca gene HLA să fie markeri pentru haplotipurile în care au avut loc mutații în alte gene asociate. Un exemplu posibil al efectelor genelor asociate este constituit de observațiile recente că diabetul insulino-dependent este asociat cu o densitate mică a moleculelor MHC clasa I pe celulele pacientului, explicată printr-un defect al transportorilor peptidici TAP. De la stabilirea ultimei hărți a genelor în regiunea HLA clasa II (figura 306-1), asocierea diabetului cu antigenele de clasa II poate avea în parte această bază.

Mult mai izbitoare este frecvența crescută a HLA-B27 în anumite boli reumatice, în particular în spondilita ankilozantă, o afecțiune cu o puternică agregare familială. B27 este prezent la aproximativ 7% din populația vesteuropeană, dar apare la 80-90% dintre bolnavii de spondilită ankilozantă. Exprimat ca risc relativ de boală, antigenul B27 oferă o susceptibilitate de dezvoltare a spondilitei ankilozante care este de 69 ori mai mare decât în populația generală. În mod similar, uveita acută anterioară, sindromul Reiter și artrita reactivă la cel puțin trei infecții bacteriene (*Yersinia, Salmonella* și gonococ) prezintă un grad înalt de asociere cu B27. Deși formele comune de artrită reumatoidă juvenilă (ARJ) prezintă, de asemenea, o asociere similară cu B27, forma pauciarticulară de ARJ cu irită este asociată cu DR5. Creșterea incidenței lui B27 în artrita psoriazică este de asemenea semnificativă pentru tipul central (scheletul axial) al afecțiunii, în timp ce B38 este asociat atât cu tipul central cât și cu cel periferic. Psoriazisul este asociat cu Cw6. Bolnavii cu artrită degenerativă sau cu gută nu prezintă alterări în frecvențele antigenice.

Majoritatea altor asocieri de boli se fac cu antigenele regiunii HLA-D. Asocierea artritei reumatoide cu DR4 implică 3 dintre cele 22 variante DR4 (DRB1*0401, *0404 și *0405) ca și

Tabelul 306-3

Antigene HLA și bolile; sunt arătate antigenele cel mai frecvent asociate

Boala	Antigen	Riscul relativ*
AFECȚIUNI REUMATICE		
Spondilita ankilozantă	B27	69,1
Sindromul Reiter	B27	37,0
Uveita acută anterioară	B27	8,2
Artrita reactivă (*Yersinia, Salmonela,* gonococ)	B27	18,0
Artrita psoriazică, forma axială	B27	10,7
	B38	9,1
Artrita psoriazică, forma periferică	B27	2,0
	B38	6,5
Artrita reumatoidă juvenilă	B27	3,9
	DR8	3,6
Artrita reumatoidă juvenilă, forma pauciarticulară	DR5	3,3
Poliartrita reumatoidă	Dw4/DR4	3,8
Sindromul Sjögren	Dw3	5,7
Lupus eritematos sistemic		
Indoeuropeni	DR3	2,6
Japonezi	DR2	5,3
Chinezi	DQ3	11,5
Lupus eritematos sistemic (hidralazină)	DR4	5,6
AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE		
Enteropatia glutenică	DR3	11,6
Hepatita cronică activă	DR3	6,8
Colita ulcerativă	B5	3,8
AFECȚIUNI HEMATOLOGICE		
Hemocromatoza idiopatică	A3	6,7
	B14	2,7
	A3, B14	90,0
Anemia pernicioasă	DR5	5,4
Boala Hodgkin		
Indoeuropeni	DP3	2,0
Japonezi	DP4	0,2
AFECȚIUNI DERMATOLOGICE		
Dermatita herpetiformă	Dw3	17,3
Psoriazis vulgar	Cw6	7,5
Psoriazis vulgar (Japonezi)	Cw6	8,5
Psoriazis vulgar (Evrei)	DR4	14,6
	A26	4,8
Boala Behçet		
Indoeuropeni	B5	3,8
Japonezi	B51	12,4
Chinezi	B51	5,5
AFECȚIUNI ENDOCRINE		
Diabet zaharat tip I	DR4	3,6
	DR3	4,8
	DR2	0,2
	BfF1	15,0
Hipertiroidism (boala Graves)	B8	2,5
	DR3	3,7
Hipertiriodism (Japonezi)	B35	4,4
	A2	2,2
	DP5	4,4
	A2+DP5	10,5
Insuficiența corticosuprarenală	Dw3	10,5
Tiroidita subacută (boala de Quervain)	B35	13,7
Tiroidita Hashimoto	DR5	3,2
Hiperplazia suprarenală congenitală	B47	15,4
AFECȚIUNI NEUROLOGICE		
Miastenia gravis	B8	2,7
	DR3	2,5
Scleroza multiplă	DR2	6,0
Sindromul maniaco-depresiv	B16	2,3
Narcolepsia	DR2	130,0
Schizofrenia	A28	2,3
AFECȚIUNI RENALE		
Glomerulonefrita membranoasă idiopatică	DR3	5,7
Sindromul Goodpasture (anti MBG)	DR2	15,9
Boala cu leziuni minime (steroid-responsivă)	B12	4,2
Rinichiul polichistic	B5	2,6
Nefropatia cu IgA		
Indoeuropeni	DR2	0,6
Francezi, Japonezi	DR4	3,1
Nefropatia la aur	DR3	14,0
	DR4	0,3
AFECȚIUNI INFECȚIOASE		
Lepra tuberculoidă (Asiatici)	B8	6,8
Poliomielita paralitică	B16	4,3
Răspunsul slab versus cel puternic la virusul vaccinei	Cw3	12,7
IMUNODEFICIENȚE		
Deficitul de IgA (donatori de sânge)	DR3	13,0

$$* \text{ Risc relativ} = \frac{(\%\text{ pacienți antigen-pozitivi})(\%\text{ subiecți de control antigen-negativi})}{(\%\text{ pacienți antigen-negativi})(\%\text{ subiecți de control antigen-pozitivi})}$$

DRB1*0101 și DRB1*1402 la unele grupuri etnice. O astfel de specificitate conferă o greutate suplimentară pentru faptul că boala poate fi rezultatul legării și prezentării unor peptide particulare. Narcolepsia este virtual asociată 100% cu DR2 atât la japonezi, cât și la indoeuropeni. Indivizii afectați trebuie să moștenească o singură genă DR2. Deși în această situație nu există nici o componentă autoimună aparentă, sunt speculații că o anomalie a unui neurotransmițător sau a receptorului său poate fi influențată de gena DR2 sau de o altă genă foarte apropiată. Enteropatia glutenică (boală celiacă, sprue netropicală) a copilului și adultului este asociată cu DR3 (risc relativ = 12). O tipizare recentă a DNA ilustrează un risc relativ crescut, de 52, cu DQA1*0501 și DQB1*0201. Procentajul real al bolnavilor cu DR3 se întinde de la 63 la 96%, față de 22-27% la control. Același antigen este de asemenea prezent cu frecvență crescută la bolnavii cu hepatită cronică activă și la bolnavii cu dermatită herpetiformă care au enteropatie glutenică. Debutul juvenil al diabetului zaharat insulino-dependent (tipul 1) este asociat cu DR4 și DR3 și are o asociere negativă cu DR2. Rezistența la tipul 1 de diabet este puternic asociată cu moștenirea aspartatului în poziția 57 a lanțului β al HLA-DQ, în dezechilibru de lincaj cu HLA-DR2. Alți aminoacizi în poziția 57, în special când HLA-DR3 sau -DR4 sunt pe același haplotip, cresc riscul de boală. Un studiu recent arată că lipsa aspartatului în poziția 57 a DQB1 a ambelor haplotipuri conferă diabetului de tipul 1 un risc relativ de 7,4, în timp ce o moleculă unică sau dublă de aspartat în poziția 57, ca în cazul DQB1*0601 sau *0602, asigură protecție (risc relativ 0,2). O alelă rară a Bf (F1) este de asemenea găsită la 17-25% dintre bolnavii cu diabet tip 1. Diabetul cu debut la maturitate nu este asociat cu HLA. Hipertiroidismul este un exemplu de boală în care diferențele rasiale manifestă asociații HLA diferite, în contrast cu artrita reumatoidă și diabetul de tip 1 în care asocierile DR4 sunt mai generale. Haplotipul comun DR2 și DQ găsit la indivizii normali (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602) este de asemenea crescut foarte frecvent în cazurile de scleroză multiplă. Bolile renale puternic asociate cu HLA-DR sunt sindromul Goodpasture, datorită autoanticorpilor față de membrana bazală glomerulară (DR2); glomerulonefrita membranoasă idiopatică (DR3 la indoeuropeni, DR2 la japonezi), care implică anticorpi față de un antigen glomerular; și nefrita indusă de sărurile de aur (DR3). Studiile asocierii HLA cu SIDA sugerează că HLA-B35 este un factor de risc pentru progresia accelerată a bolii (vezi capitolul 308).

DEZECHILIBRUL DE LINCAJ Cel mai deosebit caracter al antigenelor HLA în genetica populațională este distribuția întâmplătoare a antigenelor HLA într-un grup etnic sau rasial dat. Termenul *dezechilibru de lincaj* înseamnă că antigenele unor loci strâns asociați apar împreună mai frecvent decât s-ar prevedea printr-o asociere întâmplătoare. Cu alte cuvinte, o distribuție neîntâmplătoare a antigenelor HLA este întâlnită ocazional. Un exemplu clasic este frecvența locusului A al HLA-A1 și a locusului B al HLA-B8 la strămoșii vesteuropenilor. Coincidența A1 și B8 trebuie să fie produsul frecvențelor genelor lor individuale ($0{,}17 \times 0{,}11 \cong 0{,}02$). Frecvența observată a lui A1 și B8 este 0,08, de patru ori mai mare decât cea preconizată, sau cu o creștere de 0,06. Ultima valoare este numită Δ (delta) și este o măsură a dezechilibrului. Alte dezechilibre ale haplotipurilor locusurilor A și B au fost identificate și includ (A3, B7), (A2, B12), (A29, B12) și (A11, B35). În plus, unii determinanți ai regiunii D sunt în dezechilibru de lincaj cu antigenele locusului B (de ex., DR3 și B8), la fel cum sunt unele antigene ale locusurilor B și C. Antigenele HLA definite serologic pot servi ca markeri pentru genele unui întreg haplotip dintr-o familie dar nu pot prezice alte alele într-o populație, în afară de cazul când există un dezechilibru de lincaj. S-ar putea ca presiunile selective în timpul evoluției să fi fost factorul major în supraviețuirea unor anumite combinații de gene într-un haplotip. Conservarea unor haplotipuri extinse, menționate mai sus, susține acest punct de vedere.

Pe de altă parte, ipoteza selecției nu este necesară pentru a explica dezechilibrul de lincaj. Când o populație căreia îi lipsesc unele antigene migrează într-o zonă în care antigenele HLA sunt în echilibru, Δ se poate dezvolta în câteva generații. De exemplu, valoarea Δ crescătoare pentru A1 și B8 găsită la populațiile de la est spre vest, din India spre Europa de vest, pot fi explicate pe baza migrării și fuziunii. În grupuri mai mici, consanguinitatea, creatorul efectului și deriva genică pot explica dezechilibrele. În cele din urmă, anumite dezechilibre de lincaj s-ar putea ivi ca un rezultat al unei încrucișări neîntâmplătoare în timpul meiosei gametice, din cauza segmentelor cromozomiale care sunt mai mult sau mai puțin pasibile să se fragmenteze. În afara cazului în care sunt presiuni selective sau restricții în încrucișare, dezechilibrul de lincaj dispare pentru o perioadă de mai multe generații.

LINCAJ ȘI ASOCIERE Bolile din tabelul 306-2 sunt exemple ale lincajului HLA în care condițiile moștenite sunt accentuate în familii de către haplotipurile HLA relevante. Pentru deficiențele C2, deficiențele de 21-hidroxilază și hemocromatoza idiopatică, modul de moștenire este recesiv, cu deficiențe parțiale vizibile la heterozigoți. Aceste defecte genetice sunt de asemenea asociate cu HLA, cu un exces al unor alele HLA la indivizii afectați, dar neînrudiți. De asemenea, deficiența de C2 este conectată de obicei cu haplotipurile HLA-A25, -B18, -BfS, Dw/DR2, iar hemocromatoza idiopatică ilustrează lincaj și asociere puternică cu HLA-A3 și -B14. Gradul înalt al dezechilibrului de lincaj al acestor boli conectate cu HLA poate rezulta din mutațiile la un singur genitor și din lipsa unei perioade suficiente de timp care să readucă la echilibru fondul genetic. În acestă viziune, antigenele HLA sunt simpli markeri pentru genele cuplate. În mod alternativ, expresia defectului poate necesita interacțiunea cu alelele specifice HLA. Această ultimă ipoteză ar avea nevoie de o rată mai mare a mutației, exprimarea genei defecte survenind numai legată de anumite gene HLA.

Lincajul HLA poate fi demonstrat în absența asocierii cu alele particulare. Boala Paget și ataxia spinocerebeloasă sunt caracteristici autosomal dominante legate de HLA, boala Hodgkin ilustrează un tip de moștenire recesiv legat de HLA. Cum nu s-au identificat asocieri ale acestor boli cu HLA, s-a sugerat că sunt mai mulți genitori cu mutații ale unor gene încă nedefinite legate cu alelele HLA diferite.

APLICAȚII CLINICE Valoarea clinică a tipizării HLA pentru diagnosticul bolii este limitată la B27 și spondilita ankilozantă, unde sunt totuși valori de 10% fals pozitive și fals negative. Studiile HLA au de asemenea valoare în consultația genetică și recunoașterea timpurie a bolii în familiile cu hemocromatoză idiopatică sau hiperplazia suprarenală congenitală datorită deficienței de 21-hidroxilază, mai ales că tipizarea HLA pote fi făcută pe celule obținute prin amniocenteză. Gradul ridicat de polimorfism al sistemului HLA îl face de asemenea un instrument puternic pentru testarea paternității și pentru alte aplicații medicolegale. Implicațiile pentru boli cum ar fi diabetul zaharat tip I și alte boli care arată asociere cu HLA necesită studii ulterioare ale componentelor sistemului HLA și rolul lor în patogenia bolii. Potrivirea antigenelor HLA în transplanturile alogenice arată superioritatea HLA, a gemenilor univitelini ca donatori și imunodominanța HLA-A, -B și a locilor –DR. Compatibilitatea acestor loci oferă rezultate superioare în transplantul renal de la donatori decedați, neînrudiți cu receptorul (capitolul 272).

BIBLIOGRAFIE

BJORKMAN PJ et al: The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigen. Nature 329:512, 1987

BODMER LG et al: Nomenclature for factors of the HLA system, 1995. Hum Immunol 43:149, 1995

Brown JH et al: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. Nature 364:33, 1993
Carpenter CB, Strom TB: Immunobiology of renal transplantation, in *Contemporary Issues in Nephrology*, vol 19: *Renal Transplantation*, EL Milford et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1989
Chicz RM et al: Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA-DR alleles. J Exp Med 178:27, 1993
Germain RN: MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: Providing ligands for T lymphocyte activation. Cell 76:287, 1994
Itescu S et al: HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 5:37, 1992
Powis SH et al: Alleles and haplotypes of the MHC-encoded ABC transporters TAP1 and TAP2. Immunogenetics 37:373, 1993
Roopenian DC: What are minor histocompatibility loci? A new look at an old question. Immunol Today 13:7, 1992
Sayegh MH et al: Mechanisms of T cell recognition of alloantigen: The role of peptides. Transplantation 57:1295, 1994
Thomson G: HLA disease associations: Models for the study of complex human genetic disorders. Crit Rev Clin Lab Sci 32:183, 1995
Wucherpfennig KW, Strominger JL: Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: A mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. J Exp Med 181:1597, 1995

307

Max D. Cooper, Alexander R. Lawton III

BOLI CU DEFICIENȚE IMUNE PRIMARE

Funcțiile imune sunt mediate de familii de limfocite independente în dezvoltare, dar care interacționează funcțional. În cadrul procesului de apărare al gazdei, activitățile limfocitelor B și T precum și produșii acestor celule sunt strâns corelate cu funcțiile altor celule ale sistemului reticuloendotelial. Macrofagele, celulele dendritice și celulele Langerhans de la nivelul pielii joacă un rol important în captarea și prezentarea antigenului celulelor B și T, având ca rezultat inițierea răspunsului imun. Macrofagele pot deveni la rândul lor celule efectoare, mai ales atunci când sunt activate de citokine limfocitare. Acțiunea de „curățire“ a leucocitelor polimorfonucleare este direcționată și realizată specific de către anticorpi, în colaborare cu citokinele si sistemul complement. Celulele NK (natural killer), o populație de limfocite granulare, pot distruge spontan celule tumorale sau infectate viral, efecte care sunt amplificate de către citokinele produse de celulele imune și inflamatorii. Acțiunea celulelor NK poate fi declanșată și de către anticorpii de tip IgG pentru care aceste celule prezintă receptori de suprafață. Implicarea în declanșarea răspunsului imun imediat a interacțiunii dintre bazofile și celulele tisulare mastocitare, pe de o parte și anticorpii de tip IgE, pe de altă parte este discutată în capitolul 310. Luarea în considerare a acestor interrelații reprezintă o parte importantă în analiza pacienților cu suspiciune de deficiență imună.

MANIFESTĂRI CLINICE COMUNE STĂRILOR DE DEFICIENȚĂ IMUNĂ Sindroamele de imunodeficiență fie ele congenitale, dobândite spontan sau iatrogene sunt caracterizate de o susceptibilitate crescută de a dezvolta infecții și, nu rareori, boli autoimune sau neoplazii limforeticulare. Tipul infecției oferă de cele mai multe ori primul indiciu asupra naturii defectului imunologic.

Pacienții cu *defecte ale imunității umorale* prezintă infecții sinopulmonare recurente sau cronice, meningite și bacteriemie, cel mai frecvent determinate de bacterii piogene cum ar fi *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și stafilococi. Acestea și alte organisme piogene pot determina infecții frecvente la indivizi care prezintă fie neutropenie, fie deficiența fracțiunii (esențiale) a treia a complementului (C3). Colaborarea dintre anticorp, complement și fagocite în cadrul procesului de apărare al gazdei împotriva microorganismelor piogene, face importantă evaluarea tuturor celor trei sisteme la indivizii cu susceptibilitate crescută la infecții bacteriene.

Pacienții cu deficit de anticorpi, la care imunitatea mediată celular este intactă, prezintă un răspuns interesant la infecțiile virale. Evoluția clinică a infecțiilor primare cu virusuri de tipul varicela-zoster sau rubeola, în afara complicației cu o infecție bacteriană, nu diferă semnificativ de cea întâlnită la gazde normale. Cu toate acestea, imunitatea de lungă durată poate să nu se dezvolte și ca urmare pot apare multiple episoade de varicelă sau pojar. Aceste observații sugerează că celulele T intacte ar putea fi suficiente pentru controlul infecțiilor virale odată instalate, în timp ce anticorpii joacă un rol important în limitarea diseminării inițiale a virusului și în asigurarea protecției de lungă durată. Excepții de la această generalizare devin din ce în ce mai larg recunoscute. Pacienții cu agamaglobulinemie nu reușesc să îndepărteze virusul hepatitei B din circulație prezentând o evoluție progresivă și frecvent fatală. La unii pacienți poliomielita a apărut după utilizarea vaccinurilor cu virus viu. Encefalita cronică, care poate progresa pe o perioadă de luni sau ani, reprezintă un pericol important la băieții cu agamaglobulinemie congenitală. Echovirusurile și adenovirusurile au fost izolate din creier, lichid cefalorahidian și alte țesuturi la astfel de pacienți.

Apariția unei infecții severe neobișnuite, ca de exemplu meningita cu *H. influenzae*, la un copil mare sau la adult, impune considerarea unei deficiențe a imunității umorale. Pneumoniile bacteriene recurente sugerează de asemenea această posibilitate. Otita medie cronică apare frecvent la pacienții cu hipogamaglobulinemie și este semnificativă deoarece se întâlnește rar la adulții normali. Pansinuzita, deși întâlnită aproape invariabil în deficiențele imunoglobulinice, reprezintă un element mai puțin util, ea fiind frecventă și la indivizii aparent normali. Infecțiile bacteriene ale pielii și tractului urinar sunt probleme mai puțin frecvente la pacienții hipogamaglobulinemici.

Infestarea cu parazitul intestinal *Giardia lamblia* este o cauză frecventă a diareei la pacienții cu deficiență de anticorpi.

Anomaliile imunității mediate celular predispun la infecții virale diseminate, în particular cu virusuri latente, cum ar fi herpes simplex (vezi capitolul 184), varicello-zosteran (vezi capitolul 185) și virusul citomegalic (vezi capitolul 187). În plus, pacienții astfel afectați dezvoltă aproape invariabil candidoză cutaneomucoasă și frecvent infecții fungice sistemice. Pneumonia determinată de *Pneumocystis carinii* este de asemenea uzuală (vezi capitolul 211).

Deficiența celulelor T este întotdeauna acompaniată de unele anomalii ale răspunsului prin anticorpi (vezi figura 307-1), anomalii care nu sunt reflectate neapărat prin hipogamaglobulinemie. Astfel se explică în parte faptul că pacienții cu defecte primare ale celulei T sunt de asemenea predispuși la infecții bacteriene severe.

Cea mai severă formă de deficiență imună apare la indivizi, adesea sugari, care nu prezintă nici funcții imune celulare, nici umorale. Indivizii cu imunodeficiență severă combinată (severe combined immunodeficincy, SCID) sunt susceptibili la întregul spectru de agenți infecțioși, inclusiv microorganisme care în mod obișnuit nu sunt considerate patogene. Infecții multiple cu virusuri, bacterii și fungi apar adesea concomitent. Deoarece limfocitele donatorului nu pot fi îndepărtate de primitor, transfuziile de sânge pot determina reacții fatale grefă-contra gazdă.

DIFERENȚIEREA CELULELOR T ȘI B Deficitele funcționale, care apar atât în imunodeficiența congenitală, cât și în cea dobândită, sunt considerate a fi rezultatul unor defecte în variate puncte ale căilor de diferențiere ale celulelor imunocompetente. Din acest motiv, câteva caracteristici ale

dezvoltării și diferențierii celulelor T și B, în special cele relevante pentru analiza stării de imunodeficiență, sunt prezentate aici, pe scurt; capitolul 305 oferă o descriere generală a rolurilor acestor celule în imunitatea celulară și umorală.

O subpopulație a celulelor stem hematopoietice poate fi dirijată spre diferențierea limfatică, anterior migrării la nivelul timusului, unde sunt generate celulele T sau anterior migrării la nivelul ficatului fetal și a măduvei osoase a adultului, unde începe dezvoltarea celulelor B (vezi figura 307-1). O funcție majoră a acestor țesuturi limfatice centrale este aceea de a genera diversitatea clonală caracteristică sistemului imun. Fiecare limfocit T sau B exprimă receptori de suprafață cu specificitate unică față de antigen. Receptorii limfocitelor B sunt molecule de imunoglobulină, alcătuite din perechi de lanțuri grele și ușoare de tip κ sau λ. Locii genelor pentru lanțurile grele se află la nivelul brațului lung al cromozomului 14; ordinea acestora în sensul 5'-3' este: familiile de minigene V_H (variable = variabil), D_H (diversity = diversitate) și J_H (joining = asociere) urmate de genele C_H (constant regions = regiuni constante), Cμ, Cδ, $C\gamma_3$, $C\gamma_1$, $C\alpha_1$, $C\gamma_2$, $C\gamma_4$, Cε și $C\alpha_2$. Familia de gene κ, alcătuită din genele Vκ, Jκ și Cκ, este localizată la nivelul cromozomului 2, iar locii omologi ai genelor λ la nivelul cromozomului 22.

Receptorii celulei T sunt molecule de suprafață asociate, cu specificitate de legare a antigenului. Receptorul de pe suprafața majorității celulelor T este compus din două lanțuri polipeptidice, denumite α și β. Familia lanțului β este localizată la nivelul cromozomului 7 și este formată din locii minigenelor Vβ, Dβ, Jβ și Cβ. Similar, familia lanțurilor α de la nivelul cromozomului 14 este alcătuită din seria de gene Vα, Dα, Jα și Cα. O subpopulație mai mică de celule T exprimă un receptor al celulei T alcătuit din lanțuri polipeptidice γ și δ. Familia de gene a lanțurilor γ este localizată la nivelul cromozomului 7, iar familia lanțurilor δ în mijlocul locusului genei α la nivelul cromozomului 14.

Strategia genetică pentru a crea complexe genice funcționale ce codifică receptori antigenici, este similară pentru celulele T și B. De exemplu, o regiune genică V funcțională a lanțului greu de imunoglobulină este formată printr-o rearanjare productivă a fiecăreia dintre genele V_H, D_H și J_H și prin deleția ADN intercalar, pentru a genera o structură de codificare continuă care este apoi transcrisă împreună cu cea mai apropiată genă C_H. Genele funcționale de lanțuri ușoare sunt formate printr-o rearanjare V-J la nivelul locusului genic κ sau λ. Gena Vβ este compusă similar dintr-un set rearanjat de gene Vβ, DH și Jβ care formează o structură continuă de codificare, pe care apoi celula T o transcrie împreună cu cea mai apropiată genă Cβ. Secvențele de flancare conservate servesc drept semnale de recombinare pentru segmentele genice V, D și J la nivelul receptorului celulei T (T cell receptor, TCR) și pentru pocesele de asamblare a genelor de imunoglobuline. La nivelul precur-

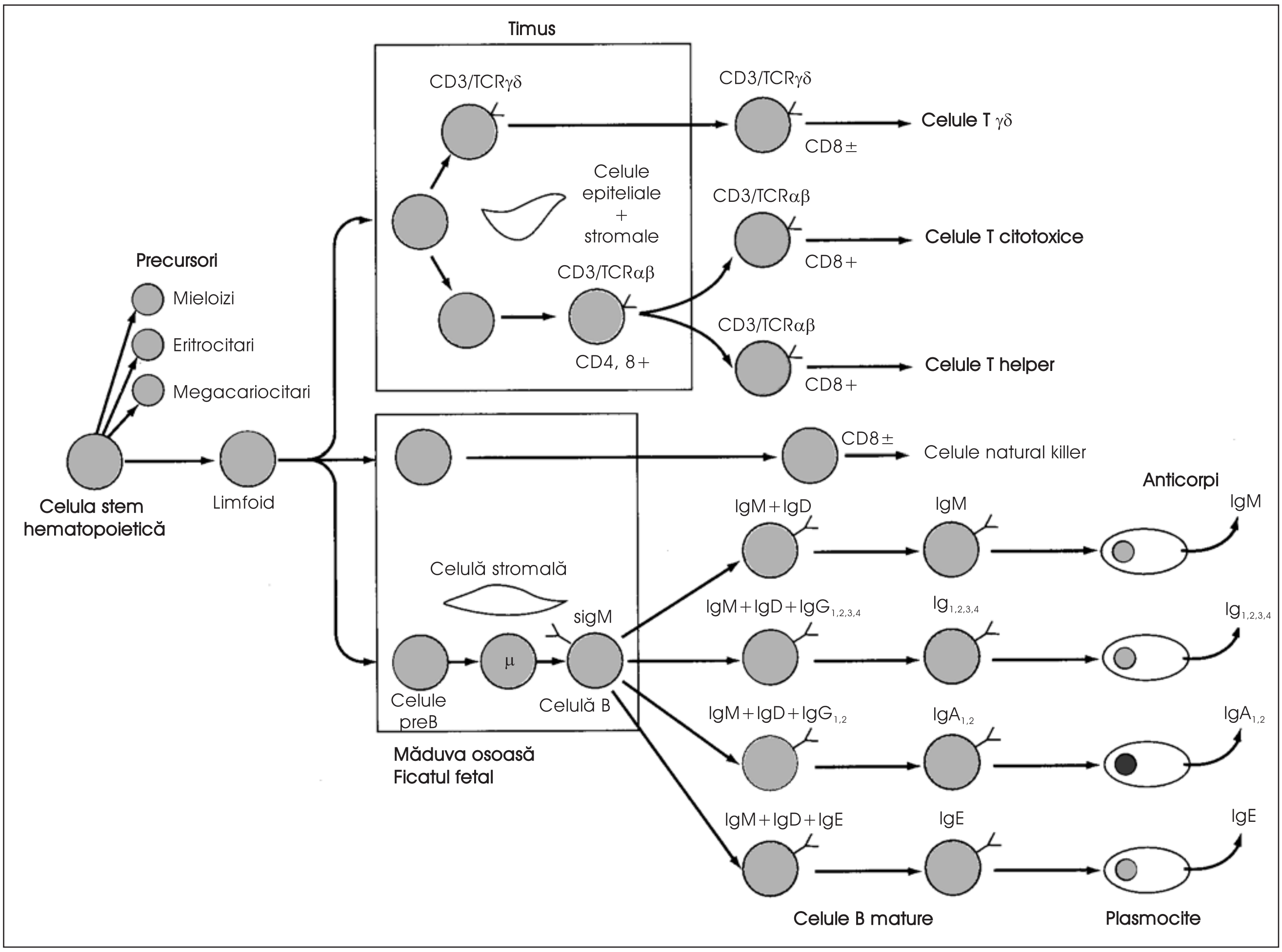


FIGURA 307-1 Model ipotetic ce subliniază diferențele celulelor stem hematopeoetice aparținând liniilor T, B și NK. Imposibilitatea de a dezvolta celule T și B poate fi rezultatul unui defect la nivelul celulelor stem sau al unei erori înnăscute ce afectează ambele tipuri celulare. Rar, alte linii celulare hematopoetice sunt și ele absente. Absența fie a celulelor T, fie a celulelor B sugerează disfuncția țesuturilor limfatice centrale, incluzând timusul și complexul ficat fetal-măduvă osoasă. Deficiența de celule B poate fi rezultatul imposibilității de generare a celulelor pre-B din precursorii celulari stem sau a imposibilității celulelor pre-B de a da naștere progenitorilor limfocitului B. În mod similar, diferențierea poate fi oprită la diferite niveluri ale liniei celulare T.; blocarea la nivelul timocitului și imposibilitatea de a dezvolta subseturi helper a fost observată la pacienții imunodeficeinți. Agamaglobulinemia și deficiența unor funcții ale celulei T pot apare în ciuda prezenței unui număr normal de celule B și T în circulație. Imposibilitatea limfocitelor B de a se diferenția în celule plasmatice poate fi determinată de anomalii celulare intrinseci sau de o reglare defectuoasă a celulei T.

sorilor celulei T, precum și ai celulei B, această operație de tăiere și asociere a ADN implică aceleași recombinaze proteice: gena activatoare a recombinazei (recombinase-activating gene, RAG) 1 și RAG-2, care este o proteinkinază ADN-dependentă și cel puțin alte două proteine esențiale pentru repararea ADN. Deoarece există foarte multe gene V, D și J diferite, ele pot fi combinate variat pentru a codifica un număr larg de receptori cu specificități antigenice diferite. Variabilitatea anticorpilor și a TCR este, în plus, amplificată de activitatea nucleazelor la nivelul capetelor fragmentelor de ADN, activitate necesară pentru unirea regiunilor V, D și J precum și prin adiția de nucleotide necodificate la nivelul joncțiunilor, acțiune realizată de o enzimă nucleară deoxinucleotidil transferaza terminală (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT).

Generarea diversității clonale necesită proliferare celulară, astfel încât fiecare specificitate de receptor codificată la nivelul genomului să fie unic exprimată de către celule individuale. O clonă este alcătuită din celule care exprimă receptori identici de legare ai antigenului. Estimarea numărului total de clone celulare B variază între 10 și 100 de milioane. Diversitatea clonală a celulelor T poate fi la fel de extensivă. Prima etapă în dezvoltarea clonală este independentă de antigen și reflectă o secvență de diferențiere programată genetic asemănătoare cu cea a eritropoiezei și mielopoiezei primare. Acestă fază, denumită *diferențiere primară*, începe devreme în cursul dezvoltării fetale și continuă în viața adultă, deși la niveluri reduse.

Cea mai primitivă celulă identificabilă morfologic în seria B este *celula pro-B*. Aceste celule sunt caracterizate prin antigenul de suprafață CD19 și expresia nucleară de TdT. Celulele pro-B suferă un proces de rearanjare productivă $V_HD_HJ_H$ pentru a exprima lanțurile μ citoplasmatice (lanțurile grele de IgM) și pentru a deveni astfel celule pre-B. Având în vedere că lanțurile ușoare apar de obicei mai târziu, celulele pre-B nu prezintă receptorii imunoglobulinici membranari, caracteristici pentru limfocitele B, dar pot exprima receptori formați din lanț μ/lanț ușor incomplet, „surogat“ codificați de gena nerearanjată V pre-B și respectiv gena 14.1 de la nivelul locusului genic al lanțului ușor λ. Celulele pre-B sunt generate la nivelul ficatului fetal și în măduva osoasă pe parcursul vieții, divizându-se sub acțiunea interleukinei (IL)7 și a altor factori de creștere produși de celulele stromale vecine. După o rearanjare productivă a genelor VJ ale lanțurilor ușoare, celulele pre-B devin limfocite B imature care exprimă receptori de suprafață IgM. Aceste limfocite B diferă de cele mature printr-o caracteristică fiziologică importantă; ele sunt înalt susceptibile la inactivare atunci când receptorii lor leagă antigenul. Consecutiv, celulele B imature care întâlnesc antigene self pot fi eliminate sau pot deveni anergice. Receptorii antigenici de pe celulele B sunt unități formate din mai multe lanțuri. Pentru ca imunoglobulinele legate de membrană să ajungă la suprafața celulei B este necesară asocierea cu lanțuri Ig-α și Ig-β, care servesc ca elemente de transmitere a semnalului pentru complexul antigen receptor. Legarea receptorilor celulei B, mediată de antigen, declanșează fosforilarea tirozinelor localizate în zone mici conservate de aminoacizi, numite *motive imunomodulatoare de activare a tirozinelor* la nivelul domeniilor intracitoplasmatice ale lanțurilor Ig-α și Ig-β. Este inițiată astfel o cascadă de interacțiuni enzimatice care culminează cu legarea factorului nuclear de transcripție la regiunile promotoare ale genelor, determinându-se astfel soarta celulei B: moarte, supraviețuire, creștere sau diferențiere. O enzimă cheie în acestă cascadă de activare a celulei B este tirozinkinaza *Syk*.

Secvența dezvoltării limfocitelor B pentru expresia diferitelor clase de imunoglobuline începe cu expresia IgM. Expresia de Ig D pe celulele imature purtătoare de Ig M se realizează după ce aceste celule părăsesc măduva osoasă. Limfocitele care sintetizează IgG, IgA și IgE sunt derivate din celulele precursoare purtătoare de IgM și IgD printr-un mecanism genetic de comutare. Fiecare genă a regiunii constante a lanțurilor grele, cu excepția Cδ, este precedată de o regiune de comutare alcătuită din secvențe repetitive de nucleotide. Comutarea clasei lanțurilor grele este realizată prin unirea regiunii de comutare μ, cu regiunea de comutare din fața genei lanțului greu care va fi ulterior exprimată și prin deleția genelor Cμ, Cδ și a altor gene C_H de la nivelul ADN intercalar. Procesul de comutare se realizează la nivelul centrilor germinativi din țesuturile limfatice periferice, unde celulele B și T cooperează în cadrul răspunsului antigenic. Esențial pentru acest proces este interacțiunea semnalizatoare dintre molecula CD40 de pe suprafața celulei B și ligandul de CD40, care este tranzitoriu exprimat pe celula partener T, activată de antigen. Celula T helper, de asemena, produce factori solubili care pot direcționa comutarea clasei. De exemplu, IL-4 și factorul de creștere tumorală β pot promova răspunsurile de tip IgE și IgA. Celulele B din centrii germinativi, de asemenea, pot suferi mutații somatice la nivelul regiunilor variabile ale genelor de imunoglobulină, cele cu afinitatea cea mai mare pentru antigen fiind selecționate pentru supraviețuire ca celule B cu memorie sau pentru diferențierea terminală în celule plasmatice secretoare de anticorpi.

În timpul dezvoltării, celulele liniei T suferă de asemenea rearanjamente ale familiilor de minigene ce codifică receptorii lor antigenici. La pătrunderea în epiteliul timic celulele precursoare pot urma una din cele două căi majore. Prima dintre acestea implică rearanjarea genelor Vγ și Jγ pentru expresia lanțurilor γ și rearanjarea genelor Vδ, Dδ și Jδ pentru expresia lanțurilor δ. Acestea se asociază cu proteinele CD3 pentru a forma complexul TCR CD3/γδ al celulelor T de tip γδ. Celulele pre-T, care încep dezvoltarea pe cea de a doua cale de diferențiere în timus, rearanjează una din genele Vβ, Dβ și Jβ înainte de expresia unui lanț β complet, împreună cu un lanț pre-T recent descoperit. Într-un stadiu mai tardiv de diferențiere, apar rearanjările genelor Vα și Jα, iar apoi molecula completă a receptorului antigenic, alcătuită dintr-un lanț α și un lanț β, este exprimată împreună cu complexul proteic CD3 pe suprafața celulelor imature T de tip αβ. Inițial, celulele T αβ exprimă ambele molecule accesorii CD4 și CD8 pe suprafața lor. Pe măsură ce aceste celule se maturizează, sub influența procesului de selecție a antigenului self, fie vor regla negativ expresia de CD8 pentru a deveni celule T CD4+ cu potențial de celulă helper, fie vor înceta să exprime molecula CD4 pentru a deveni celule T CD8+ cu potențial citotoxic. Celulele T αβ CD4+ care părăsesc timusul, au fost selectate să recunoască fragmente peptidice prezentate de complexul major de histocompatibilitate clasa II (major histocompatibility complex, MHC) de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen. Celulele T αβ CD8+ care migrează de la nivelul timusului, au fost selectate să recunoască fragmente peptidice prezentate de moleculele MHC de clasă I, molecule exprimate de toate tipurile de celule nucleate. Moleculele CD4 și CD8 se numesc *molecule receptoare accesorii,* pentru că ele au afinitate de legare de moleculele MHC de clasă II și respectiv I și sunt cuplate cu tirozinkinazele active în transmiterea semnalului. În cursul dezvoltării intratimice, celulele T γδ nu exprimă nici CD4, nici CD8, dar pot exprima molecule CD8 ca celule T mature în periferie. Expresia acestor molecule de suprafață celulară, precum și a altora, poate fi definită prin anticorpi monoclonali specifici, oferind astfel un instrument important pentru identificarea statusului de dezvoltare al limfocitelor B și T. (vezi figura 307-1)

Celulele T αβ ce poartă markerii CD4 reprezintă aproximativ 70% din celulele T circulante și funcționează ca celule helper care facilitează funcțiile efectorii ale celulelor B, ale altor celule T, ale celulelor NK și ale macrofagelor. Celulele T αβ care exprimă CD8 reprezintă 20-30% din celulele T circulante, mediază reacțiile citotoxice și pot supresa răspunsurile imune. Celulele Tγδ reprezintă o populație minoră a celulelor

T. Ele pot avea rol protectiv la nivelul suprafețelor epiteliale, unde predomină și pot modula lezarea tisulară mediată imun. Oprirea dezvoltării sau pierderea funcțiilor a unuia sau mai multor subseturi de celule T duce la imunodeficiență sau boli autoimune.

Evenimentele desemnate ca *diferențiere secundară* urmează procesului de stimulare antigenică a clonelor limfocitare specifice. Aceste procese sunt sinonime cu răspunsul imun (vezi capitolul 305). De un interes particular în evaluarea imunodeficiențelor sunt interacțiunile de colaborare între macrofage, celule T și celule B. În timp ce celulele B se pot diferenția în celule plasmatice secretoare de IgM, atunci când sunt stimulate de antigene timo-independente cum ar fi lipopolizaharidele, cele mai multe răspunsuri prin anticorpi, în particular cele cu IgG, IgA și IgE, necesită o colaborare intimă între celulele T și B. Antigenele legate de receptorii anticorpilor de pe suprafața celulelor B sunt internalizate, parțial digerate și reciclate la suprafața celulei, unde sunt prezentate, în asociere cu moleculele de clasa II, către celulele T. Ca răspuns celula T activată produce factori solubili care promovează creșterea și diferențierea celulelor B sau răspunsuri inflamatorii. Acești factori care includ interleukinele IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 și interferonul γ (IFNγ), sunt produși diferit de diferite celule T. În funcție de stimulul activator inițial, celulele T helper CD4 se pot diferenția în variate tipuri de celule efectoare. Subsetul de celule T helper, desemnate ca celule TH1, produc IL-2, IFNγ, factorul de necroză tumorală α și alte citokine care reglează imunitatea mediată celular, în timp ce subsetul celular TH2 produce tipic IL-4, IL-5, IL-10 și alte citokine ce reglează răspunsurile imune umorale. Monocitele prezentatoare de antigen pot produce IL-12 care poate orienta răspunsul imun către celule efectoare de tip TH1, în timp ce IL-4 produsă de un subset special de celule T sau de mastocite favorizează un răspuns celular efector de tip TH2.

Diferențierea celulelor T și B poate fi oprită fie la nivelul stadiilor primare, fie la nivelul celor secundare. Reflectând interacțiunile celulare complexe implicate în răspunsurile imune și rolul major al limfocitelor T, deficiențele imune primare ce interesează celulele T sunt de obicei asociate și cu o funcție anormală a celulei B. În mod contrar, imunodeficiențele manifestate primar prin inabilitatea de a produce anticorpi pot fi determinate de defecte ale celulei T neasociate cu imunitate celulară anormală.

EVALUAREA PACIENȚILOR IMUNODEFICIENȚI

O anamneză atentă și un examen fizic temeinic vor indica de obicei dacă problema majoră implică sistemul anticorp-complement-fagocit sau imunitatea mediată celular. Un istoric de răspuns normal la vaccinarea pentru variolă sau la dermatita de contact indusă de toxina iederei sugerează o imunitate celulară intactă. Candidoza cutaneomucoasă persistentă sugerează deficiența imunității mediate celular. Limfopenia și absența ganglionilor palpabili pot fi constatări importante. Cu toate acestea, pacienții cu imunodeficiență importantă pot prezenta hiperplazie limfatică difuză. Marea majoritate a imunodeficiențelor poate fi diagnosticată prin folosirea judicioasă a testelor disponibile în laboratoarele clinice locale sau regionale. O evaluare mai precisă a funcțiilor imunologice și stabilirea unui tratament adecvat poate necesita adresarea la centre specializate. Tabelul 307-1 prezintă un rezumat al testelor de laborator disponibile.

Imunitatea umorală Cu rare excepții deficiența imunității umorale este acompaniată de scăderea concentrației serice a uneia sau mai multor clase de imunoglobuline. Valorile normale variază cu vârsta, iar concentrațiile egale cu cele ale adultului sunt atinse la vârsta de 1 an pentru IgM (1.0 g/l), la 5-6 ani pentru IgG (8.0 g/l) și la pubertate pentru IgA (2.0 g/l) (vezi capitolul 305). De asemenea, intervalul larg de valori normale la adulți creează dificultăți în definirea limitelor inferioare ale normalului. Estimări acceptabile pentru valorile normale inferioare sunt 0.4 g/l pentru IgM, 5 g/l pentru IgG și 0.5 g/l pentru IgA. În cazul unei hipogamaglobulinemii la limită, determinarea capacității pacientului de a produce anticorpi specifici devine de mare importanță. Izohemaglutininele, anti-streptolizina O și „aglutininele febrile“ sunt determinări standard valoroase, iar măsurarea titrurilor pre și post imunizare cu toxina tetanică, toxina difterică, polizaharidul capsular al lui *H. influenzae* și serotipurile *S. pneumoniae* oferă o evaluare extensivă a răspunsului umoral.

Estimarea numărului de limfocite B și T circulante are valoare în determinarea patogeniei anumitor tipuri de deficiențe imune. Limfocitele B sunt identificate prin prezența pe suprafața celulelor a imunoglobulinelor membranare, a unităților de lanțuri α și β asociate și a altor molecule specifice de linie (tabelul 307-1), elemente ce pot fi identificate prin anticorpi specifici monoclonali.

Din moment ce deficiența de anticorpi poate fi mimată clinic de către deficiența componentelor complementului, măsurarea complementului hemolitic total (CH_{50}) trebuie să facă parte din protocolul de evaluare a apărării organismului gazdă. Măsurarea izolată a fracțiunii C3 este inadecvată ca metodă de screening din moment ce deficiențele ambelor componente ale complementului, cea precoce și cea tardivă, pot predispune la infecții bacteriene (vezi capitolul 305).

Imunitatea celulară Limfocitele T pot fi identificate prin expresia complexului TCR/CD3 din cadrul moleculelor de suprafață. Molecula antigenică CD2 este de asemenea exprimată de majoritatea celulelor T și de câteva limfocite non-T. Molecula CD4 servește drept marker pentru celulele T helper, deși macrofagele exprimă de asemenea această

Tabelul 307-1

Evaluarea de laborator a statusului de apărare al gazdei

TESTE INIȚIALE DE SCREENING *

Numărarea completă a elementelor sanguine cu frotiu diferențiat
Nivelurile de imunoglobuline serice: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

ALTE TESTE RAPID DISPONIBILE

Cuantificarea populațiilor celulare mononucleare sanguine prin tehnici de imunofluorescență folosind anticorpi monoclonali†
- Celule T: CD3, CD4, CD8, TCRαβ, TCRγδ
- Celule B: CD19, CD20, CD21, Ig(μ, δ, α, γ, κ, λ), moleculele asociate imunoglobulinelor(α, β)
- Celule NK: CD16
- Monocite: CD15
- Markeri de activare: HLA-DR, CD25, CD80 (celule B)

Evaluarea funcției celulei T
1. Teste cutanate de hipersensibilitate tardivă (PPD, histoplasmina *Candidei*, toxina tetanică)
2. Răspunsul proliferativ la mitogeni (anticorpi anti CD3, fitohemaglutinina, concanavalina A) și la celule alogenice (răspunsul limfocitar mixt)
3. Producția de citokine

Evaluarea funcției celulei B
1. Anticorpi naturali sau dobândiți în mod normal: izohemaglutinine; anticorpi față de virusurile uzuale (influenza, rubeola, rujeola) și toxinele bacteriene (difterică, tetanică)
2. Răspunsul la imunizarea cu antigene poteice (toxina tetanică) și carbohidrate (vaccinul pneumococic, vaccinul pentru *H. influenza B*)
3. Determinări cantitative ale subclaselor de IgG

Complement
1. Determinarea CH_{50} (calea clasică și calea alternă)
2. Determinarea C3, C4 și a altor componente

Funcția fagocitelor
1. Reacția de reducere a albastrului de tetrazolium
2. Teste de chemotactism
3. Activitate bactericidă

* Asociate cu anamneza și examinarea fizică, aceste teste vor identifica mai mult de 95% din pacienții cu imunodeficiențe primare.
† Setul de anticorpi monoclonali poate fi extins sau restrâns pentru a se focaliza asupra problemelor clinice specifice

Tabelul 307-2

Clasificarea WHO a imunodeficiențelor primare

IMUNODEFICIENȚE COMBINATE

Imunodeficiența combinată severă (severe combined immunodeficiency, SCID):
- X lincată
- Autozomal recesivă („forma elvețiană de agamaglobulinemie“)

Deficiența de adenozin dezaminază (ADA)
Deficeința de fosforilază a nucleozidelor purinice (PNP)
Deficiența de MHC de clasa II
Disgenezia reticulară
Deficiența de CD3γ sau CD3ε
Deficiența de CD8

DEFICIENȚE PREDOMINANT ALE ANTICORPILOR

Agamaglobulinemia X lincată
Sindromul de hiper IgM:
- X lincat
- Alte tipuri

Deleții ale genei lanțurilor grele de Ig
Deficiența lanțului κ
Deficiența de IgA
Deficiența selectivă de subclase de IgG (cu sau fără deficiență de IgA)
Imunodeficiența comună variabilă (common variable immunodeficiency, CVID)
Deficiența de anticorpi cu imunoglobuline normale
Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilului

ALTE SINDROAME DE IMUNODEFICIENȚĂ BINE DEFINITE

Sindromul Wisckott-Aldrich
Ataxia teleangiectazică
Sindromul DiGeorge

IMUNODEFICIENȚE ASOCIATE SAU SECUNDARE ALTOR BOLI

Instabilitatea cromozomială sau reparări cromozomiale deficitare
- Sindromul Bloom
- Anemia Fanconi
- Sindromul ICF
- Sindromul Nijmegen
- Sindromul Seckel
- Xeroderma pigmentosa

Defecte cromozomiale
- Sindromul Down
- Sindromul Turner
- Deleții sau cromozomi inelari 18

Anomalii scheletice
- Displazia scheletică cu membre scurte
- Hipoplazia de cartilaj și păr

Imunodeficiențe cu întârziere generalizată de creștere
- Displazia imunoosoasă Schimke
- Imunodeficiența cu absența policelui
- Sindromul Dubowitz
- Întârzierea creșterii, anomalii faciale și imunodeficiență
- Progeria (sindromul Hutchinson-Gilford)

Imunodeficiență asociată cu defecte dermatologice
- Albinism parțial
- Discheratoza congenitală
- Sindromul Netheron
- Acrodermatita enteropatică
- Displazia ectodermică anhidrozică
- Sindromul Papillon-Lefevre

Defecte metabolice ereditare
- Deficiența de transcobalamină II
- Acidemia metilmalonică
- Aciduria orotică ereditară tip 1
- Deficiența carboxilazei biotin-dependentă
- Mannosidoza
- Boli de stocare a glicogenului, tip 1b
- Sindromul Chédiak-Higashi

Hipercatabolismul imunoglobulinelor
- Hipercatabolismul familial
- Limfangiectazia intestinală

Altele
- Sindromul hiper IgE
- Candidoza cronică cutaneomucoasă
- Hipo sau asplenia ereditară sau congenitală
- Sindromul Ivermark

moleculă la niveluri relativ joase. În mod contrar, heterodimerii de CD8$\alpha\beta$ sunt exprimați de celulele T citotoxice. Aceste molecule de suprafață celulară sunt exprimate de asemenea de către unele celule T $\gamma\delta$ și de către celulele NK, deși în acest caz mai ales sub formă de homodimeri CD8α.

Nivelurile normale de imunoglobuline serice și răspunsul normal prin anticorpi sunt indici siguri ai unei funcții intacte a celulei T helper. Funcția limfocitului T poate fi măsurată direct prin testele cutanate de hipersensibilitate întârziată folosind antigene variate la care majoritatea copiilor mari și a adulților au fost sensibilizați. Un test cutanat antigenic util este reprezentat de injectarea intradermică a toxinei tetanice intr-o diluție de 1:5, din moment ce majoritatea indivizilor sunt deja sensibilizați. Derivatul proteic purificat (purified protein derivative, PPD), histoplasmina, antigenul parotiditei epidemice și extractele de *Candida* și *Tricophyton* de asemenea pot fi folosite.

Funcția limfocitului T poate fi estimată in vitro prin capacitatea celulelor de a prolifera ca răspuns la antigenele la care pacientul a fost deja sensibilizat, la limfocitele de la un donor neînrudit, la anticorpii care leagă complexul CD3/TCR sau la mitogenii celulei T care includ fitohemaglutinina, concanavalina A, mitogenul din rumeioară (*Phytolacca americana*). Răspunsul este de obicei evaluat prin cuantificarea încorporării de timidină radioactivă la nivelul ADN nou sintetizat. Este de asemenea posibil să se măsoare producția de citokine (sau interleukine) realizată de către celulele T activate. Poate fi măsurată abilitatea limfocitelor T, activate în culturi limfocitare mixte, de a liza celulele țintă. În sfârșit, există teste pentru determinarea defectelor la nivelul receptorilor de suprafață ai celulei T și la nivelul elementelor specifice ale căilor de transmitere a semnalului, activate de acești receptori în cadrul răspunsurilor celulei T.

CLASIFICARE *Imunodeficiențele primare* pot fi congenitale sau dobândite și sunt clasificate în mod obișnuit în funcție de modul de transmitere genetică și de defectul care poate implica celula T, celula B sau ambele tipuri celulare (tabelul 307-2). Discuția de mai jos pune accent pe trei concepte asociate: (1) că imunodeficiențele sunt privite cel mai logic ca defecte ale diferențierii celulare, (2) că aceste defecte pot interesa fie dezvoltarea primară a celulelor T și B, fie fazele antigen-dependente ale diferențierii, (3) că defectele diferențierii celulei B pot reflecta, în unele situații, deficiența de colaborare între celulele B și celulele T.

Imunodeficiențele secundare nu sunt cauzate de anomalii intrinseci în dezvoltarea sau funcția celulelor T sau B. Cea mai bine cunoscută imunodeficiență secundară este AIDS, care poate fi urmarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (vazi capitolul 308). Alte exemple sunt deficiența imună asociată cu malnutriția, cu enteropatia cu pierdere de proteine și cu limfangiectazia intestinală. Tot secundare sunt considerate și imunodeficiențele din stările hipercatabolice ca cele care apar în distrofia miotonică, imunodeficiențele asociate cu neoplaziile limforeticulare și imunodeficiențele ce apar după tratamentul cu raze X, ser antilimfocitar sau agenți citotoxici.

Incidență Privite în ansamblu, imunodeficiențele primare sunt relativ numeroase. Cea mai frecventă, deficiența izolată de IgA, apare la aproximativ 1 din 600 indivizi din America de Nord.

Formele mai severe de imunodeficiență primară debutează devreme în cursul vieții și frecvent determină moartea în copilărie. Totuși, imunodeficiențele pot deveni manifeste la orice vârstă iar pacienții cu hipogamaglobulinemie congenitală pot supraviețui până la vârsta mijlocie sau mai mult. Într-un centru specializat pentru pacienții cu boli de imunodeficiență aproximativ două treimi sunt adulți.

Imunodeficiența severă combinată (severe combined immunodeficiency, SCID) Sindromul SCID este caracterizat de afectarea funcțională importantă a ambelor tipuri de imunitate, celulară și umorală și de o susceptibilitate crescută la infecții fatale fungice, bacteriene și virale. Este de obicei congenitală, moștenită fie ca un defect X-lincat, fie ca un defect autosomal

recesiv sau poate apare sporadic. Nou-născuții afectați supraviețuiesc rar, fără tratament, peste vârsta de un an.

Acest sindrom a fost asociat cu diverse defecte în dezvoltarea celulelor imunocompetente, unele dintre ele fiind legate de anomalii enzimatice specifice.

Una din formele de SCID este caracterizată de limfopenie severă și este moștenită ca o afecțiune autozomal recesivă. Defectul în dezvoltarea celulelor B și T la unii pacienți este determinat de mutații la nivelul *genelor RAG-1 și RAG-2*, ale căror acțiuni combinate sunt necesare pentru recombinarea regiunilor V(D)J. O *mutație*, asociată cu pierderea funcției, la nivelul *genei tirozinkinazei ADN-dependentă* este prezentă la șoarecii SCID și posibil implicată cauzal în SCID la oameni. În cazuri rare defectul de dezvoltare interesează alte linii celulare hematopoietice ca într-o variantă de SCID numită *disgenezia reticulară*. Aproximativ jumătate din pacienții cu SCID autozomal recesiv prezintă deficiența enzimei adenozin dezaminază (ADA), implicată în metabolismul purinelor, deficiență ce apare prin *deleții sau mutații punctiforme la nivelul genei de ADA*. Studiile privind relația fiziopatologică dintre deficiența ADA și oprirea diferențierii limfatice sugerează că acumularea intracelulară a nucleotidelor de adenozină și deoxiadenozină interferă cu funcțiile metabolice critice, inclusiv cu sinteza ADN. Ameliorarea statusului clinic, ca și a funcțiilor imunologice, se observă la unii pacienți tratați cu ADA exogenă conjugată cu polietilenglicol pentru a-i prelungi timpul de înjumătățire. Defectul celular în formele limfopenice de SCID este situat la nivelul precursorilor celulari atât ai liniei T, cât și ai liniei B. Defectele imunologice în toate aceste tipuri de SCID au fost anulate prin transplantul de măduvă osoasă sau de ficat fetal ca sursă de celule stem, indicând că micromediile timusului și ale măduvei osoase la acești pacienți sunt intacte și capabile de a permite diferențierea celulelor stem normale în celule B și T.

SCID poate fi consecința unei transmiteri X-lincate. În forma de *SCID X-lincată* se observă oprirea diferențierii timocitelor și absența celulelor T periferice și a celulelor NK. Limfocitele B sunt normale ca număr, dar defective funcțional. Gena defectivă codifică lanțul γ al receptorilor pentru IL-2, -4, -7, -9 și –15, împiedicând acțiunea unui set important de limfokine. Acest defect de dezvoltare poate fi reparat prin transplatarea de celule stem ale măduvei osoase de la o rudă histocompatibilă. Transplanturile de măduvă osoasă haploidentică, depleționată de celulele T ale donorilor pentru a preveni reacția grefă-contra-gazdă pot de asemenea să corecteze deficitul celulei T. Cu toate acestea, deficiența de anticorpi necesitând terapie imunoglobulinică de înlocuire poate persista ani dacă celulele B defective nu sunt înlocuite de celule B normale de la donor.

Deficiența proteinkinazei JAK3 Același fenotip $T^-NK^-B^+$SCID observat în formele de SCID cu transmitere X-lincată poate fi moștenit și ca o afecțiune autozomal recesivă determinată de mutații la nivelul genei pentru proteinkinaza JAK3. Această enzimă se asociază cu lanțul comun γ al receptorilor pentru IL-2, -4, -7, -9 și –15 ca un element cheie în căile acestora de transmitere a semnalului.

Rx TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu SCID trebuie realizat în centre cu interes mare de cercetare în acest domeniu. Este crucial ca acești pacienți să fie recunoscuți cât mai devreme și să nu le fie administrate vaccinuri virale cu virusuri vii sau transfuzii de sânge, care pot determina reacție fatală grefă-contra-gazdă.

Imunodeficiența celulei T Reflectând la diversitatea funcțiilor celulelor T, anomaliile de dezvoltare a celulei T pot fi răspunzătoare de un spectru larg de deficiențe imune, incluzând SCID, defecte selective de imunitate mediată celular, sindroame ce se prezintă ca deficiență de anticorpi. Aceste defecte pot fi dobândite (vezi capitolul 308) sau congenitale.

Sindromul DiGeorge Exemplul clasic al deficienței izolate de celulă T, rezultă din dezvoltarea deficitară a elementelor timice epiteliale derivate din pungile faringiene a treia și a patra. Defectul genic a fost localizat la nivelul cromozomului 22q11. Dezvoltarea deficientă a organelor dependente de celulele cu origine în creasta neurală embrionară determină defecte cardiace congenitale, în particular interesând marile vase, tetania hipocalcemică, determinată de lipsa dezvoltării paratiroidei și absența timusului normal. Anomaliile faciale pot include urechi anormale, fosa nazală scurtată, micrognație și hipertelorism. Concentrațiile serice de imunoglobuline sunt de obicei normale, dar răspunsurile prin anticorpi, în particular izotipurile IgG și IgA, sunt frecvent afectate. Nivelurile de celule T sunt reduse, în timp ce nivelurile de celule B sunt normale. Indivizii afectați au de obicei un timus mic, normal histologic, localizat în vecinătatea bazei limbii sau la niveul gâtului, permițând majorității pacienților să dezvolte celule T funcționale, într-un număr adecvat sau nu, pentru apărarea gazdei. Intervenția terapeutică de tipul transplantului timic epitelial este recomandată doar pentru cazurile cele mai severe de sindrom DiGeorge.

Deficiența receptorului celulei T Din moment ce expresia și funcția receptorului TCR antigen specific sunt dependente de CD3γ, δ, ε și ζ–η, existența unor gene defective pentru oricare din componentele acestui receptor poate afecta dezvoltarea și funcția celulei T. Au fost identificate imunodeficiențe determinate de mutațiile moștenite de CD3γ și CD3ε. Mutația la nivelul lui CD3γ determină un deficit selectiv de celule T CD8, în timp ce mutațiile de la nivelul CD3ε duc la reducerea preferențială a celulelor T CD4, sugerându-se astfel diferențe între rolurile de transmitere a semnalului pentru fiecare componentă a CD3.

Deficiența MHC de clasa II Deoarece celulele T sunt necesare pentru răspunsul celulei B la majoritatea antigenelor, orice defect genic (sau afecțiune dobândită) care interferă cu dezvoltarea celulei T și cu imunitatea mediată celular va compromite în același timp și formarea de anticorpi și imunitatea umorală. Deficiența de MHC de clasa II are drept consecință o stare de imunodeficiență în care TCR trebuie să recunoască antigenele proteice prezentate ca fragmente peptidice legate la nivelul helixurilor α ale moleculelor de clasă I și II codificate de MHC. La pacienții cu această afecțiune relativ rară, celulele prezentatoare de antigen nu exprimă pe suprafața lor moleculele de clasa II de tip DP, DQ și DR. De aceea un număr limitat de celule T CD4 helper este generat la nivelul timusului, iar antigenul nu este recunoscut în periferie. Indivizii afectați prezintă infecții bronhopulmonare, diaree cronică și infecții virale severe care de obicei sunt fatale înaintea vârstei de 4 ani. Defectul este determinat de mutații la nivelul genelor ce codifică factori esențiali de transcripție care se leagă la nivelul elementelor promotoare pentru genele MHC de clasa II. Într-un subgrup de astfel de pacienți există o mutație a transactivatorului clasei II, în timp ce în alte familii mutațiile de la nivelul genelor ce codifică factori transcripționali adiționali pentru genele MHC de clasa II sunt răspunzătoare de dezvoltarea și funcția deficitară a celulelor T CD4.

Deficiența de tirozinkinază ZAP70 La pacienții cu deficiență de tirozinkinază ZAP70, un component major în cascada TCR/CD3 de transmitere a semnalului, infecțiile recurente și oportuniste încep în primul an de viață. Rara transmitere a mutațiilor la nivelul ambelor alele a genei de ZAP70 are drept consecință deficiența selectivă a celulelor T CD8 și disfuncția celulelor T CD4, care însă sunt normale ca număr. Consecința inevitabilă este o imunodeficiență severă.

Deficiența de fosforilare a nucleozidelor purinice Mutații cu pierderea funcției la nivelul genei pentru fosforilaza nucleo-

zidelor purinice (purin nucleoside phosphorylase, PNP) sunt asociate cu o deficiență adesea severă și selectivă a funcției limfocitului T. Această enzimă funcționează la nivelul aceleași căi purinice ca și ADA; efectele toxice ale deficenței de PNP pot fi legate de acumularea intracelulară de deoxiguanozină trifosfat.

Ataxia-telangiectazia Ataxia-telangiectazia (AT) este o afecțiune genetică autozomal recesivă caracterizată de ataxie cerebeloasă, telangiectazie oculocutanată și imunodeficiență. Gena responsabilă este localizată în regiunea q22-23 la nivelul cromozomului 11. Gena mutantă AT are similaritate secvențială cu fosfatidil-inozitol-3 kinazele care sunt implicate în transmiterea semnalului. Gena AT aparține unei familii conservate de gene care monitorizează repararea ADN și coordonează sinteza ADN în timpul diviziunii celulare. Efectele nefavorabile ale genei AT sunt multiple. Ataxia cerebeloasă debutează de obicei în copilărie și este progresivă. Imunodeficiența poate fi manifestă clinic sub forma infecțiilor sinopulmonare recurente și cronice care determină apariția bronșiectaziilor. Totuși nu toți pacienții prezintă imunodeficiență manifestă. Agenezia ovariană este frecvent întâlnită. Persistența unor niveluri serice foarte înalte al nivelurilor de proteine oncofetale, incluzând alfa fetoprotiena și antigenul carcinoembrionar, poate fi importantă pentru diagnostic. Cauze frecvente de moarte sunt bolile pulmonare cronice și neoplaziile. Dintre acestea din urmă limfoamele sunt cele mai frecvente, deși carcinoamele pot de asemenea să apară.

Anomaliile imunologice par să fie consecința dezvoltării anormale a timusului. Acesta este marcat hipoplazic și similar ca structură cu timusul embrionar. Repertoriul celular T periferic este redus, mai ales la nivelul compartimentelor tisulare limfatice. Anergia cutanată și rejetul tardiv al grefelor de piele sunt frecvent întâlnite. Cu toate că dezvoltarea limfocitelor B este normală, marea majoritate a pacienților prezintă deficiențe serice de IgE și IgA, iar un număr mai mic au un nivel seric redus de IgG, în special subclasele IgG2 și IgG4. IgM și IgD sunt uzual normale.

Defectul în repararea ADN la acești pacienți face ca celulele lor să fie foarte susceptibile la alterările cromozomiale induse de radiații și este răspunzător de o incidență crescută a neoplaziilor.

Este disponibil doar un tratament simptomatic. Terapia cu imunoglobuline nu este indicată decât dacă există o deficiență severă de IgG. Trebuie evitată expunerea la radiații X la pacienții cu AT. AT este o afecțiune rară, cu o incidență cuprinsă între 1 la 100 000 și 1 la 10 000, dar un procent din poulație este heterozigotă pentru mutația AT. Statusul heterozigot predispune la radiosensibilitate celulară crescută și cancer, mai ales neoplasm mamar la femei.

Sindroame de deficiență imunoglobulinică *Agamaglobulinemia X lincată* Indivizii masculi cu acest sindrom încep frecvent să prezinte infecții bacteriene recurente târziu în primul an de viață, atunci când imunoglobulinele provenite de la mamă dispar. Indivizii afectați au foarte puține limfocite B purtătoare de anticorpi în circulație și nu prezintă foliculi limfatici secundari. Cu toate acestea, precursorii celulari B se găsesc în număr normal la nivelul măduvei osoase. Acest blocaj de dezvoltare la nivelul pre-B diferă de blocările mai precoce sau mai tardive ale dezvoltării celulei B întâlnite în alte stări de imunodeficiență (vezi mai jos și figura 307-1). Gena modificată a tirozinkinazei Bruton (Btk) răspunzătoare de apariția agamaglobulinemiei X lincate este localizată la nivelul regiunii Xq 22. Celulele B ale femeilor heterozigote purtătoare ale defectului utilizează doar cromozomul X cu gena Btk normală, în timp ce celulele T și celulele mieloide exprimă oricare din cromozomii X. *Agamaglobulinemia X lincată cu deficit de hormon de creștere* este o afecțiune foarte rară, determinată de un alt defect genic localizat la nivelul aceleași regiuni a cromozomului X.

Agamaglobulinemia este un termen inadecvat, din moment ce majoritatea pacienților cu această formă sau forme mai severe de panhipogamaglobulinemie sintetizează un anumit număr de imunoglobuline. În cadrul aceleași familii, unii bărbați afectați prezintă niveluri substanțiale de IgM, IgG și IgA, în timp ce alții sunt aproape agamaglobulinemici. Toți pacienții cu deficiență de Btk prezintă deficit de limfocite B circulante. Această observație indică faptul că cele câteva limfocite B care scapă de blocajul de diferențiere sunt capabile de maturizare în celule plasmatice și de sinteză de imunoglobuline. Cu toate acestea, terapia de substituție cu imunoglobuline este necesară la toți acești pacienți datorită numărului limitat de clone celulare B care este generat.

Infecțiile sinopulmonare reprezintă cea mai frecventă problemă clinică. O formă de artrită cu unele asemănări cu poliartrita reumatoidă apare la unii pacienți. Câteodată cauza fenomenelor artritice este reprezentată de *Mycoplasma*. Encefalita cronică de etiologie virală poate fi o complicație fatală. Unii dintre pacienți prezintă dermatomiozită asociată. Frecvența de apariție a acestor complicații este redusă prin utilizarea unui tratament adecvat cu imunoglobuline intravenos.

Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilăriei Acest diagnostic este limitat la situațiile rare în care hipogamaglobulinemia fiziologică normală a copilului mic este neobișnuit de prelungită și severă. Nivelurile de IgG scad în mod normal la valori de 3.0-4.0 g/l între vârsta de 3 și respectiv 6 luni pe măsură ce imunoglobulinele materne sunt catabolizate. Ulterior nivelul de IgG crește reflectând creșterea capacității de sinteză a copilului. Teste imunologice periodice sunt necesare pentru a diferenția acestă hipogamaglobulinemie tranzitorie de alte forme de deficiență de anticorpi. Terapia de substituție imunoglobulinică este recomandată doar în cazul infecțiilor severe sau recurente.

Deficiența izolată de IgA Acest tip de imunodeficiență apare cu o frecvență de 1 la 600 de indivizi de origine europeană. Deficiența de IgA este mai puțin frecventă la populația de origine asiatică sau africană. În Japonia, de exemplu, incidența este de 1 la 18 500. Deși baza genetică exactă a acestei diferențe de incidență nu este cunoscută, deficența de IgA în populația caucaziană se asociază frecvent cu anumite halotipuri de MHC.

Cu rare excepții, subclasele IgA1 și IgA2 sunt ambele deficiente atât în ser, cât și în secrețiile mucoaselor. În timp ce marea majoritate a indivizilor cu deficiență de IgA sunt aparent sănătoși, unii dintre ei pot prezenta un număr crescut de infecții respiratorii de severitate variabilă iar câțiva boală pulmonară severă de tipul bronșiectaziilor. De asemenea, poate apare boală diareică cronică. Incidența astmului și a altor boli atopice este mare în rândul pacienților cu deficiență de IgA și invers, incidența deficenței de IgA în rândul copiilor atopici este de 20-40 de ori mai mare decât în rândul populației normale. De asemenea, deficiența de IgA prezintă o asociere semnificativă cu poliartrita reumatoidă (vezi capitolul 313) și lupusul eritematos sistemic (vezi capitolul 312). Reducerea selectivă a claselor IgG2 și IgG4 a fost asociată cu creșterea numărului de infecții observată la unii indivizi cu deficiență de IgA. În sfârșit, pacienții cu deficiență de IgA pot dezvolta niveluri semnificative de anticorpi anti IgA. Acești pacienți pot prezenta reacții anafilactice severe când sunt transfuzați cu sânge sau derivate de sânge.

Deficiența de IgA este frecvent familială. Poate apare de asemenea în asociere cu infecții congenitale intrauterine, cum ar fi toxoplasmoza, rubeola și infecția cu virus citomegalic sau după tratamentul cu fenitoină, penicilamină sau alte medicamente, la indivizii susceptibili genetic.

Patogenia deficenței de IgA, fie ea genetică, fie indusă de o agresiune din mediu, implică o blocare în procesul de diferențiere terminală a limfocitelor B. La acești pacienți, limfocitele purtătoare de IgA prezintă de asemenea și IgM. Acest fenotip imatur, prezent și la nou-născuți, poate reflecta un defect primar la nivelul interacțiunii esențiale reglatorii dintre celulele B și T.

Tratamentul deficienței de IgA este în mod esențial simptomatic. IgA nu pot fi înlocuite efectiv prin imunoglobuline sau plasmă exogenă, iar utilizarea oricărei dintre aceste metode este grevată de riscul dezvoltării de anticorpi anti IgA. Pacienții cu deficiență de IgA ce necesită transfuzii trebuie evaluați în ceea ce privește prezența anticorpilor anti IgA și ideal ar trebui transfuzați doar cu sânge de la donori cu deficență de IgA. Tratamentul cu imunoglobulină poate aduce beneficii la acea persoană cu deficiență de IgA la care deficențele de subclase IgG2 și IgG4 sunt asociate cu infecții severe. Riscul reacțiilor anafilactice la IgA contaminant din produsele de transfuzie trebuie întotdeauna avut în vedere în cursul tratamentului pacienților cu deficență de IgA.

Deficiențele subclaselor de IgG Deficiențe selective, interesând una sau mai multe din cele patru subclase de IgG, sunt observate la unii pacienți cu infecții repetate. Deficiența subclaselor de IgG poate fi ușor trecută cu vederea când se măsoară nivelul total seric de IgG, deoarece IgG2, IgG3 și IgG4 reprezintă împreună 30-40% din totalul de anticorpi IgG. Chiar și o deficiență de IgG1 poate fi mascată de creșterea celorlalte izotipuri de IgG. Cu toate acestea, existența anticorpilor monoclonali cu specificitate de subclasă permite măsurarea precisă a nivelurilor diferitelor tipuri de IgG.

Delețiile homozigote ale genelor ce codifică regiunile constante ale diferitelor lanțuri γ reprezintă baza deficiențelor subclaselor de IgG la unii indivizi. De exemplu, deleția genelor $C\alpha_1$, $C\gamma_2$, $C\gamma_4$ și $C\varepsilon$ pe ambii cromozomi 14 a fost răspunzătoare pentru inabilitatea unui pacient de a sintetiza IgA1, IgG2, IgG4 și IgE. Interesant, pacienții cu deleții la nivelul genei C_H de acest tip sau cu alt pattern nu prezintă neapărat infecții neobișnuite.

Majoritatea pacienților cu deficiență a subclaselor de IgG cu infecții repetate par să prezinte defecte de reglare care împiedică diferențierea normală a celulelor B. Defectul se poate extinde și la alte izotipuri. Deficența de IgA poate însoți deficiențele subclaselor IgG2 și IgG4 (vezi mai sus „Deficiențe izolate de IgA"), iar incapacitatea de a produce anticorpi de tip IgM ca răspuns la antigenele polizaharidice reflectă de obicei un spectru mai larg de defecte în cadrul răspunsului prin anticorpi. Pacienții cu deficite ale subclaselor de IgG pot beneficia de administrarea de imunoglobuline, fiind necesară o examinare imunologică completă pentru a identifica pe cei care necesită o astfel de terapie.

Imunodeficiența variabilă comună Acestă categorie diagnostică include un grup heterogen de bărbați și femei, în majoritate adulți, care au în comun manifestările clinice ale producției deficitare la nivelul tuturor claselor majore de imunoglobuline. Majoritatea acestor pacienți panhipogamaglobulinemici prezintă un număr normal de limfocite B diferite clonal, dar imature ca fenotip. La acești pacienți limfocitele B sunt capabile să recunoască antigenele și pot prolifera, dar nu se pot diferenția pentru a deveni celule plasmatice. Acest model deficitar de diferențiere determină apariția frecventă a hiperplaziei limfatice nodulare, incluzând splenomegalie și hiperplazie limfatică intestinală. Au fost propuse diferite tipuri de defecte în diferențierea limfocitelor B. O anomalie intrinsecă a limfocitelor B poate împiedica diferențierea acestora în celule plasmatice secretoare de imunoglobuline, chiar în prezența factorilor de diferențiere ai celulelor T. O altă ipoteză sugerează că răspunsul anormal al celulelor B poate reflecta o deficiență a funcției celulelor T helper, care poate fi asociată cu o scădere a numărului de celule T CD4+. În sfârșit o altă cauză posibilă este deficiența componentelor complementului, cum ar fi C4A, care în mod normal facilitează activarea mediată de antigen a celulelor B.

Imunodeficiența comună variabilă și deficiența de IgA pot reprezenta capetele extreme ale unui spectru clinic determinat de același defect genic de bază la un grup larg de pacienți. Cele două afecțiuni prezintă o blocare similară a diferențierii celulelor B, deosebindu-se doar prin numărul de clase de imunoglobuline afectate. Ambele survin frecvent în cadrul aceleiași familii și se asociază cu aceleași haplotipuri de MHC. Aceste observații sugerează existența aceleiași susceptibilități genetice în ambele afecțiuni.

Este important de luat în considerare diagnosticul de imunodeficiență comună variabilă la adulții cu infecții pulmonare cronice, unii dintre aceștia putându-se prezenta cu bronșiectazii inexplicabile. Bolile intestinale, incluzând giardioza cronică, malabsorbția intestinală, gastrita atrofică cu anemie pernicioasă, sunt frecvente la acest grup de pacienți. Pacienții cu imunodeficiență comună variabilă se pot prezenta de asemenea cu semne și simptome înalt sugestive pentru o neoplazie limfatică și anume febră, pierdere în greutate, splenomegalie, limfadenopatie generalizată și limfocitoză. Examinarea histologică de rutină a țesutului limfatic arată de obicei hiperplazia centrilor germinativi care poate fi dificil de diferențiat de limfomul nodular (vezi capitolul 113). Demonstrarea unei distribuții normale a izotipurilor de imunoglobuline și a lanțurilor ușoare la nivelul limfocitelor B circulante și tisulare poate fi utilă în diferențierea acestor pacienți de cei care prezintă neoplazii cu celule B monoclonale și care prezintă hipogamaglobulinemie secundară. Administrarea intravenoasă, lunară, în doze adecvate de imunoglobulină (vezi mai jos) este o parte esențială a tratamentului profilactic și curativ al tuturor acestor complicații.

Imunodeficența X lincată cu niveluri crescute de IgM În acest sindrom, nivelurile de IgG și IgA sunt foarte joase, în timp ce nivelul de IgD poate fi ridicat. Dezvoltarea normală a limfocitelor B purtătoare de IgM și IgD și absența limfocitelor purtătoare de IgA și IgG arată existența unui defect în procesul de comutare al izotipurilor. La marea majoritate a acestor pacienți gena defectivă codifică o moleculă transmembranară de pe suprafața celulelor T activate care este ligand pentru molecula CD40 de pe suprafața celulelor B. Mutațiile genice ce preced expresia normală a ligandului de CD40 împiedică cooperarea normală dintre celulele B și T, formarea centrilor germinativi și comutarea izotipurilor de imunoglobuline. Tabloul clinic al infecțiilor este similar, dar mai sever, comparativ cu cel care apare în alte stări hipogamaglobulinemice. Câteodată pot apare pneumonie determinată de *P. carinii*, enterită severă determinată de infecția cu criptosporidium și infecții fungice, explicate probabil printr-un defect la nivelul răspunsului celulei T. De asemenea la bărbații afectați neutropenia poate crește susceptibilitatea la infecții. Substituția adecvată cu anticorpi prin administrarea de imunoglobuline poate ameliora neutropenia și poate să scadă frecvența infecțiilor și deci administrarea de antibiotice. Transplantul de măduvă osoasă poate fi un tratament curativ, dar el este rezervat în prezent pentru circumstanțe excepționale.

Deficiența izolată de IgM Acest sindrom este rar în populația din Statele Unite, dar frecvent detectat într-o populație britanică. Aproximativ 60% din acești pacienți prezintă infecții severe recurente, de multe ori asociate cu bacteriemie. Pneumonia pneumococică și meningita meningococică au fost observate la pacienții cu deficință de IgM. Alte situații asociate includ boli gastrointestinale, atopie, splenomegalie și dezvoltarea neoplaziilor. Afecțiunea este frecvent familială și de patru ori mai frecventă la bărbați decât la femei. Numărul de limfocite B variază de la un nivel foarte jos la unul normal.

Sindroame variate de imunodeficiență Infecția cu *Candida albicans* este practic o prezență invariabilă a stărilor de deficiență severă a imunității mediate celular. *Candidoza cronică cutaneomucoasă* este diferită deoarece în acest caz candidoza superficială este de obicei singura manifestare majoră a imunodeficienței. Acești pacienți dezvoltă rar infecții sistemice cu *Candida* sau alți agenți fungici și de obicei pot prezenta susceptibilitate crescută la infecțiile virale și bacteriene. Sindromul este de obicei congenital și se poate asocia cu endocrinopatii simple sau multiple precum și cu deficiența

de fier. Tratamentul condițiilor asociate poate duce la ameliorarea sau chiar vindecarea infecției cu *Candida*.

La acești pacienți nu s-a observat o uniformitate a defectelor imunologice, cu toate că defecte ale formării de antigen s-au raportat ocazional. Imunitatea umorală, incluzând capacitatea de formare a anticorpilor specifici anti-*Candida*, este de obicei normală. Mulți pacienți sunt anergici, unii față de o varietate de antigene, alții doar față de *Candida*; la unii pacienți anergia a fost legată de incapacitatea limfocitelor de a produce o citokină numită *factorul de inhibare al migrării*.

Rezultatul tratamentului cu agenți antifungici, cum ar fi amfotericina B, este variabil. La unii pacienți tratamentul intensiv cu amfotericină B asociat cu îndepărtarea chirurgicală a unghiilor afectate a dus la o ameliorare importantă. Agenții orali antifungici, de tipul fluconazolului și itraconazolului, de asemenea pot fi utili.

Imunodeficiența asociată cu timoame Asocierea dintre hipogamaglobulinemie si timomul cu celule fusiforme apare relativ tardiv în cursul vieții adulte. Infecțiile bacteriene și diareea severă reflectă frecvent deficiența de anticorpi, în timp ce infecțiile fungice și virale reprezintă complicații rare. Numărul de celule T și imunitatea mediată celular sunt de obicei intacte, dar acești pacienți sunt deficienți în celule B circulante și celule pre-B din măduva osoasă. Ei prezintă de obicei eozinopenie și pot dezvolta aplazie eritroidă. Insuficiența completă a măduvei osoase a fost observată la câtiva pacienți imunodeficienți cu timom. Relația dintre timom și anomaliile celulelor stem hematopoietice rămâne conjuncturală.

Sindromul Wiskott-Aldrich Este o afecțiune genetică cu transmitere X lincată caracterizată de eczemă, trombocitopenie și infecții repetate. Trombocitele sunt mici și au o viață scurtă. Copiii de sex masculin afectați prezintă sângerări și de cele mai multe ori decedează în copilărie datorită complicațiilor determinate de sângerări, infecții și neoplazii limforeticulare. Defectele imunologice sunt bine caracterizate fenotipic, dar puțin înțelese. Concentrațiile serice de IgM sunt de obicei scăzute, în timp ce IgA și IgG sunt normale iar IgE frecvent crescute. Rata de sinteză pentru toate cele trei tipuri de imunoglobuline poate fi crescută, indicând un element important hipercatabolic. Numărul și distribuția limfocitelor B sunt de obicei normale. Funcțional, acești băieți sunt incapabili să producă anticorpi împotriva antigenelor polizaharide; răspunsurile la proteinele antigenice sunt de obicei afectate tardiv în cursul evoluției bolii. Marea majoritate a pacienților prezintă deficiențe la nivelul celulei T, dar unele estimări sugerează că defectele celulei T sunt secundare. Băieții afectați devin anergici, iar celulele T ale acestora nu răspund normal la contactul cu diverse antrigene. Proteina WASP poate deține un rol important în transmiterea semnalelor celulare. Mutații la nivelul genei WASP de pe brațul scurt al cromozomului X sunt răspunzătoare pentru acestă afecțiune.

Transplantul de măduvă osoasă histocompatibilă de la o rudă donor a corectat atât modificările hematologice, cât și pe cele imunologice la unii pacienți. La pacienții fără donor compatibil, infuzia intravenoasă de imunoglobulină sau splenectomia, pot ameliora numărul de trombocite și pot reduce riscul hemoragiilor severe. Datorită riscului crescut de bacteriemie pneumococică, pacienții splenectomizați ar trebui probabil să primească profilactic penicilină.

Sindromul X lincat limfoproliferativ Este o afecțiune recesivă X lincată în care apare o deficiență imună selectivă de eliminare a virusului Epstein-Barr (EBV). Infecția mononucleozică la bărbații afectați poate avea o evoluție fulminantă și fatală, poate fi asociată cu dezvoltarea de neoplazii cu celulă B sau poate duce la hipogamaglobulinemie dobândită, anemie aplastică sau agranulocitoză. Anticorpii anti EBV pot fi detectați la unii pacienți, dar de obicei sunt absenți în prezența infecției. La persoanele normale, generarea celulelor T citotoxice pare a fi mecanismul primar de control al infecției cu EBV, iar celulele NK pot și ele să joace un rol în în eliminarea celulelor B infectate cu EBV. Defectul genic a fost localizat la nivelul regiunii Xq 25, iar gena mutantă răspunzătoare de sindromul limfoproliferativ X lincat este pe cale de descoperire. Transplantul de măduvă osoasă de la un donor compatibil pentru HLA poate fi un tratament curativ, mai ales la copii de vârstă tânără ce prezintă acest sindrom. Imunoglobulinele trebuie administrate intravenos la bărbații care dezvoltă hipogamaglobulinemie.

Sindromul hiper-IgE Sindromul hiper-IgE (vezi capitolul 62) este caracterizat prin abcese recurente ce interesează pielea, plămânii și alte organe, precum și printr-un nivel înalt de IgE. Infecțiile stafilococice sunt frecvente la acești pacienți, dar majoritatea prezintă și infecții cu alți germeni piogeni. Atât bărbații, cât și femeile, indiferent de rasă, sunt afectați pe cale ereditară sugerând un defect cu transmitere autozomal dominantă cu penetranță variabilă. Un defect imunologic specific nu a fost identificat. Inconstant se poate întâlni un chemotactism anormal pentru neutrofile, iar la unii pacienți s-a raportat un răspuns scăzut de anticorpi la imunizările secundare. Profilaxia cu peniciline rezistente la acțiunea penicilinazei sau cu cefalosporine este strict recomandată pentru prevenirea infecțiilor stafilococice. Pneumatocelele, complicații frecvente ale pneumoniilor, pot necesita excizie chirurgicală.

Anomalii metabolice asociate cu imunodeficiență Relația dintre deficiența adenosin dezaminazei, implicată în metabolismul purinelor și respectiv a fosforilazei nucleozidelor purinice, cu imunodeficiența a fost discutată mai devreme. Sindromul de *acrodermatită enteropatică* include leziuni cutanate descuamative severe, diaree refractară, simptome neurologice bizare, imunodeficiență combinată variabilă și frecvent un prognostic fatal. Această afecțiune este aparent determinată de un defect metabolic înnăscut ce duce la malabsorbția zincului și poate fi tratată eficace prin administrarea de doze mari de zinc pe cale orală. Deficiența de zinc poate fi în parte răspunzătoare de imunodeficiența ce acompaniază stările de malnutriție severă. *Deficiența* moștenită *de transcobalamină II*, molecula cărăuș ce realizează transportul vitaminei B_{12} la țesuturi, este asociată cu lipsa producerii de imunoglobuline precum și cu anemie megaloblastică, leucopenie, trombocitopenie și malabsorbție severă. Toate modificările acestei afecțiuni rare sunt reversibile prin administrarea de vitamină B_{12}.

TRATAMENT

Bolile de imunodeficiență asociate cu anomalii severe ale funcției celulei T, cu sau fără hipogamaglobulinemie, sunt de obicei curabile prin transplantul de măduvă osoasă (vezi figura 307-1). Măduva histocompatibilă de la o o rudă donor este de preferat, dar și măduva haploidentică poate fi folosită după îndepărtarea celulelor T. Această terapie este complexă și cel mai bine realizată de o echipă experimentată.

Terapia de substituție cu imunoglobuline umane trebuie folosită curent la pacienții care prezintă infecții bacteriene recurente și care sunt deficienți în IgG. Menținerea unui nivel seric de IgG peste valoarea de 5 g/l este suficientă pentru a preveni cele mai multe infecții sistemice și, împreună cu terapia antibiotică, crește șansa vindecării infecțiilor cronice sinopulmonare. Aceste niveluri serice pot fi atinse de obicei prin administrarea intravenoasă de IgG, 400 mg/kg, la intervale de o lună. La pacienții cu deficiență ușoară sau moderată de IgG (3-4 g/l) decizia terapeutică trebuie să se bazeze pe simptomele clinice și răspunsul la provocarea antigenică.

Tratamentul imunoglobulinic este fără valoare la pacienții ce au imunodeficiențe de imunoglobuline, altele decât IgG și de aceea acest tratament nu trebuie făcut. Unii pacienți dezvoltă simptome de diaforeză, tahicardie, dureri în flancuri

și hipotensiune în timpul sau imediat după administrarea imunoglobulinei. Această recție poate fi mediată de agregatele de IgG sau oricare altă substanță biologic activă, dar de asemenea poate fi consecința producerii de către pacient a anticorpilor împotriva imunoglobulinelor donorului, în special împotriva IgA (vezi capitolul 115).

Terapia cu IgG exogenă poate să nu fie suficientă pentru eliminarea inflamației cronice sinopulmonare și a împiedicării progresiei acesteia către fibroză și bronșiectazii. De aceea, menținerea unei igiene pulmonare corecte cu drenaje posturale regulate poate fi o parte foarte importantă în strategia terapeutică a pacientului imunodeficient. Principiile terapiei antibiotice nu diferă de cele folosite la alți pacienți, cu excepția că suspiciunea de infecție bacteriană trebuie să fie întotdeauna foarte mare.

Disponibilitatea INFγ purificat și a altor citokine biologic active se poate dovedi utilă în tratamentul anumitor disfuncții imunologice. Terapia de înlocuire genică a fost până acum folosită cu succes doar la pacienții SCID cu deficiență de ADA. Cu toate acestea terapia genică reprezintă o mare promisiune în tratamentul unei largi varietăți de defecte genetice, cu condiția rezolvării dificilei probleme de înlocuire genică la nivelul celulelor stem hematopetice.

BIBLIOGRAFIE

ALARCON R et al: Familial defect in the surface expression of the T cell receptor-CD3 complex. N Engl J Med 319:1203, 1988
BLAESE MR et al: T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: Initial trial results after 4 years. Science 270:475, 1995
BUCKLEY RH, SHIFF RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med 325:110, 1991
ELDER ME et al: Human SCID due to a defect in ZAP70, a T cell tyrosine kinase. Science 264:4596, 1994
FISCHER A, ARNAIZ-VILLENA A: Immunodeficiencies of genetic origin. Immunol Today 16:510, 1995
HOLLENBAUH D et al: The role of CD40 and its ligand in the regulation of the immune response. Immunol Rev 138:23, 1994
MACH B: MHC class II regulation: Lessons from a disease. N Engl J Med 332:120, 1995
PAUL WE: *Fundamental Immunology*, 3d ed. New York, Raven Press, 1993
ROSEN FS et al: Primary immunodeficiency diseases. N Engl J Med 333:341, 1995
ROSEN FS et al: Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 99(Suppl 1):1, 1995
SAVITSKY K et al: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science 268:1749, 1995
SIDERAS P, SMITH CIE: Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol 59:135, 1995

308 *Anthony S.Fauci, H. Clifford Lane*

BOALA PRODUSĂ DE VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE: SIDA ȘI BOLILE ASOCIATE

Sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) a fost pentru prima dată recunoscut în Statele Unite ale Americii în vara lui 1981, când Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) a raportat apariția neexplicată a pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la cinci bărbați homosexuali, anterior sănătoși, din Los Angeles, și a sarcomului Kaposi la 26 de bărbați homosexuali, anterior sănătoși, din New York și Los Angeles. În câteva luni boala a fost recunoscută la bărbații și femeile care foloseau droguri injectabile și curând după aceea la cei ce primiseră transfuzii de sânge și la hemofilici. Datorită numărului disproporționat de mare de cazuri de SIDA întâlnite la începutul epidemiei în rândul populației haitiene din Statele Unite, acest grup a fost incorect desemnat ca un grup de „risc“. Studiile efectuate curând în rândul haitienilor din Statele Unite și Haiti au arătat că boala din rândul haitienilor a avut un mod de transmitere homosexual dar și heterosexual; ultimul a fost aproape identic cu modul predominant de transmitere ce a fost recunoscut în țările în curs de dezvoltare din Africa subsahariană și din lume (vezi mai jos). Modelul epidemiologic al bolii fiind dezvăluit, a devenit clar că un microb transmis prin contact sexual și sânge sau produse din sânge era cel mai probabil agent etiologic al epidemiei.

În 1983 virusul imunodeficienței umane (HIV) a fost izolat de la un pacient cu limfadenopatie și până în 1984 s-a demonstrat clar că acesta este agentul cauzator al SIDA. Virusul, care aparține familiei de retrovirusuri (Retroviridae) (vezi capitolul 192), subfamilia lentivirusuri, a fost inițial numit *virusul asociat limfadenopatiei* (LAV), *virusul limfotropic T uman* (HTLV) *tip III* și *retrovirusul asociat SIDA* (ARV). În 1985 a fost pus la punct un test sensibil de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) care a dus la o apreciere a extinderii infecției cu virusul HIV în rândul cohortelor de indivizi din Statele Unite care admiteau că aveau un mod de viață riscant (vezi mai jos) ca și în rândul populațiilor selectate supuse screeningului, ca: donatori de sânge, recruți și militari activi, precum și pacienți din spitale santinelă selectate. În plus, studiile de seroprevalență au relevat dimensiunea uriașă a pandemiei, în special la nivelul țărilor în curs de dezvoltare (vezi mai jos). Aceste mijloace de supraveghere, combinate cu cu monitorizarea nivelului celulelor T CD4+ ca parametru al imunosupresiei au dus la concluzia că boala produsă de HIV are un spectru larg de manifestări, de la infecția asimptomatică și latentă clinic până la boala avansată clinic – SIDA.

În perioada timpurie a epidemiei SIDA din cursul anilor ’80, îngrijirea pacienților cu SIDA, în Statele Unite, a fost, cu puține excepții, limitată la grupuri relativ restrânse de medici și spitale, majoritatea în mediul urban, în special pe coasta de nord-est și vest. Astăzi este clar că virtual oricărui medic practician din țară sau de oriunde în lume i se cere să aibă o oarecare familiarizare cu munca, diagnosticul, tratamentul și managementul pacienților infectați cu HIV. Pacienții infectați cu HIV se prezintă medicilor de familie, interniștilor, obstetricienilor, ginecologilor, pediatrilor și chirurgilor, cu probleme clinice ce pot fi direct sau indirect legate sau total independente de propria lor infecție cu HIV.

Extinderea amețitoare a pandemiei HIV în toată lumea este însoțită de o explozie informațională în domeniile virusologiei HIV, patogenezei (atât imunologice cât și virusologice) și tratamentul bolii produsă de HIV, tratamentul și profilaxia bolilor oportunistice asociate infecției HIV și dezvoltării vaccinurilor. Fluxul informațional legat de boala produsă de HIV este mult mai mare decât pentru oricare altă boală infecțioasă sau imună și, de fapt, pentru orice altă singură boală din orice altă specialitate. A devenit imposibil pentru orice medic generalist să fie la curent cu literatura de profil. Rolul acestui capitol este de a prezenta cele mai curente informații disponibile în scop epidemiologic; despre patogeneza, tratamentul și prevenirea sa, despre perspectivele dezvoltării vaccinurilor. Mai presus de toate scopul capitolului este de a furniza o bază științifică solidă și un ghid practic pentru abordarea pacientului cu infecție HIV.

DEFINIȚIE Inițial SIDA a fost definită de către CDC, în scopul urmăririi bolii, înainte de a fi identificat virusul HIV ca agent etiologic, prin prezența diagnosticului clar a unei afecțiuni „oportuniste“ (din categoria celor cunoscute ca fiind cel puțin moderat predictive pentru un eventual defect la nivelul imunității mediate celular), în absența altor condiții cert asociate cu defecte ale imunității cum ar fi imunosupresia iatrogenă sau neoplaziile. Prin identificarea HIV ca agent etiologic al SIDA și având la dispoziție teste sensibile și specifice pentru identificarea HIV, definiția SIDA a suferit câteva modificări. Ultima revizuire a fost realizată în 1993; acest sistem de clasificare

al CDC pentru adolescenții și adulții infectați cu HIV încadrează persoanele pe baza entităților clinice asociate cu infecția HIV precum și a nivelului limfocitelor T CD4+. Sistemul se bazează pe trei nivele ale numărului limfocitelor T CD4+ și pe trei categorii clinice, ducând astfel la apariția a nouă categorii bine individualizate ce nu se pot suprapune (tabelele 308-1 și 308-2). Folosind acest sistem, orice individ infectat HIV, cu un nivel al limfocitelor T CD4+ <200 celule pe µl se definește ca având SIDA indiferent de prezența sau absența semnelor sau simptomelor aparținând vreunei boli „oportuniste“ (tabelul 308-1). Între entitățile clinice incluse acum în categoria C clinică se află tuberculoza pulmonară, pneumonia recurentă și cancerul cervical invaziv (tabelul 308-2). Odată ce un individ a fost inclus în categoria B, boala sa nu poate fi reîncadrată în categoria A chiar dacă condiția sa clinică se rezolvă; același lucru este valabil și pentru relația dintre categoriile C și B.

Cât timp definiția SIDA este complexă și comprehensivă, clinicianul nu ar trebui să se concentreze în identificarea prezenței sau absenței SIDA, ci ar trebui să vadă boala produsă de HIV ca având un spectru larg de manifestare, pornind de la infecția primară, cu sau fără sindrom acut, la stadiul asimptomatic, ajungând la boala avansată (vezi mai jos). Definiția SIDA a fost realizată pentru scopuri de urmărire epidemiologică și nu pentru îngrijirea practică a pacienților.

AGENTUL ETIOLOGIC

Agentul etiologic al SIDA este virusul HIV, care aparține familiei de retrovirusuri umane, subfamilia lentivirusuri. Lentivirusurile nononcogenice produc boli și la alte specii cum ar fi: oi, cai, capre, pisici, vite și maimuțe. Cele patru retrovirusuri umane recunoscute aparțin la două grupe distincte: virusurile umane T-limfotrope (HTLV-I și HTLV-II) care sunt retrovirusuri de transformare și virusurile imunodeficienței umane, HIV-1 și HIV-2, care sunt virusuri citopatice. Pentru mai multe detalii privind descrierea biologiei retrovirusurilor umane a se vedea capitolul 192. Cea mai comună cauză de boală HIV în lume și în mod cert în SUA este HIV-1. HIV-1 prezintă câteva subtipuri cu distribuție geografică diferită (vezi mai jos); HIV-2 a fost identificat prima dată în 1986 la pacienții vest-africani și a fost inițial limitat la Africa de vest. Totuși au fost identificate cazuri și în Europa, America de Sud, Canada și SUA. HIV-2 este mai strâns legat filogenetic decât HIV-1 de virusul imunodeficienței simiene (SIV). HIV-1 este mai puternic legat de un virus SIV izolat de la cimpanzei în 1990. Relațiile taxonomice dintre lentivirusurile primatelor sunt indicate în figura 308-1.

MORFOLOGIA HIV Microscopia electronică arată că virionul HIV are o structură icosaedrică (Fig. 308-2*A*) conținând numeroși spiculi externi formați din două proteine anvelopă majore: gp120 externă și gp41 transmembranară. Virionul înmugurește de la suprafața celulei infectate, încorporând o mare varietate de proteine preluate de la aceasta, inclusiv complexul major de histocompatibilitate (MHC) de clasa I și II (vezi Cap. 306), într-un bistrat lipidic. Structura HIV-1 este reprezentată schematic în Fig. 308-2*B* (vezi și Cap. 192).

CICLUL DE VIAȚĂ AL HIV HIV este un virus ARN a cărui particularitate marcantă este revers-transcripția propriului ARN genomic la ADN prin intermediul enzimei *revers transcriptază*. Ciclul de viață al HIV începe prin legarea, cu mare afinitate, a proteinei gp120 prin intermediul unei porțiuni din regiunea V1 apropiată de capătul N-termi-

Tabelul 308-1

Sistemul revizuit (1993) de clasificare a infecției HIV si definiția epidemiologică extinsă a SIDA la adolescenți si adulți*

	Categorii clinice		
Număr celule T CD4+	A Asimptomatică HIV acut (primara) sau LGP†	B Simptomatică Condiții non-A și non-C	C Condiții indicatoare de SIDA
>500/µl	A1	B1	C1
200-499/µl	A2	B2	C2
<200/µl	A3	B3	C3

* Ariile gri indică definiția epidemiologică extinsă a SIDA
† LGP-limfadenopatia generalizată progresivă
SURSA: Morb Mort Week Rep 42(No RR-17), 18 Decembrie 1992

Tabelul 308-2

Categoriile clinice ale infecției HIV

Categoria A: Una sau mai multe stări listate mai jos existente la un adolescent sau adult (>13 ani) cu infecție HIV documentată. Stările din categoriile B sau C trebuie să nu fi apărut.
- Infecție HIV asimptomatică
- Limfadenopatia generalizată persistentă
- Infecția HIV acută (primară) cu manifestările de însoțire sau istoric de infecție HIV acută

Categoria B: Stările simptomatice la un adolescent sau adult infectat HIV ce nu sunt incluse între cele listate în categoria clinică C și care întrunesc cel puțin unul din criteriile următoare:(1)Stările sunt atribuite infecției HIV sau indică un defect în imunitatea mediată celular sau (2) Stările sunt considerate de către medic ca având o evoluție clinică sau necesitând o terapie complicată prin prezența infecției HIV. Exemplele sunt următoarele (dar lista poate fi extinsă):
- Angiomatoza bacilară
- Candidoza orofaringiană
- Candidoza vulvovaginală; persistentă, frecventă sau cu răspuns slab la tratament
- Displazia cervicală (moderată sau severă)/carcinomul cervical in situ
- Simptome constituționale cum sunt febra (38,5°C) sau diareea cu durată mai mare de o lună
- Leucoplakia păroasă orală
- Herpes zoster (zona) cu cel puțin două episoade și implicând cel puțin două dermatomere
- Purpura trombocitopenică idiopatică
- Listerioza
- Boala inflamatorie pelvină, în special dacă este complicată cu un abces tuboovarian
- Neuropatia periferică

Categoria C: Stări patologice listate în definiția epidemiologică a SIDA
- Candidoza bronhiilor, traheei sau plămânilor
- Candidoza esofagiană
- Cancer cervical invaziv*
- Coccidioidomicoză diseminată sau extrapulmonară
- Criptococcoză extrapulmonară
- Criptosporidioză intestinală cronică (durată mai mare de o lună)
- Boală cu virus citomegalic (alta decât la nivelul ficatului, splinei sau ganglionilor)
- Retinita cu virus citomegalic (cu pierderea vederii)
- Encefalopatia HIV
- Herpes simplex: ulcer(e) cronice (cu durata mai mare de o lună); sau bronșită, pneumonie, esofagită
- Histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară
- Isosporiaza intestinală cronică (cu durată mai mare de o lună)
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt (sau termen echivalent)
- Limfom primar al encefalului
- Infecție cu complexul *Mycobacterium avium* sau *M. kansasii* diseminat sau extrapulmonar
- Infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*, orice localizare (pulmonară* sau extrapulmonară)
- Infecție cu *Mycobacterium*, alte specii sau specii neidentificate, diseminată sau extrapulmonară
- Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*
- Pneumonii recurente*
- Leucoencefalopatia progresivă multifocală
- Septicemia recurentă cu *Salmonela*
- Toxoplasmoză cu localizare encefalică
- Sindromul de emaciere datorat HIV

* Adăugate la extinderea din 1993 a definiției epidemiologice a SIDA
SURSA: Morb Mort Week Rep 42(No RR-17), 18 Decembrie 1992

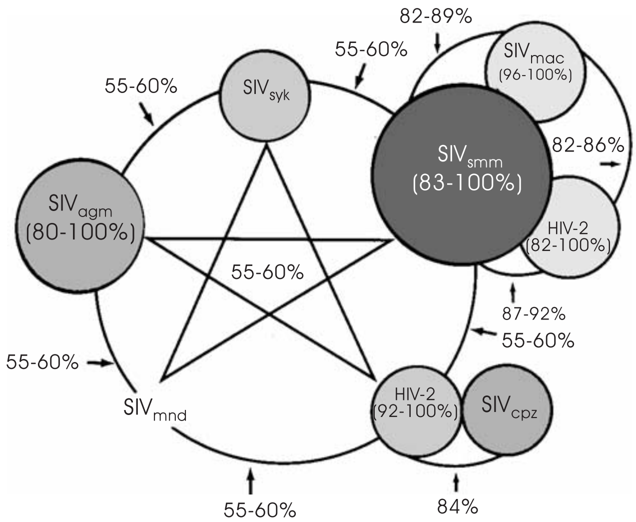


FIGURA 308-1 Cinci grupe de lentivirusuri întâlnite la primate. Până acum au fost identificate, pe baza analizei secvențelor genetice, cinci grupe diferite de lentivirusuri ce afectează primatele. Membrii fiecărui grup au în comun aceeasi organizare genomică, fiind mai puternic înrudiți unul cu celălalt decât cu oricare dintre membrii unui alt grup. Procentajele se referă la gradul aproximativ de identitate a aminoacizilor la nivelul genei *pol* relativ conservate. *(Adaptat după RC Desrosiers, Nature 345:288, 1990; de asemenea, după Desrosiere si Fauci.)*

nal pe receptorul de pe suprafața celulei gazdă-molecula CD4 (figura 308-3). Molecula CD4 este o proteină de 55 kDa aflată predomionant la nivelul unui subset de limfocite T ce sunt responsabile pentru acțiuni de tip helper sau inducer în cadrul sistemului imun (vezi capitolul 305.). Ea este exprimată și pe suprafața monocitelor/macrofagelor, precum și a celulelor dendritice/Langerhans. Recent a fost demonstrat faptul că molecula numită CXCR4 este un coreceptor care trebuie să fie prezent împreună cu molecula CD4 pentru fuziunea și pătrunderea subseturilor HIV-1 cu tropism pentru celulele T, în timp ce coreceptorul subseturilor HIV-1 cu tropism pentru macrofage este receptorul pentru β-chemokina CCR5. Ambii receptori aparțin familiei de receptori celulari cuplați cu domeniul 7 transmembranar al proteinei G (vezi mai jos pentru detalii). După legare, fuziunea cu membrana celulei gazdă se desfășoară via molecula gp41, ARN-ul genomic al HIV este dezvelit și internalizat în celula țintă. Revers-transcriptaza, ce este conținută în virionul infectant, catalizează ulterior revers-transcripția ARN-ului genomic în ADN dublu spiralat. ADN-ul este translocat la nivelul nucleului fiind integrat aleator în cromozomii celulei gazdă sub acțiunea unei alte enzime codificate viral: *integraza*. Acest provirus poate rămâne inactiv transcripțional (latent) sau își poate manifesta nivele variate de exprimare genică, mergând până la producția activă de virusuri.

Activarea celulară joacă un rol important în ciclul de viață al HIV și este esențială în patogeneza bolii (vezi mai jos). Urmând legării și internalizării inițiale a virionului la nivelul celulei țintă, structurile intermediare incomplet revers-transcripționate sunt labile în celulele inactive și nu se vor integra eficient în genomul celulei gazdă decât dacă activarea celulară se produce imediat după infecție. Mai mult, activarea celulei gazdă este necesară pentru inițierea transcripției ADN-ului proviral integrat în ARN-ul genomic sau ARNm. În acest caz, activarea virusului HIV din stadiul latent depinde de interacțiunea unui număr de factori virali și celulari. După transcripție ARN-ul mesager HIV este translat în proteine care suferă modificări prin glicozilare, fosforilare, miristilare și clivare. Miezul viral (core) este format prin asamblarea proteinelor HIV, enzime și ARN genomic la membrana plasmatică a celulelor. Înmugurirea noului virion apare prin membrana celulei gazdă, la nivelul căreia miezul își dobândește anvelopa externă (vezi capitolul192). Fiecare punct din ciclul de viață al HIV este o țintă reală sau potențială pentru intervenția terapeutică (vezi mai jos). Astfel, revers-transcriptaza și proteaza s-au dovedit a fi susceptibile lizării farmacologice (vezi mai jos).

GENOMUL HIV Figura 308-4 ilustrează schematic compoziția genomului HIV. Ca și alte retrovirusuri, HIV-1 are gene care codifică proteinele structurale ale virusului: *gag* codifică proteina ce formează miezul virionului (inclusiv antigenul p24), *pol* codifică enzimele responsabile pentru revers-transcripție și integrare, iar *env* codifică glicoproteinele de înveliș. Totuși, HIV-1 este mai complex decât alte retrovirusuri, în particular decât cele din grupul nonprimatelor, prin faptul că prezintă, de asemenea, cel puțin alte șase gene (*tat, rev, nef, vif, vpr, vpu*) care codifică proteine implicate în reglarea expresiei genice (vezi capitolul 192). Flancând aceste gene, se găsesc fragmentele LTR (secvențele repetitive terminale lungi) care conțin elemente reglatoare implicate în expresia genică (vezi mai jos), cum sunt: secvența semnalului de poliadenilare, secvența promotor TATA, amplificatorii situsului de legare NF-kB și SP1, secvența răspunsului de transactivare (TAR), unde se leagă și proteinele *tat* și elementul reglator negativ (NRE) a cărui deleție crește nivelul expresiei genice (figura 308-4). Diferența majoră dintre genomul HIV-1 și HIV-2 constă în faptul că, spre deosebire de HIV-1, HIV-2 prezintă gena *vpx* și nu prezintă gena *vpu*.

HETEROGENITATEA MOLECULARĂ A HIV-1 Analiza moleculară a multiple izolate HIV relevă o variație a secvențelor la nivelul a mai multor părți din genomul viral. De exemplu, în izolate diferite, gradul de diferențiere în codarea secvențelor proteinelor virale de anvelopă variază de la câteva procente (foarte apropiat) la 50%. Aceste modificări au tendința să se izoleze în regiunile hipervariabile. O astfel de regiune, numită V3, este țintă pentru anticorpii neutralizanți și conține situsuri de recunoaștere pentru răspunsul

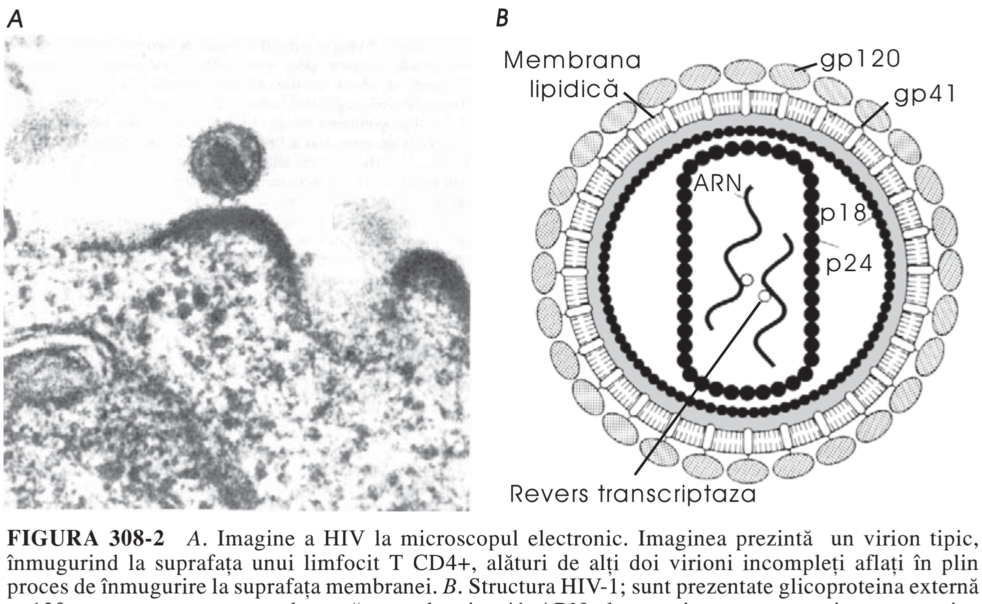


FIGURA 308-2 *A.* Imagine a HIV la microscopul electronic. Imaginea prezintă un virion tipic, înmugurind la suprafața unui limfocit T CD4+, alături de alți doi virioni incompleți aflați în plin proces de înmugurire la suprafața membranei. *B.* Structura HIV-1; sunt prezentate glicoproteina externă gp120, componenta transmembranară a anvelopei gp41, ARN-ul genomic, reverstranscriptaza, proteina p18(17) din interiorul membranei, precum si proteina-miez p24. *[Adaptat după RC Gallo. The human immunodeficiency virus (HIV), Sci Am, Ianuarie 1987.]*

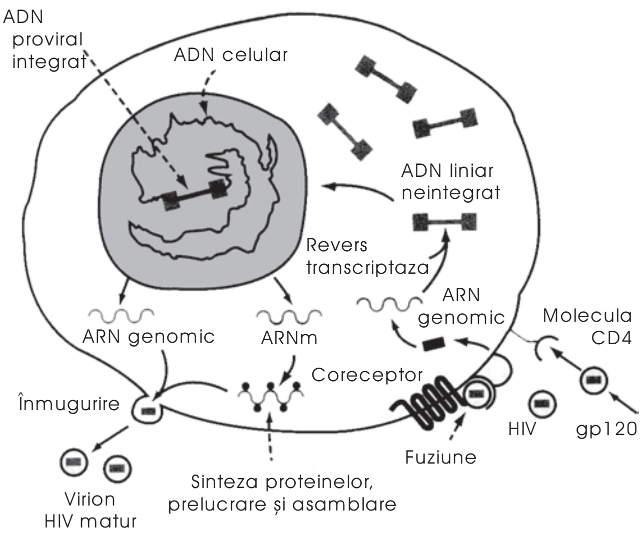


FIGURA 308-3 Ciclul de viață al HIV (detalii în text).(*După AS Fauci, Science 239:617, 1988*)

celulelor T (vezi mai jos). Variabilitatea în această regiune este mai probabil datorată presiunii selective exercitate de către sistemul imun al gazdei. Variabilitatea extraordinară a HIV-1 este în contrast marcat cu stabilitatea genetică relativă a HTLV-I și II.

Există două grupe de HIV-1: grupul M (major), care este responsabil pentru majoritatea infecțiilor în lume și grupul O (marginal), virus relativ rar, găsit în acest moment în Camerun, Gabon și Franța (vezi capitolul 192). Grupul M conține cel puțin opt secvențe, subtipuri sau ramuri, notate de la A la H, ce se deosebesc prin aceea că în acest moment ele diferă una de alta într-un procentaj de 30% la nivelul secvențelor *env* și 14% la nivelul secvențelor *gag*. În mod curios, secvențele virale ale grupului O prezintă diferențe, între subtipuri, de aceeași magnitudine. Ca un rezultat al procesului evolutiv ce urmează acestor diferențe secvențiale desenarea arborelui filogenetic conduce la configurația în stea, sugestivă pentru originea radiară dintr-un singur virus ancestral, unul pentru grupul M și unul pentru grupul O (figura 308-5).

Patternul global al variației HIV-1 rezultă mai probabil din accidente de transfer viral. Subtipul B de virus, care acum diferă cu până la 17% în secvența *env,* este uniform găsit în SUA. Se crede că, din pură întâmplare, acest subtip viral a fost introdus în SUA spre sfârșitul anilor ’70, astfel încît a realizat un efect copleșitor de multiplicare. Subtipul A de virus (din grupul M) pare a fi cel mai comun în întreaga lume, multe țări prezentând circulație concomitentă a acestor subtipuri virale, ce dau naștere la multiple forme recombinate. Figura 308-6 prezintă schematic distribuția în întreaga lume a subtipurilor HIV-1. Subtipul predominant în Europa și cele două Americi este subtipul B. În Africa mai mult de 75% din tulpinile identificate până acum au fost subtipuri A,C și D. În Asia, izolatele HIV-1 au fost găsite conținând subtipuri E, C și B. Subtipul E este responsabil de majoritatea infecțiilor în Asia de sud-est, în timp ce subtipul C este prevalent în India (vezi „Infecția HIV și SIDA în lume“ de mai jos). Analizele secvențelor izolatelor HIV-1 de la indivizi infectați indică faptul că recombinarea dintre virusuri aparținând diverselor ramuri, apare mai probabil ca rezultat al infecției unui individ cu virusuri din mai multe ramuri, în special în acele arii geografice unde ramurile se suprapun.

TRANSMITEREA

HIV este transmis atât prin contact homosexual, cât și heterosexual, prin sînge, produse din sânge și produse derivate, precum și de la mamele infectate la copii, fie intrapartum, perinatal sau prin intermediul laptelui. După mai mult de 15 ani de cercetări nu s-au găsit probe care să ateste că HIV este transmis prin contact întâmplător sau că virusul poate fi răspândit prin intermediul insectelor, ca de exemplu, înțepătura de țânțar.

TRANSMITEREA SEXUALĂ Contactul sexual este modul major de transmitere a virusului HIV în întreaga lume. Deși aproximativ jumătate de cazurile de SIDA raportate în SUA aparțin încă grupului de bărbați homosexuali, transmiterea heterosexuală este în mod cert cea mai obișnuită cale de infecție în întreaga lume și în special în țările în curs de dezvoltare. Mai mult , incidența anuală a noilor cazuri de SIDA dobândită prin transmitere heterosexuală este în creștere constantă în SUA, în principal în rândul minorităților, în particular în rândul minorităților feminine (vezi mai jos).

Prezența HIV a fost demonstrată în fluidul seminal, atât în interiorul celulelor mononucleare infectate cât și la nivel

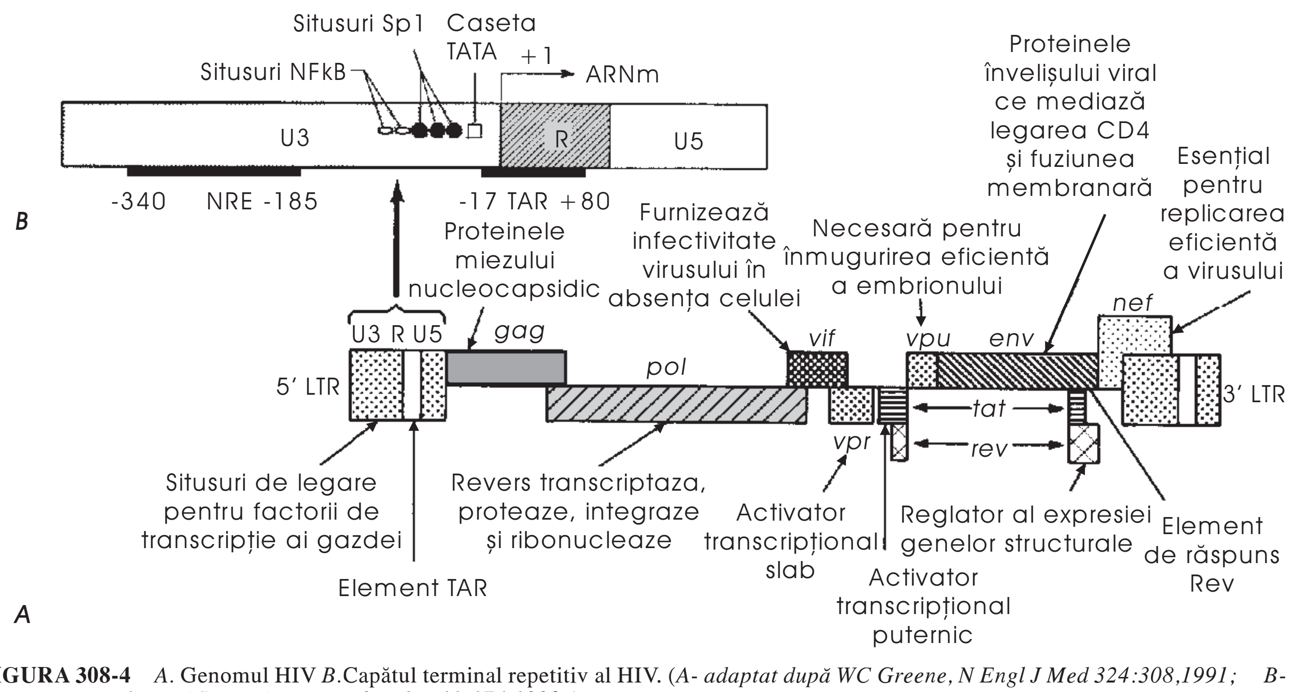


FIGURA 308-4 *A.* Genomul HIV *B.*Capătul terminal repetitiv al HIV. (*A- adaptat după WC Greene, N Engl J Med 324:308,1991; B- după ZF Rosenberg, AS Fauci, Immunol Today 11:176,1990.*)

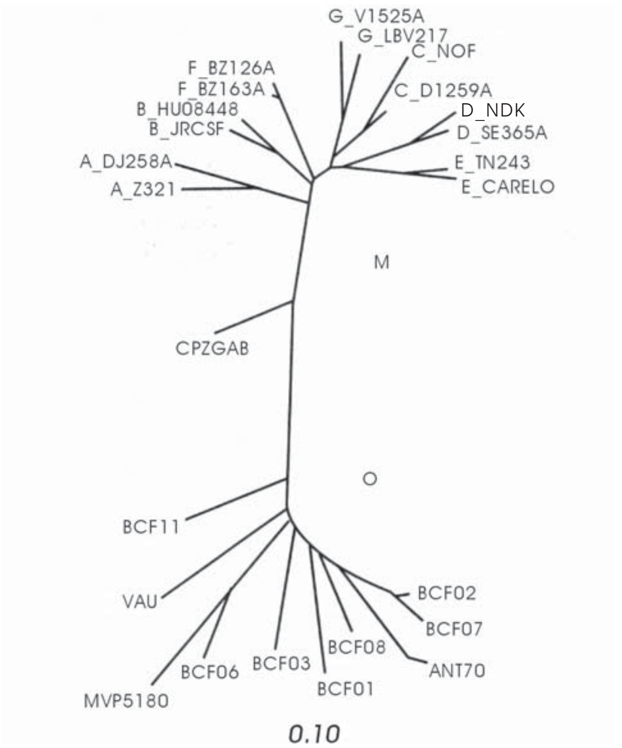


FIGURA 308-5 Un arbore filogenetic construit plecând de la secvențele anvelopei virale M (majoră) si O (de contur). În cadrul grupului M sunt reprezentate subtipurile de la A la G (subtipul H nu este prezentat); subtipul B predomină actual în SUA. Virusurile HIV-1 sunt înrudite cu cele care determină imunodeficiență la cimpanzeii sălbatici (CPZGAB). Atât grupul M, cât si grupul O, mai nou identificat, prezintă o configurație „în stea“, sugestivă pentru două pătrunderi separate de virusuri în populația umană. Cifra de jos indică o diferență de 10% la nivelul nucleotidelor. (*Prin amabilitatea Bette Korber si Gerald Myers, Los Almos National Laboratory, Los Almos, NM.*)

extracelular. Virusul pare a se concentra în fluidul seminal, în special în situațiile în care există creșteri ale numărului de limfocite și monocite la acest nivel ca în stările inflamatorii genitale, cum ar fi uretritele și epididimitele, condiții strâns asociate cu alte boli transmise sexual (vezi mai jos). Virusul a fost de asemenea identificat pe frotiurile cervicale și în fluidul vaginal. Transmiterea HIV este puternic asociată cu contactul sexual anal pasiv, probabil datorită faptului că sperma depozitată este separată numai printr-o mucoasă rectală subțire și fragilă de celulele potențial susceptibile a fi infectate (ce se găsesc în mucoasă și submucoasă) ca și datorită faptului că după contactul sexual anal pot apare traumatisme locale. Și alte practici sexuale anale (introducerea de obiecte dure, „dușul anal“, sau introducerea degetelor sau pumnului în rect), ce traumatizează mucoasa rectală cresc marcat posibilitatea de infectare în timpul contactului sexual anal pasiv. Contactul sexual anal implică, foarte probabil, cel puțin două modalități de infectare: inoculare directă în sânge, în cazul leziunilor traumatice ale mucoasei și infectarea celulelor țintă susceptibile (ca de exemplu, celulele Langerhans) de la nivelul straturilor mucoasei, chiar în absența traumei (vezi mai jos).

Deși mucoasa vaginală este mai groasă decât cea rectală cu câteva straturi și mult mai puțin susceptibilă de a fi traumatizată în timpul contactului sexual, este clar faptul că virusul poate fi transmis oricărui partener prin contact sexual vaginal. În SUA posibilitatea de transmitere a HIV de la bărbat la femeie în cursul contactului sexual vaginal este de aproximativ 20 de ori mai mare decât de la femeie la bărbat. Diferența poate fi în parte explicată prin expunerea prelungită a mucoasei cervicale și vaginale, ca și a endometrului (unde sperma ajunge trecând prin ostiumul cervical), la fluidul seminal infectat. Prin comparație, penisul și orificiul uretral sunt relativ scurt timp expuse fluidului vaginal infectat. Transmiterea heterosexuală bidirecțională pare să apară mult mai frecvent în Thailanda decât în SUA. Tulpina predominantă a HIV-1 în Thailanda este tipul E, iar în SUA, tipul B (vezi mai înainte și mai jos). S-a observat existența tipului E în celulele Langerhans infectate rezidente la nivelul și sub suprafețele mucoase ale vaginului, ca și ale altor organe ale tractului genital, mult mai frecvent decât tipul B. S-a emis ipoteza că aceste diferențe se datorează, cel puțin în parte, diferențelor observate între ratele de transmisie, dar această ipoteză necesită investigații suplimentare.

Există o asociere strânsă între ulcerațiile genitale și transmitere, având în vedere atât susceptibilitatea la infecție cât și infectivitatea. Infecțiile cu microorganisme ca : *Treponema pallidum* (vezi capitolul174), *Haemophilus ducreyi* (vezi capitolul 152) și virusul herpes simplex (vezi capitolul184) sunt cauze importante de ulcerații genitale legate de transmiterea HIV. Mai mult, au fost raportate asocieri de modificări ectopice și eroziuni cervicale rezultând din infecții cu *Chlamydia trachomatis* (vezi capitolul 181) și *Neisseria gonorrhoeae* (vezi capitolul 150) cu transmiterea infecției HIV. Într-un studiu randomizat tratamentul empiric al bolii ulcerative genitale a fost asociat cu o diminuare a riscului de infecție HIV. În final s-a observat că lipsa circumciziei a fost asociată cu un risc mai mare de infecție HIV în anumite cohorte. Această diferență poate fi datorată riscului mai înalt de boală ulcerativă genitală la bărbații necircumciși precum și altor factori cum ar fi: microtraumatismele sau microclimatul favorabil dezvoltării virusurilor de la nivelul faldurilor prepuțului. Astfel, în anumite cazuri, toate aceste fenomene pot fi considerate ca fiind *cofactori* pentru transmiterea HIV.

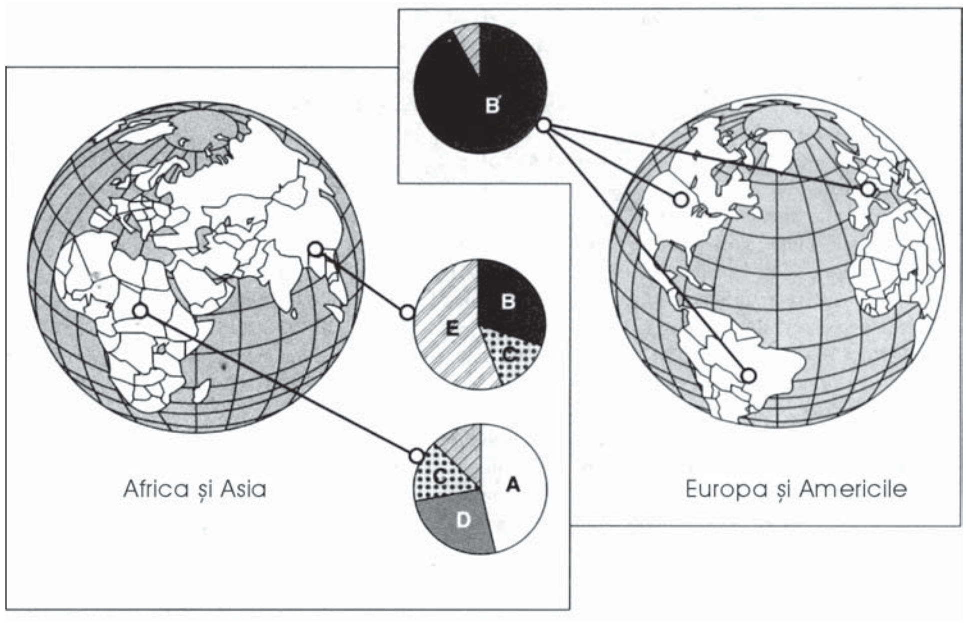


FIGURA 308-6 Distribuția geografică a subtipurilor HIV-1. Prevalența subtipurilor genetice de HIV-1 variază după regiunile geografice. În graficele „disc“ sunt reprezentate proporțiile diferitelor subtipuri într-o anume regiune. Ariile hașurate din grafice indică proporția tuturor subtipurilor combinate. Sunt necesare evaluări sistematice pentru a confirma și a extinde observațiile inițiale. (*Prin amabilitatea Dr. Francine E. McCtchan si Dr. Mika O. Salminen de la The Henry Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine si a Col. Donald S. Burke de la Walter Reed Armz Institute of Research.*)

Sexul oral pare a fi o modalitate mai puțin eficientă de transmitere a HIV decât sexul anal pasiv. În legătură cu acest fapt există o percepție greșită la nivelul anumitor persoane potrivit căreia sexul oral, în special între bărbații homosexuali, poate fi propus ca o formă de „sex sigur" („safe sex") și un substitut pentru relațiile sexuale anale pasive. Această abordare este periculoasă cu atât mai mult cu cât au fost raportate și documentate transmiteri ale HIV rezultând în mod cert prin practici sexuale cum sunt felația și cunilingusul. Există, probabil, mult mai multe cazuri care scapă neidentificate datorită practicării frecvente atît a sexului oral cât și a celui anal pasiv de către aceeași persoană. În această problemă, studii pe modelul HIV au demonstrat clar ușurința cu care infecția HIV poate fi transmisă prin depozitarea virusului în cavitatea orală. Asocierea consumului de alcool și cocaină la un mod riscant de viață sexuală, atât homosexuală cât și heterosexuală, duce la o creștere a riscului de transmitere sexuală a HIV.

TRANSMITEREA PRIN SÂNGE ȘI PRODUSE DERIVATE HIV poate fi transmis prin sânge și produse derivate fie în cazul indivizilor ce folosesc în comun ace și seringi contaminate pentru injectarea drogurilor, fie în cazul celor ce primesc transfuzii cu sânge și produse derivate. Între utilizatorii de droguri injectabile transmiterea HIV se face prin expunerea parenterală la sânge infectat via instrumentar (ace și seringi) contaminat. Riscul infecției crește cu durata folosirii drogurilor injectabile, frecvența cu care sunt folosite acele în comun, participarea la „reuniunile" cu consum de droguri în comun când mai mulți indivizi își împart același instrumentar și cu folosirea drogurilor injectabile în arii geografice cu o mare prevalență a HIV, ca de exemplu interiorul marilor orașe.

De la sfârșitul anilor '70 și până în primăvara lui 1985, când a fost introdusă testarea obligatorie pentru HIV-1 a sângelui donat, s-a estimat că peste 10 000 de indivizi din SUA au fost infectați prin transfuzii de sânge sau produse de sânge (vezi capitolul 115). Aproximativ 7250 de indivizi care au supraviețuit bolii pentru care fuseseră supuși transfuziilor au dezvoltat SIDA. S-a estimat că 90-100% din indivizii ce au primit sânge infectat HIV au devenit infectați. Transfuziile de sânge integral, masă eritrocitară, trombocite, leucocite și plasmă sunt cu toate capabile să transmită infecția HIV. În contrast, serul hiperimun de gamaglobuline, vaccinul antihepatită B derivat din plasmă, imunoglobulinele antihepatită B și anti Rh_0 nu au fost asociate cu transmiterea HIV. Procedurile implicate în procesarea acestor produse inactivează sau îndepărtează virusul.

În completare la cele de mai sus, câteva mii de hemofilici au fost infectați HIV datorită primirii de plasmă proaspătă congelată contaminată HIV sau concentrate de factori ai coagulării. Aproximativ 4 000 de hemofilici au dezvoltat SIDA. În mod obișnuit, în SUA și în cele mai dezvoltate țări, următoarele măsuri au făcut ca riscul de transmitere a infecției HIV prin sânge și produse derivate să fie extrem de mic: (1) screeningul pentru antigenul p24 și anticorpi anti-HIV prin teste ELISA cu confirmarea prin test western blot a întregului sânge; (2) excluderea donatorilor pe criterii ținând de modul de viață riscant; (3) screeningul indivizilor HIV-negativi pentru identificarea infecțiilor cu virus hepatic B și C; (4) testarea serologică pentru sifilis. S-a estimat că în SUA riscul de a deveni infectat HIV prin intermediul sângelui transfuzat supus screeningului este de cel mult 1:450 000 până la 1:600 000 de donări. Așadar, la 12 milioane de donări de sânge efectuate în SUA în fiecare an, un număr de 18-27 recoltări sunt infectate, fiind potențial disponibile pentru transfuzie. Adăugarea testării pentru antigen p24 la protocolul de screening al sângelui, pentru a identifica unele dintre aceste puține recoltări negative la testele de identificare a anticorpilor anti-HIV, ar trebui să scadă și mai mult șansa de transmitere a bolii prin sânge și produse derivate. Au fost raportate disfuncții sporadice în rutina procedurilor de screening desfășurate în câteva țări dezvoltate unde sângele contaminat a fost permis la transfuzie, rezultând infectarea unui număr mic de pacienți. Nu s-a raportat vreun caz de transmitere a HIV-2 în SUA prin intermediul sângelui donat; în mod obișnuit sângele donat este supus screeningului atât pentru anticorpi anti-HIV-1, cât și anti-HIV-2. Șansa infectării unui hemofilic prin intermediul concentratelor de factori ai coagulării a fost eliminată datorită creșterii gradului de siguranță rezultat prin tratarea termică a acestor concentrate.

Înaintea introducerii screeningului donorilor au fost identificate și bine documentate un mic număr de cazuri de transmitere a HIV prin intermediul spermei utilizate în inseminarea artificială și a organelor folosite în transplanturi. În prezent, donatorii de astfel de țesuturi sunt supuși screeningului HIV înaintea transplantului.

TRANSMITEREA OCUPAȚIONALĂ A HIV: PERSONALUL DIN UNITĂȚILE SANITARE ȘI LABORATOARE Există un risc ocupațional redus, dar clar definit, de transmitere a HIV în rândul lucrătorilor din sănătate, personalului din laboratoare și potențial în rândul celor ce lucrează cu produse infectate HIV, în special când sunt folosite obiecte ascuțite. S-a estimat că 250.000 până la 1 milion de lucrători medicali se înțeapă cu ace sau alte instrumente medicale ascuțite, în fiecare an, în SUA. Studii mari, multiinstituționale au indicat că riscul transmiterii HIV după înțeparea pielii cu ace sau obiecte ascuțite contaminate cu sânge de la persoane cu infecție HIV documentată este de aproximativ 0,3% (vezi „HIV și lucrătorii din sănătate" de mai jos). Riscul de infecție hepatitică B după același tip de expunere este de 20-30% (vezi capitolul 295). Un risc crescut de infecție HIV, urmând expunerii percutanate la sângele infectat, este asociat cu expunerile implicând o cantitate relativ mare de sânge cum ar fi procedurile vizibil contaminate cu sângele pacientului, procedurile ce implică un ac plasat direct într-o arteră sau venă sau a injuriilor profunde. În plus, riscul crește în cazul expunerii la sângele pacienților cu boală aflată în stadiu avansat, probabil datorită titrului mare de HIV în sânge, ca și altor factori cum ar fi prezența unor tulpini mai virulente ale virusului.

Au fost raportate cazuri de lucrători în domeniul medical ce s-au infectat prin expunerea membranelor mucoase sau a pielii lezate la materialele infectate HIV; totuși, riscul asociat expunerii mucocutanate a fost dificil de cuantificat deoarece transmiterea pe această cale este rară. Riscul estimat prin însumarea datelor provenite din câteva studii este de 0,1% (cu un interval de încredere de 95% el este de 0,1-0,5%). Factorii ce ar trebui asociați cu transmiterea mucocutanată includ expunerea la o cantitate neobișnuit de mare de sânge, contactul prelungit și o poartă de intrare potențială. Folosirea medicamentelor antiretrovirale după expunere poate proteja lucrătorii medicali expuși ocupațional. Transmiterea HIV prin pielea intactă nu a fost documentată (vezi „HIV și lucrătorii din sănătate" de mai jos).

În 1990 CDC a raportat că un stomatolog infectat HIV din Florida, ulterior decedat, a transmis infecția la 4 dintre pacienții săi cărora le realizase proceduri stomatologice invazive. Mecanismul de transmitere nu a fost niciodată complet elucidat, deși s-a presupus că infecția a apărut prin instrumente contaminate cu HIV; s-a presupus că stomatologul a folosit același instrumentar atât în practica sa, cât și în procedurile efectuate asupra sa. Au fost suspectate nereguli în respectarea procedurilor de sterilizare, deși ele nu au fost niciodată dovedite. Până astăzi cazul a rămas controversat și o perioadă de timp a determinat o concentrare considerabilă în cercetarea posibilității de transmitere a HIV de la medic la pacient. Totuși, câteva studii epidemiologice au fost ulterior realizate prin urmărirea a mii de pacienți ai medicilor stomatologi, interniști, chirurgi, obstetricieni și ginecologi infectați HIV, nefiind identificat nici un caz de infecție HIV care să poată fi legat de personalul

medical. Astfel, riscul transmiterii de la un medic la pacient este extrem de scăzut, de fapt prea scăzut pentru a fi măsurat cu acuratețe. Caracterul întâmplător al transmiterii HIV, la fel ca și al hepatitei B și C, la, și de la personalul medical la locurile de muncă, subliniază importanța folosirii precauțiilor universale în îngrijirea tuturor pacienților (vezi mai jos și capitolul138).

TRANSMITEREA MAMĂ-FĂT/NOU NĂSCUT Infecția HIV poate fi transmisă de la o mamă infectată către fătul său în timpul sarcinii sau nașterii. Aceasta este o formă extrem de importantă de transmitere a infecției HIV în țările dezvoltate, în care proporția femeilor infectate față de bărbații infectați este aproximativ 1:1. În SUA, aproximativ 1600 de nou născuți pe an sunt infectați cu HIV de la mamele lor. Analiza virusologică a feților avortați arată că virusul HIV poate fi transmis fătului în timpul sarcinii, chiar în primul sau al doilea trimestru. Totuși, transmiterea maternă la fetus apare cel mai des în perioada perinatală. Concluzia se bazează pe un număr de considerații incluzând stabilirea datei infecției pe baza apariției secvențiale a claselor de anticorpi anti-HIV (de exemplu, apariția anticorpilor specifici anti-HIV tip Ig A în 3-6 luni după naștere), cultura virală pozitivă, apariția antigenemiei p24 în săptămâni până la luni după naștere, dar nu în timpul nașterii, o reacție PCR a sângelui nou născutului care este negativă la naștere și pozitivă câteva luni mai târziu, demonstrarea că primul nou născut (în cazul gemenilor proveniți dintr-o mamă infectată) este mai frecvent infectat decât cel de-al doilea și evidențierii scăderii transmiterii bolii la nou născut atunci când se efectuează cezariană.

Rata transmiterii HIV de la mame netratate la fetuși/nou născuți este de aproximativ 25% în SUA. Studiile din mai multe țări indică o proporție variabilă de rate de transmitere cu un minim de 12,9% într-un studiu european multicentric și un maxim de 45-48% în Nairobi, Kenya și în alte orașe din țările în curs de dezvoltare. Aceste diferențe pot fi puse pe seama îngrijirii prenatale adecvate, ca și pe stadiul bolii HIV și stării generale de sănătate a mamei în timpul sarcinii. Rate mari de transmitere au fost asociate cu boli aflate în stadii avansate, număr redus de limfocite T CD4+, nivel înalt al viremiei, deficit de vitamina A al mamei, ca și prezența corioamniotitei și funisitei. În plus, travaliul prelungit și un interval mare între ruptura membranelor și expulzie precum și factorii ce cresc expunerea fătului la sângele mamei (electrozi la nivelul scalpului fetal, epiziotomie, incizii largi cervicale și vaginale) pot contribui la transmiterea bolii către copil. În ceea ce privește nivelul viremiei, un raport a indicat că atunci când nivelul plasmatic matern al ARN-ului viral este mai mic de 100 000 de unități/ml, există o posibilitate de numai 3% ca infecția să fie transmisă la copil. În final, s-a speculat faptul că dacă mama se află în faza de infecție HIV primară acută în timpul sarcinii, există o rată mai înaltă de transmitere la făt, datorită nivelului înalt al viremiei ce urmează infecției primare (vezi mai jos). Zidovudina (tratamentul femeilor însărcinate infectate HIV de la începutul trimestrului al doilea până la naștere și al copiilor timp de 6 săptămâni după naștere) a redus dramatic rata transmiterii infecției HIV intrapartum și perinatal de la 22,6%, în grupul netratat, până la 7,6% în grupul tratat. Este de așteptat că rata transmiterii va scădea și mai mult atunci când combinații medicamentoase mai puternice vor fi folosite la femeile însărcinate infectate HIV (vezi mai jos și tabelul 308-26).

Transmiterea postnatală a HIV de la mamă la copil a fost clar documentată, implicând puternic colostrul și laptele de mamă ca vehicule ale infecției; virusul poate fi izolat din ambele fluide. În cazuri rare, mamele au fost infectate prin transfuzii efectuate după naștere și au transmis infecția copiilor lor, hrănirea maternă fiind singurul factor de risc. Aceasta este o importantă modalitate de transmitere a infecției HIV în țările în curs de dezvoltare, în special unde mamele continuă să hrănească la sân o perioadă mai mare decât cea obișnuită în țările dezvoltate. O metaanaliză a câtorva studii prospective indică faptul că riscul atribuibil hrănirii la sân a fost de 7-22%. Femeile cu nivel scăzut de celule T CD4+, în special cele cu deficit de vitamină A, pot avea un risc crescut de transmitere a HIV, prin lapte, către copiii lor. Cu siguranță, în țările dezvoltate, hrănirea la sân de către o mamă infectată ar trebui interzisă. Astfel, există dispute privind recomandările hrănirii la sân în unele țări în curs de dezvoltare, în care laptele de mamă este singura sursă de nutriție adecvată, ca și de dobândire a imunității împotriva potențialelor infecții serioase pentru copil.

TRANSMITEREA PRIN ALTE FLUIDE ALE ORGANISMULUI Nu există date convingătoare care să ateste că infecția HIV poate fi transmisă prin salivă, fie prin sărut, fie prin alte expuneri, cum ar fi cele ocupaționale la care sunt supuși angajații din domeniul sanitar. Deși HIV poate fi izolat din salivă, aceasta s-a realizat la un procentaj mic de indivizi infectați. Mai mult, a fost demonstrat că o proteină conținută în salivă, numită inhibitorul secretor al proteazei leucocitare, posedă in vitro o activitate anti-HIV-1. Au fost câteva cazuri la care s-a suspectat transmiterea prin salivă, dar probabil că acestea au fost transmiteri prin intermediul sângelui. A fost raportat un caz privind un bătrân de 91 de ani care a fost mușcat, în timpul unei tentative de jaf, de către o persoană infectată HIV. El a devenit seropozitiv și nu a fost nici un dubiu că sursa infecției a fost mușcătura umană. De altfel individul care l-a mușcat prezenta gingii sângerânde și s-a crezut că infecția a fost de fapt transmisă prin sânge. În plus, o modalitate foarte neobișnuită de transmitere a HIV de la copiii infectați la mame a fost identificată în fosta URSS. În aceste cazuri copiii (infectați transfuzional) prezentau leziuni sângerânde la nivelul cavității bucale, iar mamele tăieturi sau leziuni abrazive în jurul și pe mameloane, rezultate prin traumatisme datorate dinților copilului. Hrănirea la sân a fost continuată până când copiii au fost mult mai mari decât în mod obișnuit în celelalte țări dezvoltate.

Deși virusul poate fi identificat, dacă nu chiar izolat, din orice fluid al corpului, nu există dovezi că transmiterea HIV se poate realiza prin expunerea la lacrimi, transpirație și urină. Totuși, au fost izolate cazuri de transmitere a infecției HIV prin fluide ale corpului ce puteau fi sau nu contaminate cu sânge. De exemplu, există un caz documentat al unei mame ce a contractat foarte probabil infecție HIV de la copilul său care avea o colostomă. Mama se ocupa de igiena colostomei, cel mai ades fără a purta mănuși, fiind expusă la materiale potențial infectate provenite de la acest nivel ca și provenite din sânge și secreții nazale. Fără nici un dubiu produsele eliminate de pacienți trebuiesc mânuite conform precauțiilor universale (vezi mai jos).

EPIDEMIOLOGIE

INFECȚIA HIV ȘI SIDA ÎN LUME Infecția HIV/SIDA este o pandemie globală, cu raportări de cazuri practic în fiecare țară. Numărul actual estimat de cazuri de infecție HIV printre adulții din toată lumea este de aproximativ 22 milioane și de 1 milion în rândul copiilor; distribuția globală a acestor cazuri este ilustrată în figura 308-7. Organizația mondială a sănătății (OMS) estimează că aproximativ 2,6 milioane de copii infectați HIV s-au născut de la începutul acestei pandemii și aproximativ jumătate dintre aceștia au dezvoltat SIDA și au murit. Proiecția totală a numărului de indivizi infectați HIV la nivelul anului 2000 indică un număr variind între 40 și 100 de milioane. Epidemia HIV a apărut în valuri în diferite regiuni ale lumii, fiecare val având ceva diferit în caracteristicile sale în funcție de datele demografice ale țării și regiunii în chestiune precum și de momentul introducerii HIV în populație. De notat este faptul că diferitele

subtipuri de tulpini HIV-1 au prevalențe diferite în regiuni diferite ale lumii (vezi mai sus și figura 308-6). Dezvoltarea vaccinurilor trebuie să țină seama de aceste diferențe. Este improbabil ca un singur vaccin să fie aplicabil în toate regiunile lumii datorită variațiilor substanțiale existente între subtipurile virale răspândite în lume. În plus, este probabil că va exista o introducere gradată a diverselor subtipuri genice HIV-1 în emisfera vestică. În legătură cu acest fapt trebuie menționat că au fost detectate subtipuri A, D și E ale virusului HIV-1 la militarii din SUA și Sud-americani ce fuseseră concentrați în Asia de sud-est și Africa subsahariană.

Figura 308-8 ilustrează începuturile, vârfurile reale și cele proiectate, fazele de platou și declin ale epidemiei în diferite regiuni ale lumii. Deși epidemia a fost prima dată recunoscută în SUA și imediat după aceea în Europa de vest, foarte probabil că ea a apărut în Africa subsahariană (vezi mai sus și capitolul 192). Numărul de cazuri noi de SIDA pe an a atins deja un maxim, menținându-se în platou în America de Nord și Europa vestică (figura 308-8). Incidența bolii în aceste arii este preconizată să scadă în jurul anului 2000. În ciuda acestui platou, datele demografice ale epidemiei din SUA și Europa de vest se modifică ținând cont de populația țintă (vezi mai jos). Africa subsahariană a fost în mod special devastată de epidemie cu o prevalență a infecției dublă în multe orașe. Într-adevăr, în câteva țări din Africa subsahariană, cum ar fi Uganda, datele disponibile de seroprevalență indică faptul că mai mult de 10% din întreaga populație ar putea fi infectată, cu o prevalență mult mai mare în marile centre comerciale. Se prognozează că epidemia va atinge maximul în Africa subsahariană în jurul anului 2000; totuși este posibil ca epidemia să-și continue dezvoltarea accelerată dincolo de anul 2000. Deși epidemia în țările asiatice, în special India și Thailanda, a apărut oarecum întârziat față de cea din zona africană, numărul noilor cazuri din regiune crește rapid, astfel încât amplitudinea epidemiei este preconizată să o depășească pe cea din Africa subsahariană la intrarea în secolul XXI.

Numărul de cazuri de SIDA raportat în lume este mult subestimat față de prevalența reală, în special datorită mecanismelor de raportare deficitare în unele țări în curs de dezvoltare. Raportarea cumulativă a cazurilor de SIDA la nivelul lunii noiembrie 1996 este indicată în tabelul 308-3.

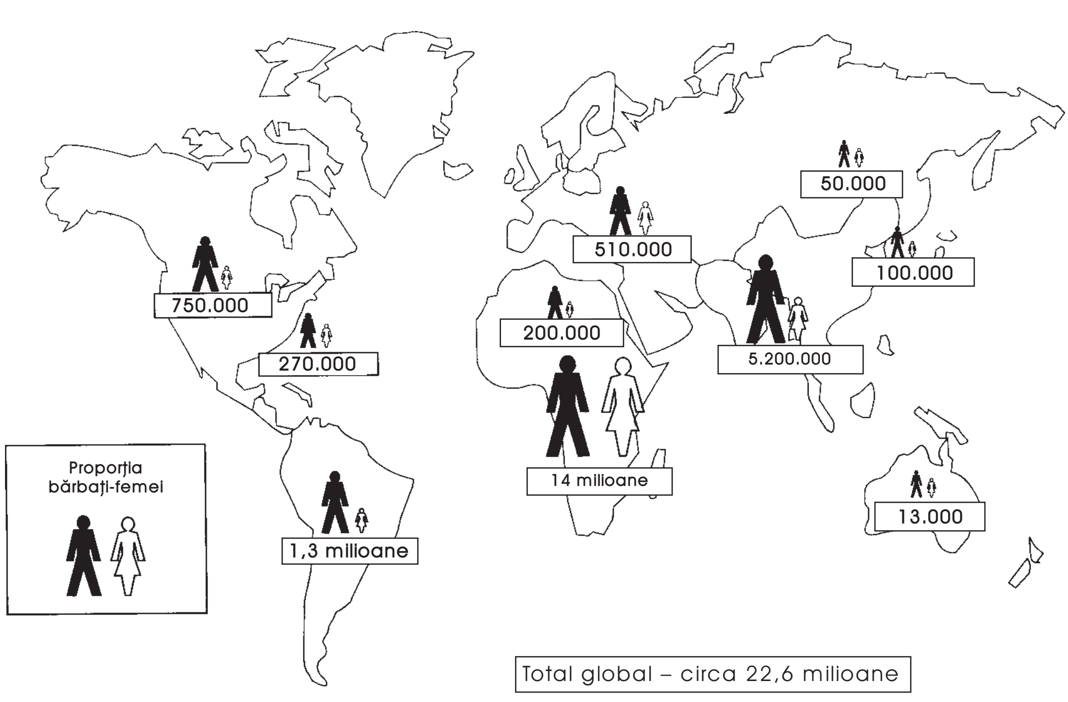
Modul major de transmitere a SIDA în lume este reprezentat fără nici o îndoială de raporturile heterosexuale; acest lucru este adevărat în special în țările în curs de dezvoltare, unde numărul bărbaților infectați este aproximativ egal cu cel al femeilor infectate. Țările, cum sunt cele din Africa subsahariană, cu un mod de transmitere predominant heterosexual, au fost etichetate de către OMS drept țări cu *pattern II*. În contrast, țările cu *pattern I* sunt acelea în care marea majoritate a cazurilor aparține bărbaților ce fac sex cu alți bărbați ori utilizatorilor de droguri injectabile. Inițial, SUA și Canada și majoritatea țărilor din America de Sud, Europa vestică, Scandinavia, Australia și Noua Zeelandă erau în mod clar țări cu pattern I. Totuși, în cele mai multe dintre aceste țări, inclusiv SUA, patternul se modifică gradual, cu o creștere a proporțiilor de noi cazuri în rândul heterosexualilor (vezi mai jos). Țările cu pattern III sunt cele în care există relativ puține cazuri de infecție HIV/SIDA și majoritatea indivizilor infectați au avut contact cu indivizi provenind din țările cu pattern I și II. Un indicator frapant al răspândirii epidemiei este faptul că numai cu câțiva ani în urmă India și Thailanda, împreună cu alte țări asiatice, țările din Europa de Est, Africa de Nord și Orientul mijlociu precum și cîteva țări din Pacific, erau considerate având pattern III. Atât India cât și Thailanda au evoluat rapid în țări cu pattern II. Dacă programele educaționale și de modificare a modului de viață eșuează și în alte țări cu pattern III, nu există nici o îndoială că multe dintre acestea vor evolua spre pattern I sau II.

Diferit de situația tragică din unele țări din Africa subsahariană (vezi mai sus) potențialul pentru răspândirea explozivă a epidemiei poate fi ilustrat dramatic de situația din Thailanda. În 1985 în această țară, în Bangkok, dintre 101 bărbați prostituați a fost identificat unul singur seropozitiv și se aștepta ca acesta să indice primul val al unei transmiteri rapide. Din 1985 până

Tabelul 308-3

Cazurile cumulate de SIDA raportate Organizației Mondiale a Sănătății până în noiembrie 1996

Țara/Regiunea	Cazuri
Africa	553.291
Cele două Americi	749.800
Canada	13.810
Țările Caraibiene/Bahamas	17.444
America centrală	9.997
Mexic	29.954
America de Sud	113.498
Statele Unite ale Americii	565.097
Asia	53.974
Europa	179.339
Oceania	7.596
TOTAL	1.544.000



Sursă:Rand Stoneburner, OMS, estimări globale ale cazurilor de infecție HIV și SIDA la adulți.

FIGURA 308-7 Estimare asupra numărului de cazuri de infecții HIV si SIDA la adult la 1 ianuarie 1997 (*După OMS*)

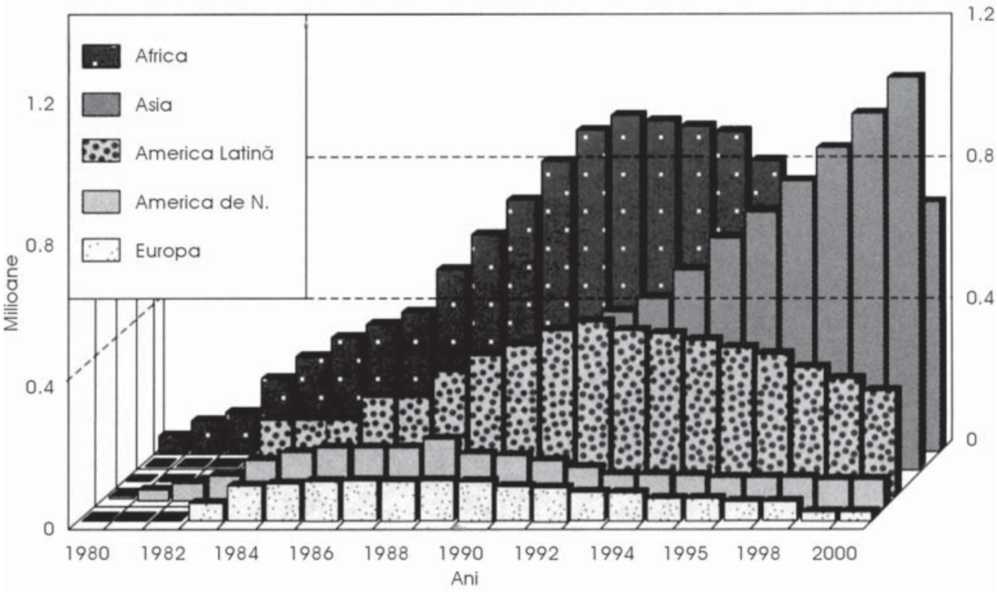


FIGURA 308-8 Cazurile estimate/prognozate de infecție HIV la adult (*După OMS*)

vârstă de 19-23 ani, sunt înrolați aleator în armata thailandeză regală și forțele aeriene, fiind supuși testării HIV. Testarea celor înrolați indică faptul că în provinciile nordice ale țării, inclusiv Chiang Mai, prevalența totală a infecției HIV a atins în jur de 18%. Din fericire o campanie agresivă promovând folosirea prezervativelor a dus la apariția primelor semne de descreștere a acestei răspândiri accelerate a HIV în Thailanda (vezi subcapitolul „Prevenire“ de mai jos). Acest mod de răspândire exploziv este observat și în alte țări asiatice, în special în țări în curs de dezvoltare cum ar fi India. Se preconizează că această

în 1987 controalele efectuate în rândul utilizatorilor de droguri injectabile din Thailanda au relevat o prevalență de 0-1%; controalele similare realizate în rândul prostituatelor între 1985 și 1989 au relevat o rată a prevalenței mai mică de 1%. Ideea că această epidemie prezintă un potențial important de a se răspândi în populația generală a fost puțin luată în seamă și se anticipa că epidemia va rămâne localizată în mare măsură la homosexuali și eventual la utilizatorii de droguri injectabile. Cu toate acestea, în 1988, s-a declanșat o invazie remarcabilă a bolii. A existat o explozie extraordinară a prevalenței HIV în rândul utilizatorilor de droguri injectabile de la 1% la începutul anului 1988 la 32-43% în august-septembrie 1988. Astfel, pe neașteptate, primul val al infecției HIV s-a răspândit rapid în rândul utilizatorilor de droguri injectabile. Acesta a fost urmat de alte valuri succesive, primul în rândul prostituatelor, apoi în rândul clienților lor – bărbați neutilizatori de droguri injectabile – și în final în rândul soțiilor și prietenelor acestor bărbați – persoane cu risc scăzut din populația generală. În prezent, în Thailanda, mai mult de 70% din cazurile raportate de SIDA sunt atribuite transmiterii heterosexuale, factorul major de risc pentru infecție fiind reprezentat de antecedentele de contacte sexuale cu prostituate. Prevalența infecției HIV în rândul recruților reprezintă martorul ratei în creștere de infecție HIV în rândul bărbaților tineri din Thailanda, care este ridicată prin apelarea frecventă la serviciile prostituatelor de către bărbații tineri din această țară. Bărbații tineri, în

regiune va egala și surclasa Africa subsahariană ca cea mai sever afectată regiune în perioada care a mai rămas din secolul XX și în secolul XXI.

SIDA ÎN STATELE UNITE ALE AMERICII SIDA a avut și va continua să aibă un extraordinar impact asupra sănătății publice în SUA. Este principala cauză de deces în rândul americanilor cu vârsta între 25 și 44 ani (figura 308-9). Până la 1 ianuarie 1997 mai mult de 570000 de cazuri cumulate de SIDA au fost raportate la adulții și adolescenții din SUA (tabelul 308-4); aproximativ 60% dintre aceștia au decedat până acum. Dacă privim totalitatea datelor colectate de la începutul epidemiei, aproximativ jumătate din cazuri sunt în rândul bărbaților care au avut relații sexuale cu alți bărbați. Dat fiind numărul mare de astfel de persoane care sunt infectate HIV dar nu au încă boală avansată, este clar că un număr mare de noi cazuri de SIDA va continua să apară în acest grup. Cu toate că în rândul homosexualilor au fost creșteri anuale mici în ceea ce privește cazurile de SIDA, contactul sexual între bărbați continuă să reprezinte cel mai frecvent mod de transmitere a HIV în rândul persoanelor cu SIDA. Totuși, în ultimii ani, numărul cazurilor nou raportate de SIDA în cadrul altor grupuri, inclusiv cel al utilizatorilor de droguri injectabile și al heterosexualilor, în special femei din multe orașe mari (ca de exemplu New York) a surclasat numărul cazurilor nou raportate în rândul bărbaților care au avut relații sexuale cu alți bărbați. Proporția de cazuri noi de SIDA per an atribuită contactului heterosexual a crescut dramatic de-a lungul ultimilor 10 ani în SUA. La mijlocul anilor ’80 proporția era de mai puțin de 2%. În 1995 era de aproximativ 15% (figura 308-10). Relațiile dintre ariile geografice ale SUA și demografia infecției HIV/SIDA implică legături geografice, folosirea drogurilor injectabile, transmiterea heterosexuală – în special în rândul femeilor cu răspândire consecutivă către copii, intrapartum și perinatal (vezi mai sus). Ratele de cazuri de SIDA raportate la 100 000 de locuitori în SUA (pe fiecare stat), din ianuarie 1996

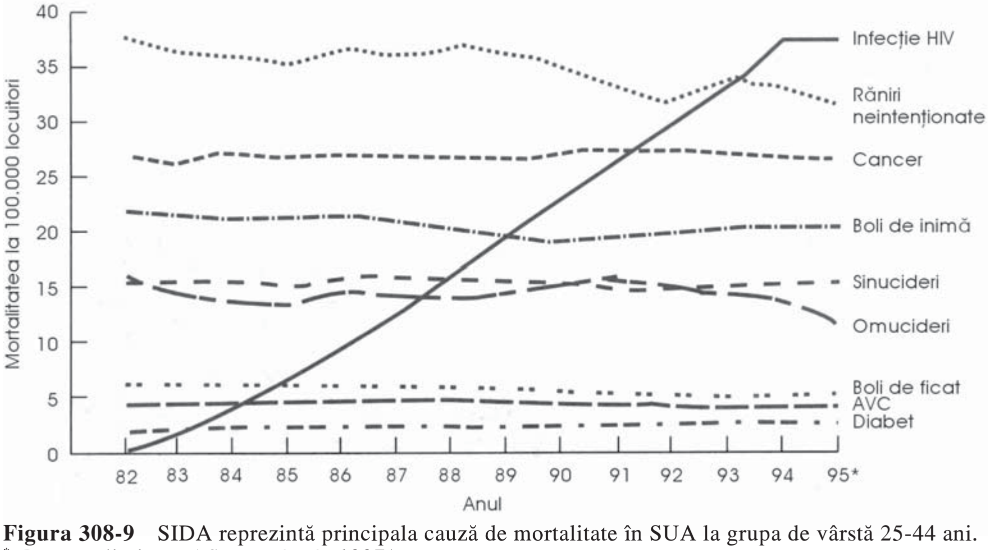


Figura 308-9 SIDA reprezintă principala cauză de mortalitate în SUA la grupa de vârstă 25-44 ani. *, Date preliminare.(*Sursa: CDC, 1997.*)

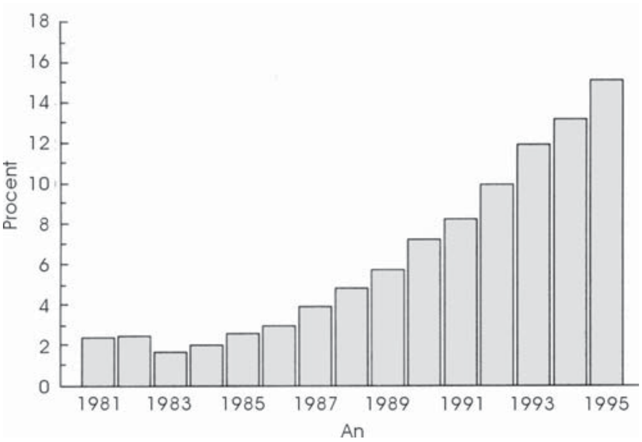


FIGURA 308-10 Procentele de cazuri de SIDA atribuite transmiterii heterosexuale a HIV în SUA între 1981-1995. *(From CDC.)*

până în decembrie 1996 sunt indicate în figura 308-11. Majoritatea cazurilor de transmitere prin folosire de droguri injectabile și contact heterosexual sunt raportate din regiunile nordice și sudice ale țării, în special în rândul minorităților. Infecția HIV și SIDA a afectat în mod disproporționat populațiile minoritare în SUA. Americanii de origine africană și hispanică constituie numai 12 și respectiv 9% din populație, dar contribuie cu 35 și respectiv, 18% din cazurile de SIDA la adulți/adolescenți și cu 58, respectiv, 23% pentru cazurile de SIDA la copii.

Până la 1 ianuarie 1997 au fost raportate 7629 cazuri de SIDA la copii mai tineri de 13 ani; mai mult de 50% dintre aceștia au decedat (tabelul 308-5). Aproximativ 90% dintre acești copii s-au născut din mame infectate HIV; în aproximativ 60% din cazuri mamele erau fie utilizatoare de droguri injectabile, fie partener heterosexual al unei astfel de persoane. 45% dintre femeile cu SIDA s-au infectat prin folosirea drogurilor injectabile, în comparație cu 22% dintre bărbații cu SIDA. 38% dintre femei s-au infectat prin contact heterosexual comparativ cu 3% dintre bărbații cu SIDA (tabelul 308-4). Numai 1% din cazurile de SIDA sunt în rândul hemofilicilor și 1% în rândul celor ce au primit transfuzii de sânge, produse derivate sau țesuturi transplantate. Contribuția relativă a ultimului grup va scădea gradat, chiar dacă indivizii infectați anterior pe această cale vor continua să dezvolte SIDA. Riscul infecțiilor adiționale prin acest mod de transmitere este extrem de scăzut în SUA (vezi mai sus).

În ultimii ani incidența SIDA a atins un platou de aproximativ 40.000 de cazuri noi pe an. Acest lucru reflectă, probabil, atât reducerea ratei de infecție începând cu mijlocul anilor ’80, cât și folosirea pe scară mai largă a terapiilor profilactice care întârzie debutul SIDA (vezi mai jos). De asemenea, compoziția demografică a cazurilor nou infectate s-a schimbat considerabil începând de la jumătatea anilor ’80 (vezi mai jos).

PREVALENTA HIV ÎN SUA S-a estimat că între 630.000 și 897 000 de adulți și adolescenți infectați HIV trăiau în SUA în ianuarie 1993; dintre aceștia 107 000 până la 150.000 fiind femei. Aceste cifre au fost obținute prin modele matematice de calcul retroactiv având ca bază datele CDC (Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolilor) privind boala SIDA la nivel național și distribuția perioadei de incubație, începând cu infecția inițială până la diagnosticarea SIDA. Astfel, rezultatele estimează o prevalență la nivel național a infecției HIV de aproximativ 0,3-0,4%. Incidența estimată a infecției HIV a scăzut în rândul bărbaților albi, în special în rândul celor în vârstă de peste 30 de ani. În contrast, incidența HIV pare să rămână relativ constantă în rândul femeilor și a minorităților (figura 308-12). La nivelul lunii ianuarie 1993 prevalența era mai înaltă în rândul tinerilor aflați la sfârșitul decadei a III-a și în decada a IV-a de viață, precum și în rândul minorităților. La această dată s-a estimat că prezentau infecție HIV 3% dintre bărbații și 1% dintre femeile de culoare aflați în decada a IV-a de viață. Prevalența estimată a infecției HIV în cadrul diferitelor grupe este indicată în tabelul 308-6. Numărul noilor infectați este estimat la aproximativ 40.000/an.

Ratele de seroprevalență diferă foarte mult între grupurile având un mod de viață riscant; studiile au reușit să arunce o lumină în ceea ce privește variabilitatea prevalenței HIV în rândul diverselor cohorte, precum și a factorilor de risc asociați cu seroconversia. Există un grad de variabilitate în ceea ce privește ratele de seroprevalență și seroconversie legate de factori geografici, rasă, statut economic, vârstă, sex și, bineînțeles, mod de viață. Ratele de seroconversie și seroprevalență au rămas stabile în rândul unor grupuri și au crescut sau scăzut în rândul altora de-a lungul ultimilor ani.

Testarea periodică și de rutină a HIV-1 în armata SUA a permis măsurarea directă a incidenței noilor infecții în rândul soldaților. Între noiembrie 1985 și octombrie 1993 s-au identificat 978 de seroconversii HIV-1 în rândul a 1 061 768

Tabelul 308-4

Cazurile de SIDA la adulți/adolescenți la 1 ianuarie 1997 în SUA

Grupul de risc	Albi, în afara hispanicilor, No. (%)	Negrii, în afara hispanicilor, No. (%)	Hispanici, No. (%)	Insulari din Asia/Pacific, No. (%)	Băștinași americani/ din Alaska, No. (%)	Total,* No. (%)
Bărbați ce au raporturi sexuale cu alți bărbați	188.022 (70)	58.795 (30)	36.928 (36)	2.768 (68)	778 (50)	287.576 (51)
Utilizatori de droguri injectabile (femei si bărbați heterosexualti)	30.494 (11)	76.527 (38)	38.621 (38)	264 (6)	306 (20)	146.359 (25)
Bărbați ce au raporturi sexuale cu alți bărbați si folosesc droguri injectabile	19.590 (7)	11.568 (6)	5.635 (6)	120 (3)	219 (14)	37.152 (6)
Hemofilie/tulburări de coagulare	3.456 (1)	505 (0)	389 (0)	61 (1)	26 (2)	4.443 (1)
Contacte heterosexuale	11.315 (4)	26.221 (13)	11.774 (12)	296 (7)	118 (8)	49.764 (9)
Primitori de sânge transfuzat, fracțiuni de sânge sau țesuturi	4.702 (2)	1970 (1)	1002 (1)	185 (5)	17 (1)	7888 (1)
Altele/nedeterminate	9.908 (4)	23.194 (12)	6.904 (7)	396 (10)	80 (5)	40.618 (7)
Subtotal	267.487 (47)	198.780 (35)	101.253 (18)	4.090 (<1)	1544 (<1)	573.800 (100)

* Include 646 persoane de rasă/etnie necunoscută. Include de asemenea 1648 de femei ce au recunoscut contacte sexuale cu alte femei în plus față de grupele de risc enumerate mai jos.

SURSĂ: CDC, USPHS.

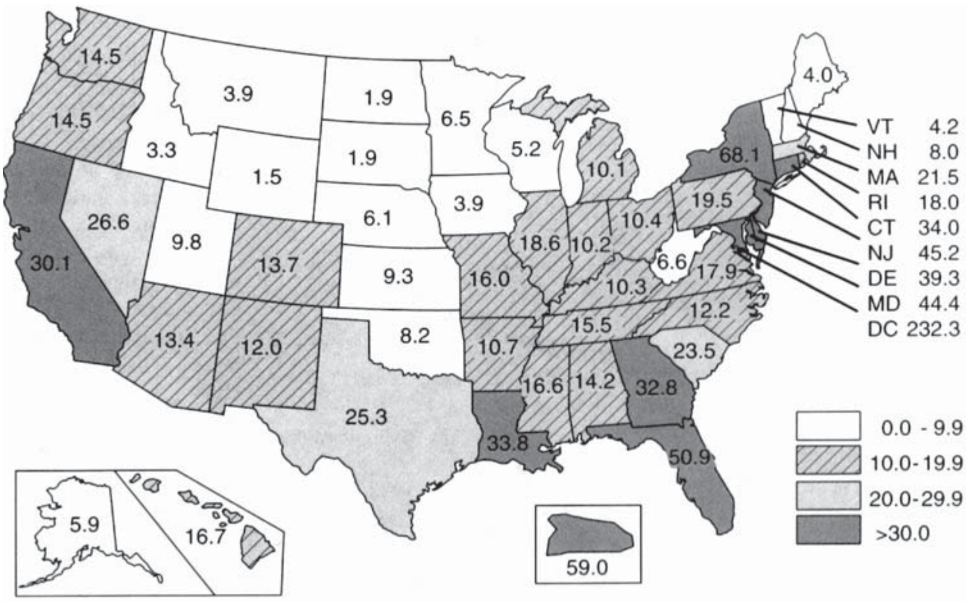


FIGURA 308-11 Ratele anuale de cazuri SIDA la 100.000 locuitori în SUA (pe state; din ianuarie până în decembrie 1996).*(SURSA: Raportul epidemiologic CDC HIV/SIDA, 1996.)*

de soldați cu peste 3,6 milioane persoane pe an urmărite. Rata de seroconversie a fost de $0{,}27^0/_{00}$ persoane pe an. Un trend semnificativ descrescând în ceea ce privește ratele de seroconversie a fost identificat în această perioadă analizată. Rata noilor infecții a scăzut semnificativ începând cu primul interval 1985-1987 (0,43 la 1000 de persoane pe an) la al doilea interval 1987-1988 (0,28 la 1000 de persoane pe an), dar s-a stabilizat la aproximativ 0,22 la 1000 de persoane pe an după 1988. Ultima imagine reprezintă aproximativ 100-150 de infecții noi apărute anual în rândul soldaților. Analizele efectuate pe subgrupuri au relevat ca fiind puternic asociate cu seroconversia HIV-1: vârsta tânără, sexul masculin, apartenența la o rasă/etnie minoritară și celibatul.

O importantă sursă de informații în ceea ce privește seroprevalența în comunități variate este reprezentată de screeningul pacienților ce ajung în secțiile de urgență ale spitalelor. Astfel, datele provenite de la secția de urgență a spitalului „John Hopkins“ realizează o exemplificare tipică a trendului pe care se află prevalența HIV în ariile urbane, exemplificare ce este similară cu rezultatele unui număr de studii comparabile. Din 1606 pacienți supuși screeningului în 1992, 183 (11,4%) au fost HIV-pozitiv, în comparație cu 6% dintr-un studiu identic realizat în 1988. Seroprevalența a crescut în acest interval de la 10 la 17% în rândul bărbaților de culoare, de la 3,8 la 8,5% în rândul femeilor de culoare, de la 5,5 la 9,8% în rândul bărbaților albi și de la 1,6 la 1,9% în rândul femeilor albe. Ratele de seroprevalență în rândul pacienților al căror singur factor de risc era contactul heterosexual au crescut de mai mult de 4 ori.

Alte studii indică rate înalte de seroprevalență în rândul persoanelor lipsite de adăpost, deținuților și adolescenților. Într-un studiu transsecțional realizat în adăposturile urbane pentru săraci și cantinele sociale din San Francisco a fost găsită o seroprevalență HIV de 8,5%. De asemenea, prevalența infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* a fost de 32% și 19% dintre pacienții HIV-pozitivi aveau teste pozitive la tuberculină (vezi mai jos). Programele de testare voluntară pentru infecția HIV în rândul deținuților au arătat o variație a rezultatelor în strânsă legătură cu localizarea geografică de la mai puțin de 1% în Oregon la 8,5% în Maryland. În studii serologice transsecționale anonime ce au avut drept obiect infecția HIV în rândul adolescenților, realizate în 130 de clinici și 24 de orașe, prevalența mediană clinic-specifică a fost de 0,2% în 22 de clinici medicale pentru adolescenți, 0,3% în 33 de unități corecționale, 0,5% în 70 de clinici pentru bolile transmise sexual și 1,1% în centrele pentru persoane tinere fără adăpost. Ratele au fost mai mari în rândul bărbaților ce au avut raporturi sexuale cu alți bărbați; totuși, majoritatea adolescenților ce aveau un mod de viață riscant au menționat activitatea heterosexuală ca singur factor potențial de risc pentru expunerea la infecția HIV.

Ratele de seroprevalență și incidență în rândul bărbaților ce au avut raporturi sexuale cu alți bărbați au evoluat dramatic de la începutul epidemiei SIDA. Ratele noilor infecții în rândul bărbaților homosexuali ce au frecventat clinicile pentru bolile cu transmitere sexuală din San Francisco în 1982 și 1983 au fost de aproximativ 19% pe an, iar prevalența infecției în rândul acestui grup a fost estimată la mai mult de 50%. Rata

Tabelul 308-5

Cazurile pediatrice (<13 ani) de SIDA în SUA la 1 ianuarie 1997

Grupul de risc	Albi, în afara hispanicilor, No (%)	Negri, în afara hispanicilor, No (%)	Hispanici, No (%)	Insulari din Asia/Pacific No (%)	Băștinași americani/din Alaska, No (%)	Total,* No (%)
Hemofilie/tulburări de coagulare	157 (11)	34 (1)	36 (2)	3 (7)	1 (4)	231 (3)
Mama cu sau la risc pentru	1006 (73)	4201 (95)	1619 (91)	27 (66)	24 (96)	6891 (90)
SIDA/infecție HIV legată de folosirea drogurilor intravenoase	614	2306	1109	8	18	4061
Relații sexuale cu bărbați bisexuali	56	52	36	2	–	146
Relații sexuale cu persoane hemofilice	16	5	5	–	–	26
Primitori de transfuzii de sânge, fracțiuni de sânge sau țesuturi	43	74	31	1	–	149
Altele	277	1764	438	16	6	2509
Primitori de sânge, fracțiuni de sânge sau țesuturi	183 (13)	89 (2)	91 (5)	10 (24)	–	373 (5)
Nedeterminate	23 (2)	85 (2)	24 (1)	1 (2)	–	134 (2)
Subtotal	1369 (18)	4409 (58)	1770 (23)	41 (<1)	25 (<1)	7629 (100)

* Include 15 copii de rasă/etnie necunoscută

SURSĂ: CDC, USPHS.

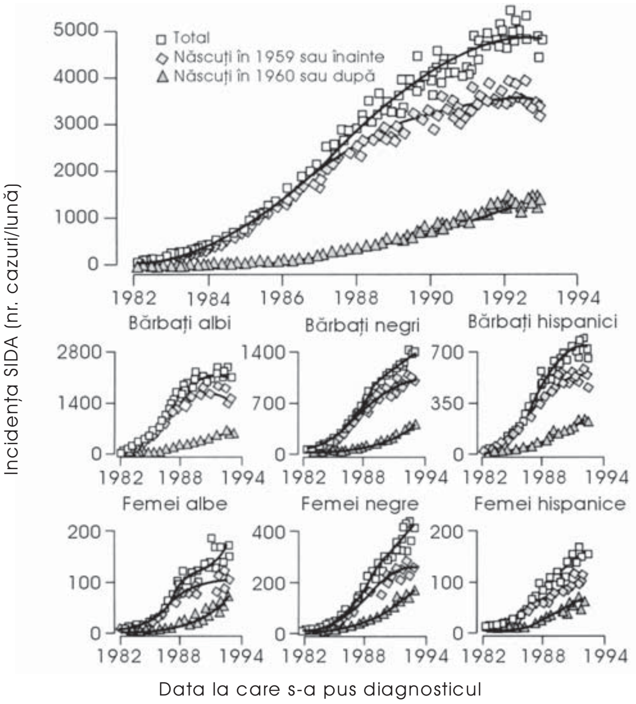


FIGURA 308-12 Incidența lunară a SIDA în SUA din 1982 până în ianuarie 1993. *A.*Incidența lunară din totalul populației SUA (pătrate) și la nivelul indivizilor născuți până în 1959 inclusiv (romburi) precum și al celor născuți începând cu 1960 (triunghiuri). *B.* Incidența lunară a SIDA pentru albi, negrii și hispanici; bărbați și femei. Curbele de regresie (linie continuă) cu o lățime de 40% pe axa timpului au fost folosite pentru a sublinia incidența.(*După Rosenberg*.)

de seroconversie a scăzut la mai puțin de 1% pe an la mijlocul și sfârșitul anilor '80, cel mai probabil datorită unei combinații rezultate dintr-un efect de saturație și o modificare semnificativă a modului de viață. Totuși, la începutul anilor '90, a fost observat în rândul tinerilor bărbați homosexuali (ce erau „externi“) un trend crescător neobișnuit în rata anuală a noilor infecții. Acești bărbați homosexuali s-au angajat la un mod de viață cu un mare grad de risc deoarece, spre deosebire de homosexualii mai în vârstă, ei nu au fost martori la apariția devastatoare a epidemiei. A fost făcut un studiu în rândul a 425 de tineri între 17 și 22 de ani de sex masculin, homosexuali

Tabelul 308-6

Prevalența infecției HIV-1 în SUA la 1 ianuarie 1993 estimată retrospectiv pe baza datelor de incidență a SIDA*

Grup	Pacienți în viață cu infecție HIV-1†	Pozitivi HIV-1, cu vârste între 18 si 59 ani‡
BĂRBAȚI		
Albi	255 (248-370)	0,49 (0,48-0,70)
Negri	184 (176-236)	2,29 (2,20-2,91)
Hispanici	97 (91-131)	1,44 (1,37-1,87)
Total	536 (523-747)	0,78 (0,77-1,04)
FEMEI		
Albe	25 (23-34)	0,05 (0,04-0,06)
Negre	67 (63-82)	0,74 (0,69-0,90)
Hispanice	24 (21-32)	0,34 (0,31-0,45)
Total	116 (107-150)	0,16 (0,15-0,20)
Total general	652 (630-897)	0,47 (0,46-0,62)

* Nivelele plauzibile, date în paranteze, reflectă unele incertitudini în ceea ce privește distribuția incubației
† Cifrele reprezintă mii
‡ Prevalența (%)
SURSA: După Rosenberg

și bisexuali, identificați în locurile publice de întâlnire din San Francisco și Berkeley (California), incluzând colțuri de străzi, trotuare, discoteci, baruri și parcări. Seroprevalența HIV a fost de 9,4%, fiind semnificativ mai înaltă în rândul americanilor de origine africană (21,2%) decât în rândul altor rase/grupuri etnice. Aproximativ 1/3 din participanți au admis că avuseseră raporturi sexuale anale neprotejate și 11,8% folosiseră droguri injectabile în ultimele 6 luni. Dintre bărbații infectați HIV, 70% nu știau că sunt seropozitivi.

În primii ani ai epidemiei seroprevalența HIV în rândul utilizatorilor de droguri injectabile aflați în programe de tratament în câteva arii metropolitane varia de la 0 la mai mult de 50%. Ratele au variat considerabil cu localizarea geografică, cele mai înalte fiind observate pe coasta de est, rate mult mai mici existând în vest și sud-vest. În New York au fost realizate comparații între două studii asupra utilizatorilor de droguri injectabile aflați în același spital în programul de dezintoxicare, pentru a se determina care este trendul seroprevalenței HIV și legătura acestuia cu modul de viață riscant. Un studiu a avut ca obiect 141 de utilizatori de droguri injectabile în 1984, iar altul, 974 de astfel de persoane, desfășurându-se între 1990 și 1992. Seroprevalența HIV a rămas stabilă în această perioadă la ceva mai mult de 50%. Rata de seroconversie estimată în rândul noilor utilizatori de droguri injectabile în acest studiu a fost de 6,6 la 100 persoană an aflate la risc. Deși încă înaltă, această rată a fost aproximativ jumătate din rata de 13 la 100 persoană pe an cu risc estimată pentru utilizatorii de droguri injectabile observați în același program de dezintoxicare din 1978 până în 1983, pentru care mostre de ser colectate și depozitate în timp au fost disponibile pentru testarea HIV. A fost observată o descreștere pe scară largă a modului de viață riscant; de exemplu, utilizarea seringilor potențial contaminate a scăzut de la 51 la 7% dintre injecții. O altă scădere a riscului a fost asociată cu obiceiul de a folosi seringile în comun. În alte studii, ratele de prevalență HIV în rândul femeilor prostituate au variat de asemenea mult, de la 0 la 50%, observându-se o similitudine între aceste rate, ce reflectă direct proporțional gradul de folosire a drogurilor injectabile în rândul grupurilor studiate, și cele ale prevalenței HIV în rândul utilizatorilor de droguri injectabile din aceleași arii geografice și în același interval de timp.

Mai multe informații cu privire la modificările în trendul seroprevalenței HIV au fost obținute prin studii anuale ale pacienților ce s-au adresat clinicilor santinelă pentru boli cu transmitere sexuală, aflate în 40 de arii metropolitane în SUA, începând cu 1988 și până în 1992. În această perioadă, 552665 pacienți au fost testați în 80 de astfel de clinici. Prevalența globală a HIV a fost în rândul bărbaților homosexuali și bisexuali de 33% (cu variații pe arii metropolitane de 5-52%); în rândul bărbaților heterosexuali, de 3% (variație de 0,3-11%); în rândul femeilor de 2% (variație de 0,1-11%) și de 10% (variație de 0,5-45%) în rândul utilizatorilor de droguri injectabile heterosexuali. Seroprevalența HIV a scăzut în rândul tuturor bărbaților homosexuali și bisexuali, dar în special în rândul albilor, pentru care a scăzut de la 32% în 1989, la 22% în 1992. În rândul persoanelor heterosexuale (bărbați și femei), seroprevalența HIV a scăzut în rândul albilor și într-o mai mică măsură a hispanicilor, dar a rămas stabilă în timp în rândul populației de culoare. În ceea ce privește utilizatorii heterosexuali de droguri injectabile nu s-au înregistrat modificări ale seroprevalenței. Acest studiu a demonstrat clar o modificare a epidemiei HIV din SUA cu o creștere a încărcării infecțioase în rândul heterosexualilor și utilizatorilor de droguri injectabile, în special în cadrul populațiilor minoritare (vezi mai sus).

Astfel, infecția HIV și SIDA sunt larg răspândite în SUA; deși epidemia este în faza de platou, ea se propagă rapid în rândul anumitor populațiii fiind stabilă și, respectiv, descrescând ca intensitate în altele. Similar cu alte boli cu transmitere sexuală, infecția HIV nu se va răspândi omogen în populația SUA. Așadar, este clar că oricine trăiește într-un mod de

viață riscant prezintă riscul de a contracta infecția HIV. În plus, creșterea alarmantă a infecției și a cazurilor de SIDA în rândul heterosexualilor, în special în rândul partenerilor sexuali ai utilizatorilor de droguri injectabile, al femeilor, al nou-născuților proveniți din mame infectate, al adolescenților, ca și răspândirea în câteva arii periferice ale orașelor, în special acolo unde populații minoritare nu au acces la îngrijiri medicale adecvate, certifică faptul că epidemia HIV reprezintă, în SUA, o problemă majoră de sănătate.

PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Particularitatea bolii HIV este reprezentată de imunodeficiența profundă rezultată primar dintr-o deficiență progresivă, cantitativă și calitativă, a subsetului limfocitelor T denumite *helper* sau *inducer*. Acest subset de celule T este definit fenotipic prin prezența la suprafața lor de molecule CD4 (vezi capitolul 305) ce servesc ca receptori celulari primari pentru HIV. Recent a fost demonstrată necesitatea unui coreceptor (alături de CD4) astfel încât HIV-1 să fuzioneze și să pătrundă eficient în celulele sale țintă. Acești coreceptori sunt molecule care aparțin familiei de receptori cuplată cu domeniul transmembranar al proteinei G. Molecula numită *fusină* sau CXCR4 este coreceptorul pentru tulpinile de HIV-1 cu tropism T-celular, iar receptorul pentru β-chemokine (CCR5) este coreceptorul pentru tulpinile HIV-1 cu tropism macrofagic (vezi mai înainte și mai jos). Deși au fost demonstrate, in vitro, mai multe mecanisme responsabile pentru efectul citopatic și disfuncția imună a celulelor T CD4+ în special infecția directă și distrugerea acestor celule de către HIV (vezi mai jos) a rămas neclar ce mecanism sau combinație de mecanisme este principalul responsabil pentru depleția lor progresivă și alterarea funcției lor in vivo. Când numărul celulelor T CD4+ scade sub un anumit nivel (vezi mai jos) pacientul prezintă un mare risc de a dezvolta multiple boli oportuniste, în special infecții și neoplasme, ce sunt definitorii pentru SIDA. Anumite particularități ale SIDA (cum ar fi sarcomul Kaposi si anomaliile neurologice) nu pot fi explicate complet prin efectele imunosupresive ale HIV, câtă vreme aceste complicații ale SIDA pot apărea înainte de realizarea alterărilor imunologice severe.

Combinația de evenimente patogenice și imunopatogenice virale ce apar în cursul bolii produsă de HIV, începând cu momentul inițial (primar) al infecției până la dezvoltarea bolii avansate, este complexă și variată. Este important de apreciat faptul că mecanismele patogenice ale bolii produsă de HIV sunt multifactoriale și multifazice și diferă în funcție de stadiul bolii. De altfel, este esențial de considerat cursul clinic tipic al unui individ infectat HIV pentru a aprecia mai complet aceste evenimente patogenice (figura 308-13).

INFECȚIA HIV PRIMARĂ, VIREMIA INIȚIALĂ, DISEMINAREA VIRUSULUI Evenimentele asociate cu infecția HIV primară sunt determinante pentru cursul ulterior al bolii produsă de HIV. În particular, fenomenul diseminării

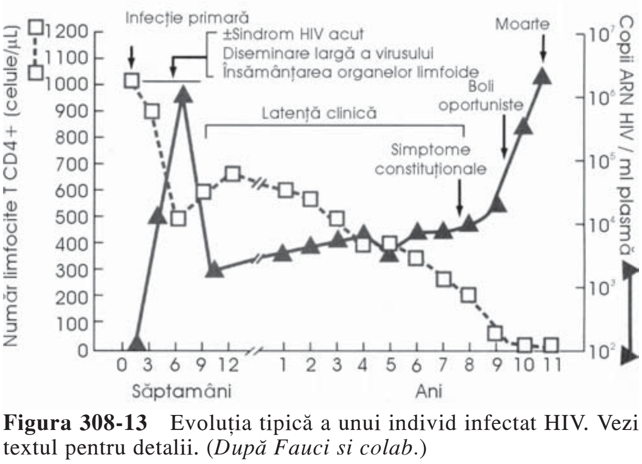


Figura 308-13 Evoluția tipică a unui individ infectat HIV. Vezi textul pentru detalii. (*După Fauci si colab.*)

virusului în organele limfatice este un factor major de stabilire a infecției cronice și persistente (vezi mai jos). Infectarea inițială a celulelor susceptibile poate să se realizeze pe căi diferite. Virusurile ce intră direct în fluxul sangvin prin sânge sau produse de sânge infectate (de exemplu, transfuzii, folosirea de ace contaminate pentru injectarea drogurilor, leziuni provocate de obiecte ascuțite, transmitere maternofetală intrapartum sau perinatală și în unele cazuri raporturile sexuale suficient de traumatice astfel încât să producă sângerări) sunt cel mai probabil curățate din circulație de către splină și celelalte organe limfatice; aici se multiplică până la un nivel critic ducând mai departe la o creștere a viremiei, ce diseminează virusul în întreg corpul. Este neclar care celulă din sânge sau țesutul limfatic devine prima infectată. În mod cert, celulele T CD4+ și cele ale liniei monocitare sunt ultimele ținte majore ale infecției. Date recente indică faptul că celulele dendritice sunt transportori eficienți sau prezentatori ai HIV către celulele T CD4+, acțiuni compatibile cu rolul lor ca celule prezentatoare de antigen extrem de eficiente în cursul răspunsului imun normal la antigen (vezi capitolul 305). Cel mai probabil scenariu în infecția contractată prin expunerea la sânge este acela în care virusurile libere și celulele infectate viral sunt reținute de către sistemul reticuloendotelial și ajung în contact cu celulele țintă susceptibile din aceste țesuturi sau acela în care celulele dendritice transportă virusurile în țesuturi, în special ganglionii limfatici, unde îi pun în contact cu celulele T CD4+ susceptibile. Acest fapt este oarecum diferit față de rolul celulelor dendritice foliculare rezidente în centrii germinativi ai țesutului limfatic, unde servesc ca filtre sau „capcane“ pentru virus (vezi mai jos). S-a constatat că celulele dendritice exprimă nivele scăzute de CD4. Cu toate acestea, există opinii contradictorii în ceea ce privește posibilitatea ca celulele dendritice să devină infectate cu HIV. Unele studii au arătat că celulele dendritice formează agregate cu unele celule T CD4+ și că replicarea virusului activ se realizează în interiorul acestor agregate. Datele provenite de la modelul SIV-macaqus indică faptul că celulele dendritice mucoase, cunoscute ca celule Langerhans devin infectate după expunerea mucoasei la virus, ce poate să apară atunci când fluidul seminal infectat vine în contact cu suprafața mucoasă a tractului urogenital, tractului gastrointestinal superior sau a rectului. Acest mecanism operează cel mai probabil atunci când virusul pătrunde local (opus modului de intrare directă în sânge) prin intermediul vaginului, rectului sau uretrei în timpul contactului sexual, sau via tractul gastrointestinal superior prin intermediul spermei infectate înghițite, fluidului vaginal sau laptelui de mamă. Numitorul comun al infecției locale este migrarea celulelor Langerhans către ganglionii limfatici regionali; aceste celule fie sunt ele însele infectate, fie transportă virusul la țesutul limfoid. Celulele T CD4+ din ganglionii limfatici regionali devin infectate după contactul cu celulele Langerhans, iar replicarea virală se intensifică înainte de inițierea unui răspuns imun HIV-specific (vezi mai jos) ducând la o explozie a viremiei (figura 308-13), care mai apoi duce la o diseminare rapidă a virusului către alte organe limfatice, creier, precum și alte țesuturi. Este bine documentat faptul că indivizii ce manifestă „sindromul HIV acut“, urmare a infecției primare, au nivele de viremie mai înalte, ce persistă câteva săptămâni (vezi mai jos). Simptomele asemănătoare mononucleozei acute sunt bine corelate cu prezența viremiei. Este foarte probabil că majoritatea pacienților dezvoltă același grad al viremiei care contribuie la diseminarea virală, chiar dacă ei rămân asimptomatici sau nu-și aduc aminte să fi prezentat simptome. Mulți pacienți ce au progresat la stadiul de SIDA și au avut în mod clar o diseminare largă a virusului nu menționează să fi avut un sindrom viral acut. Examinarea atentă a ganglionilor limfatici din mai multe grupuri ganglionare, la pacienții cu infecție

HIV stabilită, ce nu au avut anamnestic simptome ce ar fi putut să fie legate de infecția primară, argumentează puternic faptul că la majoritatea pacienților apare o largă diseminare la nivelul țesutului limfatic. O descriere mai detaliată a rolului țesutului limfoid în imunopatogeneza bolii produsă de HIV este dată mai jos. Este neclar dacă un nivel înalt al viremiei plasmatice inițiale este asociat cu un prognostic prost. Oricum, nivelul viremiei plasmatice stabilizate după aproximativ un an pare a se corela cu rapiditatea progresiei bolii (vezi mai jos).

INSTALAREA INFECȚIEI CRONICE ȘI PERSISTENTE Infecția HIV este relativ unică în rândul infecțiilor umane virale prin faptul că în ciuda răspunsului umoral și celular robust, ce este pus în mișcare după infecția primară, (vezi mai jos) virusul nu este complet eliminat din corp decât în cazuri excepționale. În plus, se dezvoltă infecția cronică, persistând cu grade variabile de replicare virală pentru o perioadă medie de aproximativ 10 ani înainte ca pacientul să devină clinic manifest (vezi mai jos). Această infecție cronică reprezintă particularitatea bolii produsă de HIV. Pe toată durata acestei infecții cronice, adesea prelungită, replicarea virală poate fi aproape detectată dacă nu prin măsurarea viremiei plasmatice, atunci prin demonstrarea replicării virale în țesutul limfoid. În marea majoritate a infecțiilor umane virale, dacă gazda supraviețuiește, virusul este complet eliminat din corp și se dezvoltă un status imun în ceea ce privește infecțiile ulterioare. Infecția HIV omoară gazda foarte rar în timpul infecției primare. Anumite virusuri (cum ar fi virusul herpes simplex – vezi capitolul 184) nu sunt complet îndepărtate din organism după infecție, dar ele intră într-un stadiu latent; în aceste cazuri latența clinică este însoțită de latența microbiologică. Acest lucru nu este valabil și în cadrul infecției HIV care prezintă grade diferite de replicare virală pe toată perioada de latență clinică (vezi mai jos). Caracterul cronic asociat cu o replicare virală persistentă poate fi întâlnit și în unele cazuri de hepatită B sau C (vezi capitolul 297); oricum, în aceste infecții, sistemul imun nu este o țintă. Cum am menționat mai sus, de obicei HIV nu omoară imediat gazda; în plus, scapă în general cu succes mai multor răspunsuri imune riguroase, stabilind un status de infecție cronică cu o replicare virală activă, persistentă.

HIV folosește un număr de mecanisme pentru a evita eliminarea sa de către sistemul imun. El are o abilitate extraordinară să se modifice, dar acest mecanism acționează probabil, în principal, după stabilirea infecției cronice contribuind la menținerea acestui status. Câtă vreme virusul transmis (infectant) ca și acela ce dezvoltă infecția cronică sunt relativ omogeni, ocolirea inițială a controlului sistemului imun implică mai probabil alte mecanisme. Analiza moleculară a tipurilor clonale a demonstrat că linia limfocitelor T citolitice CD 8+ (CTL_s), care se dezvoltă intens în timpul infecției primare HIV reprezentând cel mai probabil clonele cu înaltă afinitate ce ne-am fi așteptat să fie cele mai eficiente în eliminarea celulelor infectate viral, dispar după multiplicarea explozivă inițială. Dispariția acestor celule HIV-specifice nu poate fi explicată prin mutații la nivelul epitopului viral asupra căruia sunt direcționate câtă vreme studiile privind secvențele virale indică faptul că epitopul viral inițial este încă prezent în momentul în care clonele nu mai sunt detectate. Mai mult, alte clone de celule T CD8+, mai puțin extinse și care recunosc același epitop viral, persistă și sunt responsabile pentru controlul parțial al replicării virale. Se crede că acele clone inițiale extinse sunt distruse datorită supraexpunerii la antigene virale în timpul exploziei viremice inițiale, similar cu epuizarea limfocitelor CD8+ CTL_s ce a fost relatată pe modelul murin al infecției cu virusul choriomeningitei limfocitare (LCMV). În combinație cu acest fenomen, replicarea virală și mai departe saturarea celulelor prezentatoare de antigen cu antigenul viral se produce în țesutul limfoid (vezi mai jos) care este, de asemenea, locul generării de celule CTL_s specifice HIV.

Alt mecanism important de evadare a HIV este legat de faptul că în timpul infecției primare HIV și în perioada de tranziție spre infecția cronică, limfocitele T citotoxice, atât cele activate specific, cât și cele precursoare, sunt în mod preferențial și paradoxal cantonate în sângele pariferic unde are loc o replicare foarte redusă a virusului activ și nu în țesuturile limfatice, ce reprezintă locul principal al replicării și răspândirii virale, sursa majoră de viremie plasmatică. În final, modul în care HIV scapă de eliminare în timpul infecției primare se realizează prin formarea unui număr mare de celule infectate latent ce nu pot fi eliminate de celulele citolitice CD8+ virus-specifice. Astfel, în ciuda unui răspuns imun potent și a unei scăderi importante a replicării virale după infecția HIV primară, virusul ajunge să realizeze, în stadiul de infecție cronică, un grad variabil de replicare virală persistentă. În majoritatea cazurilor, în timpul acestei perioade, pacientul realizează tranziția clinică din stadiul de infecție acută primară la un stadiu relativ prelungit de latență clinică (vezi mai jos).

Dinamica virală Inițial s-a crezut că în timpul fazei de latență clinică replicarea virală este scăzută. În schimb, studierea țesutului limfatic, folosind analize PCR pentru ARN-ul HIV și de hibridizare in situ pentru celulele individuale ce exprimă virusul, a demonstrat clar că replicarea virală se desfășoară pe tot parcursul infecției HIV, chiar și în faza de latență clinică, când este foarte dificil să cultivi virusul din celule sangvine mononucleare periferice nefracționate. Existența tehnicilor sensibile de tip PCR a dus la demonstrarea viremiei plasmatice în toate stadiile bolii produsă de HIV. Consecutiv, dinamica producției virale și turnover-ul viral au fost cuantificate folosind modele matematice în ideea unei posibile administrări de inhibitori ai revers-transcriptazei și proteazei indivizilor infectați HIV, cuprinși în studii clinice. Tratamentul cu aceste medicamente a dus la un declin abrupt al viremiei plasmatice, ce a scăzut în mod tipic cu 99% pe parcursul a două săptămâni. Numărul celulelor T CD4+ din sânge a crescut concomitent, fapt care implică concluzia potrivit căreia distrugerea limfocitelor T CD4+ este legată direct de nivelul replicării virale. Nu a fost exclusă o posibilă contribuție prin redistribuirea celulelor din alte compartimente ale organismului în sângele periferic, apărută după scăderea viremiei. Pe baza emergenței mutanților rezistenți în timpul terapiei s-a stabilit că 99% din virusurile circulante provin din celulele recent infectate. De asemenea, s-a determinat că timpul de înjumătățire al virionilor circulanți a fost de aproximativ 6 ore și acela al celulelor infectate, activ producătoare de virusuri, a fost de 1,6 zile. Dat fiind nivelul relativ constant al viremiei plasmatice și al celulelor infectate rezultă că un număr extrem de mare de virusuri (10^{10} virioni) sunt produse și îndepărtate din circulație zilnic. În plus, datele sugerează că durata minimă a ciclului de viață a HIV-1, este in vivo, de circa 1,2 zile; timpul mediu de generație (timpul de la eliberarea unui virion până cînd acesta infectează alte celule cauzând eliberarea unei noi generații de particule virale) este estimat la 2,6 zile. Alte studii au demonstrat că scăderea viremiei plasmatice rezultată prin terapia antiretrovirală se corelează strâns cu o scădere a replicării virale în ganglionii limfatici confirmând faptul că țesutul limfoid este principalul loc de replicare HIV și principala sursă de viremie plasmatică.

Nivelul viremiei în perioada de echilibru, numit *punctul de fixare* virală, la aproximativ un an, are implicații prognostice importante pentru progresia bolii produsă de HIV. S-a demonstrat că pacienții infectați HIV, ce au punct de fixare scăzut la 6-12 luni, progresează către SIDA mult mai încet decât cei la care acest punct este foarte înalt în acest moment. Nivelul viremiei crește în general pe măsură ce boala progresează. Măsurarea nivelului viremiei joacă un rol a cărui importanță este în creștere în ghidarea deciziilor terapeutice la indivizii infectați HIV (vezi mai jos).

Evenimentele imunopatogenice în timpul fazei de latenţă clinică Cu câteva excepţii, nivelul celulelor T CD4+ descreşte gradual şi progresiv în sângele indivizilor infectaţi HIV. Panta acestui declin, împreună cu nivelul viremiei plasmatice (vezi mai sus), au o mare putere de predicţie asupra patternului cursului clinic şi al dezvoltării bolii avansate. Majoritatea pacienţilor sunt total asimptomatici cât timp se produce acest declin progresiv (vezi mai sus) ceea ce duce la termenul de *latenţă clinică*. Totuşi latenţă clinică nu înseamnă latenţa bolii, deoarece boala progreseaza implacabil pe parcursul acestei perioade. Mai mult, latenţa clinică nu trebuie confundată cu latenţa microbiologică deoarece, aşa cum am menţionat mai sus, există practic permanent un grad de replicare virală, chiar şi în timpul fazelor iniţiale ale bolii produsă de HIV.

BOALA HIV AVANSATĂ După o perioadă variabilă, de obicei de ordinul anilor, nivelul celulelor T CD4+ coboară sub un prag critic (mai puţin de 200 celule/µL) iar pacientul devine foarte susceptibil la boli oportuniste. Pentru acest motiv, definiţia SIDA realizată de CDC a fost modificată pentru a include toţi indivizii infectaţi HIV cu nivel al celulelor T CD4+ sub acest prag (vezi tabelul 308-1). Pacienţii pot prezenta semne şi simptome constituţionale sau pot dezvolta o boală oportunistă, brusc, fără nici un simptom premergător, deşi ultima variantă este mai neobişnuită. Depleţia celulelor T CD4+ continuă să progreseze implacabil în această perioadă. Nu este neobişnuit ca nivelul celulelor T CD4+ să scadă până la 10/µl sau chiar la 0 şi totuşi pacientul să supravieţuiască luni sau chiar mai mult de un an. Această situaţie a devenit din ce în ce mai frecventă la pacienţii trataţi mai agresiv şi la care se efectuează profilaxia împotriva infecţiilor oportuniste comune, cauzatoare de moarte (vezi mai jos). În sfârşit, pacienţii care progresează la această formă de imunosupresie de maximă severitate mor de obicei prin infecţii oportuniste sau neoplasme (vezi mai jos).

SUPRAVIEŢUITORII DE LUNGĂ DURATĂ ŞI CEI LA CARE BOALA NU PROGRESEAZĂ TIMP ÎNDELUNGAT Timpul mediu între infecţia HIV primară şi dezvoltarea SIDA este de aproximativ 10 ani. Definiţia *supravieţuitorilor de lungă durată* şi a *pacienţilor la care boala nu progresează timp îndelungat* continuă să se modifice pe măsură ce sunt colectate mai multe date din studiile prospective de cohortă. Un studiu a estimat că aproximativ 13% din bărbaţii homosexuali/bisexuali, care au fost infectaţi la o vârstă tânără, pot să nu prezinte semne clinice de SIDA pentru mai mult de 20 de ani. În mod curent, indivizii sunt consideraţi supravieţuitori de lungă durată dacă rămân în viaţă 10-15 ani după infecţia iniţială. La majoritatea acestor indivizi boala a progresat astfel încât ei prezintă imunodeficienţă semnificativă şi mulţi au prezentat boli oportuniste. Unii dintre aceşti indivizi au nivele de celule T CD4+ scăzute până la 200/µl sau chiar mai puţin, dar care au rămas stabile la acest prag pentru mai mulţi ani. Mecanismul acestei stabilizări nu este întru totul clarificat, dar ar putea fi legat de efectele benefice ale terapiei antiretrovirale şi ale profilaxiei împotriva infecţiilor oportuniste. În plus, un număr de caracteristici determinante ale virusului sau/şi ale gazdei contribuie cel mai probabil la supravieţuirea de lungă durată a acestor indivizi. La unii indivizi virusul fie a fost iniţial mai puţin agresiv, fie a suferit mutaţii către o astfel de formă. Aspectele cantitative şi calitative ale răspunsului imun HIV-specific, ca şi cele ale factorilor genetici necunoscuţi pot contribui, de asemenea, la supravieţuirea de lungă durată a acestor indivizi.

Mai puţin de 5% dintre indivizii infectaţi HIV sunt caracterizaţi ca pacienţi *nonprogresivi pe o perioadă îndelungată*. În timp ce pacienţii din această categorie sunt şi suprevieţuitori de lungă durată, reversul nu este valabil. Deşi au fost propuse seturi diferite de criterii empirice pentru a defini nonprogresivii de lungă durată, aceştia au o caracteristică dominantă comună. Indivizii care au fost infectaţi HIV pe o perioadă îndelungată (aproximativ de 10 ani sau mai mult), cei la care nivelul celulelor T CD4+ este în limite normale şi a rămas stabil de-a lungul anilor şi cei ce nu au primit terapie antiretrovirală sunt consideraţi a fi nonprogresivi de lungă durată. Aceşti pacienţi sunt caracterizaţi printr-o extindere virală limitată (un număr mic de celule infectate HIV), nivelurile scăzute ale viremiei plasmatice, funcţie imună, în general, normală, corespunzător parametrilor uzual măsuraţi (teste dermatologice, răspunsul limfocitelor in vitro la variate antigene şi mitogene) şi o arhitectură a ţesutului limfatic aparent normală, aşa cum apare la biopsia nodulului limfatic. În general, nonprogresivii de lungă durată prezintă un răspuns imun specific anti-HIV robust, atât umoral (anticorpi neutralizanţi), cât şi mediat celular (celule CTL_s HIV-specifice). Deşi existentă la un nivel scăzut la aceşti pacienţi, mulţi dintre ei prezintă viremie persistentă la testările PCR cele mai sensibile. Nu au fost detectate anomalii calitative ale virusului la majoritatea acestor pacienţi. Cu toate acestea, un subset redus de pacienţi prezintă virus defectiv; la unul din cinci nonprogresivi de lungă durată virusul a avut un defect la nivelul genei *nef*. În alt studiu, un donator de sânge din Australia, ce era infectat HIV şi un grup de 6 indivizi, ce fuseseră infectaţi prin sânge şi produse derivate primite de la acesta, nu au prezentat boală asociată infecţiei HIV şi au un nivel al celulelor T CD4+ normal şi stabil, la 10 până la 14 ani după infectare. Analiza secvenţială a virusului izolat de la acest donator şi de la primitori a evidenţiat deleţii similare la nivelul genei *nef* precum şi la nivelul zonei de suprapunere a genei *nef,* cu regiunea U3 din cadrul porţiunii LTR HIV (vezi figura 308-4). Rămâne neclar rolul factorilor atribuibili gazdei în nonprogresia de lungă durată. Nu există un determinant genetic consistent şi evident pentru nonprogresie. Cu toate acestea câteva studii recente indică faptul că frecvenţa unui defect la nivelul genei CCR-5 (vezi mai jos), la indivizii heterozigoţi, care este un receptor pentru tulpinile de HIV-1 cu tropism macrofagic (vezi mai sus), poate fi crescută în cazul nonprogresorilor de lungă durată, sugerând că prezenţa heterozigotă a acestui defect genic poate conferi un anumit grad de protecţie. Deşi nonprogresivii de lungă durată au un răspuns imun HIV-specific robust, ca şi celule T CD8+ supresoare competente ale replicării HIV, nu este clar care dintre aceşti factori este direct responsabil pentru nonprogresie. O proporţie substanţială de indivizi infectaţi HIV prezintă nu răspuns imun comparabil, apărut devreme în cursul infecţiei lor, dar prezintă totuşi progresia bolii. Nonprogresorii de lungă durată reprezintă cel mai probabil un grup heterogen. Lipsa progresiei bolii poate fi explicată, la unii, printr-un defect al virusului, la alţii, printr-un număr variat de factori legaţi de gazdă, incluzând factori genetici cunoscuţi şi necunoscuţi, iar la alţii, printr-o combinaţie a celor două.

ROLUL ORGANELOR LIMFATICE ÎN PATOGENEZA INFECŢIEI HIV Ganglionii limfatici sunt situsurile anatomice majore pentru stabilirea şi propagarea infecţiei HIV (vezi mai sus). Pentru motive practice, cele mai multe studii privind patogeneza infecţiei HIV s-au concentrat asupra celulelor mononucleare periferice. Oricum limfocitele din sângele periferic reprezintă numai 2% din totalul limfocitelor din organism şi de aceea, s-ar putea să nu reflecte întotdeauna cu acurateţe statusul întregului sistem imun; majoritatea limfocitelor din corp staţionează în organe limfatice, cum ar fi: ganglionii limfatici, splina şi ţesutul limfatic asociat tractului digestiv. Mai mult, replicarea virală apare în special în organele limfatice şi nu în sânge. Nivelul viremiei plasmatice reflectă producţia virală în ţesutul limfatic. În sfârşit, câtă vreme boala produsă de HIV este o boală infecţioasă a sistemului imun, aprecierea evenimentelor patogenice, ca apar în ţesutul limfoid în timpul infecţiei HIV, este crucială.

Unii pacienţi prezintă timpuriu în cursul infecţiei limfadenopatie progresivă generalizată (vezi mai jos); alţii prezintă

grade variabile de limfadenopatie tranzitorie. Limfadenopatia reflectă activarea celulară și răspunsul imun la virus în țesutul limfatic care este, în general, caracterizat printr-o hiperplazie foliculară sau central germinativă. Implicarea nodulilor limfatici este un numitor comun pentru practic toți pacienții cu infecție HIV, chiar și pentru aceia cu limfadenopatie mai greu detectabilă. S-a sugerat că limfadenopatia progresivă generalizată reprezintă un răspuns imun (la HIV) exagerat și asociază un prognostic mai favorabil. Cu toate acestea, urmărirea pe o perioadă mai îndelungată a acestor pacienți nu a putut susține această speranță.

Examinarea simultană a ganglionilor limfatici și a sângelui periferic, de la același pacient, în timpul variatelor faze ale bolii produsă de HIV, inclusiv stadiul asimptomatic timpuriu (când nivelul celulelor T CD4+ este în general mai mare de 500/µl), stadiul intermediar (când nivelul este între 200 și 500/µl) și stadiul avansat (când nivelul este sub 200/µl) a dus la o cunoaștere substanțială a patogenezei bolii HIV. Folosind o combinație de tehnici PCR pentru AND-ul și ARN-ul HIV din țesut și ARN-ul plasmatic, hibridizarea in situ pentru ARN-ul HIV și microscopia optică și electronică a fost obținut următorul aspect. La majoritatea pacienților, timpuriu în cursul infecției, înainte de apariția unei imunodeficiențe semnificative (nivelul celulelor T CD4+ >500/µl), viremia plasmatică este în general scăzută, extinderea virală (numărul celulelor infectate) în sângele periferic este foarte scăzută și exprimarea HIV în aceste celule este minimă sau nedetectabilă. În mod remarcabil, o cantitate mare de virioni extracelulari este neutralizată de către celulele dendritice foliculare (CDF) în centrii germinativi ai ganglionilor limfatici (figura 308-14A). Hibridizarea in situ relevă expresia virusurilor în celulele individuale din zona paracorticală și o extindere mai scăzută în zona germinativă (figura 308-14B). Numărul celulelor ce exprimă virusuri este foarte scăzut timpuriu în cursul bolii și crește pe măsură ce boala progresează. Examinarea ganglionilor limfatici în timpul infecției primare HIV la oameni (vezi mai sus) și a infecției SIV la maimuțele macacus indică faptul că, în timpul tranziției de la infecția primară către infecția cronică instituită, se formează centrii germinativi, iar virusul este capturat. Această capturare, împreună cu generarea unui răspuns imun viguros HIV-specific, contribuie cel mai probabil la scăderea rapidă a viremiei plasmatice, observată la majoritatea pacienților, ce apare după

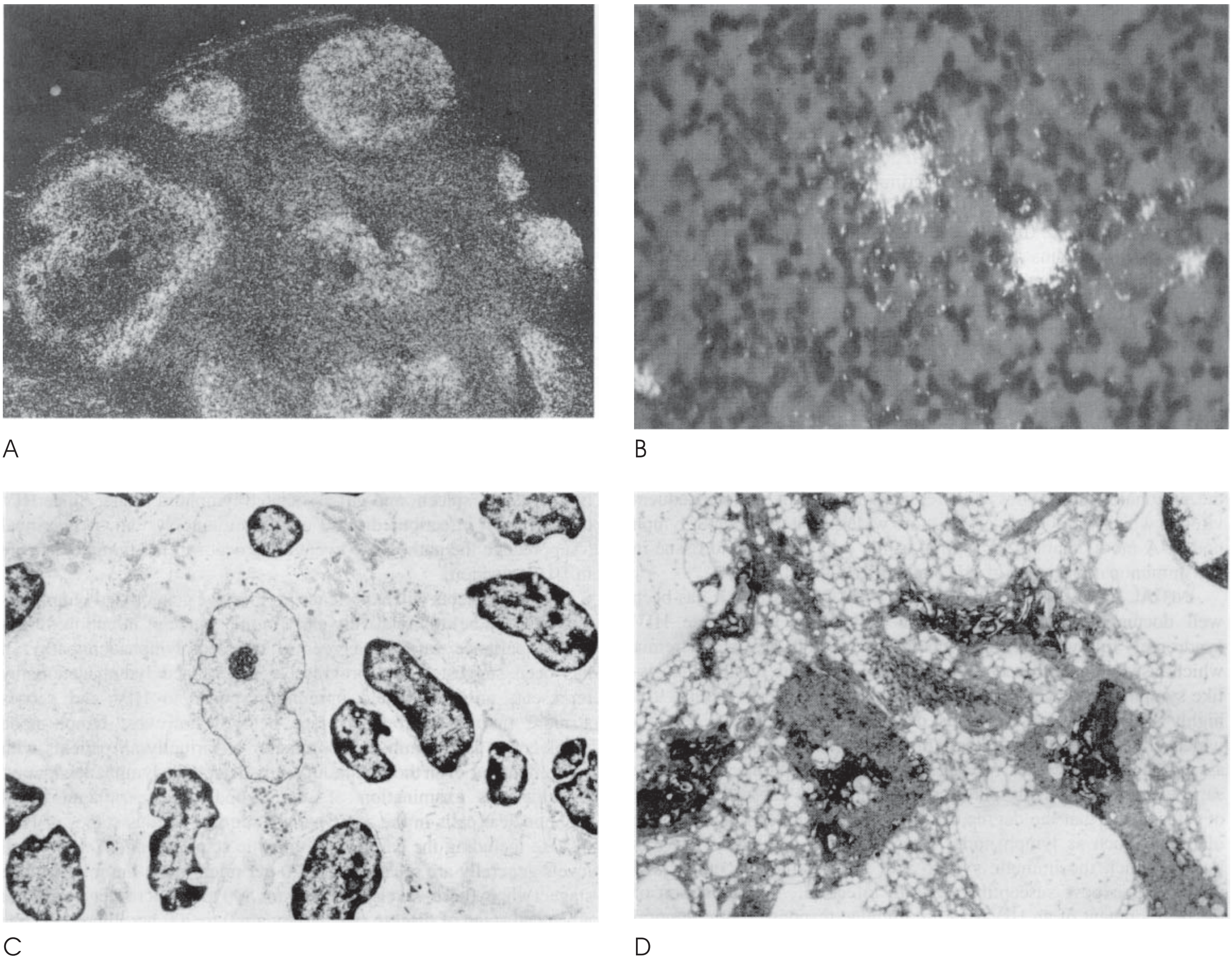


FIGURA 308-14 Virusul HIV la nivelul ganglionilor limfatici ai unui individ infectat HIV. *A*. Ganglion limfatic cervical de la un individ asimptomatic cu nivel foarte scăzut al viremiei plasmatice. Hibridizarea in situ, folosind o probă moleculară de ARN HIV, relevă un număr mare de virusuri, demarcând numeroși centrii germinativi ai nodulului (ariile mai deschise). Virusurile erau extracelulare și se legaseră de prelungirile celulelor dendritice foliculare care formează o rețea în interiorul granițelor centrilor germinativi. Fotografie originală x25 *B*.Celule separate infectate cu HIV. Sunt prezentate două celule din aria paracorticală a nodulului limfatic ce exprimă ARN HIV la hibridizarea in situ, folosind o proba moleculară marcată radioactiv. Fotografie originală x250. *C*. Celule dendritice foliculare la nivelul nodulului cervical al unui individ infectat HIV, asimptomatic. Microscopia electronică relevă o celulă dendritică foliculară cu un nucleol proeminent, înconjurat de câteva limfocite, în interiorul centrului germinativ al nodulului. O mai mare amplificare a câtorva zone arată cum procesele celulelor dendritide se află în contact cu câteva limfocite. Fotografie originală x1920 *D*. Disoluția celulelor dendritice foliculare la nivelul centrului germinativ al unui nodul limfatic cervical provenit de la un pacient cu boală avansată. Numărul foarte mare de celule dendritice foliculare moarte se asociază cu pierderea capacității nodulului limfatic de a capta virusul în cursul bolii avansate. Fotografie originală x3744. (*A si B prin amabilitatea Dr. Cecil Fox; Csi D prin amabilitatea Dr. Jan Orenstein. Adaptat după G Pantaleo si colab, N Engl J Med 328:327, 1993.*)

explozia viremică inițială asociată infecției primare. Un număr considerabil de virusuri poate fi captat în această perioadă de viremie înaltă asociată infecției primare. Persistența virusurilor captate după infecția cronică reflectă, cel mai probabil, un nivel de echilibru pe care aceste virusuri îl câștigă, fiind înlocuite permanent de noi virioni produși persistent, deși uzual la nivele scăzute, în perioada timpurie, latentă clinic, a bolii.

În perioada timpurie a bolii produse de HIV se menține, în general, arhitectura centrilor germinativi, ce pot deveni chiar hiperplazici, datorită proliferării in situ a celulelor (în principal limfocitelor B) și recrutării de către ganglionul limfatic a unui număr de celule de diverse tipuri (celule B și celule T CD4+ și CD8+). Microscopia electronică a demonstrat existența unei rețele fine de celule dendritice foliculare (CDF), cu multe prelungiri lungi, cu aspect de deget, care înconjoară practic fiecare limfocit din centrul germinativ (figura 308-14C). Virionii extracelulari pot fi văzuți atașați la aceste prelungiri, deși celulele dendritice foliculare par să fie relativ sănătoase. Captarea antigenului este o funcție fiziologică normală a celulelor dendritice foliculare, acesta fiind ulterior prezentat celulelor B, contribuind la generarea celulelor B cu memorie. Astfel, în cazul HIV, virionii captați servesc ca o sursă persistentă de activare celulară, ducând la secreția de citokine proinflamatorii cum ar fi interleukina (IL) 1β, factorul de necroză tumorală-α (TNFα) și IL-6 care pot să amplifice replicarea virală în celulele infectate (vezi mai jos). În plus, deși virusul captat este acoperit cu anticorpi neutralizanți, s-a demonstrat că acești virioni, deși atașați la prelungirile celulelor dendritice foliculare, își mențin potențialul infectant pentru celulele T CD4+. Celulele T CD4+, care migrează în centrul germinativ pentru a ajuta celulele B în generarea unui răspuns imun HIV-specific, devin astfel susceptibile la infecția prin aceste virusuri captate. Astfel, în infecția HIV, o funcție fiziologică normală a sistemului imun care contribuie la o curățare a virusurilor din organism, ca și la generarea unui răspuns imun specific, poate deveni vătămătoare. În acest moment sau chiar în fazele avansate ale bolii este dificil de demonstrat infectarea celulelor dendritice foliculare, totuși au fost raportate exemple rare de generare a virusurilor din celulele dendritice foliculare.

Pe măsură ce boala progresează arhitectura centrilor germinativi începe să prezinte semne de degradare și eficiența captării la nivelul foliculilor limfatici diminuă. Microscopia electronică relevă organite celulare balonizate și celulele dendritice foliculare încep procesul de moarte celulară. Mecanismele morții celulelor dendritice rămân neclare; microscopia electronică nu indică în nici un fel vreo replicare virală masivă sau înmugurire mai accentuată a virusurilor la nivelul acestor celule. În acest stadiu, nivelul viremiei plasmatice este, în general, în creștere. În plus, atât numărul relativ al celulelor infectate din sânge, cât și numărul virusurilor ce iau naștere din aceste celule sunt în creștere, apropiat de nivelul din ganglionii limfatici. Pe măsură ce boala progresează către un stadiu mai avansat, arhitectura centrilor germinativi este complet distrusă, asociindu-se cu disoluția rețelei celulelor dendritice foliculare, împreună cu o retragere masivă a acestora (figura 308-14D). Funcția de captare a ganglionului limfatic este complet pierdută astfel încât virusurile scapă libere în circulație. În acest stadiu, analiza simultană prin tehnica PCR a ganglionilor limfatici și celulelor sangvine mononucleare indică faptul că numărul relativ de celule infectate (și potențialul lor de generare a virusurilor) se egalizează în sânge și ganglionii limfatici. Boala avansată prezintă nivele înalte ale viremiei plasmatice, reprezentând o creștere reală a replicării virale datorată în parte unei diminuări continue a controlului imun al replicării virale (vezi mai sus), ca și pierderii funcției de captare a nodulilor limfatici. În acest moment, nodulii limfatici sunt „scoși din funcție". Distrucția țesutului limfatic realizează imunodeficiența din boala produsă de HIV, contribuind la incapacitatea menținerii unui răspuns imun adecvat împotriva agenților patogeni oportuniști. Evenimentele din infecția primară, până la distrucția finală a sistemului imun, sunt ilustrate în figura 308-15.

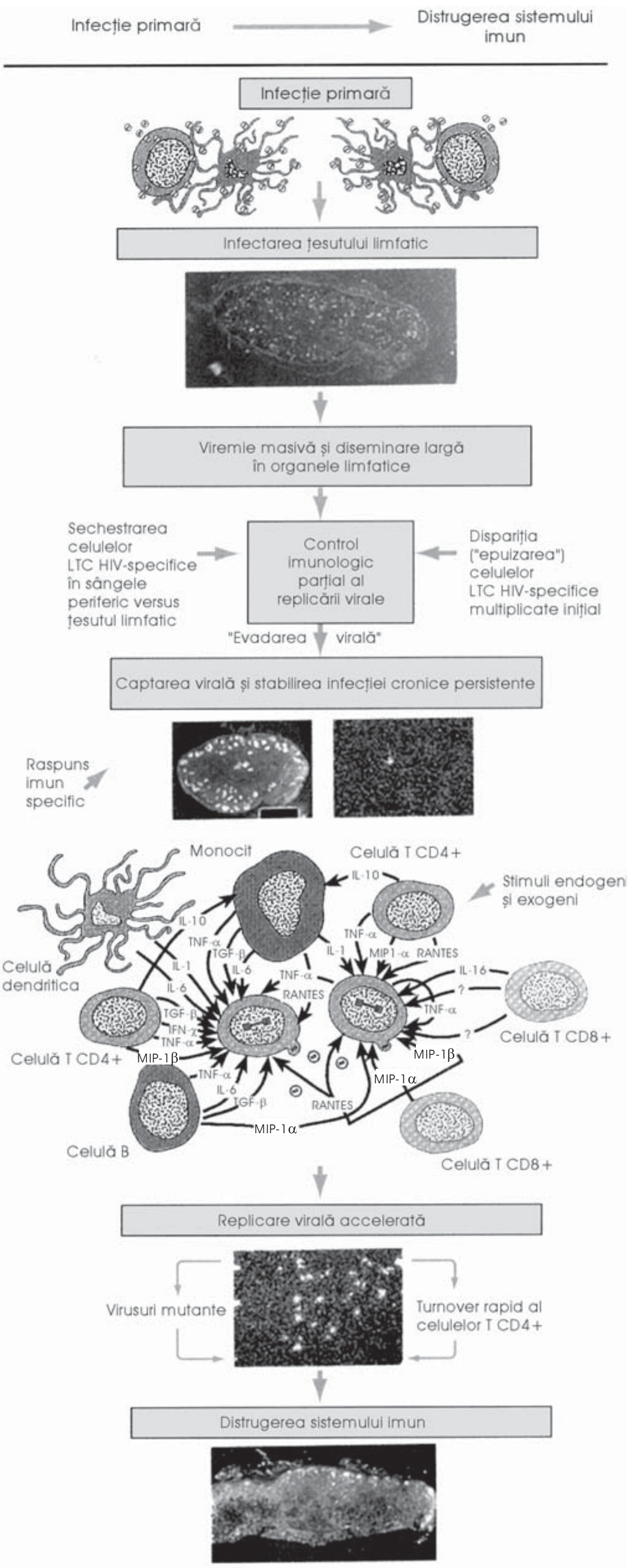


FIGURA 308-15 Evenimentele ce se petrec de la infecția HIV primară până la stabilirea infecției cronice persistente și în final la distrucția sistemului imun. Vezi textul pentru detalii.

ROLUL ACTIVĂRII CELULARE ÎN PATOGENEZA HIV Sistemul imun se află în mod normal într-o stare de homeostazie în așteptarea stimulării de către antigenele străine. Activarea sistemului imun este o componentă esențială pentru un răspuns imun adecvat la antigenele străine. Odată ce răspunsul imun face față și curăță antigenul, sistemul revine la o stare de o relativă „inactivitate" (vezi capitolul 305). În infecția

HIV sistemul imun este activat cronic, datorită cronicizării infecției și persistenței replicării virale (vezi mai sus). Statusul activat este reflectat printr-o hiperactivare a celulelor B, ducând la hipergamaglobulinemie, proliferare limfocitară spontană, activarea monocitelor, exprimarea și activarea markerilor pe celulele T CD4+ și CD8+, hiperplazia nodulară limfatică – în special timpuriu în cursul bolii (vezi mai sus), creșterea secreției de citokine proinflamatorii (vezi mai jos), creșterea nivelelor de neopterină, β_2 microglobulină, interferon acid-labil și receptori solubili ai IL-2, fenomene autoimune (vezi mai jos).

Activarea imună persistentă poate avea câteva consecințe vătămătoare. Din punct de vedere virusologic, cu toate că și celulele T CD4+ inactive pot fi infectate cu HIV, revers-transcripția, integrarea și multiplicarea virală sunt mult mai eficiente în celulele activate. Mai mult, activarea celulară induce producerea de virus în celulele infectate latent cu HIV. Din punct de vedere imunologic, expunerea cronică a sistemului imun la un antigen particular, pe o perioadă întinsă, poate duce în final la incapacitatea de a susține un răspuns imun adecvat la acest antigen. În plus, abilitatea sistemului imun de a răspunde la un spectru larg de antigene poate fi compromisă dacă celulele imunocompetente sunt menținute în stare de activare cronică. Mai mult, activarea sistemului imun poate favoriza eliminarea celulelor prin intermediul apoptozei (moartea celulară programată – vezi mai jos) ca și prin secreția unor citokine ce pot induce exprimarea HIV de către celule (vezi mai jos).

Rolul apoptozei *Apoptoza* este o formă de moarte celulară programată, reprezentând un mecanism normal de eliminare a celulelor epuizate în organogeneză, ca și în proliferarea celulară ce apare în cursul răspunsului imun normal (vezi capitolul 305). Apoptoza este strict dependentă de activarea celulară. S-a presupus că, în infecția HIV, semnalele activatoare secvențiale eliberate către celulele T CD4+ induc apoptoza. Legarea încrucișată a moleculelor CD4+ cu gp120 sau complexele gp120/anti- gp120 furnizează primul dintre cele două semnale necesare pentru apoptoză. Al doilea semnal, ce se presupune că duce la moartea celulară, este transmis prin intermediul receptorului celulei T printr-un antigen convențional sau superantigen (vezi mai jos și capitolul 305). În această ipoteză, pentru apariția apoptozei nu este necesară infectarea directă a celulelor T CD4+, deși s-a demonstrat că alterările în activitatea tirozin-kinazei, la nivelul celulelor infectate HIV, pot determina celula să înceapă procesul de apoptoză. Un număr de studii, inclusiv cele examinând țesutul limfatic, au demonstrat că rata apoptozei este crescută în infecția HIV și că aceasta este observată în celulele T CD8+ și B ca și în celulele T CD4+. În plus, intensitatea apoptozei se corelează cu starea generală de activitate a sistemului imun și nu cu stadiul bolii sau extinderii virale. Este mai probabil că apoptoza celulelor imunocompetente contribuie la anomaliile sistemului imun în boala produsă de HIV; totuși acesta este probabil un mecanism nonspecific, care mai degrabă reflectă stadiul aberant al activării imune.

Superantigenele și patogeneza bolii produse de HIV S-a emis ipoteza conform căreia *superantigenele,* fie codate retroviral, fie în legătură cu alte microorganisme, pot să contribuie la patogeneza bolii produse de HIV. Antigenele convenționale se leagă între lanțurile moleculelor MHC ale celulelor prezentatoare de antigen (vezi capitolul 305) și interacționează cu componentele variabile (V) ale receptorului celulei T (lanțurile α și β) activând aceste celule. Astfel, orice peptid antigenic convențional poate să stimuleze numai o foarte mică fracție (1/100.000) din totalul celulelor T. În contrast, unele antigene microbiene sunt capabile să lege și să activeze întregul subset de celule T, nu printr-o cuplare adevărată antigen-receptor, ci prin cuplarea la alt situs al regiunii V a lanțului β din receptorul celulei T. Există 24 de familii sau subseturi de celule T ce pot fi identificate folosind Vβ. Legarea unui superantigen la toți membrii unui anume subset Vβ de celule T (1-10% din totalul celulelor T) poate induce stimularea masivă a celulelor T și/sau, depinzând de statusul inițial de activare a celulei T, poate conduce la depleția sau anergia celulelor T purtătoare ale acelui Vβ specific. În boala produsă de HIV nu există probe concludente care să ateste că HIV acționează ca un superantigen și nici probe care să susțină ideea unei adevărate deleții a subseturilor Vβ printr-un mecanism de tip superantigen. Cu toate acestea, dacă superantigenele asociate cu alte microorganisme joacă vreun rol în boala produsă de HIV, acesta este probabil legat de faptul că superantigenele pot activa un mare număr de celule T CD4+, făcându-le mai susceptibile la o infectare virală eficientă (vezi mai sus).

Fenomenele autoimune Fenomenele autoimune ce sunt comune la indivizii infectați HIV reflectă, cel puțin în parte, activarea cronică a sistemului imun. Deși aceste fenomene apar în mod obișnuit în absența bolii autoimune, a fost descris un spectru larg de manifestări clinice care pot fi asociate cu autoimunitatea (vezi mai jos). Fenomenele autoimune includ anticorpi antilimfocitari și, mai puțin comun, antiplachetari și antineutrofilici. Anticorpii antiplachetari prezintă o oarecare relevanță clinică prin aceea că ei pot contribui la trombocitopenia din boala HIV (vezi mai jos). Anticorpii îndreptați împotriva componentelor celulare nucleare și citoplasmatice au fost raportați ca fiind anticorpii anticardiolipină, antimolecule CD4, CD43 și IL-2. În plus, au mai fost raportați anticorpi împotriva unui număr mare de proteine serice (incluzând albumină, imunoglobulină și tiroglobulină). Există o reactivitate antigenică încrucișată între proteinele virusului HIV (gp120 și gp41) și determinanții MHC II (anticorpi anti MHC II au fost raportați în infecția HIV). Acești anticorpi au potențialul de a duce la eliminarea celulelor ce exprimă MHC II pe suprafața lor, printr-un mecanism de citotoxicitate celulară dependentă de anticorp – ADCC (vezi capitolul 305). În plus, există regiuni omologe între glicoproteinele de anvelopă HIV și IL-2, ca și moleculele MHC I.

Cofactori ce contribuie la patogeneza bolii HIV La patogeneza bolii produse de HIV pot contribui atât factori endogeni, cât și exogeni, prin mai multe mecanisme; cel mai important dintre acestea este reglarea augmentativă a multiplicării virale, un proces conectat intim cu activarea celulară. Cei mai importanți factori endogeni care reglează exprimarea HIV sunt citokinele (vezi mai jos). Între factorii exogeni există alți microbi care au, probabil, efecte importante pe replicarea și patogeneza bolii produse de HIV. Aceștia pot fi astfel considerați *cofactori* reali sau potențiali în patogeneza HIV. Coinfecția sau pătrunderea simultană în celule a virusului HIV și a altor virusuri heterologe sau gene virale a demonstrat că anumite virusuri, cum ar fi virusul herpes simplex tip I, virusul citomegalic, virusul herpes simplex 6 uman, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B, adenovirusuri, virusul pseudorabiei și HTLV-I pot regla augmentativ exprimarea HIV. Alți microbi, cum ar fi *Mycoplasma,* au fost observați că iau parte la inducerea expresiei HIV. *Mycobacterium tuberculosis* produce o infecție oportunistă comună la indivizii infectați cu HIV (vezi mai jos și capitolul 171). În plus față de faptul că indivizii infectați HIV sunt mult mai predispuși la a dezvolta tuberculoză activă după expunere, a mai fost demonstrat că tuberculoza activă poate accelera la rândul ei cursul infecției HIV. S-a mai arătat că nivelele viremiei plasmatice sunt mult crescute la indivizii infectați HIV, ce prezintă tuberculoză activă, în comparație cu nivelele pretuberculoase și cele înregistrate după tratamentul încununat de succes al tuberculozei active. Studiile in vitro au demonstrat că replicarea virală a fost mărită în mod evident la nivelul limfocitelor indivizilor infectați HIV ce prezentau teste dermatologice pozitive pentru derivatul proteic purificat (PPD) atunci când antigenul PPD era adăugat la cultură, obținându-se activarea celulară. Probele care să

confirme că activarea indusă de antigen a avut o contribuție majoră la accelerarea viremiei la indivizii infectați HIV cu tuberculoză activă au provenit din studii în care indivizii infectați HIV erau imunizați cu antigene comune cunoscute cum ar fi: toxina tetanică, gripa sau polizaharidul pneumococic. În aceste circumstanțe, o creștere tranzitorie a viremiei plasmatice acompaniază activarea celulară indusă de imunizare.

REȚEAUA CITOKINELOR ÎN PATOGENEZA BOLII PRODUSE DE HIV Sistemul imun este reglat homeostatic printr-o rețea de citokine imunoreglatorii, ce sunt pleiotropice și redundante, operând de o manieră paracrină și autocrină. Ele sunt exprimate continuu, chiar și în perioadele de aparentă „inactivitate" a sistemului imun. La perturbarea sistemului imun printr-o provocare antigenică are loc o creștere în grade variate a expresiei citokinelor (vezi capitolul 305). Citokinelor, care sunt componente importante ale acestei rețele imunoreglatorii, li s-au demonstrat roluri majore în reglarea expresiei HIV in vitro. Pentru demonstrarea rolului citokinelor în reglarea expresiei HIV s-au folosit mai multe sisteme modelate in vitro, folosind monocite sau celule T cronic infectate, culturi primare din sângele periferic sau celule mononucleare din nodulii limfatici ai indivizilor infectați HIV, precum și culturi celulare infectate acut. Fie prin manipularea citokinelor endogene, fie prin adăugarea citokinelor exogene la cultură s-a demonstrat o modulare potentă a expresiei HIV. Printre citokinele care induc expresia HIV în unul sau mai multe dintre aceste sisteme sunt incluse IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, TNFα și TNFβ, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (GM-CSF). Între aceste citokine, cea mai consistentă și mai potentă inducere a expresiei HIV o au *citokinele proinflamatorii* TNFα, IL-1β și IL-6. Interferonul α(IFN) și IFNβ suprimă replicarea HIV în timp ce TGFβ, IL-4, IL-10 și IFNγ pot avea o acțiune fie inductoare, fie supresoare asupra expresiei HIV în funcție de sistemul implicat. *β-chemokinele* RANTES, proteina proinflamatorie macrofagică (MIP)1α și MIP-1β (vezi capitolul 305) inhibă acțiunea infectantă, precum și răspândirea virusului HIV cu tropism macrofagic, în timp ce *factorul derivat din celulele stromale (SDF)1* realizează aceeași acțiune pe virusurile HIV cu tropism T-celular. Câteva dintre aceste citokine acționează sinergic în reglarea infecției HIV, în replicare și în alte funcții (într-o manieră autocrină sau paracrină), similar cu funcționarea lor fiziologică în reglarea sistemului imun. Blocarea citokinelor endogene induse de HIV în adiție cu inhibarea citokinelor supresoare HIV în culturi de sânge periferic și celule mononucleare de la nivelul ganglionului limfatic al indivizilor infectați HIV a demonstrat că replicarea HIV este controlată strâns de către citokinele endogene ce acționează într-o manieră autocrină și paracrină. Într-adevăr, nivelul net al replicării virale la un individ infectat HIV reflectă, cel puțin în parte, un echilibru între factorii inductori și cei supresori ai gazdei, mediat în principal prin citokine. Un exemplu al acestei reglări endogene este cel al IL-10 ce inhibă replicarea HIV în monocitomacrofagele acut infectate, prin blocarea citokinelor induse de HIV, TNFα și IL-6. În plus, IL-4, IL-13 și TGFβ inhibă expresia HIV în liniile celulare monocitare cronic infectate, stimulate prin lipopolizaharide și GM-CSF, prin creșterea proporției de exprimare a receptorilor endogeni IL-1 față de IL-1β.

Mecanismul molecular al reglării HIV este cel mai bine înțeles pentru TNFα care activează proteinele NF-kB, ce funcționează ca activatori transcripționali ai expresiei HIV. Efectul de inducere a HIV, realizat de către IL-1β se crede că apare la nivelul transcripției virale, într-o manieră independentă de NF-kB. IL-6, GM-CSF și IFNγ reglează expresia HIV în cea mai mare măsură prin mecanisme posttranscripționale. În plasmă și LCR s-au demonstrat nivele crescute de TNFα și IL-6, iar în ganglionii limfatici ai pacienților infectați HIV s-a demonstrat, de asemenea, o creștere a expresiei TNFα, IL-1β, INFγ și IL-6. Mecanismul prin care β-chemokinele RANTES, MIP-1α și MIP-1β inhibă infecția cu tulpini HIV cu tropism macrofagic implică, foarte probabil, blocarea legării virusului la coreceptorul său, receptorul pentru β-chemokine CCR5 (vezi mai sus și mai jos).

Indivizii infectați HIV prezintă un dezechilibru între liniile celulelor T ale răspunsului imun, ce se definește prin patternul secreției citokinice. Celulele T helper 1 (TH-1) sunt caracterizate prin secreția de IL-2 și INFγ, favorizând răspunsul imun mediat celular, în timp ce celulele TH2 sunt caracterizate prin secreția de IL-4, IL-5 și IL-10, favorizând răspunsul imun umoral (vezi capitolul 305). Cât timp aceste citokine sunt secretate de unele tipuri celulare, împreună cu celulele T CD4+, este mai utilă referirea la un răspuns imun ce reflectă un pattern citokinic sau altul decât ca tipuri de *răspuns TH1* sau *TH2*. Indivizii infectați HIV prezintă o scădere a tipului de răspuns TH1 față de tipul TH2. De asemenea, s-a demonstrat că apoptoza in vitro poate fi inhibată la celulele T provenite de la donorii infectați HIV, prin anticorpi împotriva IL-4 și IL-10 și amplificată prin anticorpi împotriva IL-12. Deși trecerea de la patternul TH1 la cel TH2 a fost propusă ca un punct de cotitură în patogeneza bolii HIV, nu s-a putut stabili o dicotomie clară între aceste două patternuri citokinice, care să fie direct legată de patogenia bolii.

CELULE-ȚINTĂ ALE HIV Deși limfocitele T CD4+ și celulele CD4+ ale liniei monocitare sunt principalele ținte ale HIV, practic orice celulă ce exprimă molecula CD4 împreună cu un coreceptor molecular (vezi mai sus și mai jos) poate fi potențial infectată de HIV. În legătură cu celulele dendritice circulante (observate că exprimă nivele scăzute de CD4) există opinii contradictorii asupra infectării lor cu HIV. Celulele epidermale Langerhans exprimă CD4 și au fost infectate cu HIV in vivo. In vitro, s-a observat infectarea unui număr mare de celule și linii celulare ce exprimă nivele scăzute de CD4, CD4 nedetectabil sau numai ARNm CD4; între acestea se află celulele dendritice foliculare, megacariocitele, eozinofilele, astrocitele, oligodendrogliile, celulele microgliale, celulele T CD8+, celulele B, celulele NK, celulele epiteliului renal, celulele cervicale, celulele mucoasei rectale și intestinale, cum sunt cele enterocromafinice, caliciforme și cele ale epiteliului columnar, celulele trofoblastice și celulele dintr-o varietate de organe cum ar fi ficatul, plămânul, inima, glandele salivare, ochiul, prostata, testicolul și glanda adrenală. Câtă vreme singurele celule cărora li s-a demonstrat fără nici o putință de tăgadă infectarea HIV și care pot susține replicarea virală sunt limfocitele TCD4+ și celulele liniei monocitomacrofagice, infectarea in vitro a altor tipuri celulare are o relevanță mai puțin clară și pusă sub semnul întrebării, cel puțin în prezent.

De o relevanță clinică potențial importantă este demonstrarea că celulele precursoare timice, care se presupune că sunt negative pentru CD3, CD4 și CD8, de fapt exprimă nivele scăzute de CD4 și pot fi infectate cu HIV in vitro. În plus, celulele epiteliului timic uman, transplantate la un șoarece cu imunodeficiență, pot fi infectate cu HIV (prin inocularea directă a virusului în timus). Câtă vreme aceste celule pot juca un rol în reînlocuirea normală a celulelor T CD4+ este posibil ca infectarea și depleția lor să contribuie, cel puțin în parte, la incapacitatea pool-ului celulelor T CD4+ de a-și menține dimensiunea la indivizii infectați, inclusiv aceia la care terapia antiretrovirală a putut să realizeze o supresie, cel puțin temporară, a replicării virale (vezi mai jos). În plus, a fost demonstrată in vivo infectarea celulelor precursorilor monocitari CD 34+ de la pacienții cu boală produsă de HIV avansată. Este posibil ca aceste celule să exprime nivele scăzute de CD4, astfel încât nu este obligatoriu să fie invocat un mecanism CD4-independent pentru a explica infecția.

DETERMINANȚII TROPISMULUI CELULAR AL HIV Capacitatea HIV de a infecta diferite tipuri celulare variază

de la izolat la izolat, multe izolate primare ale HIV se multiplică bine atât în limfocitele T primare, cât și în monocite, dar nu în liniile T-celulare transformate. Aceste izolate sunt adesea denumite virusuri cu *tropism monocitar* sau *tropism macrofagic,* în ciuda faptului că ele pot infecta în realitate atât celulele T primare, cât și monocitele. Numai rareori au fost identificate izolate ce se pot multiplica bine numai în macrofagele primare și nu în limfocite. Alte izolate, în special cele ce au fost trecute in vitro în celulele limfoide (tulpini adaptate liniei celulare T), infectează primar limfocitele T, dar nu și monocito-macrofagele; aceste izolate sunt menționate ca virusuri *cu tropism celular T.* Determinantul viral al tropismului celular este reprezentat de gp120 (subunitate a proteinei de anvelopă a HIV-1) și în special de a treia regiune variabilă (bucla V3) a gp120 (vezi mai jos). Timpuriu în cursul bolii, în sânge predomină virusurile cu tropism macrofagic, în timp ce pe măsură ce timpul trece și boala progresează devin predominante virusurile cu tropism celular T. Similar, virusurile izolate de la pacienții aflați în fazele timpurii ale boli au fost caracterizate la analizele in vitro ca neinductoare de sinciții (NSI), în timp ce virusurile izolate târziu în cursul bolii sunt tipic inductoare de sinciții (SI) (vezi mai jos). Astfel, termenul de *tropism macrofagic* este adesea folosit sinonim cu cel de *NSI,* iar cel de *tropism pentru celulele T* cu cel de *SI.* La un individ infectat, tranziția de la tropismul macrofagic/NSI către tropismul T-celular/SI (ce poate să implice apariția tranzitorie de virusuri cu tropism dublu) este asociată cu debutul mai rapid al declinului celulelor T CD4+. Virusurile transmise sunt, de obicei, cu tropism macrofagic. Totuși de vreme ce cele mai multe dintre aceste studii au fost făcute pe bărbați homosexuali care fuseseră infectați prin contact anal, aceste rezultate pot fi influențate de calea de transmitere. Virusurile cu tropism macrofagic sunt mult mai eficiente în infectarea monocitomacrofagelor și a celulelor microgliale din creier. Moleculele de *galactozil-ceramidă* pot reprezenta un receptor alternativ pentru HIV în celulele epiteliale și neuronale CD4 negative (vezi „Neuropatogeneza“ de mai jos). Gena *env* este primar responsabilă pentru diferențele între capacitatea variatelor izolate de a infecta tipuri celulare particulare, cum sunt limfocitele față de monocite și precursori ai celulelor mononucleare în loc de linii celulare evoluate. Regiunea V3 a proteinei de anvelopă este un determinant major al tropismului celular; V3 pare să joace un rol în fuziunea dintre membrana celulei țintă și cea virală – mediată de proteina anvelopă. Secvențe din cadrul proteinei anvelopă, altele decât V3, pot influența, de asemenea, tropismul virusului pentru diferite celule; totuși mecanismele implicate nu au fost clarificate.

La mijlocul lui 1996 s-a demonstrat că, de fapt, acest tropism celular reflectă prezența de coreceptori specifici pentru tulpinile de HIV-1 cu tropism macrofagic spre deosebire de cele cu tropism pentru celulele T. Acești coreceptori aparțin familiei de receptori cuplați în domeniul 7 transmembranar al proteinei G. Coreceptorul pentru virusurile cu tropism pentru celulele T este *fusina* sau CXCR4, care este necesară pentru intrarea și fuziunea acestor tulpini de virus. Ligandul său natural este *factorul derivat din celulele stromale* (SDF-1). Acest ligand, ca și anticorpii anti-fusină, pot bloca eficient pătrunderea și infectarea celulelor țintă de către virusurile cu tropism pentru celulele T. Principalul coreceptor pentru virusurile cu tropism macrofagic este receptorul *CCR5* pentru β-chemokine. Acest receptor leagă toate cele trei β-chemokine (RANTES, MIP-1α, MIP-1β) cărora li s-a demonstrat capacitatea de a inhiba infecția cu tulpini de HIV-1 cu tropism macrofagic. Oricum există o mare răspândire a receptorilor pentru β-chemokine și alți membrii ai acestei familii, în special CCR2b și CCR3, care favorizează infecția cu tulpini de HIV-1 cu dublu tropism. Nu este în întregime clar mecanismul prin care β-chemokinele și SDF-1 inhibă intrarea în celulele țintă a tulpinilor de HIV-1 cu tropism macrofagic și, respectiv, T-celular. Totuși anumite experimente arată că cel puțin pentru β-chemokine mecanismul implică o blocare a receptorului și nu o inhibiție a semnalului de transducție (figura 308-16). Dată fiind complexitatea deja stabilită a interacției dintre HIV și gazda umană, este foarte probabil că vor fi identificați alți coreceptori pentru pătrunderea HIV-1.

ANOMALIILE CELULEI T Gradul anomaliilor celulei T în infecția HIV avansată este mare. Defectele sunt atât cantitative, cât și calitative și implică, practic, fiecare parte a sistemului imun (vezi mai jos), indicând dependența critică de integritatea sistemului imun în ceea ce privește funcția inducer/helper a celulelor T CD4+. Practic toate defectele sistemului imun în boala HIV avansată pot fi în cele din urmă explicate prin depleția cantitativă de celule T CD4+. Totuși la pacienții aflați în faza timpurie a infecției poate fi demonstrată o disfuncție a celulelor T chiar și în momentul când numărul celulelor T CD4+ este ușor scăzut față de normal. Gradul și spectrul disfuncțiilor crește pe măsură ce boala progresează. Una dintre primele anomalii detectate este un defect în răspunsul la rapelul antigenic (cum ar fi în cazul toxinei tetanice și gripei), în timp ce celulele mononucleare pot încă să răspundă normal la stimularea mitogenică. Defectele în răspunsul la antigene solubile sunt urmate în timp de pierderea răspunsului proliferativ al celulei T la alloantigene și, consecutiv, la mitogeni. S-a observat că fiecare funcție a celulei T poate fi anormală într-un anumit stadiu al infecției HIV. Aceste anomalii includ: alterări ale eficienței procesului de clonare și formare de colonii de către celulele T, diminuarea exprimării receptorilor pentru IL-2, producție defectuoasă de IL-2, scăderea

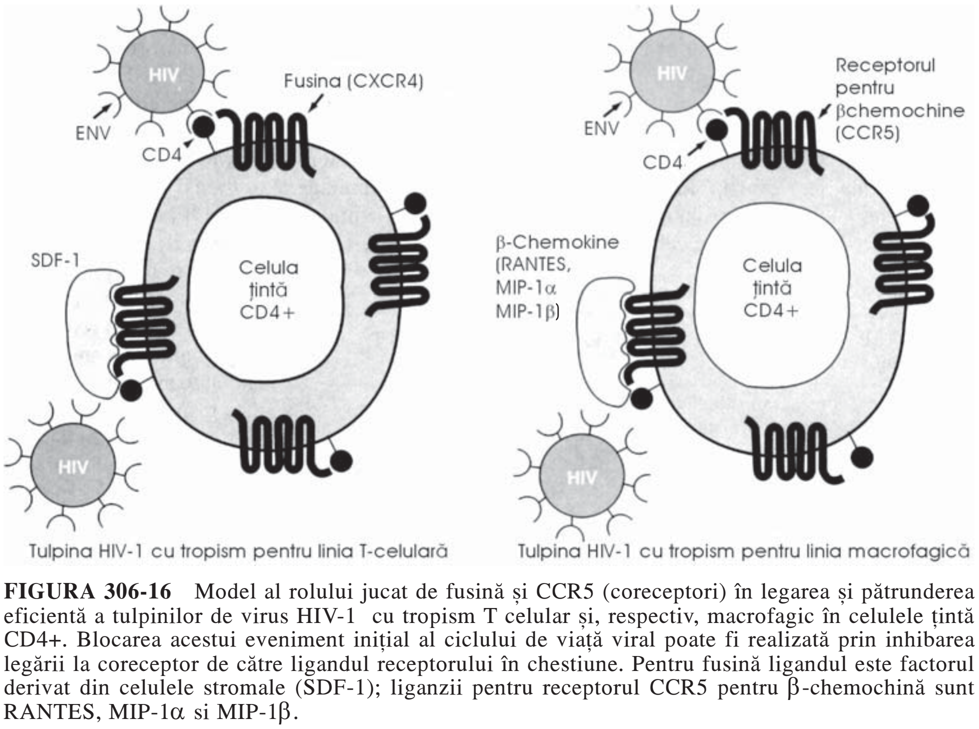


FIGURA 306-16 Model al rolului jucat de fusină și CCR5 (coreceptori) în legarea și pătrunderea eficientă a tulpinilor de virus HIV-1 cu tropism T celular și, respectiv, macrofagic în celulele țintă CD4+. Blocarea acestui eveniment inițial al ciclului de viață viral poate fi realizată prin inhibarea legării la coreceptor de către ligandul receptorului în chestiune. Pentru fusină ligandul este factorul derivat din celulele stromale (SDF-1); liganzii pentru receptorul CCR5 pentru β-chemochină sunt RANTES, MIP-1α si MIP-1β.

producției de IFNγ ca răspuns la antigene și scăderea stimulării celulelor B pentru a produce imunoglobuline.

Nivelul celulelor T CD8+ variază pe tot parcursul bolii. După rezoluția infecției primare acute, celulele T CD8+ revin în general la nivele mai mari decât normal și pot rămâne așa pe tot parcursul stadiului clinic latent al bolii. Această limfocitoză T CD8+ poate reflecta, în parte, expansiunea clonelor CTL_s CD8+ HIV-specifice. În plus, mecanismele homeostazice responsabile pentru menținerea numărului total de celule T în limite normale, în ciuda distrugerii celulelor T CD4+, vor înlocui celulele T CD4+ pierdute cu celule T CD4+, ca și T CD8+, conducând astfel, cel puțin înainte de stadiul avansat al bolii, la o limfocitoză T CD8+ (vezi mai jos). Totuși, în timpul stadiilor tardive ale infecției HIV există o scădere semnificativă a numărului de celule T CD8+. La indivizii infectați HIV au fost evidențiate, precoce în cursul bolii, celule CTL_s CD8+ HIV-specifice (vezi mai jos). Pe măsură ce boala progresează, această aptitudine funcțională scade și poate fi pierdută în întregime. Cauza pierderii activității citolitice este neclară. Totuși, s-a demonstrat că pe măsură ce boala progresează, celulele T CD8+ își asumă un fenotip anormal, caracterizat prin exprimarea markerilor de activare, cum ar fi HLA-DR, însoțită de absența expresiei receptorului pentru IL-2 (CD25) și pierderea potențialului clonogenic. S-a relatat că fenotipul celulelor T CD8+ la indivizii infectați HIV, poate avea semnificație prognostică. Indivizii la care celulele T CD8+ dezvoltă un fenotip HLA DR+/CD38- au prezentat după seroconversie o stabilizare a numărului celulelor T CD4+, în timp ce indivizii la care celulele T CD8+ au dezvoltat un fenotip HLA DR+/CD 38+ au avut o evoluție mult mai agresivă și un prognostic mai prost. În plus față de defectele celulelor CTL_s HIV-specifice, s-au demonstrat defecte la nivelul altor celule CTL_s supuse restricției MHC, cum ar fi cele direcționate împotriva virusului gripei și a citomegalovirusului. În timp ce integritatea funcției celulelor T CD8+ depinde, în parte, de semnalele inductive adecvate provenite de la nivelul celulelor T CD4+, defectul la nivelul celulelor CTL_s CD8+ este probabil impus de pierderea cantitativă a celulelor T CD4+.

Mecanismele distrucției și depleției limfocitelor T CD4+ Este dificil de explicat complet imunodeficiența marcată, constatată la indivizii infectați HIV, numai pe seama infecției directe și depleției cantitative a celulelor T CD4+. Aceasta este evidentă mai ales în stadiile precoce ale bolii HIV, când numărul celulelor T CD4+ poate fi doar ușor scăzut. Cu siguranță, în stadiile avansate ale bolii, când numărul celulelor T CD4+ este între 0 și 50/μl, depleția cantitativă poate explica singură deficitele imune. Totuși, este mai probabil că disfuncția celulelor T CD4+ este rezultatul combinației între depleția celulară dată direct de infecție și un număr de efecte indirecte asupra celulelor, asociate virusului (vezi tabelul 308-7).

A fost demonstratl in vitro, distrugerea celulelor izolate și formarea de sinciții între celulele infectate și cele neinfectate, deși mecanismul precis al morții celulare in vivo nu a fost determinat. Efectul citopatic întâlnit în celula infectată in vitro poate să rezulte prin mai multe mecanisme, incluzând înmugurirea abundentă de virioni la nivelul suprafeței celulare – ceea ce duce la distrugerea integrității membranei celulare, interferențele cu procesarea ARN-ului celular și acumularea unor cantități crescute de molecule de ARN heterodispersate, întreruperea sintezelor celulare proteice datorată nivelelor crescute de ARN viral, acumularea în citoplasmă de cantități crescute de ADN viral neintegrat, inducerea unui pattern aberant al tirozinfosforilării proteinelor, interacțiunea între HIV (gp120) și CD4 la nivel intracelular. Diferențele între tulpini, în ceea ce privește distrugerea celulelor izolate, sunt cauzate, în mare parte, de secvențele gp120, ceea ce subliniază importanța proteinei virale în acest proces. *Formarea de sinciții* implică fuziunea membranei celulare a unei celule infectate cu membrana celulară a unui număr variabil de celule CD4+ neinfectate. Deși fuziunea celulară nu a fost dovedită ca fiind un proces patogenic important in vivo, in vitro s-a demonstrat o relație directă între prezența sincițiilor și gradul efectului citopatic, raportându-se o corelație între prezența izolatelor virale care induc formarea de sinciții in vitro și o evoluție clinică mai agresivă a bolii pacientului. Formarea eficientă de sinciții depinde de molecula de adeziune leucocitară LFA-1 (vezi capitolul 305) de pe celulele umane T CD4+ infectate acut cu HIV in vitro.

Tabelul 308-7

Mecanismele potențiale ale disfuncției/depleției limfocitelor T CD4+ în infecția HIV

Efectul citopatic direct mediat-HIV (distrugerea unei singure celule)
Formarea de sinciții mediată-HIV
Răspunsuri imune virus-specifice
Limfocite T citotoxice HIV-specifice
Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp (ADCC)
Celulele Natural Killer
Mecanismele autoimune
Anergia cauzată de semnalizarea celulară defectuoasă via interacțiunea gp120/CD4
Perturbarea subseturilor celulare T mediată superantigenic
Moartea celulară programată (apoptoza)
Defecte în regenerarea celulelor T CD4+

SURSA: Adaptare după G Pantaleo si colab. , N Engl J Med 328:327, 1993.

Răspunsul umoral și celular la HIV poate contribui la protecția imună prin eliminarea virusului și a celulelor infectate viral (vezi mai jos). Totuși câtă vreme principalele ținte ale infecției HIV sunt celulele imunocompetente, aceste răspunsuri pot duce la depleția celulelor imune și disfuncție imunologică, prin eliminarea atât a celulelor infectate, cât și a „spectatorilor inocenți“. Proteinele virale solubile, în special gp120, se pot lega cu mare afinitate la moleculele CD4 de pe monocitele și celulele T infectate; în plus, virusurile și proteinele virale se pot lega la celulele dendritice sau celulele dendritice foliculare. Anticorpii specifici HIV pot recunoaște aceste molecule legate și pot colabora potențial în eliminarea acestor celule prin ADCC (procesul de citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi).

Există un grad de similaritate între proteinele virale gp41 și gp120, pe de o parte și determinanții nonpolimorfici ai MHC I. Această similaritate poate duce la generarea de autoanticorpi împotriva propriilor determinanți MHC. De fapt, în sângele indivizilor infectați HIV au fost identificați anticorpi anti-HLA DR (vezi „Fenomenele autoimune“ de mai sus). Acești anticorpi pot contribui la eliminarea celulelor ce prezintă HLA DR prin ADCC; în plus, s-a sugerat că acești anticorpi pot inhiba unele funcții ale celulelor T care implică moleculele HLA DR.

S-a propus ipoteza conform căreia încercările sistemului imun de a menține homeostazia celulelor T contribuie la un declin progresiv al numărului celulelor T CD4+. Teoria homeostaziei „oarbe“ a celulelor T susține că atunci când celulele T CD4+ sau CD8+ sunt supuse depleției selective, sistemul imun este programat să refacă „orbește“ numărul total de celule T, fără a ține cont care subset este supus depleției (vezi mai jos). La indivizii infectați HIV, ce prezintă o scădere selectivă a celulelor T CD4+, pentru a se reface homeostazia, se produc atât celule T CD4+, cât și celule T CD8+. Astfel, raportul dintre celulele T CD4+ și cele CD8+ este și mai defavorabil celulelor T CD4+, pe măsură ce numărul total al celulelor T este menținut constant. Această teorie, dacă este corectă, se poate aplica numai în stadiile inițiale ale bolii produse de HIV, pe când în stadiile avansate atât celulele T CD4+, cât și cele CD8+ prezintă scăderi ale numărului.

După ce complexele gp120/anti-gp120 se cuplează la moleculele CD4 de pe suprafața celulară și produc legarea

încrucișată a acestor molecule, celulele T CD4+ pot deveni refractare la o stimulare ulterioară, in vitro, prin intermediul moleculei CD3. Legarea încrucișată a CD4 de către gp120 și/sau complexele gp120/anti-gp120 poate duce la anomalii în transducția semnalului celular, inhibarea producerii de IL-2 și a exprimării receptorului pentru IL-2, interferența sterică cu adeziunea celulară mediată MHC II – CD4, ce este necesară pentru inducerea răspunsului antigen-specific, și chiar activarea inadecvată a celulei (vezi mai sus). Activarea celulară inadecvată și susținută joacă un rol critic în fenomenul apoptozei, ce poate fi un mecanism important al morții la nivelul celulelor neinfectate în cadrul bolii HIV. În plus, presupuse superantigene asociate cu alte microorganisme pot contibui la acest nivel înalt al activării celulare și astfel, la disfuncția imună (vezi „Rolul activării celulare în patogeneza bolii HIV“ de mai sus).

În final, scăderea inevitabilă a nivelului celulelor T CD4+, apărută la majoritatea indivizilor infectați HIV, poate rezulta, în parte, din incapacitatea sistemului imun de a regenera pool-ul celulelor T CD4+ destul de rapid pentru a compensa atât distrucția celulară mediată de HIV, cât și uzura naturală a acestor celule. Cel puțin două mecanisme majore pot contribui la incapacitatea pool-ului celulelor T CD4+ de a se reface adecvat în timpul infecției HIV. Primul este reprezentat de distrugerea celulelor precursoare limfoide, incluzând celulele progenitoare timice și din măduva osoasă (vezi mai sus); altul este distrugerea graduală a micromediului tisular limfoid, ce este esențial pentru o regenerare eficientă a celulelor imunocompetente (vezi mai sus).

ANOMALIILE CELULELOR B Celulele B ale indivizilor infectați HIV prezintă o activare anormală reflectată prin proliferare și secreție spontană de imunoglobuline și prin creșterea secreției spontane de TNFα și IL-6. Transformarea spontană in vitro a celulelor B, amplificată de virusul Epstein-Barr (VEB) se datorează, probabil, defectelor supravegherii imune T celulare, ce are ca echivalent in vivo o creștere a incidențelor limfoamelor cu celule B legate de VEB. Celulele B netransformate nu pot fi infectate cu HIV. Totuși HIV sau produse ale sale, pot activa direct celulele B; a fost demonstrat faptul că porțiuni ale proteinei anvelopă gp41 pot induce activarea policlonală a celulelor B. În plus, s-a raportat că produsele genelor VH_3 de pe suprafața celulelor B pot servi ca receptori pentru HIV. Este probabil ca activarea celulelor B in vivo, de către produse virale, să contribuie, cel puțin în parte, la activarea spontană a acestor celule observată ex vivo. In vivo, acest status activat se manifestă prin hipergamaglobulinemie și prin prezența complexelor imune circulante și a autoanticorpilor (vezi mai sus). Celulele B prezintă, de asemenea, defecte în ceea ce privește răspunsul la stimularea in vitro cu antigene și mitogene, răspuns de slabă calitate. Indivizii infectați HIV au un răspuns inadecvat la imunizările primare și secundare cu antigene proteice și polizaharidice. Aceste defecte ale celulelor B sunt, probabil, responsabile, în parte, pentru creșterea incidenței anumitor infecții bacteriene observate la adulții cu boală produsă de HIV avansată, ca și pentru rolul important al infecției bacteriene în morbiditatea și mortalitatea copiilor infectați HIV, ce nu pot menține un răspuns umoral adecvat la agenții patogeni bacterieni comuni. Numărul absolut al celulelor B circulante poate fi scăzut în infecția HIV primară; totuși acest fenomen este de obicei tranzitoriu și reflectă în parte, mai probabil, o redistribuire a celulelor în afara circulației și în țesutul limfoid. La unii pacienți, numărul celulelor B circulante scade în stadiile avansate ale bolii.

ANOMALIILE MONOCITOMACROFAGELOR La indivizii infectați HIV monocitele circulante sunt, în general, în număr normal. Monocitele exprimă pe suprafața lor moleculele CD4 și coreceptorul pentru HIV, fiind astfel ținte pentru infecția HIV. De remarcat este faptul că, nivelul efectului citopatic, exercitat de HIV asupra celulelor liniei monocitare, este scăzut, astfel încât HIV se poate multiplica intens în celulele liniei monocitare. Astfel, celulele liniei monocitare pot servi ca rezervor al infecției HIV și pot juca un rol important în diseminarea virusului în corp. Este dificil de demonstrat infectarea in vivo a monocitelor circulante; totuși, infectarea macrofagelor tisulare și a celulelor liniei macrofagice de la nivelul creierului (macrofage infiltrate sau celule microgliale rezidente) și plămânului (macrofage alveolare pulmonare) poate fi demonstrată ușor. Infecția precursorilor monocitari la nivelul măduvei osoase poate fi direct sau indirect responsabilă pentru unele anomalii hematologice la indivizii infectați HIV. La aceștia au fost raportate un număr de anomali ale monocitelor circulante, incluzând efecte în chemotaxie, secreția IL-1, prezentarea antigenului și inducerea răspunsului celulelor T, funcționarea receptorului Fc, cleareance-ul mediat de receptorul C3, răspunsurile oxidative explozive și alte funcții citotoxice. Mecanismele defectelor monocitare sunt puțin cunoscute dar, aproape sigur, ele nu pot fi explicate prin infecția directă cu HIV. Expunerea monocitelor la gp120, ca și la unele citokine poate cauza activarea anormală, putând juca astfel un rol în disfuncția celulară (vezi mai sus).

ANOMALII ALE CELULELOR DENDRITICE ȘI LANGERHANS Au existat opinii contradictorii privind capacitatea HIV de a infecta celulele dendritice circulante și de a provoca astfel depleția și disfuncția acestora. Unele grupuri de cercetare au raportat infecții și apariția disfuncțiilor celulare, în special o scădere a capacității de prezentare a antigenului către celulele T, în timp ce altele au găsit prea puține dovezi ale vreunei infectări HIV sau anomalii funcționale ale acestor celule. Există un consens mai larg în ceea ce privește capacitatea celulelor Langerhans din piele și membranele mucoase de a fi infectate (vezi mai sus). Aceste ultime celule joacă, probabil, un rol important în inițierea și propagarea infecției HIV. Discrepanțele în rapoartele privind deplețiile și anomaliile la aceste celule reflectă, mai probabil, existența unor subseturi diferite de celule, ca și diferențele în tehnicile de izolare și sistemele de cultură folosite de diferite grupuri de studiu.

ANOMALIILE CELULELOR NATURAL KILLER Rolul prezumptiv al celulelor natural killer (NK) este de a asigura imunosupravegherea împotriva celulelor infectate viral, a unor celule tumorale și a celulelor allogenice (vezi capitolul 305). În cursul bolii HIV au fost observate anomalii funcționale la nivelul celulelor NK; severitatea acestor anomalii crește pe măsură ce boala progresează. Majoritatea studiilor raportează că celulele NK sunt normale ca număr și fenotip la indivizii infectați HIV; totuși a fost raportată o scădere numerică a subpopulației de celule NK CD16+/CD56+. Se crede că anomaliile în funcționarea celulelor NK apar dintr-un defect al lizei postcuplare. Totuși mecanismul litic nu pare să fie afectat câtă vreme celulele NK, provenite de la indivizii infectați HIV, mediază în mod normal citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC). Adăugarea IL-2 sau a IL-12 la mediul de cultură îmbunătățește, in vitro, funcțiile deficitare ale celulelor NK provenite de la indivizi infectați HIV. Nu se cunosc mecanismele activitățiii, in vitro, a acestor celule, totuși ea poate fi legată de lipsa semnalelor inductoare normale provenite de la celulele T CD4+.

FACTORII GENETICI ÎN PATOGENEZA BOLII HIV Mai multe rapoarte de cercetare au descris alelele MHC, precum și alți factori ai gazdei ce pot influența patogeneza și cursul bolii produse de HIV. Aceștia includ asocieri cu unele manifestări legate de HIV cum ar fi sarcomul Kaposi și limfadenopatia difuză, sau cu tipul cursului clinic cum ar fi supraviețuirea de lungă durată sau progresia rapidă (tabelul 308-8). Au fost propuse un număr de mecanisme prin care moleculele codate MHC pot predispune un individ la o progresie rapidă sau la nonprogresia către SIDA. Printre aceste mecanisme propuse este inclusă capacitatea de a prezenta unii epitopi limfocitelor T citotoxice și celulelor T helper imunodominante HIV, ducând

Tabelul 308-8

Factori genetici implicaţi în patogenia bolii HIV

Factor	Asociaţie
GENE CE CODIFICĂ LOCII MAJORI DE HISTOCOMPATIBILITATE	
B35, C4, DR1, DQ1	Sarcomul Kaposi
DR1	Sarcomul Kaposi
DR2, DR5	Sarcomul Kaposi
DR5	Sarcomul Kaposi
Aw23, Bw49	Sarcomul Kaposi
B62	Febră, rash în infecţia primară HIV
Aw19	Seropozitivitatea HIV la indivizii multiplu expusi la HIV
A1, A24, C7, B8, DR3	Progresie rapidă către SIDA
DR4, DQB1*0302	Progresie rapidă către SIDA
DR3, DQ1	Progresie rapidă către SIDA
B35	Progresie rapidă către SIDA
TAP2,1	Promovează progresia infecţiei HIV către SIDA
DR5	Trombocitopenia si limfadenopatia din infecţia HIV
DR5, DR6	Limfocitoză CD8+ difuză si infiltrativă cu sindrom Sjögren-like din infecţia HIV
Bw4	Declin lent al nivelului celulelor T CD4+
B13, B27, B51, B57, DQB1*0302, 0303	Protejează de progresia către SIDA
A26, B38, TAP1,4, TAP2,3	Abilitatea de a curăţa virusul la indivizii seronegativi infectaţi tranzitoriu
A28, Bw70, Aw69, B18	Protecţie faţă de infecţia HIV
A32, B4, C2	Supravieţuirea de lungă durată în infecţia HIV
A11, A32, B13, C2, DQA1*0301, DQB1*0302, DRB1*0400, DRB4*0101	Supravieţuirea de lungă durată în infecţia HIV
ALTE GENE	
Gena supresorului tumoral p53	Controlează patternul replicativ al HIV şi determină latenţa virală
Gena CCR-5	Defectul homozigot duce la apariţia rezistenţei la infecţie; defectul heterozigot pare să ducă la o protecţie parţială faţă de progresia bolii

SURSA: Haynes si colab.;Liu si colab.;Samson si colab.

la un răspuns imun relativ protector împotriva HIV şi astfel la o reducere a progresiei bolii. În contrast, unele alele MHC de clasa I sau II pot predispune un individ la un răspuns imun patogen împotriva epitopilor virali din anumite ţesuturi, cum ar fi SNC sau plămânii, sau împotriva unor tipuri celulare infectate HIV, cum ar fi macrofagele sau celulele dendritice/ Langerhans. În plus, unele alele rare de MHC de clasa I şi II ar putea facilita recunoaşterea rapidă a celulelor infectate HIV de la partenerul infectant, în infecţia primară HIV promovând rejecţia acestor celule prin răspunsuri alloreactive. Similar, alelele MHC comune conduc la o îndepărtare mai puţin eficace a celulelor allogenice HIV infectate. Alte date au indicat că transportorul asociat cu genele prezentatoare de antigen (TAP) joacă un rol în determinarea rezultatului infecţiei HIV. Profilele HLA, care reflectă anumite combinaţii de gene MHC clasa I şi II şi TAP codate MHC, sunt puternic asociate cu diferite rate ale progresiei către SIDA.

Cele mai sugestive date, în ceea ce priveşte rolul factorilor genetici în patogeneza infecţiei HIV au fost raportate în 1996. Au apărut informaţii despre indivizi rari ce avuseseră expuneri sexuale repetitive la HIV în situaţii de risc înalt, dar care au rămas neinfectaţi. Celulele mononucleare din sângele periferic provenit de la doi astfel de indivizi au fost găsite cu o rezistenţă înaltă la infecţia in vitro cu tulpini de HIV-1 cu tropism macrofagic, dar ele erau uşor infectate cu tulpini cu tropism celular T. Analiza genetică a relevat faptul că aceşti doi indivizi moşteneau un defect homozigot la nivelul genei ce codifică coreceptorul celular pentru tulpinile cu tropism macrofagic ale HIV-1 (CCR5). Alelele modificate CCR5 prezentau o deleţie de 32 de perechi de baze, corespunzând celei de-a doua bucle extracelulare a receptorului. Proteina codată era sever amputată şi receptorul era nefuncţional, explicând rezistenţa la infecţii cu tulpini HIV-1 cu tropism macrofagic. Studiile populaţionale au relevat faptul că aproximatv 1% din populaţia caucaziană a Europei de vest posedă defectul homozigot prin moştenire. 20% din acest grup prezintă defectul heterozigot. De notat că studiile de cohortă a sute de mostre de ADN provenite din Africa centrală şi de vest, precum şi din Japonia, nu au identificat nici o singură alelă mutantă, sugerând că această alelă este fie absentă, fie extrem de rară în aceste zone. Într-o cohortă de 1.400 de indivizi caucazieni infectaţi HIV nu a fost găsit nici un singur subiect homozigot pentru această mutaţie, susţinând puternic conceptul potrivit căruia defectul homozigot conferă protecţie împotriva infecţiei. Această observaţie este întărită în lumina faptului că transmiterea virală este puternic datorată tulpinilor cu tropism macrofagic ale HIV-1 (vezi mai sus). Mai mult, a existat o mare frecvenţă a defectului genetic heterozigot în rândul pacienţilor infectaţi HIV ce au fost mult timp nonprogresivi în comparaţie cu cei infectaţi, a căror boală a progresat mai rapid.

NEUROPATOGENEZA Indivizii infectaţi HIV pot prezenta o varietate de anomalii neurologice datorate fie infecţiilor oportuniste sau neoplasmelor (vezi mai jos), fie efectelor directe ale HIV sau ale produselor sale. În ceea ce priveşte ultimele, HIV a fost identificat în encefalul şi lichidul cefalorahidian al indivizilor infectaţi ce prezentau sau nu anomalii neuropsihiatrice. Principalele tipuri celulare infectate la nivelul encefalului, in vivo, sunt cele aparţinând liniei monocitomacrofagice, inclusiv monocitele migrate aici din sângele periferic, cât şi celulele microgliale rezidente. Intrarea HIV în creier poate fi pusă, cel puţin în parte, pe seama abilităţii macrofagelor infectate viral şi activate imun de a induce molecule de adeziune la endoteliul creierului, cum ar fi E-selectina şi molecula-1 de adeziune la celulele vasculare (VCAM-1). Alte studii au demonstrat că proteina virală gp120 creşte expresia moleculei-1 de adeziune intercelulară (ICAM-1) la nivelul celulelor gliale, acest efect putând facilita intrarea celulelor infectate HIV în SNC şi poate promova formarea de sinciţii. Virusurile izolate din creier sunt preferenţial cu tropism monocitar opus celor cu tropism T-celular (vezi mai sus). În plus, secvenţe distincte din anvelopa HIV sunt asociate cu expresia clinică a complexului de demenţă SIDA (vezi mai jos). Deşi au existat rapoarte asupra unei infectări rare cu HIV a astrocitelor şi celulelor neuronale, nu există probe convingătoare care să susţină faptul că celulele creierului, altele decât cele din linia monocitomacrofagică, pot fi, in vivo, infectate. A fost demonstrat că galactozilceramida poate fi un component esenţial al receptorului HIV-gp120 pe celulele nervoase, iar anticorpii împotriva galactozilceramidei inhibă, in vitro, intrarea HIV în liniile celulare nervoase.

Indivizii infectaţi HIV pot prezenta leziuni ale substanţei albe, ca şi pierderi neuronale. Dată fiind absenţa relativă a dovezilor privind infectarea cu HIV a neuronilor (in vivo sau in vitro), este improbabil ca infectarea directă a acestor celule să fie responsabilă pentru pierderile lor. Mai mult, se crede că efectele mediate de HIV pe ţesutul cerebral apar printr-o combinare de acţiuni directe (fie toxice, fie inhibitorii funcţionale ale gp120 pe celulele nervoase) şi cele ale unor variate neurotoxine eliberate din monocitele infiltrate, celulele microgliale rezidente şi astrocite. Neurotoxinele pot fi eliberate din monocite ca o consecinţă a infecţiei şi/sau activării imune. S-a observat că factorii neurotoxici derivaţi din monocite

distrug neuronii prin intermediul receptorului *N*-metil-D-aspartat (NMDA). În plus, glicoproteina gp120 a HIV, eliberată de monocitele infectate viral, poate cauza neurotoxicitate prin antagonizarea funcției peptidului vasoactiv intestinal (VIP), prin creșterea nivelului calciului intracelular și prin scăderea factorului de creștere neuronală la nivelul cortexului cerebral. O varietate de citokine derivate din monocite pot contribui direct sau indirect la efectele neurotoxice ale infecției HIV; acestea includ TNFα, IL-1, IL-6, TGFβ, γinterferon, factorul de activare plachetară și endotelina. În plus, infecția sau activarea celulelor liniei monocitare poate duce la creșterea producției de eicosanoizi, oxid nitric și acid chinolonic, ce pot contribui la neurotoxicitate. Astrocitele pot juca diverse roluri în neuropatogeneza HIV. La nivelul creierului indivizilor infectați HIV a fost evidențiată glioză reactivă sau astrocitoză; s-a demonstrat că IL-6 și TNFα induc proliferare astrocitară. În plus, IL-6 derivată din astrocit poate induce expresia HIV la nivelul celulelor infectate in vitro. Mai mult, s-a sugerat că astrocitele pot diminua producția de neurotoxine macrofagice. Posibilitatea ca HIV sau produsele sale să fie implicate în neuropatogeneză este susținută prin observația că anomaliile neuropsihiatrice pot suferi îmbunătățiri rapide și importante la inițierea terapiei antiretrovirale, în special la copiii infectați HIV.

PATOGENEZA SARCOMULUI KAPOSI Sarcomul Kaposi este o boală oportunistă la indivizii infectați HIV. Spre deosebire de infecțiile oportuniste, apariția sa nu este strict legată de nivelul deprimării celulelor T CD4+ (vezi mai jos). Sarcomul Kaposi nu rezultă dintr-o transformare neoplazică a celulelor, în sensul clasic, deci nu este cu adevărat un sarcom. El este manifestarea unei proliferări excesive a celulelor fusiforme, despre care se crede că au o origine vasculară, având caracteristici comune cu celulele endoteliale și ale mușchiului neted. Inițierea și/sau propagarea sarcomului Kaposi este mediată, cel puțin în parte, de citokine. Un număr de factori, incluzând TNFα, IL-1β, IL-6, GM-CSF, factorul bazal de creștere a fibroblaștilor și oncostatina M, fucționând într-o manieră autocrină și paracrină, susțin creșterea și chemotaxia celulelor fusiforme de la nivelul sarcomului Kaposi. În plus, s-a demonstrat că proteina Tat a HIV-1 acționează sinergic cu factorul bazal de creștere a fibroblaștilor în inducerea, la șoareci, a leziunilor asemănătoare cu sarcomul Kaposi. S-a demonstrat că glucocorticoizii au un efect stimulator, iar gonadotropina umană corionică un efect inhibitor pe celulele fusiforme ale sarcomului Kaposi, sugerând că modularea balanței factorilor autocrini poate avea potențial terapeutic în sarcomul Kaposi.

Identificarea sarcomului Kaposi la bărbații homosexuali seronegativi aflați la un risc înalt pentru infecția HIV, ca și disproporția cu care acesta apare la bărbații homosexuali infectați HIV comparativ cu alte grupuri infectate HIV a sugerat că această boală este cauzată de un agent transmis sexual, altul decât HIV. În 1994, un procedeu molecular numit „Analiză diferențială figurativă“ a identificat o secvență unică herpesvirală la mai mult de 90% din țesuturile de sarcom Kaposi obținute de la indivizii infectați HIV. Secvențele arătau similarități cu virusul Epstein-Barr și virusul herpetic ce afectează maimuța veveriță. Virusul este denumit *herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi* sau *herpesvirusul uman (HHV)-8*. Analiza PCR a indicat că aceste secvențe identice erau prezente nu numai la nivelul sarcomului Kaposi asociat HIV, ci și la nivelul sarcomului Kaposi clasic, precum și la sarcomul Kaposi apărut la bărbații homosexuali HIV-negativi. În plus, secvențele au fost identificate în limfoamele cu celulă B ale organelor interne asociate SIDA. HHV-8 a fost identificat în sânge la mai mult de 50% din cei cu sarcom Kaposi al pielii. În plus, se crede că detectarea HHV-8 în sânge este puternic predictivă pentru dezvoltarea târzie a sarcomului Kaposi. În 1996, cultivarea cu succes a HHV-8 a făcut posibilă performanța studiilor seroepidemiologice care au indicat ferm că acest virus are un rol etiologic specific în sarcomul Kaposi. Este probabil ca această boală să fie expresia ultimă a combinării sinergice între activarea imună, secreția citokinică și virusul HHV-8.

RĂSPUNSUL IMUN LA HIV

Așa cum a fost detaliat înainte și mai jos, după explozia viremică inițială, în timpul infecției primare, indivizii infectați HIV prezintă, în general, un răspuns imun robust ce, în mod obișnuit, reduce substanțial nivelele viremiei plasmatice și aproape sigur contribuie la întârzierea progresiei infecției și a dezvoltării bolii clinice manifeste pentru o perioadă medie de 10 ani. Acest răspuns imun conține elemente atât ale imunității mediate umoral, cât și ale celei mediate celular (tabelul 308-9), fiind direcționat împotriva determinanților antigenici multipli ai virionului HIV, ca și împotriva proteinelor virale produse în celulele infectate. Paradoxal, acele elemente celulare CD4+ ale sistemului imun cu receptori T-celulari specifici pentru HIV sunt, teoretic, acele celule T CD4+ cele mai susceptibile la legarea la celule infectate și la infectarea și distrugerea proprie. Astfel, relativ timpuriu în cursul infecției HIV, este probabil ca acele componente celulare ale apărării gazdei, ce sunt cele mai importante pentru controlul infecției HIV, să fie preferențial infectate și distruse.

Deși au fost realizate un număr mare de investigații în scopul descrierii și înțelegerii elementelor individuale ale acestui răspuns imun, a rămas neclar care dintre aceste fenomene este cel mai important în întârzierea progresiei infecției și care, dacă există unul, joacă un rol în patogeneza bolii HIV.

RĂSPUNSUL IMUN UMORAL Anticorpii împotriva HIV apar de obicei în două săptămâni fiind aproape invariabil prezenți la opt săptămâni de la debutul infecției primare (figura 308-17). Detectarea acestor anticorpi reprezintă baza majorității testelor de screening diagnostic pentru infecția HIV. Trebuie remarcat că apariția anticorpilor ce cuplează HIV detectați prin analize ELISA și western blot (vezi mai jos) se desfășoară înaintea apariției anticorpilor neutralizanți. Ultimii apar, în general, după diminuarea viremiei plasmatice, ce este mult mai puternic asociată cu apariția de celule CTL_s CD8+ HIV-specifice (vezi mai jos). În ciuda unor opinii anterioare contrare, actualmente nu există argumente care să susțină că perioada dintre infecția inițială și dezvoltarea răspunsului anticorpic este, cu foarte rare excepții, mai lungă de trei luni. Primii anticorpi detectați sunt cei direcționați împotriva proteinelor structurale sau *gag* ale HIV, p24 și p17 și a precursorului *gag* – p55. Dezvoltarea anticorpilor împotriva p24 este asociată cu o scădere a nivelului seric de antigen p24 liber. Anticorpii împotriva proteinelor *gag* sunt urmați de anticorpii împotriva proteinelor anvelopă (gp160, gp120, p88, gp41) și a produselor genei *pol* (p31, p51, p66). În plus, se pot observa anticorpi împotriva proteinelor cu greutate moleculară scăzută, provenite din celulele infectate HIV, corespunzând cu anticorpii împotriva

Tabelul 308-9

Elementele răspunsului imun la HIV

Imunitatea umorală
- Anticorpi de legare
- Anticorpi neutralizanți
  - Specifici de tip
  - Specifici de grup
- Anticorpi participanți la CCDA
  - Protectori
  - Patogeni (spectatori ucigași)
- Anticorpi amplificatori

Imunitatea mediată celular
- Limfocite helper T CD4+
- Limfocite citotoxice T CD8+ restricționate MHC I
- Inhibiția mediată de celulele T CD8+ (noncitolitică)
- Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp
- Celulele natural killer

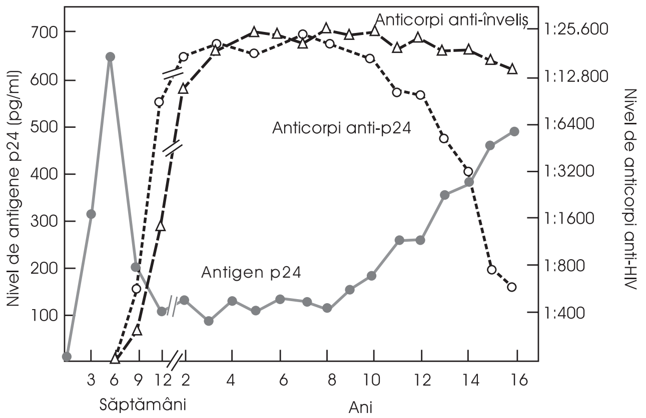


FIGURA 308-17 Relația dintre antigenemie și dezvoltarea anticorpilor la HIV. Anticorpii împotriva proteinelor HIV se pot observa în general la 6-12 săptămâni după infecție și la 3-6 săptămâni după dezvoltarea viremiei plasmatice.Târziu în cursul bolii, nivelul anticorpilor p24 scade, de obicei asociat cu o creștere a titrului antigenului p24.

proteinelor reglatoare produse de genele HIV: *vpr, vpu, vif, rev, tat* și *nef.*

Câtă vreme anticorpii sunt produși împotriva multiplelor antigene HIV, semnificația lor funcțională precisă rămâne neclară. Cei mai bine studiați au fost anticorpii îndreptați împotriva proteinelor virale de anvelopă. Cum am menționat mai devreme, anvelopa HIV constă dintr-o glicoproteină externă de înveliș cu o greutate moleculară de 120 kDa și o glicoproteină transmembranară cu o greutate moleculară de 41 kDa. Acestea sunt sintetizate, inițial, sub forma unui precursor de 160 kDa. Majoritatea anticorpilor antianvelopă sunt direcționați împotriva fie a unui epitop al gp41 într-o regiune cuprinzând aminoacizii 579-613, fie împotriva unei regiuni hipervariabile a moleculei gp120, cunoscută ca regiunea buclei V3, cuprinzând aminoacizii 303-338. Această regiune V3 este un situs major pentru dezvoltarea mutațiilor prin care apar variante ale HIV, ce nu sunt bine recunoscute de către sistemul imun.

Anticorpii îndreptați împotriva proteinelor HIV de anvelopă au fost caracterizați ca fiind atât protectori cât și, probabil, implicați în patogeneza bolii produse de HIV. În rândul anticorpilor protectori sunt aceeia a căror funcție este să neutralizeze direct virusul HIV și să prevină infectarea altor celule, ca și cei ce participă la ADCC. Anticorpii neutralizanți par să fie de două tipuri: tip-specifici și grup-specifici. Anticorpii neutralizanți tip-specifici sunt, în general, îndreptați împotriva regiunii buclei V3. Acești anticorpi neutralizează numai virusurile unei tulpini date și sunt prezenți în concentrații scăzute la majoritatea indivizilor infectați. Pe de altă parte, anticorpii grup-specifici sunt capabili să neutralizeze o largă varietate de izolate HIV. Au fost identificate cel puțin două forme de anticorpi grup-specifici: cei care se leagă la aminoacizii 423-437 ai gp120 și cei care se leagă la aminoacizii 728-745 ai gp41. O altă clasă majoră de anticorpi protectori este formată din cei ce participă la ADCC. Practic ADCC este o formă de imunitate mediată celular (vezi capitolul 305) în care celulele NK, ce poartă receptori Fc, sunt înarmate cu anticorpi specifici anti-HIV (ce se leagă prin porțiunea lor Fc de receptorii Fc celulari) cuplează și distrug celulele ce exprimă antigenele HIV (figura 308-18). S-a demonstrat că anticorpii împotriva atât a gp120, cât și a gp41 iau parte la distrugerea mediată ADCC a celulelor infectate HIV. Nivelele anticorpilor antianvelopă, capabili să medieze ADCC, sunt mai înalte în stadiile inițiale ale infecției HIV. Distrugerea mediată ADCC poate fi augmentată in vitro de către IL-2.

În plus față de rolul jucat în apărarea organismului, anticorpii HIV-specifici au fost implicați, de asemenea, în patogeneza bolii. S-a demonstrat că, atunci când sunt prezenți în cantități scăzute, anticorpii direcționați împotriva gp41, existenți in vitro, au capacitatea de a facilita infectarea celulelor prin intermediul unui mecanism mediat de receptorul Fc, cunoscut ca amplificator anticorpic. Aceleași regiuni ale proteinei de anvelopă HIV, care generează creșteri ale anticorpilor capabile să medieze ADCC, stimulează, de asemenea, producerea de anticorpi ce pot facilita infecția in vitro a celulelor indemne. În plus, s-a postulat că anticorpii anti-gp120 ce participă la distrugerea ADCC a celulelor infectate HIV ar putea, de asemenea să distrugă celulele T CD4+ neinfectate, dacă acestea au legat gp120 liberă din circulație (fenomen numit *distrugerea celulei inocente* – figura 308-18).

RĂSPUNSUL IMUN CELULAR Dat fiind faptul că imunitatea celulară T-mediată este cunoscută ca jucând un rol major în apărarea împotriva celor mai multor infecții virale (vezi capitolul 305), ea este , în general, cotată ca fiind o importantă componentă a răspunsului imun al gazdei împotriva HIV. Imunitatea celulară T poate fi împărțită în două categorii majore, respectiv mediată de celulele T helper/inducer sau CD4+ și de celulele T citotoxice/imunoreglatorii sau CD8+.

A fost greu de demonstrat direct prezența celulelor T CD4+ HIV-specifice la pacienții infectați. Această dificultate poate

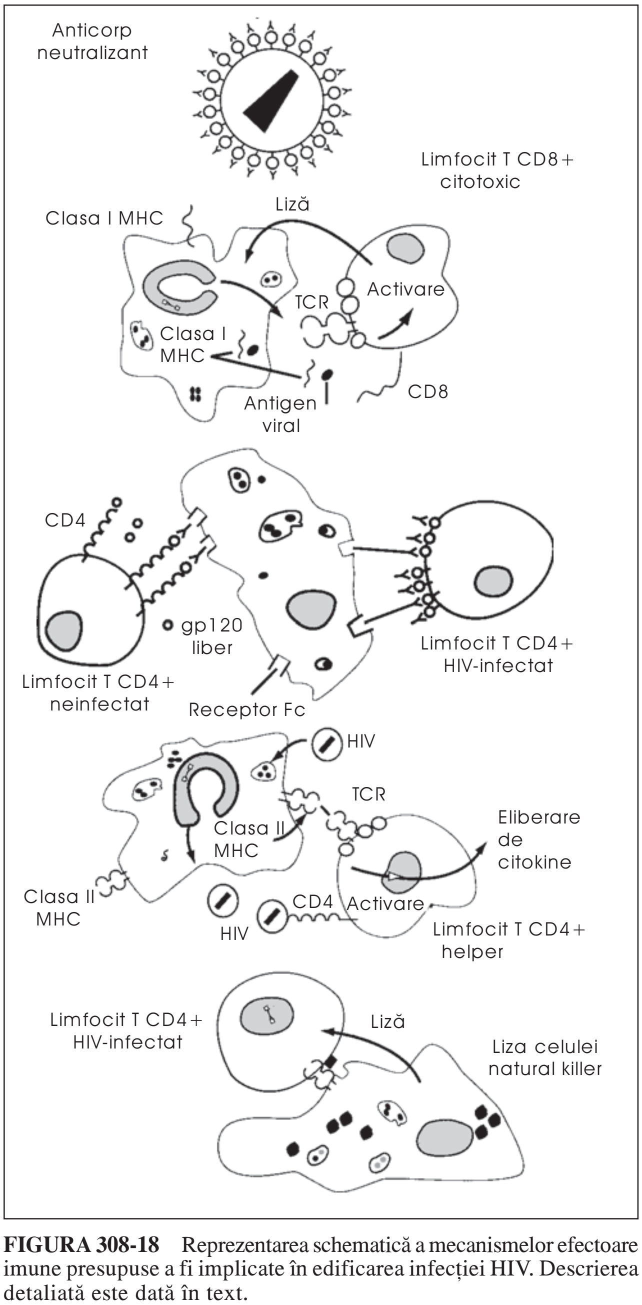


FIGURA 308-18 Reprezentarea schematică a mecanismelor efectoare imune presupuse a fi implicate în edificarea infecției HIV. Descrierea detaliată este dată în text.

fi legată de faptul că aceste celule, cu afinitate înaltă pentru celulele infectate HIV, pot fi printre primele infectate şi distruse în cursul infecţiei. Cu toate acestea, prin folosirea modelelor computerizate, câteva regiuni ale moleculei de anvelopă HIV-1 au fost identificate ca fiind analoge structural cu epitopi cunoscuţi T-celulari, având structuri denumite *helixuri amfipatice*. Peptidele din aceste regiuni anvelopă au fost utilizate pentru a demonstra prezenţa în sângele periferic al indivizilor infectaţi HIV a celulelor T CD4+ specifice pentru aceste regiuni. Alte studii au demonstrat că celulele T din sângele periferic al unor indivizi sănătoşi, HIV-negativi reacţionează cu proteinele de anvelopă HIV.

Clasic, în sângele periferic al pacienţilor au fost identificate celule CTL_s CD8+ HIV-specifice, restricţionate MHC I în câteva săptămâni de infecţie HIV. Aceste limfocite T CD8+, prin intermediul receptorilor pentru antigene HIV-specifice, se leagă şi cauzează distrucţia litică a celulelor ţintă ce exprimă molecule MHC I identice asociate cu antigene HIV (figura 308-18). Mononuclearelor din sângele periferic şi ganglionii limfatici ai indivizilor infectaţi HIV le pot fi demonstrate două tipuri de activităţi CTL CD8+. Primul tip lizează direct, în cultură, celulele ţintă potrivite, fără stimulare in vitro (activitate CTL spontană). Celălalt tip de activitate CTL reflectă frecvenţa precursorilor celulelor CTL (CTL_p); acest tip de activitate poate fi demonstrat prin stimularea, in vitro, a celulelor T CD8+, folosind un mitogen cum ar fi fitohemaglutinina sau anticorpul anti-CD3. Urmând infecţiei primare HIV, calitatea răspunsului CTL HIV-specific este un factor important de predicţie pentru rezultatul final. Pacienţii ce realizează un răspuns CTL CD8+ intens, implicând mai multe tipuri clonale celulare T CD8+ ce prezintă o expansiune minoră, au, în general, o evoluţie clinică mai favorabilă decât cei ce realizează un răspuns CTL mai restrâns, caracterizat printr-o extindere majoră a unor tipuri clonale de celule T CD8+ cu un repertoriu foarte restrictiv (vezi mai sus). Studii longitudinale au demonstrat că pierderea gradată a limfocitelor T CD4+ se desfăşoară în paralel cu pierderea activităţii CTL CD8+ HIV-specifice, ceea ce întăreşte ideea potrivit căreia limfocitul T CD4+ este un element important în menţinerea răspunsului CTL-antigen-specific. Multiple antigene HIV pot induce răspunsuri CTL HIV-specifice. Au fost identificate celule CTL, restricţionate MHC I, direcţionate împotriva produselor a cel puţin şase gene HIV: *gag, env, pol, tat, rev, nef.* Celulele CTL CD4+ ce sunt restricţionate MHC II au fost, de asemenea, identificate la indivizii infectaţi HIV şi la cei neinfectaţi după vaccinarea cu proteine HIV. Semnificaţia fiziopatologică a acestor celule CTL CD4+ este neclară în acest moment.

Au fost descrise încă cel puţin alte trei forme de imunitate mediată celular în legătură cu HIV. Acestea sunt reprezentate de supresia replicării HIV mediată de celulele T CD8+, ADCC şi activitatea celulelor NK. *Supresia replicării HIV mediată de celulele T CD8+* se referă la capacitatea celulelor T CD8+ ale unui pacient infectat HIV de a inhiba replicarea HIV în culturile tisulare, într-o manieră noncitolitică. Nu este necesară compatibilitatea între celulele T CD8+ şi cele T CD4+ infectate. În majoritatea sistemelor de cultură ce au fost folosite, celulele T CD8+ trebuie să fie derivate de la un individ infectat HIV pentru a supresa replicarea HIV. Totuşi, în unele sisteme, celulele T CD8+ provenite de la indivizi neinfectaţi pot avea, de asemenea, acest efect. S-a demonstrat că acest mecanism efector este mediat prin unul sau mai mulţi factori solubili. Celulele T CD8+, la fel ca şi monocitele, celulele T CD4+ şi celulele B, secretă βchemokinele RANTES, MIP-1α şi MIP-1β (vezi mai sus). Aceste chemokine sunt supresoare potente ale replicării HIV şi acţionează, cel puţin în parte, prin blocarea coreceptorului (CCR5) pentru tulpinile HIV cu tropism macrofagic, aflat pe celulele mononucleare din sângele periferic (vezi mai sus). Este clar că alţi factori solubili derivaţi din celulele T CD8+, în afară de βchemokine, supresează replicarea HIV; s-a observat că inhibarea transcripţiei HIV este unul dintre mecanismele de supresare a replicării HIV. Identitatea acestor factori rămâne neprecizată.

Aşa cum am descris mai înainte, în legătură cu imunitatea umorală, ADCC implică distrugerea celulelor ce exprimă HIV prin intermediul celulelor NK înarmate cu anticorpi specifici, direcţionaţi împotriva antigenelor HIV. În final, celulele NK s-au dovedit capabile singure de a distruge celulele ţintă infectate HIV, în ţesutul de cultură. Acest mecanism citotoxic primitiv de apărare a gazdei este folosit în supravegherea nonspecifică pentru transformarea neoplazică şi infectarea virală prin recunoaşterea moleculelor MHC I alterate. Atât celulele NK, cât şi activitatea ADCC pot fi stimulate prin IL-2.

DIAGNOSTICUL ŞI MONITORIZAREA DE LABORATOR A INFECŢIEI HIV

Înainte ca HIV-1 să fie identificat drept agent cauzal al SIDA, diagnosticul acestei boli se făcea numai pe criterii clinice. Stabilirea HIV ca agent cauzal al SIDA şi al sindroamelor colaterale, realizată în 1984, a fost urmată de o dezvoltare rapidă a unor teste de screening sensibile pentru infecţia HIV şi, din martie 1985, donatorii de sânge din SUA sunt supuşi de rutină screeningului pentru anticorpi anti-HIV. În iunie 1996 băncile de sânge din SUA au adăugat reacţia de capturare a antigenului p24, pentru a ajuta la identificarea rarilor indivizi infectaţi ce donează sânge în „fereastra serologică“ de dinaintea dezvoltării anticorpilor şi care nu au fost identificaţi prin analizele standard de screening (vezi mai jos).

În prezent, o gamă largă de teste de laborator sunt disponibile pentru diagnosticarea şi monitorizarea pacienţilor cu infecţie HIV.

DIAGNOSTICUL INFECŢIEI HIV Diagnosticul infecţiei HIV depinde de demonstrarea anticorpilor anti-HIV şi/sau detectarea directă a HIV sau a uneia din componentele sale. Cum am menţionat mai devreme, anticorpii anti-HIV apar, în general , în circulaţie la 4-8 săptămâni după infecţie. Testul standard de screening pentru HIV este *testul de imunoabsorbţie cuplată enzimatic* (ELISA). Testul cu fază solidă este un test de screening foarte bun, cu o sensibilitate de peste 99,5%. Majoritatea laboratoarelor de diagnostic folosesc un kit ELISA comercial ce conţine antigene de la HIV-1 şi de la HIV-2 şi care le va detecta pe oricare dintre acestea. Aceste kit-uri folosesc antigene naturale şi recombinate, fiind continuu îmbunătăţite pentru a creşte sensibilitatea lor la speciile noi descoperite cum ar fi grupul de virusuri O (vezi figura 308-5). Testele ELISA sunt notate, în general, ca pozitive (înalt reactive), negative (nonreactive) sau nedeterminate (parţial reactive). Când testul ELISA este foarte sensibil, el nu mai este optim în ceea ce priveşte specificitatea. De fapt, în studii cuprinzând indivizi cu risc scăzut, cum ar fi donatorii voluntari de sânge, numai 13% dintre indivizii ELISA-pozitivi aveau în realitate infecţie HIV. Printre factorii asociaţi cu teste ELISA fals pozitive sunt incluşi anticorpii împotriva antigenelor HLA II, autoanticorpii, bolile hepatice şi vaccinarea antigripală recentă. Pentru aceste motive, oricine este suspectat ca având infecţie HIV pe baza unui test ELISA pozitiv sau neconcludent trebuie să-şi confirme rezultatul cu un test mai specific.

Testul de confirmare cel mai folosit este *western blot* (figura 308-19). El are avantajul faptului că multiple antigene HIV cu greutăţi moleculare diferite, bine caracterizate, generează producţia de anticorpi specifici. Aceste antigene pot fi separate pe baza greutăţii moleculare astfel încât anticorpii îndreptaţi împotriva fiecărui component pot fi detectaţi sub forma unei benzi individualizate pe western blot. Un test western blot negativ este acela în care nu este

prezentă nici o bandă în dreptul greutăţilor moleculare corespunzătoare produselor genelor HIV. La un pacient ce prezintă test ELISA pozitiv sau nedeterminat şi un test western blot negativ putem concluziona cu siguranţă că reacţia ELISA a fost fals-pozitivă. Pe de altă parte, un western blot ce demonstrează existenţa anticorpilor îndreptaţi împotriva produselor generate de toate cele trei gene majore HIV (*gag, pol, env*) este o dovadă indubitabilă a infecţiei cu HIV. De fapt, conform părerii majorităţii experţilor, ca şi criteriilor stabilite de Association of State and Teritorial Public Health Laboratory Directors şi adoptate de CDC, un test western blot poate fi considerat pozitiv pentru HIV-1 dacă conţine benzi pentru cel puţin două din următoarele produse genice: p24, gp41 şi gp120/160. Prin definiţie, testul western blot ce prezintă un pattern al reactivităţii ce nu se încadrează în categoria pozitiv sau negativ este considerat „nedeterminat". Există două explicaţii posibile pentru un rezultat western blot nedeterminat. Cea mai probabilă explicaţie este cea potrivit căreia pacientul testat prezintă anticorpi ce reacţionează încrucişat cu una din proteinele HIV. Cel mai comun pattern al reactivităţii încrucişate este realizat de anticorpii ce reacţionează cu p24 şi/sau p55. Cea mai puţin plauzibilă explicaţie pentru un western blot nedeterminat este aceea că individul este infectat HIV şi se află în plin proces de realizare a unui răspuns anticorpic clasic. În oricare dintre aceste cazuri, testul western blot trebuie repetat într-o lună pentru a confirma sau nu dacă patternul nedeterminat este un pattern în evoluţie. În plus, se poate încerca confirmarea diagnosticului de infecţie HIV folosind teste de captare a antigenului p24 sau unul din testele pentru ARN-ul HIV discutate mai jos. În timp ce testul western blot este un test de confirmare excelent pentru infecţia HIV la pacienţii cu test ELISA pozitiv sau nedeterminat, el este nesatisfăcător ca test de screening. Printre indivizii cu test ELISA şi PCR negative pentru HIV, 20-30% pot prezenta una sau mai multe benzi la western blot. Câtă vreme aceste benzi sunt, în general, slab marcate şi reprezintă reacţii încrucişate, prezenţa lor creează o situaţie în care alte modalităţi de diagnostic (cum ar fi reacţia PCR-ADN, PCR-ARN, testul bADN sau captarea antigenului p24) trebuie realizate pentru a ne asigura că benzile nu indică infecţie HIV timpurie.

Un ghid pentru folosirea acestor teste serologice, în vederea realizării diagnosticului infecţiei HIV, este conturat în figura 308-20. La un pacient la care este suspectată infecţia HIV, primul test ce trebuie realizat este ELISA. Dacă rezultatul este negativ, cu excepţia faptului că avem motive puternice de a suspecta o infecţie HIV timpurie (ca de exemplu la pacienţii expuşi în ultimile trei luni), diagnosticul este exclus şi retestarea trebuie realizată numai dacă există o indicaţie clinică. Dacă testul ELISA este nedeterminat sau pozitiv, el trebuie repetat. Dacă rezultatul la repetarea testării este negativ de două ori, putem considera că testarea iniţială pozitivă s-a datorat unei erori tehnice în realizarea testării şi că pacientul este HIV-negativ. Dacă rezultatul testării repetate este nedeterminat sau pozitiv, trebuie trecut la western blot. Dacă acesta este pozitiv, diagnosticul este de infecţie HIV; dacă este negativ, testul ELISA poate fi considerat ca fiind fals pozitiv, iar diagnosticul infecţiei HIV este exclus. Dacă testul western blot este nedeterminat, el trebuie repetat într-o lună; în plus, se poate trece la tehnica de captură a antigenului p24 sau la proba ARN-HIV sau PCR pentru ADN-HIV. Dacă probele pentru p24 şi ARN-HIV sunt negative şi nu există o progresie la western blot, se exclude diagnosticul HIV. Dacă testarea p24 sau cea a ARN-HIV este pozitivă şi/sau testul western blot prezintă progresie, diagnosticul de infecţie HIV poate fi luat în considerare şi confirmat ulterior după ce testul western blot prezintă un pattern pozitiv.

Cum s-a menţionat mai devreme, există o varietate de teste de laborator pentru detectarea directă a HIV sau a componentelor sale (tabelul 308-10). Aceste teste pot fi de un considerabil ajutor în diagnosticarea infecţiei HIV, când rezultatele de la western blot sunt nedeterminate. În plus, câteva dintre acestea pot fi folosite pentru a evalua activitatea antivirală a terapiilor pentru HIV. Cel mai uşor de realizat dintre acestea este *testul de captare a antigenului p24*. Acesta

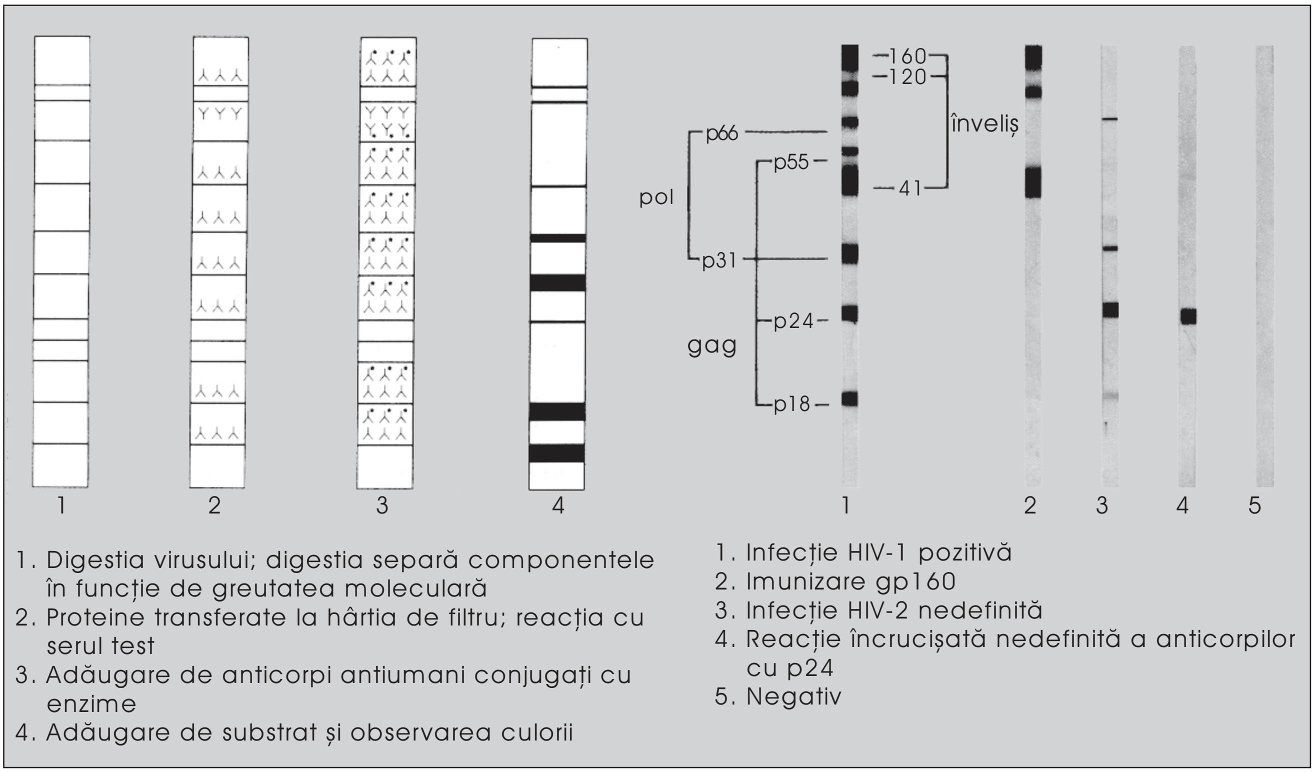


FIGURA 308-19 *A.* Reprezentare schematică a modalităţii de realizare a testului western blot. *B.* Exemple de rezultate obţinute la acest test. În fiecare caz stripul conţine antigene împotriva HIV-1. Serul provenit de la pacientul imunizat numai la anvelopa HIV-1 conţine numai anticorpi îndreptaţi împotriva proteinelor de anvelopă. Serul provenit de la pacientul cu infecţie cu HIV-2 reacţionează încrucişat atât cu reverstranscriptaza, cât si cu produsele genei *gag* ale HIV-1

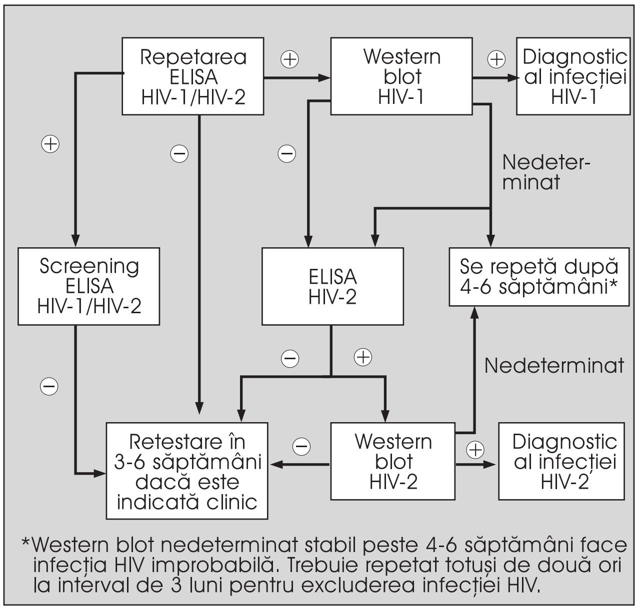


FIGURA 308-20 Algoritm pentru folosirea testelor serologice în diagnosticarea infecțiilor HIV-1 si HIV-2. *Un test western blot nedeterminat stabil timp de 4-6 săptămâni face ca infecția HIV să devină improbabilă. Totusi el trebuie repetat de două ori la interval de trei luni, pentru a exclude infecția HIV. Ca alternativă se poate testa antigenul p24 al HIV-1 sau ARN-ul HIV

este un test de tip ELISA în care faza solidă constă din anticorpi împotriva antigenului p24 al HIV. El detectează proteina virală p24 în sângele indivizilor infectați HIV, unde există fie ca antigen liber, fie cuplată cu anticorpii p24. În total, aproximativ 30% din indivizii cu infecție HIV prezintă nivele detectabile de antigen p24 liber. Acest procentaj crește la aproximativ 50% când probele sunt tratate cu un acid slab pentru a disocia complexele antigen-anticorp înainte de testare. În tot cursul infecției HIV pare să existe un echilibru între antigenul p24 și anticorpii anti-p24. În timpul primelor câteva săptămâni de infecție, înainte de a se dezvolta răspunsul imun, există o creștere marcată a nivelului antigenului p24. După dezvoltarea anticorpilor anti-p24 acest nivel scade. Târziu în cursul infecției, când nivelele circulante de virus sunt mari, nivelul antigenului p24 crește, de asemenea, în special dacă este detectat prin tehnici ce implică disocierea complexelor antigen-anticorp. În timp ce semnificația fiziopatologică a antigenemiei p24 rămâne neclară, s-a arătat că pentru un grup de pacienți asimptomatici infectați HIV, având nivelurile similare de celule T CD4+, cei care au nivele detectabile de antigen p24 sunt de trei ori mai predispuși la progresia către SIDA într-o perioadă de trei ani, decât cei la care nivelul antigenului p24 nu poate fi detectat. În plus, multiple studii clinice au demonstrat că pacienții ce primesc terapie antiretrovirală prezintă o scădere a nivelelor antigenului p24 din circulație. Există opinii în favoarea folosirii acestei testări pentru monitorizarea eficacității unui astfel de tratament, dar soliditatea acestei recomandări nu a fost încă stabilită. Mai mult, testele PCR de generația a doua și a treia și cele bADN au un mai mare rol în decizia privind inițierea și/sau modificarea terapiei antretrovirale (vezi mai jos). În prezent, proba de captare a antigenului p24 pare a fi cea mai folositoare, ca testare screening pentru infecția HIV, la pacienți suspectați a avea sindrom HIV acut, la care nivelurile înalte de antigen p24 sunt prezente înainte de dezvoltarea anticorpilor. Ea este folosită curent, împreună cu testul ELISA pentru HIV, în screeningul donorilor de sânge din SUA, pentru a evidenția infecția HIV.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) reprezintă o tehnică de diagnosticare ce a câștigat un rol important în multe arii ale microbiologiei clinice. În ciuda sensibilității extreme ce poate da, în multe cazuri, rezultate fals-pozitive, folosită în situații bine controlate s-a dovedit de o valoare deosebită în înțelegerea patogenezei bolii HIV și a devenit standardul de aur pentru diagnosticarea infecției HIV. Aceasta este adevărat în special în ceea ce privește diagnosticarea infecției HIV la nou-născuții la risc. Pentru studierea infecției HIV sunt folosite două forme de PCR: PCR ARN și PCR ADN. PCR ADN poate fi folosită pentru realizarea diagnosticului de infecție HIV prin amplificarea ADN-ului proviral. În realizarea testului PCR ADN pentru HIV, celulele mononucleare din sângele periferic sunt lizate și regiunea de interes a ADN-ului este amplificată folosind perechile primer dintr-o regiune relativ constantă a genomului HIV. De obicei sunt folosite perechile primer atât din regiunea *gag,* cât și din regiunea LTR. ADN-ul amplificat este apoi caracterizat folosind tehnici de hibridizare a acizilor nucleici. Cu controale potrivite pentru a verifica contaminarea și cu o etapă de amplificare realizată cu succes, este posibil să se determine dacă ADN-ul proviral HIV este sau nu prezent la o concentrație de 1 copie la 10.000-100.000 de celule. Studii de acest tip au argumentat clar că intervalul dintre infecția HIV și pozitivarea anticorpilor este de 1-3 luni. În plus, pentru a fi un instrument de diagnostic, PCR ADN este, de asemenea, util pentru amplificarea ariilor definite de ADN proviral, în vederea analizei secvențiale și a devenit o tehnică importantă pentru studierea diversității secvențelor și a rezistenței microbiene la agenți antiretrovirali. În timp ce PCR ARN a fost folosită mai frecvent pentru monitorizarea modificărilor la nivelul genomului HIV prezent în plasmă, el poate fi folosit, de asemenea, pentru realizarea unui diagnostic timpuriu al infecției HIV. În această tehnică, după un tratament cu ADN-ază, o copie ADNc este făcută după toate speciile ARN din plasmă. Datorită faptului că HIV este un virus ARN (vezi mai înainte și capitolul192) aceasta va duce la copii ADN ale genomului HIV, în cantități proporționale cu nivelul HIV din plasmă. Acest ADNc proviral este apoi amplificat și caracterizat, folosind tehnica PCR prin utilizarea perechilor primer ce pot distinge ADNc-genomic de ADNc-mesager. La pacienții cu test ELISA pozitiv sau nedeterminat și test western blot nedeterminat, precum și la cei la care testarea serologică poate fi greu de realizat (cum ar fi pacienții cu hipogamaglobulinemie), testul PCR este un mijloc valoros de diagnostic în realizarea diagnosticului infecției HIV. Totuși, date fiind costul și problema artefactelor apărute prin conta-

Tabelul 308-10

Caracteristicile testelor pentru detectarea directă a HIV

Test	Tehnică	Sensibilitate	Cost/Test
Tehnica de captură a antigenului p24 după disocierea complexelor imune	Măsoară nivelurile de proteina-miez a HIV-1 după tipicul ELISA după disocierea complexelor antigen-anticorp prin tratare cu un acid slab	Pozitivă la 50% dintre pacienți. Detectează până la 15pg/ml de proteină p24	1-2$
PCR pentru ARN-ul HIV	Amplificare tip PCR a ADNc generat din ARN viral (amplificare țintită)	Pozitive la >98% din pacienți. Detecteatză până la 40 de copii de ARN HIV/ml	150$
ADNb pentru ARN-ul HIV	Măsurarea nivelelor de particule asociate ARN-ului HIV într-un test de captură a acidului nucleic folosind amplificarea semnalului	Pozitive la 90% din pacienți. Detectează până la 500 de copii de ARN HIV /ml	150$

minare, el trebuie folosit ca test de diagnostic numai atunci când testele serologice standard nu reușesc să contureze un rezultat definitiv.

MONITORIZAREA DE LABORATOR A PACIENȚILOR CU INFECȚIE HIV Epidemia infecției HIV și SIDA a pus clinicianul în fața a noi provocări în integrarea datelor clinice și de laborator. Relația strânsă între manifestările clinice ale infecției HIV și nivelul celulelor T CD4+ a făcut ca măsurarea acestuia din urmă să fie o parte de rutină în evaluarea indivizilor infectați HIV. Determinarea nivelelor de ARN HIV în ser sau plasmă (vezi mai sus) și nivelului celulelor T CD4+ realizează un set puternic de instrumente pentru determinarea prognosticului și monitorizarea răspunsului la terapie. În timp ce nivelul celulelor T CD4+ aduce informații despre statusul imunologic al pacientului, nivelul ARN HIV realizează predicții asupra a ceea ce se va întâmpla cu nivelul celulelor T CD4+ în viitorul apropiat, prezicând astfel prognosticul clinic al pacientului. Alte teste, cum ar fi cel de captare a antigenului p24 (descris mai înainte) și de măsurare a nivelului seric al neopterinului și β_2-microglobulinei pot, de asemenea, să aducă informații valoroase clinicianului (vezi mai jos).

Cultivarea directă a HIV din plasmă sau din celulele mononucleare ale sângelui periferic este o tehnică folosită în multe laboratoare de cercetare, dovedindu-se foarte utilă în generarea izolatelor HIV, pentru studierea rezistenței antivirale și analiza tendinței genomice. Majoritatea tehnicilor folosite implică cultivarea simultană de material provenit de la pacient cu o linie celulară indicatoare, capabilă să susțină replicarea HIV, cel mai ades fiind folosite celulele mononucleare din sângele periferic ce au fost activate cu fitohemaglutinină. În general, culturile trebuie menținute până la 28 de zile, timp în care ele sunt observate periodic pentru formarea sincițiilor sau celulelor gigant, iar supernatantul este testat pentru prezența fie a p24-HIV (folosind tehnica de captare a antigenului menționată mai înainte), fie a reverstranscriptazei. În prezent, cultivarea HIV nu are un rol în diagnosticarea sau urmărirea de rutină a pacienților cu infecție HIV; totuși astfel de teste pot fi folosite mai comun pe măsură ce se încearcă realizarea unei terapii antiretrovirale concordantă cu sensibilitatea izolatelor virale derivate de la pacient.

Determinarea nivelului celulelor T CD4+ este testarea de laborator acceptată unanim ca un indicator al competenței imunologice a pacientului cu infecție HIV. Această determinare, ce se realizează prin înmulțirea procentajului celulelor T CD4+ (determinat prin citometrie de flux) și numărul total de limfocite (determinat prin numărarea celulelor albe și numărarea diferențială), s-a dovedit a se corela foarte bine cu progresia clinică. Pacienții cu un nivel T CD4+ sub 200/µl prezintă un risc înalt de infecție cu *Pneumocystis carinii,* în timp ce aceia cu nivel T CD4+ sub 100/µl prezintă un risc înalt de infecție cu citomegalovirus și complexul *Mycobacterium avium intracelular* (figura 308-21). Pacienții diagnosticați inițial cu infecție HIV trebuie să fie urmăriți, prin măsurarea celulelor T CD4+, la aproximativ 6 luni, iar dacă se observă un trend descrescător, mai frecvent. Ca un minimum, terapia antiretrovirală este indicată, în general, atunci când celulele T CD4+ scad sub 500/ µl; diminuarea nivelului celulelor T CD4+ reprezintă un indicator pentru modificarea terapiei (vezi mai jos). Odată ce nivelul celulelor T CD4+ scade sub 200/ µl pacienții trebuie incluși într-un regim terapeutic vizând profilaxia pneumoniei cu *P. carinii* (PCP). Toate formele eficiente de terapie antiretrovirală au prezentat o creștere, cel puțin tranzitorie, fie a celulelor T CD4+, fie a procentajului CD4 (vezi mai jos).

Măsurarea directă a ARN HIV Grație tehnicilor de măsurare cantitativă precisă a unor cantități mici de acizi nucleici, măsurarea nivelului seric sau plasmatic al ARN HIV a devenit cel mai uzual mod de detectare directă a HIV. Sunt folosite două tehnici de bază: tehnica PCR a reverstranscriptazei (RT-PCR) și tehnica ADN-ului ramificat (ADNb). Tehnica RT-PCR implică amplificarea PCR a ADNc generat din ADN-ul viral. Tehnica ADNb implică folosirea unei faze solide de captare a acidului nucleic și o amplificare a semnalului prin intermediul hibridizărilor succesive ale acidului nucleic, în vederea detectării cantităților mici de ARN HIV. Ambele tehnici generează date sub formă de număr de copii de ARN HIV/ml de ser sau plasmă. Tehnica RT-PCR poate detecta de la 40 de copii de ARN HIV/ml, fiind pozitivă la mai mult de 98% dintre pacienți. Tehnica ADNb poate detecta de la 500 copii de ARN HIV/ml, fiind pozitivă la mai mult de 90% din pacienți. Măsurarea nivelului de ARN HIV de-a lungul timpului a avut o valoare deosebită în stabilirea relației dintre numărul virusurilor și rata progresiei bolii (figura 308-22), rata turnoverului viral, relația dintre activarea sistemului imun și replicarea virală, precum și timpul de dezvoltare a rezistenței la medicația antivirală. În timp ce testul de captare a antigenului p24 reflectă modificări în ceea ce privește încărcarea virală totală de-a lungul unei perioade extinse, măsurarea ARN-ului HIV permite o evaluare a modificărilor încărcărilor virale ce apar în perioade de timp de ordinul orelor. Măsurarea nivelelor ARN HIV trebuie realizată, aproximativ la fiecare 6 luni și mai frecvent atunci când se hotărăsc modificări în terapia antiretrovirală. Câtă vreme nu au fost stabilite linii directoare precise, mulți experți consideră că un nivel al ARN-ului HIV mai mare de 20.000 copii/ml reprezintă o indicație pentru

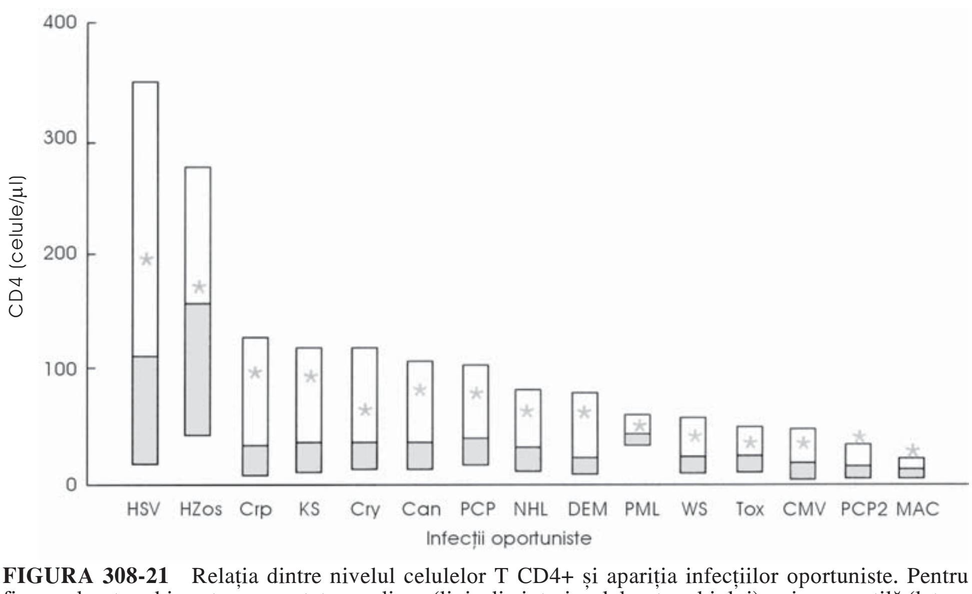


FIGURA 308-21 Relația dintre nivelul celulelor T CD4+ și apariția infecțiilor oportuniste. Pentru fiecare dreptunghi sunt reprezentate: mediana (linia din interiorul dreptunghiului), prima quartilă (latura de jos), a treia quartilă (latura de sus) și media (asterix-ul) nivelului limfocitelor T CD4+ la momentul dezvoltării infecțiilor oportuniste. Can-candidoza esofagiană, CMV-virusul citomegalic, Crp- criptosporidioza, Cry-meningita criptococică, DEM-complexul de demență SIDA, VHS- infecția cu virusul herpes simplex, Hzos-herpes zoster, KS-sarcomul Kaposi, MAC-bacteriemia cu complexul *Mycobacterium avium*, NHL-limfoame non-Hodgkiniene, PCP-pneumonie primară cu *Pneumocystis carinii*, PCP2- pneumonie secundară cu *Pneumocystis carinii*, PML-leucoencefalopatia progresivă multifocală, Tox-encefalita prin *Toxoplasma gondii*, WS-sindromul de slăbire accentuată.(*După Moore & Chaisson.*)

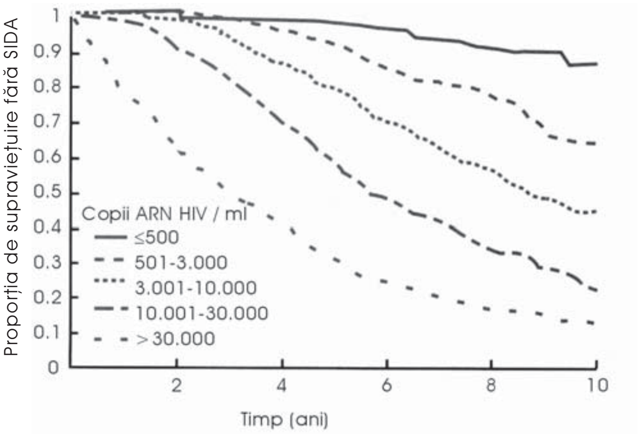


FIGURA 308-22 Relația dintre nivelul viremiei si ratele de progresie ale bolii. Graficele Kaplan-Meier pentru proporția de indivizi fără SIDA stratificate pe baza categoriilor de ARN HIV-1 (molecule pe mililitru). (*După Mellors*.)

terapia antiretrovirală, indiferent de nivelul celulelor T CD4+. La ora actuală, toate formele eficace de terapie antiretrovirală sunt asociate cu o scădere a nivelului ARN HIV.

Nivelul $\beta_2$microglobulinei $\beta_2$microglobulina este o proteină de 11kDa ce este exprimată pe suprafața majorității celulelor nucleate. Ea formează un heterodimer cu moleculele MHC I, prezentând similarități, la nivel de aminoacizi, cu regiunea constantă a imunoglobulinelor. $\beta_2$microglobulina liberă poate fi măsurată atât în ser, cât și în urină. Nivelurile ei sunt crescute în variate condiții caracterizate de activare limfocitară și/sau distrucție limfocitară; între acestea se regăsesc sindroamele limfoproliferative, bolile autoimune și infecțiile virale inclusiv infecția HIV. În plus, $\beta_2$microglobulina este excretată prin tubii renali, nivelul ei putând fi crescut la pacienții cu boală renală. Nivelul $\beta_2$microglobulinei se corelează cu gradul progresiei bolii HIV. Cele mai înalte nivele se observă la pacienții cu SIDA, iar cele mai scăzute la cei cu infecție HIV asimptomatică. Nivelul $\beta_2$microglobulinei are o valoare predictivă pentru progresia către SIDA, care este independentă de relația de invers-proporționalitate cu nivelul celulelor T CD4+. Într-un studiu extins, nivelul $\beta_2$microglobulinei serice a fost singurul predictor mai important al dezvoltării SIDA. În alt studiu, 34% din pacienții cu nivel al $\beta_2$microglobulinei >3,8μg/ml au dezvoltat SIDA într-o perioadă de trei ani, în comparație cu numai 7% dintre pacienții cu nivel al $\beta_2$microglobulinei <2,9μg/ml. S-a demonstrat că nivelul $\beta_2$microglobulinei descrește dependent de doză, la pacienții tratați cu zidovudină (AZT).

Nivelul neopterinului *Neopterinul* (6-D-eritrotrihidroxipropilpterin) este un compus cu greutate moleculară scăzută derivat dintr-un produs intermediar al biosintezei de novo al tetrahidrobiopterinului, pornind de la guanozintrifosfat (GTP). El este produs de monocitele activate; niveluri crescute au fost observate la pacienții cu infecție HIV. Au fost observate, de asemenea, nivelurile crescute la pacienții cu alte infecții virale, boli autoimune și fenilcetonurie atipică precum și la cei ce primesc terapie imunostimulantă. Ca și în cazul $\beta_2$microglobulinei, nivelul seric sau urinar de neopterin este cel mai mare la pacienții cu boală HIV avansată, iar la pacienții asimptomatici, nivelurile mai crescute sunt asociate cu risc crescut de progresie către SIDA, independent de nivelul celulelor T CD4+. Nivelul neopterinului pare să măsoare un parametru legat de același factor (factori) care acționează în creșterea nivelului de $\beta_2$microglobulină. Valoarea predictivă a acestor doi parametri luați împreună nu depășește pe cea furnizată de fiecare în parte.

În vederea identificării unor markeri potențiali ai activității bolii HIV, au fost studiate variate teste nonvirale de laborator. Printre acestea se găsesc nivelurile circulante de receptori IL-2 solubili, IgA, interferonul endogen acid-labil și TNFα. Deși fiecare dintre aceste măsurători poate avea o oarecare importanță ca markeri ai activității bolii, ei nu au fost evaluați la fel de atent ca și parametri discutați mai înainte și în prezent nu joacă un rol major în monitorizarea de laborator a pacienților cu infecție HIV-1.

MANIFESTĂRI CLINICE

Consecințele clinice ale infecției HIV acoperă un spectru larg, plecând de la sindromul acut asociat cu infecția primară, la un stadiu asimptomatic prelungit și apoi la boala avansată. Este cel mai bine să considerăm boala produsă de HIV ca debutând în momentul infecției primare și progresând către stadii variate. Așa cum am menționat mai sus, la majoritatea pacienților apar, în tot cursul infecției HIV, o replicare activă virală și o înrăutățire progresivă a climatului imunologic. Cu excepția nonprogresivilor de lungă durată (vezi mai sus), boala produsă de HIV progresează inexorabil, chiar și în timpul stadiului clinic latent. Ea poate fi împărțită empiric pe baza gradului imunodeficienței, într-un stadiu timpuriu (nivelul celulelor T CD4+>500/μl), un stadiu intermediar (nivelul celulelor T CD4+ între 200 și 500 la μl) și un stadiu avansat (nivelul celulelor T CD4+ <200/μl). Cele mai multe infecții oportuniste definitorii pentru SIDA și neoplaziile adevărate apar în stadiile avansate de boală, în timp ce boala neurologică și sarcomul Kaposi (vezi mai sus) nu sunt strict legate de gradul imunodeficienței. Există două sisteme majore de clasificare pentru stadializarea bolii produse de HIV: sistemul CDC (tabelul 308-11) și sistemul Centrului Medical Walter Reed (tabelul 308-12); acestea sunt distincte de cel de definire a SIDA ce se folsește pentru scopuri de supraveghere epidemiologică (tabelul 308-1). Fiecare sistem de clasificare prezintă avantaje și dezavantaje; sistemul CDC este mai aplecat către condiția clinică, iar sistemul Walter Reed către markerii statusului imunologic cum ar fi nivelul celulelor T CD4+ și prezența sau absența hipersensibilității cutanate întârziate. În scopul descrierii sindroamelor clinice observate la pacienții cu boală produsă de HIV, acest capitol dedică secțiuni sindromului acut, stadiului asimptomatic, bolii simptomatice timpurii, bolii neurologice, infecțiilor secundare, neoplasmelor și sindroamelor specifice de organ.

SINDROMUL HIV ACUT Se estimează că 50-70% dintre indivizii cu infecție HIV prezintă un sindrom clinic acut la 3-6 săptămâni după infecția primară (figura 308-23). S-a observat existența unor grade variate de severitate clinică, sugerându-se că seroconversia simptomatică ce duce la solicitarea îngrijirilor medicale indică un risc crescut pentru un curs accelerat al bolii. În tabelul 308-13 sunt indicate trăsăturile clinice tipice; ele apar concordant cu încărcarea viremică plasmatică și antigenemia p24. Sindromul este, tipic, un sindrom acut viral, fiind asemănat cu mononucleoza infecțioasă acută. Simptomele persistă în mod obișnuit de la una la câteva săptămâni și se sting gradat, pe măsură ce se dezvoltă răspunsul imun anti-HIV și nivelul viremiei plasmatice scade. Au fost raportate infecții

Tabelul 308-11

Sistemul de clasificare al CDC pentru boala HIV

Grup I	Sindromul HIV acut
Grup II	Infecția asimptomatică
Grup III	Limfadenopatia persistentă generalizată
Grup IV	Alte boli
Supgrup A	Boli constituționale
Supgrup B	Bloi neurologice
Supgrup C	Boli infecțioase secundare
Supgrup D	Neoplasme secundare
Supgrup E	Alte situații

SURSA: Modificat după CDC, USPHS, 1986 si 1987.

oportuniste în cursul acestui stadiu al infecției, reflectând imunodeficiența ce apare prin reducerea numărului celulelor T CD4+; de asemenea, probabil, și prin supresia funcțională a celulelor T CD4+, datorată legării încrucișate a moleculelor CD4 de pe suprafața celulară (vezi „Mecanismul depleției și disfuncției limfocitelor T CD4+ " de mai sus) ca rezultat al unui nivel extrem de înalt al viremiei plasmatice. Un număr de anomalii imunologice acompaniază sindromul HIV acut, incluzând perturbări multifazice ale numărului de subseturi de limfocite circulante. Inițial, limfocitele totale și subseturile de limfocite T (CD4+ și CD8+) sunt reduse. O inversare a raportului celulelor T CD4+/T CD8+ apare mai târziu, datorită creșterii numărului celulelor T CD8+. De fapt ar putea exista o expansiune selectivă și tranzitorie a subseturilor de celule T CD8+, așa cum apare la analiza de determinare a receptorilor celulei T (vezi mai sus). Nivelul total al limfocitelor T CD8+ circulante poate rămâne crescut sau să revină la normal; cu toate acestea, nivelul celulelor T CD4+ rămâne, de obicei, oarecum deprimat, deși se poate înregistra o oarecare tendință de revenire la normal. Limfadenopatia apare la aproximativ 70% din indivizii cu infecție HIV primară. Majoritatea pacienților își revin spontan din acest sindrom și au un nivel al celulelor T CD4+ ușor scăzut, ce rămâne stabil pentru o perioadă variabilă înainte să înceapă declinul său progresiv (vezi mai jos); la unii indivizi acest nivel revine la normal. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă un curs fulminant al deteriorării clinice și imunologice după infecția primară, chiar și după dispariția simptomelor. La majoritatea pacienților infecția primară, cu sau fără sindrom acut, este urmată de o perioadă prelungită de latență clinică.

STADIUL ASIMPTOMATIC – LATENȚA CLINICĂ Deși durata perioadei de timp de la infecția inițială la dezvoltarea bolii clinice variază mult, media este de aproximativ 10 ani. Așa cum am dezvoltat mai înainte, boala HIV cu replicare virală activă progresează, de obicei, în timpul acestei perioade asimptomatice. Rata progresiei bolii este direct corelată cu nivelurile ARN-ului HIV. Pacienții cu niveluri înalte de ARN HIV progresează către boala simptomatică mai rapid decât cei cu niveluri scăzute (figura 308-22). Unii pacienți, denumiți nonprogresivi de lungă durată, (vezi mai sus) prezintă un declin redus sau chiar absent al nivelului celulelor T CD4+ pentru o perioadă extinsă. Acești pacienți au, în general, niveluri extrem de scăzute de ARN HIV. Alți pacienți rămân în totalitate asimptomatici, în ciuda faptului că nivelul celulelor T CD4+ scade extrem de mult. La acești pacienți prima manifestare a infecției HIV poate fi apariția unei boli oportuniste. Unii pacienți, altfel asimptomatici, dezvoltă în această perioadă o limfadenopatie persistentă generalizată (vezi mai jos și tabelul 308-11). Cu câteva excepții, nivelul celulelor T CD4+ scade progresiv în timpul acestei perioade asimptomatice, cu o rată de aproximativ 50 de celule/µl/an. Când nivelul celulelor T

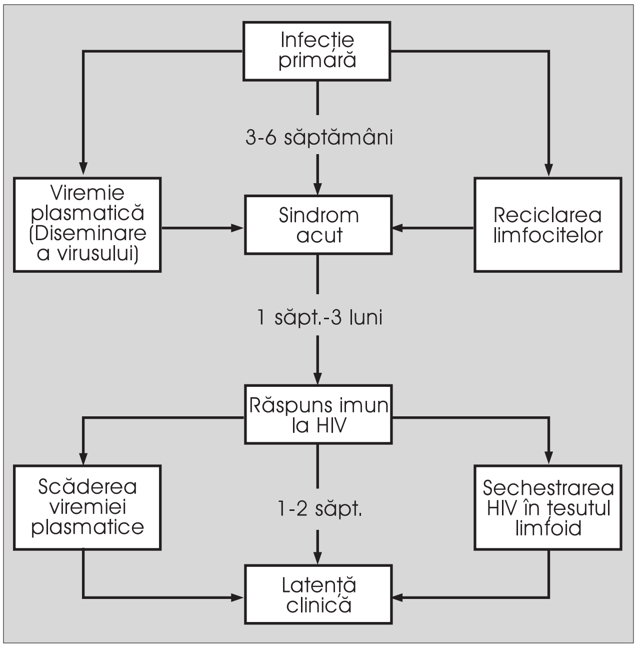


FIGURA 308-23 Sindromul HIV acut. Vezi textul pentru descrierea detaliată. (*După G Pantaleo si colab. N Eng J Med, 328:327, 1993.*)

CD4+ scade sub 200/µl, statusul imunodeficient rezultat este destul de sever pentru a plasa pacientul la risc înalt pentru infecții oportuniste și neoplasme și astfel pentru boala manifestă clinic.

BOALA SIMPTOMATICĂ TIMPURIE Cum am menționat mai sus, replicarea virală continuă în perioada de latență clinică, iar funcțiile imune ale individului infectat HIV suferă, de obicei, un declin progresiv. La un moment dat, de obicei după ce nivelul celulelor T CD4+ a scăzut sub 500/µl, pacienții încep să prezinte semne și simptome de boală clinică (tabelul 308-14). Multe dintre aceste probleme pot fi puse pe seama infecțiilor oportuniste minore, ce nu sunt suficient de relevante, pentru defectele în imunitatea mediată celular, pentru a fi considerate afecțiuni definitorii pentru SIDA, în timp ce altele par să fie efecte directe ale infecției HIV prelungite. Acest stadiu al infecției HIV a primit în trecut diverse denumiri printre care și *pre-SIDA* și *complexul legat de SIDA* (ARC). Totuși acești termeni sunt rar folosiți astăzi. Caracteristicile clinice ale acestui stadiu de boală (descris mai jos), atunci când indică un declin în funcția imună, sunt mai puțin predictive asupra statusului general al pacientului decât sunt datele obținute din măsurarea seriată a nivelului celulelor T CD4+.

Tabelul 308-12

Clasificarea Walter Reed a infecției HIV

Stadiu	Anticorpi HIV	Limfadenopatie cronică	Celule CD4/mm³	Testare cutanată DTH	Candidoza bucală	Infecții oportuniste
WR0	–	–	>400	Normal (reactiv la ≥2 antigene cutanate)	–	–
WR1	+	–	>400	Normal	–	–
WR2	+	+	>400	Normal	–	–
WR3	+	+/–	<400	Normal	–	–
WR4	+	+/–	<400	Defect parțial (reactiv la 1 antigen cutanat)	–	–
WR5	+	+/–	<400	Anergie și/sau candidoză bucală (reactiv la 0 antigene cutanate)	–	–
WR6	+	+/–	<400	Normal, defect parțial sau anergie	+/–	+

NOTA: [casetă gri], criterii obligatorii pentru includerea în acest stadiu, + prezent, – absent, DTH hipersensibilitatea întârziată
SURSĂ: Modificat după Redfield et al.

Tabelul 308-13

Trăsături clinice ale sindromului HIV acut

Generale	Neurologice
Febră	Meningită
Faringită	Encefalită
Limfadenopatie	Neuropatie periferică
Cefalee/durere retroorbitală	Mielopatie
Artralgie/mialgie	Dermatologice
Letargie/stare generală alterată	Rash eritematos maculopapular
Anorexie/scădere ponderală	Ulcerații mucocutanate
Greață/vomă/diaree	

SURSA: După Tyndal si Cooper.

Limfadenopatia generalizată Această condiție, definită prin prezența ganglionilor limfatici măriți (>1cm) în cel puțin două grupe extrainghinale pentru mai mult de trei luni, fără o cauză evidentă, este, de obicei, cel mai timpuriu semn de infecție HIV după infecția primară. Ea se datorează hiperplaziei foliculare marcate apărută ca răspuns la infecția HIV; ganglionii sunt, în general, mobili și nu conflueazâ. Această caracteristică a bolii HIV, ce poate fi văzută în orice punct din spectrul disfuncției imune, nu se asociază cu o probalitate crescută de a dezvolta SIDA. Paradoxal, o pierdere a limfadenopatiei sau o reducere a mărimii ganglionilor limfatici pot fi markeri de prognostic ai progresiei bolii. În stadiile timpuriu și intermediar ale infecției HIV (nivelul celulelor T CD4+>200/µl), diagnosticul diferențial principal se face cu forma adenopatică a sarcomului Kaposi. Târziu în cursul bolii, numărul afecțiunilor cu care se face diagnosticul diferențial crește incluzând: limfoame, infecții micobacteriene, toxoplasmoză, infecție fungică sistemică și angiomatoză bacilară. La pacienții cu boală timpurie, biopsia limfatică nu este indicată decât dacă sunt semne și simptome de boală sistemică cum ar fi febra și pierderea în greutate sau dacă ganglionii limfatici încep să crească, să-și piardă mobilitatea sau să fuzioneze.

Leziuni ale cavității bucale Leziunile cavității bucale, incluzând candidoza, leucoplakia păroasă și ulcerele aftoase sunt în special comune în timpul acestei faze a infecției HIV. Infecția bucală cu *Candida* și leucoplakia păroasă orală (presupus generată de virusul Epstein-Barr) sunt, de obicei, indicatoare ale unui declin imunologic moderat, apărând, în general, la pacienți cu mai puțin de 300 de celule T CD4+ la microlitru. Într-un studiu, 59% dintre pacienții cu candidoză orală au dezvoltat SIDA în anul următor. Candidoza orală se manifestă ca un exsudat alb-brânzos, de obicei pe o mucoasă eritematoasă (**vezi Planșa ID-42**). Deși cele mai frecvente leziuni se găsesc pe palatul moale, leziunile timpurii sunt frecvent găsite de-a lungul marginii gingivale. Diagnosticul este realizat prin examinarea directă a unui prelevat, pentru identificarea elementelor pseudohifale. Cultura nu are nici o valoare, câtă vreme majoritatea pacienților cu infecție HIV prezintă o cultură din exsudatul faringian pozitivă pentru *Candida*, chiar și în absența leziunilor. Leucoplakia orală păroasă se prezintă sub formă de leziuni filamentoase albe situate, în general, de-a lungul marginilor laterale ale limbii (**vezi Planșa ID-41**).

Tabelul 308-14

Caracteristici clinice ale bolii simptomatice timpurii

Limfadenopatia generalizată
Candidoza orală
Leucoplakia păroasă orală
Zona zoster
Trombocitopenia
Molluscum contagiosum
Herpes simplex recurent
Condiloma acuminata
Ulcere aftoase

Fiind de obicei mai mult un semn al imunodeficienței induse HIV decât o problemă clinică, cazurile severe răspund la terapia cu aciclovir. Ulcerațiile aftoase ale orofaringelui posterior sunt observate, de asemenea, în mod obișnuit, la pacienții cu infecție HIV. Aceste leziuni sunt de etiologie necunoscută și pot deveni foarte dureroase, interferând cu procesul de deglutiție. Anestezia topică asigură un confort simptomatic imediat și de scurtă durată. Tratamentul eficace cu thalidomidă al acestei condiții sugerează că patogeneza poate implica acțiunea unor citokine cu efect distructiv tisular.

Reactivarea virusului herpes zoster (zona zoster) Această reactivare este observată la 10-20% dintre pacienții cu infecție HIV (**vezi Planșa ID-37**). Sindromul produs de virusul varicelo-zosterian indică un declin moderat al funcției imune fiind, de obicei, primul indicator clinic al imunodeficienței. Într-un studiu, pacienții ce au dezvoltat zona zoster au făcut-o într-o perioadă medie de 5 ani după infecția HIV. Într-o cohortă de pacienți cu infecție HIV, SIDA s-a dezvoltat într-un ritm de 1% pe lună după ce s-a diagnosticat zona zoster localizată. În acest studiu, cei mai predispuși la dezvoltarea SIDA au fost pacienții cu durere puternică, boală extinsă sau boală implicând craniul și dermatoamele cervicale. La pacienții ce au dezvoltat zona zoster și leucoplakie orală păroasă sau leziuni candidozice, zona zoster a precedat leziunile orale cu aproximativ 1 an. Manifestările clinice ale reactivării zosteriene la pacienții infectați HIV, deși indicatoare ale compromiterii imunologice, nu sunt la fel de severe ca cele observate în alte condiții de imunodeficiență. Astfel, în timp ce leziunile pot fi întinse peste câteva dermatoame și poate fi văzută o diseminare cutanată francă, implicarea viscerală nu a fost notată. În contrast cu pacienții fără un status imunodeficitar cunoscut, cei cu infecție HIV au tendința la recurențe ale zonei zoster, cu o frecvență a recidivelor de aproximativ 20%.

Trombocitopenia Trombocitopenia poate fi, de asemenea, o consecință timpurie a infecției HIV. Aproximativ 3% dintre pacienții cu infecție HIV și nivel al celulelor T CD4+ >400/µl au un nivel al trombocitelor <150.000/µl. Pentru pacienții ce prezintă un nivel al celulelor T CD4+ <400/µl, incidența crește cu 10%. Trombocitopenia este rar o problemă clinică serioasă la acești pacienți. Majoritatea acestor pacienți au numărul trombocitelor peste 50.000/µl și pot fi tratați conservator. Ca și în alte forme de trombocitopenie, sângerarea e rară dacă numărul trombocitelor nu scade sub 10.000/µl, sângerări ale gingiilor, peteșii extinse și apariția ușoară a echimozelor fiind caracteristici obișnuite. Examinarea măduvei osoase, ce ar trebui făcută pentru a se exclude alte cauze de trombocitopenie, incluzând toxicitatea medicamentelor, limfoamele, infecțiile fungice și infecțiile micobacteriene, arată în general un număr normal sau o creștere a megacariocitelor. Din acest punct de vedere, trombocitopenia idiopatică observată la pacienții cu infecție HIV este foarte asemănătoare trombocitopeniei observate la pacienții cu purpură trombocitopenică idiopatică (vezi capitolul117). Complexele imune conținând anticorpi anti-gp120 și anticorpi anti-anti-gp120 au fost găsite în circulație și pe suprafața trombocitelor pacienților cu infecție HIV. La pacienții cu infecție HIV s-a remarcat, de asemenea, prezența unui anticorp trombocitar specific direcționat împotriva unui component de 25 kDa al suprafeței trombocitului. Corespunzător cu faptul că aceste date sugerează natura imunologică a trombocitopeniei observată la pacienții cu SIDA, cele mai multe manevre terapeutice ce au fost încercate au avut la bază mecanismele imune. Atât dozele ridicate de imunoglobulină intravenoasă (IVIG), cât și glucocorticoizii pot să inducă creșteri tranzitorii ale numărului de trombocite; în orice caz, acestea nu furnizează în general soluții pe termen lung. S-a sugerat, de asemenea, că trombocitopenia la pacienți cu infecție HIV se poate datora unui efect direct al HIV pe megacariocite, evidențiat printr-o scădere a producției de trombocite. În acord cu aceasta este faptul că cele mai eficiente demersuri medicale

s-au dovedit a fi reprezentate de folosirea agenţilor antiretrovirali. Chiar la pacienţii fără trombocitopenie, tratamentul cu zidovudină s-a asociat cu o creştere semnificativă a valorii trombocitelor. Aproximativ 70% din pacienţii cu trombocitopenie asociată cu HIV răspund satisfăcător la zidovudină. Înainte ca terapia antiretrovirală combinată să devină tratamentul preferenţial pentru infecţia HIV (vezi mai jos), zidovudina era considerată tratamentul de elecţie pentru trombocitopenia asociată infecţiei HIV. Acum tratamentul de elecţie este reprezentat de o combinaţie de medicamente antiretrovirale ce include şi zidovudina. Pentru pacienţii cu trombocite sub 20.000/μl, tratamentul ar trebui început cu IVIG sau glucocorticoizi pentru un răspuns imediat, asociat cu o combinaţie de terapie antiretrovirală pentru un răspuns de durată. Splenectomia este o opţiune la persoanele refractare la tratamentul medical. Majoritatea celor cu trombocitopenie asociată cu HIV vor răspunde la acest tratament chirurgical. Din cauza riscului de apariţie a unor infecţii grave cu organisme încapsulate, medicii vor trebui să se asigure că toţi pacienţii cu infecţie HIV, în special cei pe cale de a fi splenectomizaţi, sunt imunizaţi pentru polizaharidul pneumococic. Ar trebui notat că pe lângă determinarea creşterii numărului trombocitelor, îndepărtarea splinei va determina creşterea numărului total de limfocite, făcând determinarea numărului total de celule T CD4+ nesigură. În această siuaţie ne-am putea baza pe procentajul CD4 pentru a lua decizii diagnostice în legătură cu infecţiile oportuniste la pacienţii infectaţi HIV. Trombocitopenia s-a observat şi la pacienţii cu infecţie HIV timpurie, ca o consecinţă a purpurei trombotice trombocitopenice clasice (vezi capitolul 117). Acest sindrom clinic, constând din febră, trombocitopenie, anemie hemolitică şi disfuncţii neurologice şi renale, este o complicaţie rară a infecţiei precoce cu HIV. Ca şi în alte situaţii, cea mai bună variantă este folosirea salicilaţilor şi plasmafereza.

Alte condiţii clinice Alte condiţii clinice frecvent observate la pacienţii în stadii precoce ale infecţiei HIV includ moluscum contagiosum, carcinoame bazocelulare ale pielii, cefalee, condilomatoza acuminată şi leziuni recurente de herpes simplex oral sau genital. În trecut, febra inexplicabilă, scăderea ponderală şi diareea erau incluse în termenul general de ARC. Multe din aceste cazuri sunt acum diagnosticate ca infecţii oportuniste specifice. În plus, acest sindrom a fost clasificat ca o boală definitorie pentru SIDA la pacienţii la care nu s-a găsit alt diagnostic; el este discutat mai jos în secţiunea „Slăbirea generalizată".

AFECTAREA NEUROLOGICĂ Afectarea clinică a sistemului nervos este răspunzătoare pentru un grad mai mare de morbiditate, la un procent ridicat de pacienţi infectaţi cu HIV (tabelul 308-15). Problemele neurologice care apar la populaţia infectată HIV pot fi primare proceselor patogenice generale ale infecţiei HIV sau pot fi secundare infecţiilor oportuniste sau neoplasmelor. Printre acestea sunt: toxoplasmoza, criptococoza, leucoencefalopatia multifocală progresivă, infecţia cu VCM, HTLV-1, *Mycobacterium tuberculosis*, sifilisul şi limfoamele cerebrale primare. Luate în grup, acestea apar la aproximativ 1/3 din pacienţii cu SIDA şi sunt discutate în detaliu mai jos. Procesele primare legate de infecţia HIV a sistemului nervos sunt, în oarecare măsură, similare celor observate în infecţii cu alte lentivirusuri, ca virusul ovin Visna-Maedi. Problemele neurologice apar pe tot parcursul bolii şi pot fi de natură inflamatorie, demielinizantă sau degenerativă. Deşi numai una dintre acestea, complexul demenţial asociat SIDA sau encefalopatia HIV, este considerată manifestare definitorie pentru SIDA, cei mai mulţi pacienţi infectaţi HIV vor avea probleme neurologice în evoluţia bolii lor. Aşa cum am arătat în partea de patogeneză, lezarea SNC poate fi un rezultat direct al infecţiei virale a macrofagelor şi celulelor gliale ale SNC sau secundară eliberării de neurotoxine şi de citokine cu potenţial toxic, precum IL-1β, TNFα, IL-6 şi TGF-β. Teoretic toţi pacienţii cu infecţie HIV au un grad de implicare a sistemului nervos. Acesta este evidenţiat prin analiza lichidul cefalorahidian (LCR) anormal la 90% din pacienţi, chiar şi în stadiul asimptomatic al infecţiei HIV. Între aceste anomalii sunt incluse pleiocitoza (la 50-65% dintre pacienţi), izolarea virusului (50%), proteinele LCR crescute (35%) şi evidenţierea sintezei intratecale de anticorpi anti-HIV (89%). Cu toate acestea trebuie subliniat că evidenţiarea infectării cu HIV a SNC nu implică alterarea funcţiei cognitive şi cu toate că problemele neurologice legate de infecţia HIV pot fi observate în toate stadiile bolii, simpla prezenţă a infecţiei HIV în SNC nu înseamnă neapărat că pacientul are probleme clinice neurologice relevante. Funcţia neurologică a unui pacient infectat HIV va fi considerată normală doar dacă semnele clinice şi simptomele nu sugerează altceva.

Meningita aseptică Meningita aseptică poate fi observată pe tot parcursul bolii, cu excepţia stadiilor foarte tardive ale infecţiei HIV. În cazul seroconversiei acute pacienţii pot manifesta un sindrom de cefalee, fotofobie şi, în unele situaţii, encefalită francă. Examinarea LCR arată pleiocitoză limfocitară, proteine crescute şi glucoza normală. Se poate observa şi implicarea nervilor cranieni, predominant nervul VII, ocazional V şi/sau VIII. Acest sindrom se rezolvă de obicei spontan în 2-4 săptămâni; totuşi la unii pacienţi semnele şi simptomele pot persista cronic. Asemenea episoade pot apărea oricând pe parcursul infecţiei HIV, dar devin din ce în ce mai rare după dezvoltarea SIDA. Aceasta sugerează că meningita aseptică observată în contextul infecţiei HIV este o boală mediată imun.

Encefalopatia HIV Encefalopatia HIV, numită şi *demenţa asociată HIV* sau *complexul de demenţă asociat SIDA,* se referă la o multitudine de semne şi simptome de suferinţă a SNC, care apar în general târziu în evoluţia infecţiei HIV (tabelul 308-16). După cum sugerează şi numele, o manifestare majoră a acestei entităţi este apariţia demenţei, definită ca un declin al capacităţii cognitive faţă de un nivel atins anterior. Acesta se poate manifesta cu scăderea capacităţii de concentrare, scăderea memoriei, dificultăţi la citit şi dificultate crescută în îndeplinirea sarcinilor complexe. Iniţial, aceste simptome nu pot fi distinse de cele ale unei depresii sau astenii. Pe lângă demenţă, pacienţii cu encefalopatie HIV pot avea, de asemenea, anomalii motorii sau de comportament. Printre problemele motorii sunt mersul nesigur, echilibrul precar, tremorul şi dificultatea în alternarea rapidă a mişcărilor. Un tonus crescut şi reflexe tendinoase profunde pot apărea la

Tabelul 308-15

Afecţiuni neurologice la pacienţii infectaţi HIV

- Infecţii oportuniste
  - Toxoplasmoză
  - Criptococcoză
  - Leucoencefalopatia progresivă multifocală
  - Infecţia cu citomegalovirus
  - Sifilis
  - Infecţia cu Mycobacterium tuberculosis
  - Infecţia cu HTLV-1
- Neoplasme
  - Limfoame primare ale SNC
  - Sarcom Kaposi
- Rezultate ale infecţiei HIV
  - Meningita aseptică
  - Complexul de demenţă asociat SIDA (encefalopatia HIV)
  - Mielopatii
    - Mielopatia vacuolară
    - Ataxia senzorială pură
    - Parestezie/disestezie
  - Neuropatie periferică
    - Polineuropatia acută demielinizantă
    - Mononevrita multiplex
    - Polineuropatia distală simetrică
  - Miopatii

Tabelul 308-16

Stadializarea clinică a encefalopatiei HIV (complexul de demență asociat SIDA)

Stadiul 0 (normal)	Funcții motorii si mentale normale
Stadiul 0,5 (echivoc/subclinic)	Lipsa simptomelor sau acestea sunt minime, echivoce, fără afectarea capacității de muncă sau de a efectua activitățile zilnice. Pot fi prezente semne usoare (răspunde cu greutate, lentoare în miscările oculare sau ale extremităților). Forța musculară și mersul sunt normale.
Stadiul 1 (ușor)	Poate să efectueze munca și activitățile zilnice (efecuează mai greu acțiunile mai complicate) dar există dovezi clare ale înrăutățirii activităților funcționale, motorii sau intelectuale (semne și simptome ce pot include performanțe la testările neuropsihice). Poate să se deplaseze neasistat.
Stadiul 2 (moderat)	Poate să efectueze activitățile de bază de autoîntreținere, dar nu poate să meargă sau să realizeze activități mai solicitante. Poate fi tratat în ambulator, dar poate necesita un ajutor.
Stadiul 3 (sever)	Incapacitate intelectuală majoră (nu poate urmării știrile sau evenimentele personale, nu poate susține o conversație complexă, lentoare considerabilă în toate mișcările) sau incapacitate motorie (nu se poate deplasa neasistat, adesea cu lentoare și stângăcii ale brațelor).
Stadiul 4 (terminal)	Aproape vegetativ. Înțelegerea și manifestările intelectuale și sociale sunt la un nivel rudimentar. Mut sau aproape mut. Paraparetic sau paraplegic cu incontinență urinară și fecală.

SURSĂ: Adaptat după JJ Sidtis și RW Price, Neurology 40:197, 1990

pacienții cu implicare a măduvei spinării (vezi mai jos). Stadiile tardive se pot complica cu incontinență urinară și/sau intestinală. Problemele de comportament includ apatia și lipsa inițiativei, cu evoluție către un status vegetativ în unele situații. Unii pacienți dezvoltă un status de agitație sau manie ușoară. În cele mai multe cazuri aceste schimbări apar fără modificări semnificaive ale nivelului de vigilență, spre deosebire de cele ale pacienților cu demență datorată encefalopatiilor toxice sau metabolice.

Encefalopatia HIV este suferința inițială definitorie pentru SIDA la aproximativ 3% din pacienții cu infecție HIV și de aceea apare rareori înaintea evidențierii clinice a imunodeficienței. Encefalopatia HIV clinic semnificativă se dezvoltă la aproximativ 1/4 din pacienții cu infecție HIV. Pe măsură ce funcțiile imune decad, riscul și severitatea acestei encefalopatii cresc. Autopsiile seriate sugerează că 80-90% din pacienții cu infecție HIV au dovezi histologice de implicare a SNC. Numeroase scheme de clasificare s-au perfecționat pentru gradarea encefalopatiei HIV. Cel mai comun sistem de gradare clinică folosit este prezentat în tabelul 308-16.

Cauza precisă a encefalopatiei HIV rămâne neclară, deși pare a reprezenta rezultatul final al efectelor directe ale HIV asupra SNC. S-a demonstrat existența HIV în creierul pacienților cu encefalopatie HIV prin southern blot, hibridizare in situ, PCR și microscopie electronică. Celulele gigante multinucleate, macrofagele și celulele microgliale par a fi principalele tipuri de celule ce găzduiesc virusul în SNC. Histologic, schimbările majore se observă în zonele subcorticale și, astfel, afectarea se încadrează în categoria generală a demențelor subcorticale. În această lumină, encefalopatia HIV este similară demenței observate la pacienții cu boală Parkinson (vezi capitolul 368) și coree Huntington (vezi capitolul 367) și diferită de cea a pacienților cu boală Alzheimer (vezi Cap 367). Printre modificările histopatologice sunt paloarea și glioza substanței albe, encefalita cu celule gigante multinucleate și mielopatia vacuolară. Mai puțin frecvente sunt modificările difuze sau spongiforme focale ce apar în substanța albă.

Nu există criterii specifice după care să se diagnosticheze encefalopatia HIV și de aceea, acest sindrom trebuie diferențiat de numeroase alte boli care afectează SNC la pacienții infectați HIV (tabelul 308-17). Diagnosticul demenței depinde de demonstrarea declinului funcției cognitive. Acesta poate fi obiectiv înfăptuit cu ajutorul Miniexaminării statusului mental (tabelul 308-18) la pacienții pentru care sunt disponibile scoruri anterioare. Din acest motiv este recomandabil pentru toți pacienții cu infecție HIV, să aibă o miniexaminare de bază a

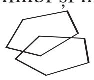
Tabelul 308-17

Caracterizarea celor mai întâlnite boli ale SNC la pacienții cu infecție HIV

Boala	Incidența aproximativă, %	Trăsături clinice	Trăsaturi caracteristice ale LCR	Imagini radiologice caracteristice
Encefalopatia HIV (complexul de demență asociat SIDA)	25	Modificări de personalitate, demență, mers nesigur, crize epileptice	Creșteri nespecifice de celule și proteine	Atrofie corticală, dilatație ventriculară, pete strălucitoare la imaginile RMN cu timpul 2 de relaxare prelungit
Toxoplasmoza	15	Febră, cefalee, deficite neurologice focale, convulsii, + anticorpi la 95%	Nespecifice	Leziuni inelare unice sau multiple în multiple localizări
Meningita criptococică	6-12	Febră, gerață, vomă, confuzie, cefalee	Proteine crescute, glucoză scăzută, cultură sau antigen criptococic pozitiv	Nespecifice
Leucoencefalopatia progresivă multifocală	4	Deficite focale multiple fără modificări asupra nivelului conștienței	Nespecific	Multiple leziuni ale substanței albe la imaginile RMN cu timpul 2 de relaxare prelungit
Neurosifilis	1	Meningită, neuroretinită, scăderea acuității auditive, deficite neurologice focale	VDRL pozitiv, proteine crescute, celule crescute	Nespecifice
Limfom	1	Crize epileptice, deficite neurologice focale, cefalee	Nespecifice în limfomul primar al SNC; celule maligne în limfomul sistemic	Leziuni inelare unice sau în număr redus
Meningita tuberculoasă	1	Febră, cefalee, confuzie, meningită, tuse	Proteine crescute, glucoză scăzută, pleiocitoză, cultură pozitivă pentru bacili acidalcoolorezistenți	Leziuni tumorale la aproximativ 50% din cazuri, Rx toracică anormală

Tabelul 308-18

Mini-examinarea Folstein a statusului mental

	Întrebare	Scor	Scor maxim
1	Unde te afli (ţară, judeţ, oras, spital, clinică)?	1 punct pentru fiecare	5
2	Care sunt (ziua, data, luna, anotimpul, anul, ora)?	1 punct pentru fiecare	5
3	„Spune aceste 3 cuvinte după mine: (galben, măr, Braşov)“	1 punct pentru fiecare	3
4	Rugaţi pacientul să numere înapoi din 7 în 7 începând de la 100 sau, dacă refuză, să spună invers cuvântul „copil“.	Opriţi-l după al cincelea număr, (câte un punct pentru fiecare număr corect) sau câte un punct pentru fiecare literă corectă	5
5	Rugaţi pacientul să spună cele trei cuvinte de la întrebarea 3	1 punct pentru fiecare	3
6	Rugaţi pacientul să numească ceasul apoi creionul.	1 punct pentru fiecare	2
7	Rugaţi pacientul să repete „Fără dar şi poate“.	1 punct dacă spune corect	1
8	Rugaţi pacientul să îndeplinească o comandă complexă: ia această hârtie în mâna dreaptă, împătureşte-o în două şi apoi pune-o pe podea.	1 punct pentru fiecare, corect	3
9	Rugaţi pacientul să citească în gând şi să execute comanda (scrisă cu litere de tipar): ÎNCHIDE OCHII	1 punct dacă efectuează corect	1
10	Rugaţi pacientului să scrie o propoziţie	1 punct dacă are subiect şi verb şi are sens (ignoraţi pronunţia şi gramatica)	1
11	Rugaţi pacientul să deseneze un ceas cu limbi şi numere care să indice 8:20	2 puncte dacă e corect	2
12	Rugaţi pacientul să copieze desenul: 	1 punct dacă toate laturile şi unghiurile sunt păstrate şi dacă laturile ce se intersectează formează un patrulater	1

statusului mental. Examenul imagistic al SNC, atât TC, cât şi RMN demonstrează adesea atrofia cerebrală (figura 308-24). RMN, de asemenea, poate releva mici arii de hiperdensitate în imaginile cu timpul 2 de relaxare prelungit.

Deşi puncţia lombară este un element important în evaluarea pacienţilor cu infecţie HIV şi anomalii neurologice, este în general mai utilă în diagnosticarea infecţiilor oportuniste. În encefalopatia HIV, pacienţii pot avea celularitate crescută şi proteine crescute în LCR, aceste date fiind însă nespecifice, iar diagnosticul cert se poate face numai după excluderea infecţiilor oportuniste şi a neoplasmelor. Deşi HIV se poate adesea izola din LCR-ul acestor pacienţi, acest fapt nu e specific pentru encefalopatia HIV şi, de fapt, pare a nu exista o corelaţie între prezenţa encefalopatiei HIV şi prezenţa HIV din LCR. Niveluri ridicate de β_2-microglobulină, neopterin şi acid chinolinic (un metabolit al triptofanului considerat cauzator de leziuni SNC) s-au observat în LCR-ul pacienţilor cu complexul demenţial asociat SIDA. Aceste date sugerează că aceşti factori, ca şi citokinele inflamatorii, pot fi implicaţi în patogeneza acestui sindrom; în orice caz, în acest moment, dovezile clare încă lipsesc.

Deşi nu există tratament specific pentru encefalopatia HIV, multe rapoarte sugerează că tratamentul cu agenţi antiretrovirali poate aduce un beneficiu. Ameliorarea testelor neuropsihiatrice a fost observată atât la pacienţii adulţi, cât şi la copiii trataţi cu zidovudină sau didanozină. De fapt ameliorarea simptomatică rapidă a funcţiei cognitive, observată la iniţierea terapiei antiretrovirale, sugerează că cel puţin unele componente ale acestei probleme sunt rapid reversibile, susţinându-se iarăşi rolul parţial al mediatorilor solubili în patogeneză. Ar trebui de asemenea notat că aceşti pacienţi au o sensibilitate crescută la efectele secundare ale neurolepticelor. Utilizarea acestor medicamente pentru tratamentul simptomatic este asociată cu un risc crescut de efecte secundare extrapiramidale, astfel fiind nevoie ca aceşti pacienţi să fie atent monitorizaţi.

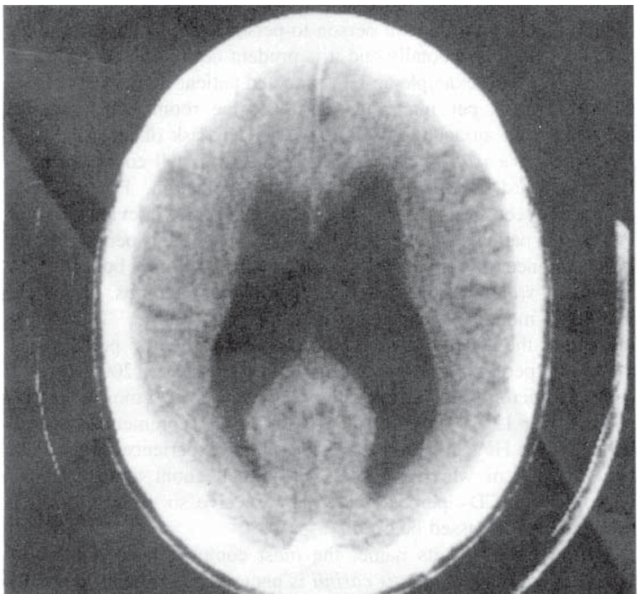


FIGURA 308-24 Tomografie computerizată a sistemului nervos central la un pacient cu complex demenţial asociat SIDA. TC evidenţiază îngustare corticală şi dilataţie a ventriculilor.

Crizele comiţiale Crizele comiţiale sunt o complicaţie relativ frecventă a infecţiei HIV şi pot fi observate ca o consecinţă a infecţiilor oportuniste, neoplasmelor sau encefalopatiei HIV (tabelul 308-19). Pragul comiţial este, de obicei, mai scăzut decât cel normal la aceşti pacienţi, datorită prezenţei frecvente de anomalii electrolitice. Ele se observă la 15-40% din pacienţii cu toxoplasmoză cerebrală, 15-35% din cei cu limfom cerebral primar, 8% din cei cu meningită criptococică şi 7-50% din cei cu encefalopatie HIV. Apar, de asemenea, la pacienţii cu tuberculoză cerebrală, meningită aseptică şi leucoencefalopatie progresivă multifocală. Crizele comiţiale pot fi simptomele de prezentare a HIV. Într-un studiu pe 100 pacienţi cu infecţie HIV, care se prezintă cu un prim atac, leziunile de substanţă cerebrală au fost cea mai frecventă cauză responsabilă de crize convulsive la 32 din cele 100 de noi cazuri de crize comiţiale. Din ele 28 erau datorate toxoplasmozei şi 4 limfoamelor. Encefalopatia HIV a fost răspunzătoare pentru alte 24 de cazuri noi. Meningita criptococică a fost cel de al treilea diagnostic ca frecvenţă, responsabil de 13 din 100 atacuri comiţiale. La 23 de pacienţi nu s-a putut găsi o cauză şi e posibil ca acestea să reprezinte o subcategorie a encefalopatiei

Tabelul 308-19

Principalele cauze de crize comiţiale la pacienţii cu infecţie HIV

Boala	Media contribuţiei la crizele convulsive %	Procentele de pacienţi cu crize convulsive
Complex demenţial SIDA	24-47	7-50
Toxoplasmoza cerebrală	28	15-40
Meningita criptococică	13	8
Limfomul SNC primar	4	15-30
Leucoencefalopatia progresivă multifocală	1	

SURSĂ: După DM Holtzmann şi colab.

HIV. Din aceste 23 de cazuri, 16 (70%) au avut două sau mai multe atacuri, sugerând că terapia anticonvulsivantă este indicată la toți pacienții cu infecție HIV, când apar atacurile, doar dacă nu există o cauză rapid corectabilă. În această lumină, deși fenitoina rămâne tratamentul de elecție inițial, reacții de hipersensibilitate la acest medicament s-au raportat la peste 10% din pacienții cu SIDA. În acest sens ar trebui considerate ca alternative utilizarea fenobarbitalului și acidului valproic.

Afectarea măduvei spinării Afectarea măduvei spinării sau mielopatia este prezentă la aproximativ 20% din pacienții cu SIDA, adesea ca parte a encefalopatiei HIV. De fapt, 90% din pacienții cu mielopatie asociată infecției HIV au manifestări de demență, sugerând că un proces patologic similar poate fi responsabil de ambele situații. La pacienții cu SIDA se observă 3 tipuri principale de afectare medulară. Prima este mielopatia vacuolară, așa cum a fost discutată mai înainte în cadrul encefalopatiei HIV. Aceasta este patologic similară degenerării combinate subacute a măduvei, precum celei din anemia pernicioasă. Deși deficitul de vitamină B_{12} este obișnuit la pacienții cu SIDA, el nu pare a fi responsabil de mielopatia observată la acești pacienți, dat fiind faptul că nu există răspuns la tratamentul parenteral cu vitamină B_{12}. Mielopatia vacuolară este caracterizată printr-un debut subacut și adesea se prezintă cu tulburări de mers, predominant ataxie, și spasticitate. Aceasta poate progresa cu afectarea vezicii urinare și a intestinului. Examenul fizic evidențiază accentuarea reflexelor tendinoase profunde și a răspunsului extensorului plantar. A doua formă de afectare spinală implică cordoanele dorsale și se prezintă ca o ataxie senzorială pură. A treia formă este, de asemenea, de natură senzorială și se prezintă cu parestezii și disestezii ale membrelor inferioare. În contrast cu problemele cognitive observate la pacienții cu encefalopatie HIV, aceste simptome spinale nu răspund, în general, la terapia antiretrovirală și tratamentul e în primul rând de susținere. O excepție este poliradiculopatia asociată cu citomegalovirus (VCM). Această entitate este observată în general târziu în cursul infecției HIV și are un debut fulminant, cu parestezii sacrate și pe membrele inferioare, dificultăți de mers, areflexie, deficit senzorial ascendent și retenție urinară. Examenul LCR relevă o pleiocitoză predominant neutrofilică. Terapia cu ganciclovir sau foscarnet poate duce la o îmbunătățire rapidă a stării pacientului. Alte boli ce implică măduva spinării la pacienții cu infecție HIV includ mielopatia asociată cu HTLV-1 (HAM) (vezi capitolul 192), neurosifilisul (vezi capitolul 174), infecțiile cu virusurile herpetice (varicelo-zosterian, simplex și VCM) (vezi capitolele 184 și 185), tuberculoza (vezi capitolul 171) și limfoamele (vezi capitolul 113).

Neuropatiile periferice Neuropatiile periferice sunt obișnuite la pacienții cu infecție HIV; acestea apar în toate stadiile bolii și îmbracă o varietate de forme. Precoce în cursul infecției HIV, poate apărea o polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută, semănând cu sindromul Guillain-Barré (vezi capitolul 376). Obișnuit, pacienții se prezintă cu oboseală progresivă, areflexie și modificări senzoriale minimale. Examenul LCR relevă pleiocitoză, iar biopsia de nerv periferic demonstrează un infiltrat perivascular, sugerând o etiopatogenie autoimună. Deși este, în general, o boală autolimitată, în cazuri severe plasmafereza, imunogobulinele i.v. sau glucocorticoizii administrați pe cale sistemică au avut diferite grade de succes. Datorită efectului imunosupresiv al glucocorticoizilor, aceștia se vor păstra pentru cazurile severe, refractare la alt tratament. Altă neuropatie periferică autoimună observată la pacienții cu SIDA este mononevrita multiplex (vezi capitolul 319). Această arterită necrotizantă a nervilor periferici apare, în general, la pacienții cu grade moderate de imunosupresie și se poate trata ca mai sus. Totuși cea mai obișnuită neuropatie periferică la pacienții cu HIV este o polineuropatie senzorială distală, în general observată la pacienții cu infecție HIV avansată. Deși este clinic prezentă la 30-40% din pacienți, 2/3 din pacienții cu SIDA pot avea semne de boală a nervilor periferici demonstrată electrofiziologic. Această polineuropatie, care pare a fi datorată degenerescenței axonice HIV-mediată, se prezintă cel mai adesea ca senzații de arsură dureroasă simetrică, bilaterală, în membrele inferioare și plantă. Antiretroviralele au avut un beneficiu mic în această problemă și, de fapt, ele pot fi agentul cauzator în unele cazuri. Neuropatia periferică, asociată tratamentului cu dideoxinucleozidă, poate fi o complicație dureroasă a tratamantului cu didanozină, zalcitabină sau stavudină, fiind mai frecvent observată la doze înalte, și se rezolvă, de obicei, prin întreruperea terapiei. Afecțiunea este discutată mai detaliat în legătură cu agenții antiretrovirali (vezi mai jos). Alte entități luate în considerare la diagnosticul diferențial includ: diabetul zaharat, deficitul de vitamină B_{12} și efectele adverse ale dapsonei sau flagylului. Pentru polineuropatia distală senzorială de cauză necunoscută, care nu se rezolvă după întreruperea dideoxinucleozidelor, terapia este simptomatică, implicând folosirea agenților triciclici și analgetici. În acest cadru a fost studiat și factorul de creștere nervoasă, ca un posibil agent terapeutic.

Miopatia Miopatia poate, de asemenea, complica cursul infecției HIV. Printre cauzele miopatiei întâlnită în infecția HIV sunt: HIV însuși, zidovudina și sindromul de slăbire generalizată. Miopatia HIV-asociată poate varia, ca severitate, de la o creștere asimptomatică a creatinkinazei, până la un sindrom subacut caracterizat prin pareza musculaturii proximale și mialgii. Creșteri pronunțate ale creatinkinazei pot apărea și la pacienții asimptomatici, în special după efort. Semnificația clinică a acestui fapt e neclară. O multitudine de procese patologice, atât inflamatorii, cât și neinflamatorii, au fost observate la cei cu miopatie mai severă, incluzând necroza miofibrilară cu celule inflamatorii, corpi citoplasmatici, anomalii mitocondriale. Astenia musculară profundă se poate întâlni după tratamentul prelungit cu zidovudină. Efectul secundar toxic al medicamentului pare să fie în legătură cu capacitatea acestuia de a interfera cu funcționarea polimerazei mitocondriale și este reversibil după întreruperea tratamentului. Histologic, trăsătura caracteristică o reprezintă fibrele roșii zdrențuite.

INFECȚIILE OPORTUNISTE

Infecțiile oportuniste sunt complicații tardive ale infecției HIV, cel mai adesea apărând la pacienții cu mai puțin de 200 limfocite T CD4+/µl. Deși sunt caracteristic determinate de organisme oportuniste precum *Pneumocystis carinii*, VCM, *Mycobacterium avium* și alte organisme care nu determină obișnuit boala în absența unu sistem imun compromis, ele sunt, de asemenea, produse și de bacterii comune și micobacterii. Infecțiile oportuniste sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la infectații HIV. Cam 80% din pacienții cu SIDA mor ca rezultat direct al unei infecții – alta decât HIV, în principal cu infecții datorate oportuniștilor. Spectrul clinic al bolilor determinate de infecțiile oportuniste este în continuă schimbare, pe măsură ce pacienții trăiesc mai mult și pentru că s-au dezvoltat tratamente și profilaxii noi și mai bune.

INFECȚII CU PROTOZOARE **Infecția cu Pneumocystis carinii** (vezi capitolul 211) *P. carinii* este una din cele mai obișnuite cauze de infecție la pacienții cu infecție HIV; totuși, odată cu dezvoltarea unor scheme profilactice eficiente, incidența acesteia și contribuția sa la morbiditate și mortalitate au scăzut. *Pneumonia cu Pneumocystis carinii* (PCP) este boala definitorie SIDA, inițială la aproximativ 20% dintre pacienți; aproximativ 50% dintre pacienții cu infecție HIV prezintă cel puțin o dată în cursul evoluției bolii lor, un episod de PCP. Ca rezultat al creșterii vigilenței, îmbunătățirii metodelor de diagnostic și a unui tratament mai bun, probabilitatea decesului printr-un singur episod de PCP a scăzut de la 50 la 2%. Ca rezultat al epidemiei de SIDA,

PCP a devenit o cauză din ce în ce mai frecventă de pneumonie în comunitate. Deși modul de transmitere e neclar, infecțiile cu PCP reprezintă probabil reactivarea unei infecții latente sau incapacitatea mecanismelor de apărare ale gazdei de a supresa un microorganism ubicuitar. Fără doar și poate, în mediul spitalicesc, ca urmare a extinderii de la persoană la persoană a infecției, s-a sugerat că e prudent a nu se plasa un pacient cu risc de PCP (de exemplu: cu sub 200 limfocite T CD4+/µl) în aceeași cameră cu cineva suferind de un episod acut de PCP. Datele sunt insuficiente pentru a face din această recomandare un standard al practicii medicale. Riscul infecțios cu *P. Carinii* crește cu scăderea limfocitelor T CD4+/µl. În această lumină, la pacienții infectați HIV, PCP se observă cel mai obișnuit la cei cu valori sub 200 limfocite T CD4+/µl și la cei ce au mai suferit un episod de PCP. În absența profilaxiei PCP, după un prim episod, 31% dintre indivizii infectați HIV vor face un al doilea episod după 6 luni, 66% la 12 luni. Pentru cei cu peste 200 limfocite T CD4+/µl rata de apariție este de 0,5%, peste 6 luni. În contrast, pentru pacienții cu mai puțin de 200 celule T CD4+/µl rata de atac este de 8% la 6 luni și 18% la 12 luni. Din acest motiv se recomandă ca toți pacienții cu infecție HIV care au mai avut un episod PCP sau care au limfocitele T CD4+<200/µl (sau procentajul CD4<15%) să primească una din formele de profilaxie a PCP (vezi mai jos). Datorită implementării acestor măsuri, incidența PCP primară pentru pacienții cu infecție HIV și nivel al celulelor T CD4+ <300/µl a scăzut la 8,9 cazuri la 100 persoane an, iar incidența PCP secundară a scăzut la 5,1 cazuri la 100 de persoane an. PCP primară apare acum la un nivel mediu al celulelor T CD4+ de 36/µl în timp ce PCP secundară apare la un nivel mediu al celulelor T CD4+ de 10/µl.

Cum sugerează și numele, cea mai frecventă manifestare a infecției cu *Pneumocystis carinii* este pneumonia. Pacienții se prezintă în general cu febră și tuse adesea neproductivă sau productivă, dar cu mici cantități de spută albicioasă. Pot apărea dureri retrosternale caracteristice, care adesea sunt mai puternice la inspir și care sunt descrise ca înțepături sau arsuri. În cazuri mai severe pacienții prezintă frecvent dispnee la efort, oboseală și scădere ponderală. Spre deosebire de PCP non HIV, care e adesea o boală fulminantă, în care pacienții se prezintă, de obicei, la medic în cinci zile de la debutul simptomelor, PCP asociată HIV poate evolua indolent, caracterizată prin săptămâni de simptome vagi, înainte de manifestarea plenară sau diagnosticare. PCP ar trebui inclusă în diagnosticul diferențial al febrei, simptomelor pulmonare sau scăderii ponderale inexplicabile la orice pacient cu infecție HIV și cu limfocite T CD4+ <200/µl. Examenul fizic este sărac; semnele uzuale de pneumonie pot lipsi. Murmurul vezicular este normal sau ușor diminuat. Ocazional se pot auzi ronhusuri sau wheezing, în special la pacienții cu alte afecțiuni pulmonare, semnele de condensare fiind de obicei absente. Radiografia pulmonară poate releva o varietate de aspecte, cel mai frecvent aspectul normal dacă boala este suspectată din timp, sau un infiltrat interstițial neclar, bilateral. Aspectul clasic de infiltrat perihilar dens, descris la PCP neasociat HIV, este rar observat la SIDA. La pacienții cu PCP care au primit aerosoli cu pentamidină, ca profilaxie, se poate găsi un aspect radiologic de cavernă în lobul superior, restantă după o tuberculoză. Alte aspecte mai puțin comune pe radiografia pulmonară includ infiltrate lobare și sufuziuni pleurale.

La 2% din cazuri PCP se complică cu pneumotorax, mai frecvent la pacienții cu antecedente de PCP și la cei care au primit aerosoli cu pentamidină pentru profilaxie, probabil datorită creșterii posibilității ca ei să aibă caverne apicale. Mortalitatea la PCP cu pneumotorax este de 10% și se recomandă tratament medical agresiv (scleroterapie) și/sau intervenție chirurgicală.

Examenul de laborator este adesea puțin benefic în diagnosticul diferențial al PCP. O leucocitoză ușoară e obișnuită; totuși, dat fiind că infectații HIV au în general leucopenie cu valori bazale de 1500-3000 celule/µl, o valoare a leucocitelor de 4 000-6 000/µl poate fi considerată ca o creștere. LDH seric e adesea crescut și gazele din sângele arterial pot indica o hipoxemie, cu scăderea PaO_2 și creșterea gradientului arteriolo-alveolar (a-A). Determinarea gazelor din sângele arterial nu numai că ajută la diagnosticul PCP, dar oferă și o informație importantă despre gradul de severitate a bolii și direcționează tratamentul (vezi mai jos și capitolul 211).

Un diagnostic definitiv de PCP necesită evidențierea trofozoiților sau formelor chistice ale germenului în probele de spută indusă, lavaj bronhoalveolar, biopsie transbronșică sau biopsie pulmonară deschisă (vezi capitolul 211). Diagnosticul poate fi mai dificil la cei care au primit profilactic aerosoli cu pentamidină, astfel încât încărcătura germenilor poate fi scăzută. În această situație, diagnosticul pe baza examenului de spută indusă scade de la 92% la 64%, în timp ce acela stabilit prin lavaj bronhoalveolar scade de la 95% la 80%. Mai recent s-a utilizat PCR pentru identificarea secvenței ADN specifice pentru *Pneumocystis carinii* în clinică. Această tehnică poate avea o sensibilitate mai bună decât proba histologică. Diagnosticul diferențial al PCP la infectații HIV include pneumonia VCM, fungică, interstițială nespecifică, tuberculoza și sarcomul Kaposi (vezi mai jos).

Pe lângă pneumonie, un număr de alte probleme clinice au fost observate la pacientul infectat cu HIV, ca rezultat al infecției cu *Pneumocystis carinii*. Cele mai multe implică pacienți ce primesc aerosoli cu pentadimină pentru profilaxia PCP. Această formă de profilaxie, eficientă pentru prevenirea PCP, este ineficientă în prevenirea bolilor extrapulmonare și a fost în mare măsură înlocuită de profilaxia orală sistemică. *Pneumocystis carinii* pare să fie capabil de diseminare hematogenă și de însămânțare sistemică multiplă, ca și de a determina o infecție primară a urechii (tabelul 308-20). Aceste manifestări „extrapulmonare“ ale infecției cu *Pneumocystis carinii* apar la 2,5-5% din pacienții cu HIV.

Infecția otică cu *Pneumocystis carinii* se observă mai ales ca infecție primară, la pacienții fără boală pulmonară evidentă. Se prezintă obișnuit ca o masă polipoidă unilaterală, în canalul auditiv extern. Poate, de asemenea, cuprinde și urechea medie, putându-se extinde chiar la mastoidă, ceea ce determină anomalii la radiografia de craniu. Pacienții se plâng adesea de dureri de urechi și reducerea auzului, iar în mai mult de jumătate din cazuri s-a raportat perforarea membranei timpanice. În contrast, multe din formele extrapulmonare de pneumocistoză sunt observate la pacienți cu istoric de PCP. Cele mai comune în acest grup sunt leziunile oftalmice ale coroidei, care sunt observate la o examinare de rutină sau în contextul evaluării pentru retinita citomegalică. În general, se observă multiple leziuni discoide bilaterale, cu diametrul de 0,5-2 mm, ce apar ca plăci alb-gălbui ușor reliefate. Ele sunt de obicei asimptomatice și se confundă adesea cu petele în „smocuri de vată“ ale retinei, care sunt asociate cu infecția HIV. S-a observat că *Pneumocystis carinii* determină o vasculită necrozantă, ce seamănă cu boala Buerger, hipoplazie medulară și obstrucție

Tabelul 308-20

Manifestări extrapulmonare ale infecției cu *Pneumocystis carinii* la pacienții cu infecție HIV
Otită acută
Retinită
Calcificări chistice viscerale
Vasculită necrozantă
Ocluzie intestinală
Limfadenopatie
Implicarea măduvei osoase
Ascită
Tiroidită

intestinală. Printre alte organe sistemice implicate sunt ganglionii limfatici, splina, ficatul, rinichiul, pancreasul, pericardul, tiroida, inima și glandele suprarenale. Varianta hepatică, renală sau splenică a bolii este, în general, asimptomatică; totuși poate fi asociată cu leziuni chistice ce apar calcificate la CT sau ecografie.

TRATAMENT

O multitudine de opțiuni terapeutice sunt posibile pentru pacientul cu PCP sau pneumocistoză diseminată (tabelul 308-21) (vezi capitolul 211). Standardul de aur al terapiei, în prezent, este trimetoprim/sulfametoxazol, eficace la 90% din pacienți, disponibil atât injectabil, cât și oral. Marele dezavantaj al acestei terapii este incidența relativ mare a efectelor secundare. Spre deosebire de populația neinfectată HIV, unde este înregistrată o incidență a efectelor secundare de 10%, la cei infectați HIV efectele secundare apar cu o incidență de 50-65%. Acestea includ rash, febră, leucopenie, trombocitopenie și hepatită. Cu toate că nu trebuie întrerupt tratamentul când acestea apar, e important să rămânem vigilenți pentru reacții de hipersensibilitate mai serioase, precum sindromul Stevens-Johnson. În plus se recomandă evitarea asocierii altor medicamente medulotoxice, precum zidovudina și ganciclovir, în timpul tratamentului cu trimetoprim/sulfametoxazol. La pacienții cu boală ușoară, efectele secundare pot fi minimalizate prin scăderea ușoară a dozei. Ideal, tratamentul cu trimetoprim/sulfametoxazol sau alți agenți menționați mai jos durează 21 zile. În contrast cu alte infecții în care se așteaptă o stabilizare a evoluției clinice, dacă nu chiar ameliorare în decurs de 24-48 ore de la începerea tratamentului antimicrobian, la pacienții cu SIDA și PCP adesea nu apare nici o modificare până la sfârșitul primei săptămâni. De fapt, în timpul primelor 5 zile de tratament, în mod special în cazurile moderate și severe, adesea apare o înrăutățire a condiției pacientului, probabil secundară răspunsului inflamator rezultat din distrugerea unui mare număr de microorganisme în plămân. Acest răspuns inflamator și consecințele sale clinice adverse pot fi drastic reduse prin folosirea adjuvantă a glucocorticoizilor. Glucocorticoizii sunt indicați pentru oricare pacient cu infecție HIV și PCP la care $PaO_2<70$ mmHg sau la care gradientul (a-A) este >35 mmHg. În acest caz, multe studii clinice au arătat beneficiul clar al glucocorticoizilor: scăderea cu aproximativ 50% a mortalității (de la 40 la 20%) și o scădere cu 50% a numărului de pacienți ce necesită ventilație mecanică. Singurul efect secundar semnificativ a fost creșterea incidenței candidozei bucale. Terapia glucocorticoidă adjuvantă se va începe cât mai curând după diagnosticare, de preferință nu mai târziu de 36-72 h. De fapt nu a fost demonstrat un beneficiu clinic la adăugarea glucocorticoizilor în schema terapeutică mai târziu în cursul bolii, aceștia fiind asociați cu un risc crescut de infecții oportuniste. Durata recomandată a tratamentului cu glucocorticoizi este de 21 zile (tabelul 308-21), deși unii preferă să oprească steroizii cu 48-72 h înaintea opririi tratamentului antimicrobian, pentru a permite stabilizarea situației pacientului care nu mai primește steroizi, dar primește antimicrobiene.

La pacienții care nu tolerează trimetoprim/sulfametoxazol există multiple opțiuni posibile. Pentamidina izetionat este, de asemenea, recunoscută pentru tratamentul PCP. Acest medicament trebuie administrat parenteral. După administrarea intramusculară se dezvoltă abcese sterile, de aceea calea de ales este administrarea intravenoasă. În plus, s-a propus ca pentru cazurile ușoare, medicamentul să poată fi administrat în aerosoli. Deși s-au obținut unele succese terapeutice prin această cale de administrare, aceasta este ineficace pentru boala extrapulmonară, iar pentamidina aerosoli este rezervată pentru profilaxia PCP la pacienții ce nu tolerează profilaxia sistemică (vezi mai jos). Când se administrează intravenos, pentamidina trebuie să fie introdusă încet, pentru a preveni efectele cardiovasculare. Deși comparabilă ca eficacitate cu trimetoprim/sulfametoxazol, terapia cu pentamidină e asociată cu un număr mare de efecte secundare serioase. Printre acestea sunt: nefrotoxicitatea, adesea necesitând scăderea dozelor cu 20-50%; pancreatita, care necesită întreruperea tratamentului, trombocitopemia și alterarea metabolismului glucozei, rezultând fie hiper-, fie hipoglicemie. Acest ultim efect secundar apare la 14% din pacienții ce primesc pentamidină și este probabil secundar lezării pancreatice în timpul tratamentului. S-au observat, de asemenea, hipoglicemia fatală, ca și dezvoltarea unui diabet zaharat insulino-dependent. Aceste tulburări în metabolismul glucozei se observă cu frecvență crescută la pacienții ce dezvoltă afectare renală în timpul terapiei, apar, în general, târziu în cursul terapiei și sunt mai frecvente la cei ce primesc doze totale peste 4 g și la cei care au mai primit pentamidină în trecut. Hipoglicemia asociată pentamidinei a fost raportată cel mai târziu la două săptămâni după întreruperea tratamentului și, astfel, pacienții trebuie avizați în legătură cu acest efect secundar.

Printre alternativele la trimetoprim/sulfametoxazol și pentamidină i.v. sunt trimetoprim/dapsonă (doar oral), clindamicină/primachină (oral și parenteral), atovaquone (oral), trimetrexat/leucovorin (oral și parenteral) și eflornitină (DFMO, oral și parenteral). Combinația trimetoprim și dapsonă s-a demonstrat a fi similară, ca eficiență, cu trimetoprim/sulfametoxazol, dar mai puțin toxică. Unii clinicieni aleg această combinație ca primă intenție de tratament la pacienții cu boală moderată. Un efect secundar al tratamentului cu dapsonă este apariția methemoglobinemiei; folosirea ei este contraindicată la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD). Dapsona, ca agent singular, nu este eficientă în tratament. La fel, clindamicina singură și primachina singură nu sunt eficiente pentru tratamentul pneumocistozei; în combinație, ratele de răspuns sunt de peste 86%. Principalele efecte secundare sunt rashul și methemoglobinemia. Atovaquone este o hidroxinaftochinonă care interferă cu transportul electronilor în mitocondrii și, astfel, interferă cu sinteza pirimidinei la protozoare. Într-o serie de studii clinice s-a demonstrat că acest medicament acționează împotriva *Pneumocystis carinii*; totuși, în ciuda unei incidențe scăzute a efectelor secundare, ratele de răspuns sunt mai mici decât pentru trimetoprim/sulfametoxazol și recăderile sunt mai frevente, ceea ce plasează acest agent în linia a doua de tratament. Trimetrexatul, un inhibitor al dihidrofolat reductazei, este alt agent demonstrat a fi eficient în tratarea pacienților cu PCP. Acest medicament, ale cărui efecte secundare de supresie medulară pot fi mult reduse prin administrarea concomitentă de acid folinic (leucovorin), este asociat cu rate de răspuns de circa 70%. Deși nu este eficient ca terapie inițială, trimetrexatul poate fi utilizat la pacienții care nu tolerează sau nu reacționează la alte forme de tratament. Eflornitina (DFMO) este un inhibitor ireversibil al decarboxilazei și astfel interferă cu sinteza poliaminelor. Principalul său efect secundar este trombocitopenia. Ca și în cazul trimetrexatului, acest medicament a arătat o oarecare eficacitate ca tratament de salvare; în orice caz, ratele scăzute de răspuns, comparativ cu trimetoprim/sulfametoxazol, sugerează ca acest medicament să nu fie folosit ca terapie inițială.

Odată diagnosticată sau suspectată infecția cu *Pneumocystis carinii*, terapia sistemică este inițiată cu unul dintre agenții sau combinațiile de agenți sus menționate. Pentru pacienții cu boală severă sau moderată, glucocorticoizii sunt incluși ca parte a tratamentului, iar terapia specifică antimicrobiană va fi administrată parenteral (vezi mai sus). După 7-14 zile de tratament se va obține dispariția simptomelor. Dacă nu,

Tabelul 308-21

Manifestările și tratamentul infecțiilor secundare la pacienții cu boală HIV

Agentul infectant	Manifestări	Tratament	Profilaxie	Toxicitatea medicamentului	Comentarii
Pneumocystis carinii			TMP/SMX 1 tb/zi sau 3x/săpt sau	Rash, febră, neutropenie	Pentru început celulele T CD4+ <200/mm^3 sau CD4<15%
			Pentamidină sub formă de aerosoli 300 mg/ lună sau	Bronhospasm	
			Dapsonă 50 mg/zi Po + Pirimetamină 50 mg/săpt Po + Acid folinic 25 mg/săpt Po	Methemoglobinemie, neutropenie	Contraindicată la pacienții cu deficit de G_6PD
	Pneumonie ușoară sau moderată (Pa_{O_2}≥70 mm Hg și (A-a)dO_2 ≤35 mm Hg)	TMP/SMX 15-20 mg/kg/zi oral		Erupție, febră, neutropenie	Se tratează 21 de zile dacă e posibil, dar nu sub 14 zile
		TMP 20 mg/kg/zi oral + Dapsonă 100 mg zilnic oral		Methemoglobinemie,	Contraindicat la pacienții cu deficit de G6PD
		Clindamicină 600 mg de 4 ori/zi (la 6 h) oral plus		colită cu *C. difficile*	
		Primachină 15 mg/zi oral		Erupție, neutropenie,	Primachina e contraindicată la cei cu deficit de G6PD
		Pentamidină iv. 3-4 mg/kg/zi		nefrită, pancreatită, hipoglicemie, diabet	
		Pentamidină – aerosoli 300 mg/zi		Bronhospasm	Aerosolii cu pentamidină nu au efecte sistemice. Nu se recomandă, dar e una din opțiuni pentru pneumonia ușoară la cei cu alergie plurimedicamentoasă
		Atovaquone 750 mgx3/zi, Po, 21 zile			
	Pneumonie severă (Pa_{O_2}≤70 mm Hg sau (A-a)dO_2, >35 mm Hg)	TMP/SMX 15-20 mg/kg/zi. iv. inițial (durata tratamentului 14-21 zile)		Erupție, febră, leucopenie, trombocitopenie, hepatită	Prednison 40 mg de 2 ori/zi pentru 2 zile apoi 40 mg/zi timp de 5 zile, apoi 20 mg/zi până la sfârșitul tratamentului (total 21 de zile) adăugat la tratamentul antimicrobian cât mai rapid și nu mai târziu de 36 de ore de la diagnosticare
		Pentamidină 3-4 mg/kg/zi iv. timp de 14-21 zile		Nefrită, pancreatită, hipoglicemie, diabet	
		Clindamicină 900 mg iv. la fiecare 8 h, apoi 450 mg oral la 6 h +		Colită cu *C. difficile*	
		Primachină 30 mg oral zilnic, pentru 14-21 zile		Erupție cutanată, neutropenie	Contraindicată la cei cu deficit de G6PD Erupție, neutropenie
		Trimetrexat 45 mg/m^2, iv. (perfuzie de 60-90 minute)/zi 21 zile +		Erupție cutanată, neutropenie	Pentru pacienții cu intoleranță la alte medicamente. Mai puțin activă decât tratamentul standard
		Eflornitină (DFMO) 100 mg/kg iv. la 6 h pentru 14 zile urmat de 75 mg/kg oral la 6 h pentru 4-6 săptămâni		Trombocitopenie	Efectele de supresie medulară sunt contrabalansate prin folosirea leucovorinului Pentru informații sunați la 1-800-TRIALSA
Toxoplasma gondii			TMP/SMX doză unică/zi	Erupție, febră, neutropenie	Alternativa este Dapsonă 50 mg, Po, doză mică + Primetamină 50 mg, po, săptămânal + Acid folic 25 mg, Po, săptămânal
	Encefalită, abces cerebral, corioretinită, miocardită	Sulfadiazină 1-2 g po de 4 ori/zi +		Cristalurie, erupție	Tratamentul este în general pe viață. Leucovorin pentru a reduce supresia medulară
		Pirimetamină 25-100 mg zilnic +			
		Acid folinic 10-20 mg/zi Po		Erupție, febră, neutropenie	
		Clindamicină inițial 200-400 mg iv. la 6 h +		Colită cu *C. difficile*	
		Pirimetamină 25-100 mg/zi			Leucovorin pentru a reduce supresia medulară
		Acid folinic 10-20 mg/zi Po urmat de		Erupție, febră, neutropenie	
		Clindamicină 300-900 mg po la 8 h +			
		Pirimetamină 25-100 mg/zi			
		Atovoquone 250 mg po la 6 h +		Erupție, febră, neutropenie	Leucovorin pentru a reduce supresia medulară
		Pirimetamină 25-100 mg/zi +			
		Acid folinic 10-20 mg/zi			Primele rezultate dezamăgitoare

(continuare)

Tabelul 308-21 *(continuare)*

Manifestările și tratamentul infecțiilor secundare la pacienții cu boală HIV

Agentul infectant	Manifestări	Tratament	Profilaxie	Toxicitatea medicamentului	Comentarii
		Macrolide (claritromicină sau azitromicină) + Pirimetamină			
Isospora belli	Diaree	TMP/SMX 1 tb dublă de 4 ori/zi oral 10 zile apoi jumătate de doză 3 luni		Erupții, febră, neutropenie	TMP/SMX 1 tb dublă Po de 3x/săpt
Cryptosporidia/ Microsporidia	Diaree	Nu se cunoaște tratament specific; măsurile de susținere includ somatostatin, nutriție parenterală			NTZ; colostru bovin în trialuri
M. avium complex			Claritomicină 500 mgx2/zi p.o sau Azitromicină 1200 mg/săpt. sau Rifabutin 300 mg/zi p.o		Începerea profilaxiei când celulele T CD4+ sunt sub 100/μl sau <50/μl. Tratamentul este în general pe viață. Macrolidele + rifabutina pot fi mai eficiente; totuși sunt mai toxice și costă mai mult
	Boală diseminată ce poate implica plămânul, măduva osoasă, ficatul	Etambutol 15 mg/kg/zi + Rifabutin 600 mg/zi + Claritromicină 100 mgx2/zi		Hepatită, neuropatie (periferică/ optică)	
Mycobacterium tuberculosis	Asimptomatic, test PPD+	Izoniazidă 15 mg/kg până la 900 mg po. de 2 ori pe săptămână sau 300 mg oral/zi pentru 1 an + Piridoxină 50 mg/zi		Hepatită	
	Boală activă	Izoniazidă 300 mg/zi po. 1 an + Rimfampicină 600 mg/zi po. 1 an + Pirazinamidă 30 mg/kg/zi în 2 doze		Hepatită Hepatită Hepatită	Triplă terapie pentru 2 luni. Dacă germenul izolat e sensibil la izoniazidă și rifampicină se trece pe aceste 2 medicamente și se tratează 9 luni și încă 6 luni după a treia cultură negativă
	Boală activă în contextul unei posibile rezistențe multimedicamentoase	Se adaugă etambutol 15-25 mg/kg/zi și Streptomicină sau Amikacină pentru boala activă		Neuropatie (periferică/ optică) Nefrotoxicitate, reducerea auzului	Chinolonele pot fi de asemenea considerate ca al cincilea medicament
Candida albicans	Candidoză orală, vaginită	Clotrimazol, Nistatin Fluconazol 200 mg oral/zi pentru 7-14 zile Amfotericină B: 0,25 mg/kg/zi iv pentru 7-10 zile	Fluconazol 200 mg/zi oral (opțional)	Hepatotoxicitate Hepatotoxicitate Hepatotoxicitate Nefrotoxicitate, febră/ frisoane	Nu se indică profilaxie primară. Tratament la nevoie
Cryptococcus neoformans	Meningită, abces cerebral, pneumonie, boală diseminată	Amfotericină B: 0,3 mg/kg/zi iv.+ Flucitozină 150 mg/kg/zi po. 6 săptămâni urmat de Fluconazol 100-200 mg oral/zi indefinit	Fluconazol 100-200 mg oral/zi (opțional)	Hepatotoxicitate Nefrotoxicitate, febră/frisoane Supresie medulară Hepatotoxicitate	Se începe când celulele T CD4+ <50/μl (opțional; în funcție de risc) Circa 50% vor necesita flucitozin în timpul tratamentului, datorită neutropeniei. O alternativă este amfotericină B singură la o doză de 0,8 mg/kg/zi
Histoplasma capsulatum	Boală diseminată, pneumonie	Amfotericina B 0,6-1 mg/kg/zi până la 1 g, apoi Itraconazol 200 mg/zi nedefinit		Nefrotoxicitate, febră/ frisoane	
Bartonella heuselae	Leziuni cutanate nodulare, hepatită, febră recurentă	Eritromicină 500 mg p.o sau iv zilnic timp de 2 luni			
Penicillium marneffei	Boală diseminată, leziuni cutanate ombilicate	Amfotericina B 0,6-1 mg/kg/zi până la un total de 1 g, apoi Itraconazol 200 mg zilnic, nedefinit		Nefrotoxicitate, febră, frisoane, hepatită	
Cytomegalovirus	Retinită, esofagită, colită și pneumonie		Ganciclovir 1 gx3/zi p.o, în timpul meselor (opțional)	Neutropenie	Costisitor, eficacitate scăzută. Neutropenia poate fi ameliorată cu factori de stimulare a coloniilor.
		Ganciclovir 5 mg/kg la 12h timp de 14 zile, urmat de 5 mg/kg/zi iv nedefinit			Retinita poate fi tratată și prin implant ocular Pentru tratamentul de întreținere se poate folosi Ganciclovir 1gx3/zi p.o, în timpul meselor
		Foscarnet 90 mg/kg la 12h timp de 14 zile, urmat de 90-120 mg/kg/zi iv nedefinit		Nevrită interstițială, crize comițiale, hipocalcemie	Trebuie precedat de perfuzii saline pentru reducerea nefrotoxicității

Tabelul 308-21 *(continuare)*

Manifestările și tratamentul infecțiilor secundare la pacienții cu boală HIV

Agentul infectant	Manifestări	Tratament	Profilaxie	Toxicitatea medicamentului	Comentarii
Herpes simplex	Ulcerații recurente periorale, perirectale sau genitale	Acyclovir 200-400 mg po. de 5 ori/zi după nevoie			Foscarnet 60 mg/kg la 8 h pentru 14 zile la pacienți cu herpes simplex sau zoster rezistent la acyclovir
	Esofagită, necroză acută retiniană	Acyclovir 5 mg/kg iv. la 8 h pentru 10-14 zile			
Virusul varicelo-zosterian	Cutanate (locale sau diseminate); necroză retiniană	Acyclovir 800 mg po. de 5 ori pe zi sau 10 mg/kg iv. la 8 h pentru 10-14 zile sau mai mult			Famciclovir 500 mg Po la 8h, 7 zile este o alternativă
Treponema pallidum	Sifilis primar	Benzatin penicilină G 2,4 milioane unități im./săptămână, pentru 3 săptămâni			Aproximativ 20% recăderi; necesită retratare. Anomaliile imunologice pot determina serologie neclară
	Sifilis tardiv sau neurosifilis	Penicilină G 12-24 mil. unități i.v./zi pentru 10-14 zile Procain penicilină G 2,4 mil. unități im./zi pentru 10-14 zile Probenecid 500 mg x 4/zi p.o. Ceftriaxonă 1-2 g im. sau iv./zi, 10-14 zile			

trebuie luată în calcul o schimbare de tratament, mai degrabă prin înlocuire, decât prin adăugarea unor noi medicamente și, dacă situația se înrăutățește, se va repeta bronhoscopia pentru a confirma diagnosticul inițial și pentru a exclude posibilitatea unei infecții secundare. Pentru pacienții care fac insuficiență respiratorie, intubația și ventilația mecanică rămân o opțiune; urmând variantele terapeutice disponibile, pacienții au fost cu succes tratați și detubați.

Profilaxia Profilaxia infecției cu *Pneumocystis* este una din bazele strategiei de tratament a pacientului infectat cu HIV. Profilaxia este indicată pentru orice individ infectat HIV cu antecedente de PCP, orice pacient ce are mai puțin de 200 celule T CD4+/μl sau un procentaj CD4 ≤ 15%, orice pacient cu febră neexplicată (> 37,8°C) pentru două sau mai multe săptămâni și orice pacient cu istoric de candidoză orofaringiană. Ca și în cazul tratamentului, medicația preferată pentru profilaxie este trimetoprim/sulfametoxazol, administrat ca tabletă unică cu doză dublă, de la de 3 ori/săptămână, până la de 2 ori/zi. Posologia cea mai utilizată este de un singur comprimat dublu pe zi. În studii cu regimul de 2 ori/zi nu s-au observat cazuri de PCP la grupul tratat, spre deosebire de cel de control netratat, unde au apărut 16 cazuri. În plus, în acest studiu, care are o urmărire medie de 24 luni media de supraviețuire la grupul tratat a fost de 22,9 luni comparativ cu 12,6 luni pentru grupul de control. În studii ce au examinat schema cu o doză unică zilnică de trimetoprim/sulfametoxazol, comparată, cu pentamidina în aerosoli, la doză de 300 mg la fiecare 4 săptămâni, s-au arătat la 1 an și la 18 luni, rate de recurență de 4,5%, respectiv 11,4% pentru grupul tratat cu trimetoprim/sulfametoxazol și respectiv 18,5% și 27,6% pentru grupul la care s-au administrat aerosoli cu pentamidină. Aceste date, coroborate cu creșterea incidenței pneumotoraxului și pneumocistozei diseminate, care s-au observat la pentamidina în aerosoli, remarcă terapia sistemică cu trimetoprim/sulfametoxazol ca mod preferat de profilaxie. Din păcate, totuși unii pacienți nu tolerează trimetoprim/sulfametoxazolul și există un mare necesar de scheme alternative. Au fost propuse multe scheme, multe astfel de scheme fiind variații pe temele enunțate mai sus. Un studiu asupra dapsonei a fost oprit când s-a observat o incidență ridicată de decese, datorate infecțiilor bacteriene, în grupul cu dapsonă, față de cel cu trimetoprim/sulfametoxazol. Aceasta s-ar putea datora activității antibacteriene cu spectru larg a combinației sau unor efecte adverse ale dapsonei asupra funcției neutrofilului. Pentru pacienții ce nu tolerează schema cu trimetoprim/sulfametoxazol, unii au propus combinarea dapsonei, pyrimethaminei și leucovorinului, ca o alternativă sistemică. Acest regim asigură, de asemenea, protecție împotriva toxoplasmozei, dar nu împotriva majorității infecților bacteriene. Aerosolii cu pentamidină, 300 mg la 4 săptămâni, eliberați printr-un nebulizaror de tip Respirgard II sau echivalent, rămân o opțiune la pacienții care nu tolerează terapia sistemică.

Toxoplasmoza (vezi capitolul 219) *Toxoplasma gondii,* agentul etiologic al toxoplasmozei, este cea mai frecventă cauză de infecție oportunistă a SNC la pacienții cu SIDA, reprezentând 38% din toate infecțiile oportuniste de acest gen. Este răspunzătoare pentru 50-60% din leziunile substanței cerebrale ale pacienților cu infecție HIV și este responsabilă de 28% dintre primele crize comițiale. Peste toate acestea, toxoplasma apare la 15% din pacienții cu SIDA și este mult mai frecventă la cei din zona Caraibelor și a Franței. Toxoplasmoza este, în general, o complicație tardivă a infecției cu HIV și apare obișnuit la pacienții care au sub 100 celule T CD4+/μl. Ea este condiția inițială definitorie SIDA la 2% dintre pacienții cu SIDA din SUA. Se crede că reprezintă un sindrom de reactivare și este de 10 ori mai frecventă la pacienții cu autoanticorpi, ca indicator al unei infecții anterioare, decât la pacienții seronegativi. Totuși datorită anomaliilor funcțiilor celulelor B, observate la pacienții infectați cu HIV, testele serologice nu pot fi folosite pentru a elimina un diagnostic de toxoplasmoză și aproximativ 5% din cazuri apar la pacienții infectați HIV, care sunt negativi pentru *Toxoplasma gondii*. Aproximativ 30% din pacienții cu SIDA, cu anticorpi antitoxoplasma, vor continua să dezvolte infecția SNC, la un moment dat, în cursul bolii lor. Pacienții diagnosticați cu infecție HIV trebuie supuși screeningului pentru anticorpii IgG anti-toxoplasma, în cadrul luării lor în evidență. Cei care sunt seronegativi trebuie sfătuiți asupra modalităților de a preîntâmpina infecția, inclusiv prin interzicerea consumului de carne insuficient preparată termic, precum și prin igiena atentă a mâinilor după contactul cu pământul sau după curățarea adăpostului pisicii.

Infecția primară cu *T. gondii* este adesea asimptomatică și apare timpuriu în cursul vieții deși unii indivizi prezintă corioretinită similară celei din infecția congenitală. Deși în timpul infecției primare, la o gazdă imunocompromisă, se poate produce o infecție diseminată letală care implică plămânul, miocardul și creierul, acest sindrom este însă rar observat la pacienții cu infecție HIV. Cel mai comun aspect clinic la pacienții cu infecție HIV este febra cu cefalee, deficit neurologic focal, ultimul apărând la aproximativ 90% din pacienți. Pacienții pot prezenta crize comițiale, hemipareză sau afazie, ca manifestări ale deficitului neurologic focal, sau pot prezenta un tablou clinic de însoțire a edemului cerebral ce constă în: confuzie, demență, letargie, cu evoluție spre comă. Ultimele manifestări

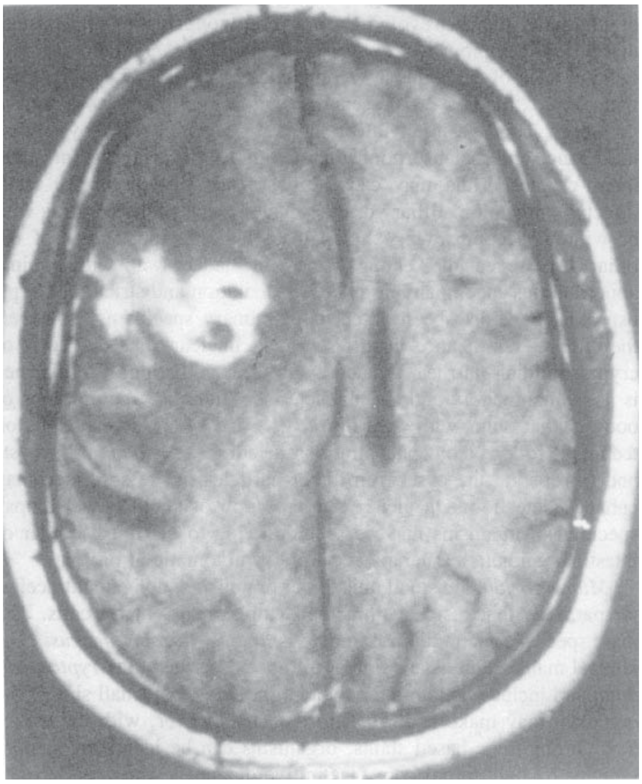


FIGURA 308-25 RMN cu substanță de contrast a SNC la un pacient cu toxoplasmoză a sistemului nervos central. Multiple leziuni inelare, concentrice se observă în zona temporo-parietală.

sunt în mod evident similare cu simptomatologia pacienților cu encefalopatie HIV. În această etapă clinică, diagnosticul este suspectat pe baza rezultatelor radiologice. RMN sau CT cu dublu contrast sunt tehnicile preferate; RMN este în mod evident cea mai sensibilă investigație. Datele obținute includ, în general, multiple leziuni cu multiple localizări, deși în unele cazuri se observă o singură leziune. Anatomopatologic aceste leziuni prezintă de obicei inflamație și necroză centrală și ca rezultat, se observă o accentuare inelară la RMN sau CT cu contrast (figura 308-25). De asemenea, se observă frecvent edemul adiacent. Metoda certă de diagnostic este, însă, biopsia cerebrală, dar, datorită riscului ridicat de morbiditate asociat acestei metode, este mai degrabă indicată la cei suspectați de toxoplasmoză (multiple leziuni inelare la CT, seropozitivitate) pentru a iniția terapia specifică (vezi mai jos); se trece la biopsie numai dacă pacienții nu au răspuns terapeutic în 2-4 săptămâni. La pacientul seronegativ, posibilitatea ca o leziune în masa SNC să se datoreze *Toxoplasmei* este mai mică de 10%. În această situație se poate alege o atitudine mai agresivă, efectuând biopsia mai devreme.

În plus, față de tabloul clinic clasic cu leziuni SNC, o varietate de alte probleme clinice au fost enumerate la pacienții infectați HIV, ca o consecință a infecției cu *Toxoplasma gondii*, incluzând aspectele modificărilor SNC mult mai caracteristice pentru herpes simplex, cu CT negativă, corioretinită, pneumonie, peritonită cu ascită, orhită, afectare gastrointestinală și cistită.

Rx TRATAMENT

Tratamentul standard constă în asocierea terapiei cu pirimetamină și sulfadiazină (tabelul 308-21), care are o rată de răspuns de 90%. Totuși, deoarece rata recăderilor este peste 50% la 6 luni, terapia este necesară, în general, toată viața. Leucopenia, principalul efect secundar al acestei combinații, poate fi ameliorată prin folosirea concomitentă a acidului folinic (leucovorin). Dacă pacientul primește alți agenți mielosupresori, cum ar fi zidovudina sau ganciclovirul, poate fi necesară modificarea dozelor acestor medicamente. Alte complicații ale tratamentului includ febră, rash, trombocitopenie și insuficiență renală secundară cristaluriei datorate sulfadiazinei. Cristaluria poate fi înlăturată prin administrarea de lichide și alcalinizante urinare, fără a întrerupe medicația. De asemenea, 45-70% din pacienți vor dezvolta efecte secundare terapiei, circa 33% din ei necesitând schimbarea tratamentului. Tratamentul cu clindamicină în combinație cu pyrimetamină este aproape la fel de bun ca acela cu sulfadiazină combinată cu pirimetamină și reprezintă o alternativă pentru pacienții sulfaalergici. Alte opțiuni terapeutice includ atovaquone+pirimetamină și azitromicină+rifabutin+pirimetamină. Atovaquone acționează împotriva unui spectru larg de protozoare. S-a demonstrat că poate fi o alternativă viabilă pentru tratamentul toxoplasmozei la pacienții care nu tolerează sau cei care au dezvoltat reacții adverse la tratamentul standard, atât ca agent izolat, cât și în combinație cu pirimetamina. La pacienții cărora componenta sulfonamidică pare să determine apariția de efecte secundare, a fost susținută folosirea pirimetaminei singure, ca regim de întreținere. Deși nu este la fel de eficientă ca în combinații, pare să prevină totuși recăderile. În timp ce studiile pe animale sugerează că macrolidele (claritromicina și azitromicina) pot fi utile în tratamentul toxoplasmozei, rezultatele studiilor clinice au dezamăgit. Unele rapoarte sugerează că o combinație de macrolide cu rifabutin și pirimetamină se poate dovedi de un oarecare folos. Glucocorticoizii sunt recomandați pentru tratarea pacienților cu edem cerebral.

Profilaxie Datorită frecvenței toxoplasmozei la populația infectată cu HIV (incidența generală de aproximativ 15%), este nevoie de dezvoltarea unei strategii eficiente de profilaxie. Din păcate, în afară de atovaquone, cei mai mulți agenți sau combinații de agenți activi au suficiente efecte secundare pentru a pune sub semnul întrebării rolul lor în profilaxia primară. Pacienții care primesc trimetoprim/sulfametoxazol sau dapsonă și pyrimetamină, ca profilaxie a PCP, au o incidență scăzută a toxoplasmozei, subliniind din nou importanța potențială a acestor scheme în profilaxia antimicrobiană.

Diareea dată de protozoare Cryptosporidiile, microsporidiile și *Isospora belli* (vezi capitolul 220) sunt cele mai comune protozoare oportuniste care infectează tractul gastrointestinal și determină diaree la pacienții infectați cu HIV. *Cryptosporidium* este o bine cunoscută cauză de diaree la animale și poate determina o diaree autolimitată la gazdele imunocompetente. Aceasta se transmite pe cale fecal-orală și s-au observat cazuri de infecții nosocomiale. La individul infectat HIV, infecția cu Cryptosporidium se poate prezenta într-o varietate de aspecte, de la o diaree autolimitată, la un sindrom diareic intermitent în stadiile relativ precoce ale infecției HIV și până la o diaree severă, potențial letală la cei sever imunodeprimați. La pacienții cu nivel al celulelor T CD4+ mai mic de 300/μl incidența criptosporidiozei este de aproximativ 1% pe an. Pacienții, în general, au un istoric de câteva luni de diaree intermitentă sau diaree persistentă, cu scaune abundente, apoase, adesea până la mai mulți litri pe zi. La 75% din cazuri aceasta este însoțită de dureri abdominale colicative, circa 25% din pacienți acuzând greață și/sau vărsătură. Această infecție intestinală poate fi complicată cu intoleranță la lactoză și malabsorbție. În plus, cryptosporidiile pot determina suferință de căi biliare la populația infectată cu HIV. Suferința biliară se poate prezenta ca o colecistită, cu sau fără colangită. Examenele radiologice ale arborelui biliar arată îngroșarea peretelui colecistului, cu anomalii de lumen ce însoțesc dilatațiile și stricturile canalului biliar. Cryptosporidiile au fost, de asemenea, observate și în prelevatele pulmonare; totuși semnificația clinică în acest caz este neclară. Diagnosticul diareei cu *Cryptosporidium* se pune prin examenul scaunului. Diareea este neinflamatorie și aspectul caracteristic este prezența oochiștilor ce se colorează

cu colorații acide. Se folosește tehnica flotației cu sucroză, urmată de procedee de concentrare, pentru acumularea chiștilor și apoi separarea acestora de alte particule din probă. La microscopia electronică, pe un mic fragment de biopsie intestinală, se observă organismele ce aderă la marginea în perie a epiteliului intestinal. În prezent tratamentul este pur simptomatic. Pacienți pot reduce riscul de a dezvolta cryptosporidioză prin evitarea contactului cu materiile fecale umane sau animale, precum și a consumării apei din lacuri sau râuri.

Microsporidiile sunt mici organisme unicelulare obligatoriu intracelulare, ce parazitează citoplasma celulelor intestinale (vezi capitolul 220). Principala specie care determină suferința la om este *Enterocytozoon bieneusi*. Manifestările clinice sunt similare celor descrise pentru *Cryptosporidium* și includ durerea abdominală și diareea. Dimensiunea mică a organismelor poate face dificilă detectarea lor, totuși, cu ajutorul noilor colorații bazate pe cromotropism, organismele pot fi identificate în probele de scaun la microscopul optic. Diagnosticul definitiv, în general, depinde de examenul microscopic al probei de scaun, al aspiratului intestinal sau al biopsiei intestinale. Spre deosebire de cryptosporidii, microsporidiile pot avea o multitudine de localizări extraintestinale, inclusiv în ochi, mușchi și ficat și au fost asociate cu conjunctivita și hepatita. Ca și în cazul *Cryptosporidium*, nu a fost identificat un tratament eficient, acesta fiind pur simptomatic.

Isospora belli este un parazit coccidian (vezi capitolul 220), generând cel mai frecvent diarei la pacienții din zona Caraibelor și Africii. Chiștii săi apar în scaun ca structuri acido-rezistente mari ce pot fi deosebite de cryptosporidii prin diferența de mărime, formă și numărul de sporochiști. Sindroamele clinice cauzate de acest organism par să fie identice cu cele date de cryptosporidii; în orice caz, o diferență importantă este că această infecție se poate trata cu trimetoprim/sulfametoxazol. Deși recăderile sunt frecvente, o schemă de 3 ori pe săptămână similară celei utilizate pentru profilaxia PCP, pare adecvată prevenirii recurențelor.

Entamoeba histolytica (vezi capitolul 215) și *Giardia lamblia* (vezi capitolul 220), deși nu sunt strict oportuniști deoarece pot determina boala și la persoane imunocompetente, sunt mai frecvent întâlnite la cei cu infecție HIV. Infecțiile generate de aceste protozoare sunt tratabile și trebuie căutate cu atenție la orice pacient cu infecție HIV și diaree persistentă. Alte variante de *Entamoeba* și *Blastocystis hominis* sunt de asemenea observate cu frecvență crescută la bărbații homosexuali cu infecție HIV; totuși aceste organisme au o semificație clinică mică.

Infecții cu diverse protozoare Infecții cu diverse protozoare au fost raportate cu frecvență crescută, pe măsură ce epidemia SIDA s-a răspândit în toată lumea. În acest sens, leishmanioza viscerală (vezi capitolul 217) apare cu frecvență crescută la pacienții care trăiesc sau călătoresc în zone endemice. Clinic se prezintă cu hepatosplenomegalie, febră și anomalii hematologice, putându-se găsi și limfadenopatii, alături de alte simptome constituționale. Organismele pot fi izolate în culturi de aspirat medular, în timp ce examenul histologic este adesea negativ, iar titrurile de anticorpi sunt de mic ajutor în diagnostic. Pacienții adesea răspund inițial bine la tratamentul standard deși, cum se întâmplă în cele mai multe dintre infecțiile ce apar la cei infectați HIV, eradicarea organismelor este dificilă, iar recăderile sunt frecvente. Printre alte infecții cu protozoare au fost raportate babesioze severe și recurente (vezi capitolul 179), boala Chagas (vezi capitolul 218), ce prezintă leziuni SNC, și meningoencefalită dată de *Acanthamoeba* sau *Naegleria* (vezi capitolul 215). Nu s-au observat schimbări semnificative în manifestările clinice ale malariei la cei infectați HIV. La indivizii infectați HIV au fost observate infecții cu specii de *Cyclospora*. Deși în populația generală aceste infecții sunt legate de apa contaminată, în 1996 a fost observată o explozie a infecțiilor cu *Cyclospora cayetanensis,* asociată consumului de fructe contaminate, în special căpșuni și zmeură. Semnele și simptomele includ diaree apoasă prelungită, greață, vomă, dureri abdominale sub formă de crampe, febră; acestea pot fi mai severe și prelungite la pacienții infectați HIV.

INFECȚII BACTERIENE Infecțiile bacteriene sunt principala cauză de deces la pacienții infectați HIV. Deși acestea sunt de obicei evenimentul terminal la pacienții SIDA cu multiple alte probleme, ele sunt responsabile, de asemenea, pentru un număr substanțial de infecții oportuniste apărute mai timpuriu în cursul bolii HIV. În Statele Unite, infecția generalizată cu micobacterii, în special complexul *Mycobacterium avium* (MAC), cea mai frecventă infecție bacteriană oportunistă, este diagnosticată la aproximativ 40% din pacienții infectați HIV înaintea decesului și la circa 80% dintre ei la autopsie. MAC cuprinde cam 95% dintre infecțiile cu micobacterii atipice observate la pacienții cu SIDA din SUA; totuși s-au raportat infecții cu 12 micobacterii diferite, inclusiv *M. bovis* și reprezentanți din toate cele patru grupuri Runyon. Infecțiile cu MAC, ce cuprind *M. avium* și *M. intracellulare,* sunt observate predominant la pacienții din Statele Unite și sunt rare în Africa. S-a opinat că o infecție anterioară cu *M. tuberculosis* reduce riscul de infecție cu MAC.

Infecții cu mycobacterii atipice Infecția cu MAC reprezintă probabil o infectare acută cu organisme ubicuitare din mediu, atât din sol cât și din apă. Presupusele porți de intrare sunt tractul gastrointestinal și cel respirator. Infecția MAC este o complicație tardivă a infecției HIV, ce apare la pacienții cu celule T CD4+ sub 100/µl. Anterior introducerii regimurilor profilactice pentru infecțiile cu MAC, media nivelurilor celulelor T CD4+ la pacienții cu MAC era de aproximativ 50/µl. Acum, datorită profilaxiei MAC mult mai răspândite, în momentul diagnosticului numărul celulelor T CD4+ este de aproximativ 10/µl. S-a observat că pacienții infectați HIV, ce prezintă și infecție cu MAC, au o medie de supraviețuire de circa 6-10 luni, ceea ce reflectă foarte bine stadiul tardiv al infecției HIV. Infecției cu MAC i se atribuie o varietate largă de sindroame clinice, cele mai comune fiind: febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, probabil datorate diseminării bolii. Peste 85% din pacienții infectați HIV, cu infecție MAC, au micobacteriemie și un număr enorm de organisme se observă adesea la biopsia medulară. Implicarea hepatică este frecventă și infecția cu MAC ar trebui suspectată la orice persoană cu infecție HIV și nivel scăzut de celule T CD4+ ce se prezintă cu febră inexplicabilă și fosfatază alcalină crescută. Radiografia toracică e anormală la circa 25% din pacienți. Cea mai frecventă imagine radiologică este un infiltrat interstițial bazal bilateral, sugestiv pentru o diseminare miliară. În plus apar infiltrate alveolare sau nodulare și adenopatie hilară și/sau mediastinală. De asemenea au fost observate leziuni endobronșice. Alte semne clinice includ limfadenopatia, durerea abdominală și diareea. Diagnosticul este sugerat de prezența de bacili lungi și subțiri, acid-alcoolo-rezistenți, în măduva osoasă, ganglionii limfatici sau fragmentul de biopsie hepatică, sau prin examinarea probelor de fecale și confirmat prin hemoculturi sau culturi de țesut. Găsirea a două examene de spută consecutive pozitive pentru MAC este foarte sugestivă pentru infecția pulmonară. Culturile, în general, se pozitivează cam în 2 săptămâni. În studiile inițiale s-a arătat că tratamentul cu multiple scheme care includeau de obicei etambutol, clofazimin și rifabutin cu sau fără un aminoglicozid, are un efect minor asupra micobacteriemiei și crește numai parțial media de supraviețuire a pacienților infectați cu MAC, de la 6 la 8 luni. Noile antibiotice macrolide disponibile (claritromicina și azitromicina) au modificat considerabil acest scenariu. Mulți consideră că tratamentul cu claritromicină și etambutol este cel de elecție în cazul infecției MAC la pacienții infectați HIV. Unii adaugă un al treilea agent, fie rifabutin, rifampin, clofazimină, ciprofloxacin sau amikacin la combinația dintre etambutol și o macrolidă.

În prezent informațiile care să sprijine valoarea celui de-al treilea agent, în special legate de costul crescut și complexitatea unor astfel de regimuri sunt insuficiente. Cu tot riscul vital al infecțiilor, observat la pacienții cu SIDA, tratamentul profilactic, atunci când este posibil, ar trebui aplicat. În acest sens, utilizarea rifabutinei la pacienții cu infecție HIV avansată s-a demonstrat că întârzie apariția bacteriemiei și decesul și se recomandă, în prezent, ca profilaxie la pacienții care au sub 75-100 limfocite T CD4+/μl. Rezultate mai bune au fost obținute mai recent în profilaxia cu claritromocină sau azitromicină, la pacienții cu nivel al celulelor T CD4+ sub 75/μl, mulți experți recomandând profilaxia cu un singur agent (macrolidă) ca fiind preferabilă rifabutine.

Un număr de alte micobacterii atipice au fost raportate drept cauzatoare de infecții la pacienții infectați cu HIV: infecția cu *M. kansasii* se prezintă în general ca o infecție pulmonară, 20-30% din pacienți având semne evidente de diseminare a bolii. Pacienții se prezintă adesea cu febră, tuse și transpirații nocturne. La aproximativ jumătate din pacienți radiografia toracică arată cavernă în lobul superior, în timp ce la ceilalți se observă în lobul inferior, un desen interstițial caracteristic pentru diseminarea hematogenă. Organismele sunt adesea identificate cu ușurință în secrețiile pulmonare; evidențierea bolii se face la peste 75% dintre pacienții cu culturi pozitive. Diagnosticarea infecției *M. kansasii* are o importanță particulară deoarece aceasta este relativ ușor de tratat cu o asociere de izoniazidă, rimfampicină și etambutol. *M. fortuitus, M. chelonea, M. marinum, M. haemophilum* și *M. scrofulaceum* au fost cu toții semnalați drept cauzatori de leziuni cutanate la cei infectați cu HIV; *M. haemophilum* este de asemenea identificat drept răspunzător de diseminarea bolii și de artrita septică. S-a observat că *M. gordonae*, în general nepatogen pentru om, și *M. xenopi* ce colonizează rezervoarele de apă, pot determina boală diseminată. Tratamentul pentru aceste din urmă organisme este extrem de dificil.

Tuberculoza *M. tuberculosis,* considerat altădată ca fiind pe cale de eradicare în SUA, prezintă o reînflorire asociată cu epidemia HIV (vezi capitolul 171). Scăderea timp de 20 de ani a numărului de cazuri noi în Statele Unite a luat sfârșit în 1986, de când numărul de cazuri noi pe an a început să crească timp de câtiva ani, înainte să atingă un nou platou. Aproximativ 5% din pacienții cu SIDA prezintă tuberculoză activă. În timp ce prevalența și incidența infecției cu *M. tuberculosis,* determinată prin IDR la PPD, par comparabile la membrii aceluiași grup de risc, indiferent de infecția HIV, infecția cu HIV crește riscul de dezvoltare a tuberculozei active de la 15 la 30%. Pentru pacienții infectați cu HIV și IDR la PPD pozitiv, rata de reactivare este de circa 7-10% pe an. Tuberculoza reprezintă o problemă importantă, în special la pacienții cu infecție HIV. Boala HIV progresează mai rapid la cei cu tuberculoză; nivelul viremiei plasmatice crește în timpul tuberculozei active; succesul tratamentului antituberculos determină reducerea viremiei la nivelele bazale anterioare. Deși majoritatea cazurilor de tuberculoză la populația infectată HIV sunt considerate a reprezenta reactivări, infecția acută și reinfecția apar cu o frecvență în creștere, mai ales în contextul noii izbucniri a tuberculozei rezistentă la polichimioterapie (MDR). Tuberculoza activă pare a fi cea mai frecventă la pacienții cu vârsta între 24 și 44 de ani, la afro-americani și hispanici, la pacienți din New York și Miami și la pacienții din țările în curs de dezvoltare. În aceste grupe demografice, 20-70% din cazurile noi de tuberculoză activă sunt la pacienții cu infecție HIV. Pornind de la faptul că, spre deosebire de infecția HIV, infecția cu *M. tuberculosis* se poate extinde prin contact apropiat nonsexual și picături respiratorii Pflüge, această a doua epidemie reprezintă probabil cel mai mare risc de sănătate pentru publicul general și pentru profesiile legate de îngrijirea sănătății, care rezidă din epidemia HIV. Spre deosebire de infecția MAC, tuberculoza activă apare adesea relativ devreme în cursul infecției HIV și poate fi printre primele semne clinice ale infecției HIV. Într-un studiu media numărului de limfocite T CD4+ la prezentare a fost de 326 celule/μl. Manifestările clinice de TBC la pacienții infectați cu HIV sunt variate și, în general, arată diferite aspecte datorate funcției celulelor T CD4+. La pacienții cu nivel al celulelor T CD4+ relativ crescut apare un aspect tipic de reactivare pulmonară, când prezintă febră, tuse, dispnee la efort, scădere ponderală, transpirații nocturne, iar Rx pulmonară relevă caverne apicale în lobii superiori. Diseminarea bolii este mai frecventă la pacienții cu niveluri scăzute de celule T CD4+. Radiografia toracică la pacienții cu diseminare poate, de asemenea, să releve infiltrate reticulonodulare difuze sau bazale bilaterale, constând în diseminare miliară, sufuziuni pleurale și adenopatii hilare și/sau mediastinale. Infecția poate fi prezentă în oase, creier, meninge, tract gastrointestinal, ganglioni limfatici (în special cervicali) și viscere. S-au raportat cazuri de abcese viscerale, în ficat și prostată. Circa 60-80% din pacienți vor avea boli pulmonare și 30-40% boli extrapulmonare.

Izolarea respiratorie și o cameră depresurizată ar trebui utilizate la pacienții la care se suspectează diagnosticul de tuberculoză pulmonară. Aceasta este o abordare extremă, în vederea limitării infecției nosocomiale și a răspândirii infecției în comunitate. Un diagnostic definitiv se pune pe cultura microorganismului din zona implicată. Hemoculturile sunt pozitive în 15% din cazuri. În orice caz, pornind de la importanța punerii unui diagnostic rapid și a inițierii tratamentului, în special în cazul apariției tuberculozei cu multiplă rezistență la antibiotice (vezi mai jos), un diagnostic prezumtiv ar trebui să se bazeze pe o colorație rapidă alcool-acidă sau PCR pozitiv și pe aspectul clinic, în timp ce se așteaptă rezultatele culturilor. La acești pacienți trebuie inițiat tratamentul indicat mai jos. Testarea PPD la indivizii infectați HIV are anumite particularități. IDR pozitiv la PPD la o persoană infectată cu HIV, se definește ca zonă de indurație cu diametrul ≥5 mm. Deși aceasta poate fi utilizată ca suport de diagnostic și de identificare a candidaților la profilaxie cu izoniazidă, peste 50% din pacienții infectați HIV și TBC activi pot fi anergici și astfel, un IDR negativ nu exclude diagnosticul. Acest fapt subliniază importanța anergiei în evaluarea unui pacient pentru tuberculoză. Unii experți recomandă ca orice pacient anergic cu infecție HIV, aflat la risc înalt pentru tuberculoză, să primească izoniazidă timp de un an.

Rx TRATAMENT

Tratamentul standard al tuberculozei este, în general, la fel de eficient la pacientul infectat cu HIV și la cel neinfectat HIV. Tuberculoza este una dintre condițiile total curabile observate, la pacienții cu infecție HIV. Dat fiind potențialul de apariție a tuberculozei polichimiorezistente, modalitatea standard de acțiune la pacientul infectat HIV, cu tuberculoză activă, este de a iniția terapia cu 4 medicamente, timp de 4 luni, urmată de 2 medicamente (4 dacă izolatele devin rezistente) pentru încă 4 luni și nu mai puțin de 6 luni după a treia cultură negativă. Dată fiind varietatea probelmelor gastrointestinale la pacienții cu infecție HIV, trebuie luată în considerare o eventuală malabsorbție la orice pacient la care infecția tuberculoasă nu se remite în ciuda terapiei adecvate. Pentru a asigura cel mai bun rezultat al acestei terapii, administrarea zilnică a medicamentelor trebuie observată direct de către o persoană calificată.

O problemă majoră a fost creșterea posibilității de identificare a tulpinilor de *M. tuberculosis* rezistente la două sau mai multe medicamente de primă linie, de obicei izoniazida și rifampicina, așa-numita tuberculoză cu polichimiorezistență (MDR) (vezi capitolul 171). Din cele 87 cazuri inițiale de tuberculoză polichimiorezistentă, 83 au fost la pacienți cu infecție HIV. Datorită întârzierii antibiogramelor, pacienții

au primit adesea tratament inadecvat și mortalitatea inițială, datorată tuberculozei MDR, a fost de 72-89%. În unele serii până la 20% de cazuri de tuberculoză s-au datorat tulpinilor rezistente. Datorită unor strategi terapeutice mai agresive, în special a celor ce implică terapia strict supravegheată, incidența tuberculozei polichimiorezistente este în scădere.

Prevenție Prevenirea tuberculozei active poate fi o realitate dacă personalul medical ar căuta cu insistență dovezi de tuberculoză latentă, asigurându-se că toți pacienții cu risc de tuberculoză și toți cei cu infecție HIV au făcut intradermoreacția la PPD. Abordarea terapeutică a unui pacient infectat HIV, cu un rezultat PPD pozitiv sau anergic, dar aflat la risc pentru tuberculoză, a fost discutată mai înainte.

Infecții bacteriene altele decât cele cu Mycobacterii La pacienții cu SIDA, bacteriile (altele decât mycobacterium) sunt responsabile pentru un mare număr de infecții, fiind principala cauză de deces în rândul acestei populații. Infecțiile bacteriene, cel mai frecvent, se prezintă ca infecții ale tractului respirator, septicemii și/sau gastroenterite. În plus, sifilisul și angiomatoza bacilară se pot prezenta cu trăsături atipice. Pacienții infectați HIV par să aibă o tendință specială de a face infecții cu organisme încapsulate, probabil ca o consecință a activității alterate a limfocitelor B și/sau defectelor de funcționare ale neutrofilelor ce pot fi secundare bolii sau medicamentelor. *Streptococcus pneumonie* (vezi capitolul 141) și *Haemophilus influenzae* (vezi capitolul 152) sunt printre cele mai comune cauze bacteriene de infecție observate la pacienții infectați HIV. Aceste două organisme sunt responsabile de majoritatea cazurilor de pneumonie bacteriană la pacienții cu SIDA și, de asemenea, contribuie la creșterea incidenței sinuzitei observate în rândul acestor pacienți. Pacienții cu infecție HIV au o creștere de 6 ori a incidenței pneumoniei pneumococice și de 100 ori a bacteriemiei pneumococice. Din aceste motive toți pacienții infectați HIV trebuie imunizați cu polizaharide pneumococice. Infecțiile cu *Staphilococcus aureus* (vezi capitolul 142) apar, de asemenea, cu o frecvență crescută în cazul infecției HIV, fiind răspunzătoare pentru aproximativ o treime dintre toate episoadele de bacteriemie la indivizii infectați HIV. Purtătorii de stafilococi aurii printre cei infectați cu HIV sunt în număr dublu față de cei din populația generală. Infecțiile stafilococice sunt adesea responsabile de septicemiile de cateter, cu risc mai crescut pe măsură ce nivelul celulelor T CD4+ diminuă. Piomiozita este o altă complicație a infecției stafilococice și apare mai frecvent la grupul pacienților infectați HIV. Această boală, ce era rară în SUA, este de obicei asociată cu leziuni musculare; s-a postulat că miopatia din infecția HIV ar putea fi un factor predispozant.

Infecțiile cu germeni intestinali precum *Salmonella, Shigella* și *Campylobacter* sunt mai frecvente la bărbații homosexuali și sunt adesea mai severe și mai înclinate spre recăderi la cei cu infecție HIV. Aceștia din urmă au un risc crescut de aproximativ 20 ori de infecție cu *Salmonella typhimurium* (vezi capitolul 158). Ei se pot prezenta cu o varietate de simptome nespecifice ca: febră, anorexie, fatigabilitate și indispoziție cu durată de câteva săptămâni. Diareea, deși frecvent întâlnită, poate lipsi. Diagnosticul se pune pe culturi din sânge și fecale. Deși în populația generală nu este indicat tratamentul pentru salmoneloză gastrointestinală, datorită evoluției prelungite și a ratei mari de recurență la populația infectată HIV tratamentul pe termen lung este adesea prescris aici. Cel mai mare succes a fost obținut cu ciprofloxacin p.o.. Pacienții cu infecție HIV au, de asemenea, o incidență crescută a infecției cu *Salmonella typhi* în zone ale lumii unde febra tifoidă este o problemă (vezi capitolul 158).

Infecțiile cu *Shigella* (vezi capitolul 159) determină, în mod special, suferință gravă gastrointestinală la indivizii infectați cu HIV, caracterizată prin diaree și febră. *Shigella flexneri* este specia cel mai frecvent izolată și peste 50% din pacienții cu infecție HIV și shigeloză sunt bacteriemici, spre deosebire de alte gazde sănătoase unde bacteriemia este rară.

Infecțiile cu *Campylobacter* (vezi capitolul 160) apar cu frecvență crescută la cei infectați HIV. Deși tulpinile cel mai frecvent izolate sunt *C. fetus* și *C. jejuni*, infecțiile se produc și cu multe alte tulpini. Pacienții au de obicei dureri abdominale colicative, febră, diaree sanguinolentă sau proctită. Examenul scaunului relevă prezența leucocitelor fecale. Infecția sistemică poate fi observată până la 10% din pacienții infectați ce prezintă bacteriemie. Ca și în cazul altor patogeni intestinali, infecțiile cu specii de *Campylobacter* sunt adesea persistente sau recurente și de obicei este nevoie de tratament prelungit. Cele mai multe tulpini sunt sensibile la eritromicină, dar s-au observat și tulpini rezistente.

Infecțiile cu *Treponema pallidum*, agentul etiologic al sifilisului, joacă un rol important în epidemia HIV (vezi capitolul 174). La individul HIV-negativ ulcerele genitale din sifilis, alături de ulcerele șancroide, sunt factori majori predispozanți pentru transmiterea heterosexuală a HIV (vezi mai sus). Deși cei mai mulți indivizi infectați HIV, cu sifilis, vor avea o simptomatologie tipică, pot apărea și multe aspecte clinice rare. Printre acestea sunt: luesul malign, o leziune ulcerativă a pielii datorită unei vasculite necrozante, febră inexplicabilă, sindrom nefrotic și neurosifilis. Cea mai comună formă de prezentare este condiloma lata, o formă de sifilis secundar. Neurosifilisul poate fi asimptomatic sau se poate prezenta ca meningită acută, neuroretinită, surditate sau convulsii. Într-un grup, 44% din totalul cazurilor de neurosifilis au apărut la pacienți cu HIV, rata neurosifilisului în această populație putând fi de 1,5%. Incidența este crescută în special în rândul utilizatorilor de cocaină. Plecând de la anomaliile imunologice observate la pacienții cu infecție HIV, diagnosticul sifilisului prin teste serologice standard poate fi problematic. Pe de o parte, un număr semnificativ de pacienți pot avea VDRL fals pozitiv datorită activării unei celule B policlonale. Pe de altă parte, apariția unui VDRL pozitiv poate fi întârziată la pacienții cu infecție nouă și testul anticorpilor fluorescenți anti-treponema (anti-FTA) poate fi negativ datorită imunodeficienței. Examinarea în câmp întunecat a probelor ar trebui făcută la toți pacienții la care se suspectează sifilisul, chiar dacă pacientul este VDRL negativ. Similar, dat fiind faptul că diagnosticul de neurosifilis ar putea fi dificil de realizat, orice pacient cu un test VDRL seric pozitiv, semne neurologice și trăsături anormale la examinarea LCR, trebuie considerat posibil a avea neurosifilis indiferent dacă testul VDRL al LCR este pozitiv sau nu. La pacienții infectați HIV, cu sifilis, tratamentul standard poate fi inadecvat; poate fi necesară repetarea tratamentului la pacienții ce nu răspund sau prezintă recăderi. La acești pacienți este necesar un mare grad de suspiciune pentru un eventual neurosifilis, precum și introducerea tratamentului corespunzător cu doze înalte de penicilină i.v., dacă acest diagnostic este suspectat.

În rândul pacienților infectați HIV se observă, cu frecvență crescută, infecții cu *Bartonella*, organisme mici, gram-negative, asemănătoare rickettsilor (vezi capitolul 165). Printre manifestările clinice ale infecțiilor cu *Bartonella* sunt: angiomatoza bacilară, boala zgârieturilor de pisică și febra de tranșeu. Angiomatoza bacilară se datorează de obicei infecției cu *Bartonella henselae*. Ea este caracterizată printr-o proliferare vasculară ce duce la o varietate de leziuni tegumentare, ce au fost confundate cu sarcomul Kaposi. În contrast cu leziunile din sarcomul Kaposi, cele din angiomatoza bacilară decolorează tegumentul, sunt dureroase și asociază frecvent simptome sistemice. Infecția se poate extinde, de asemenea, la ganglionii limfatici, ficat (peliosis hepatis), splină, os, inimă, sistem nervos, tract respirator și tract gastrointestinal. Această infecție se observă de obicei în stadiile relativ avansate ale infecției

HIV, cu un nivel al celulelor T CD4+ în jur de 60/μl. Boala zgârieturilor de pisică debuteză, în general, cu o papulă la locul inoculării. Aceasta este urmată, câteva săptămâni mai târziu, de apariția adenopatiei regionale și alterarea stării generale. Infecția cu *Bartonella quintana* este transmisă de păduchi și a fost asociată cu raportări de endocardită, adenopatie, angiomatoză bacilară și febră de transeu.

INFECȚIILE FUNGICE Candidoza Infecțiile cu *Candida* sunt cele mai frecvente infecții fungice ce apar la infectații cu HIV; teoretic, toți pacienții fac o infecție cu *Candida* în cursul bolii lor (vezi capitolul 207). Infecțiile sunt adesea observate precoce în cursul infecției HIV, anticipând începutul manifestărilor clinice ale imunodeficienței. Deși reprezintă o importantă cauză de morbiditate, infecțiile cu *Candida* sunt în general ușor de controlat și adesea implică numai suprafețele mucoase. Boala invazivă este extrem de rară și apare predominant ca o consecință a măsurilor iatrogene cum sunt cateterele, antibioticele cu spectru larg și/sau neutropenia medicamentoasă.

Infecția bucală superficială cu *Candida* are în general un aspect alb, brânzos, exsudativ, în orofaringele posterior **(vezi Planșa ID-42)**. Leziunile precoce sunt de asemenea detectate de-a lungul marginii gingivo-labiale. Exsudatul este ușor de îndepărtat prin răzuire și ramificațiile pseudohifelor sunt ușor de detectat pe frotiurile umede cu KOH. La femeile cu infecția HIV se observă infecții fungice vaginale, semn precoce de imunodeficiență.

Mai târziu în cursul infecției HIV, adesea asociată cu limfocite T CD4+ <100/μl, pot apare infecțiile cu *Candida* ale esofagului, traheei, bronhiilor sau plămânilor. Aceste infecții indică un defect important al imunității mediate celular și sunt printre situațiile definitorii pentru SIDA (tabelul 308-2). Cea mai întâlnită dintre acestea este esofagita. Deși în general manifestare tardivă a infecției HIV, esofagita cu *Candida* s-a observat, de asemenea, și în cursul sindromului HIV acut. În general esofagita se manifestă prin odinofagie și durere retrosternală sau arsură. Candidoza orală este adesea prezentă, deși poate lipsi la pacienții care au primit medicație topică orală. Un diagnostic definitiv se face prin endoscopie superioară și observarea plăcilor albe caracteristice, umede, reliefate și care conțin pseudohife. În orice caz, o suspiciune, bazată pe istoric și/sau tranzit baritat, care arată o mucoasă neregulată și îngroșată (figura 308-26) este suficientă pentru a justifica un tratament empiric cu antifungice. Dacă rezultatele nu apar în 4-6 zile de tratament, endoscopia superioară este necesară pentru a se elimina alte cauze posibile de esofagită, respectiv CMV, virusul herpes simplex, sarcomul Kaposi și limfomul.

Rx TRATAMENT

Infecțiile orale și vaginale cu *Candida* pot fi tratate cu nistatin topic sau comprimate de clotrimazol; frecvența administrării va fi în funcție de severitatea bolii. În cazuri severe nu puțini găsesc mai convenabilă terapia sistemică cu ketoconazol sau fluconazol, ambele fiind eficiente în majoritatea cazurilor. Deși fluconazolul este mai scump, s-au obținut rezultate mai bune, care în mare parte reflectă insuficienta absorbție a ketoconazolului la pacienții cu pH gastric crescut. Un tratament iv. scurt cu amfotericină B, urmat de tratament oral cu fluconazol, se poate indica în cazuri particulare severe de infecție cu *Candida*.

Cryptococcoza *Cryptococcus neoformans* este principala cauză de meningită la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 206). Această ciupercă, asemănătoare drojdiei, este ubicuitară, are o capsulă polizaharidică și determină infecții serioase, amenințătoare de viață, la 6-12% din pacienții cu SIDA. Reprezintă condiția inițială definitorie pentru SIDA la 2% din pacienți, în general apărând în stadii avansate sau la valori ale limfocitelor T CD4+ <100/μl. Media supraviețuirii unui pacient cu infecție HIV după diagnosticarea unei infecții cu criptococ este de 9 luni. Meningita criptococică este frecventă în special la pacienții cu SIDA din Africa, apărând cam la 20% din indivizi; a fost prima suferință care a sugerat apariția unei noi imunodeficiențe în Africa. Deși se crede că infectarea inițială se produce pe cale respiratorie, cele mai frecvente localizări ale infecției sunt creierul și meningele. Infecția SNC se observă la 67-85% din pacienții cu SIDA cu boală criptococică, majoritatea dintre ei prezentându-se cu un tablou de meningoencefalită subacută. Pe lângă meningită, pacienții mai pot dezvolta aglomerări criptococice ce apar la RMN ca leziuni multiple inelare. Acești pacienți prezintă adesea simptomele cu săptămâni sau luni înainte de diagnosticare, ca și în cazul multor infecții oportuniste asociate cu SIDA, de aceea este importantă ridicarea suspiciunii cât mai devreme, pentru o diagnosticare cât mai precoce. Printre simptomele curent observate sunt febra, la practic 100% din pacienți, greața, vărsăturile la 40%, alterarea stării psihice, cefalee și semne meningeale la 25%. Incidența crizelor comițiale și a defectelor neurologice focale este scăzută. Boala pulmonară se observă la 40% din pacienți, 90% din ei fiind infectați și la nivelul SNC. Pacienții cu determinare pulmonară prezintă febră, tuse, dispnee și, în unele cazuri, hemoptizii. Un infiltrat interstițial focal sau difuz se poate observa pe radiografia toraco-pulmonară la peste 90% din pacienții cu boală pulmonară. Radiografia toracică poate de asemenea să evidențieze determinări lobare, caverne, sufuziuni pleurale și adenopatie hilară sau mediastinală. Peste jumătate din pacienți vor avea diseminare fungică, la aceștia febra, disconfortul și oboseala fiind frecvente. În timp ce majoritatea pacienților cu boală criptococică prezintă infecții SNC, 4-10% pot prezenta boală pulmonară în absența altor manifestări și 4-8% pot avea fungiemie, ca singură manifestare a infecției. Manifestări rare ale infecției criptococice la cei cu infecție HIV, includ leziuni ale pielii, asemănătoare cu moluscum contagiosum, limfadenopatie, ulcere palatine și linguale, artrită, gastroenterită, miocardită și prostatită. De fapt prostata poate servi și ca rezervor pentru infecțiile latente.

Un diagnostic prezumptiv de infecție criptococică se poate face după identificarea organismelor în lichidul cefalorahidian, cu colorații cu tuș de India, prin măsurarea prezenței antigenelor criptococice în sânge sau LCR, sau prin examen histologic pe biopsie. Un diagnostic definitiv se face prin cultivarea germenilor din LCR, sânge, măduvă, spută sau țesuturi. O cultură pozitivă de *Cryptococcus neoformans,* indiferent de localizare, ar trebui considerată semnificativă și se va indica tratament. Antigenul criptococic e prezent în LCR în toate cazurile de meningită criptococică, deși în 15% din cazuri toate celelalte semne pot fi normale. În meningita criptococică leucocitele din LCR sunt peste 20 celule/μl la sub 50% din pacienți, proteinele sunt crescute la 35-70% și glucoza este scăzută la aproximativ 50% din ei. La cei cu agregate criptococice SNC, atât antigenele în LCR, cât și cultura pot fi negative, iar biopsia poate fi utilă la stabilirea diagnosticului.

Rx TRATAMENT

Tratamentul trebuie instituit imediat la orice pacient ce prezintă dovezi de infecție criptococică, fie prin antigen, fie prin cultură. Terapia standard, la pacientul infectat HIV, constă în amfotericină B în doză zilnică de 0,3-0,5mg/kg corp, în combinație cu flucitosină 150mg/kg corp, timp de 6 săptămâni. Cam 50% din pacienți vor necesita scoaterea flucitozinei, cel puțin parțial, în cursul tratamentului, datorită neutropeniei. Știind că la această schemă singulară 50% din pacienți vor prezenta recădere, este recomandat ca la sfârșitul tratamentului cu amfotericină B pacienții să primească fluconazol 100-200 mg/zi pentru o perioadă nedefinită. Numeroși medici preferă să administreze tuturor pacienților cu infecție HIV fluconazol 100-200 mg/zi, îndată ce limfocitele T CD4+ scad sub 100/μl, ca profilaxie atât pentru *Candida,* cât și pentru infecțiile criptococice.

Histoplasmoza Histoplasmoza este o infecție oportunistă observată mai frecvent la pacienții din Mississippi și văile râului Ohio, Puerto Rico, Republica Dominicană și America de Sud; toate acestea sunt zone în care *Histoplasma encapsulatum* este endemică (vezi capitolul 203). Datorită acestei distribuții geografice limitate, procentajul cazurilor de SIDA în SUA asociate cu histoplasmoză, este de aproximativ 0,5%, dar în zonele endemice incidența este mult mai crescută. Germenii se găsesc în pământ în faza de micelii, mai ales în pământul ce conține dejecții ale păsărilor sau liliecilor. La temperatura corpului, organismele sunt în stare de *levuri*. Histoplasmoza este, în general, o manifestare tardivă a infecției HIV, totuși poate fi prima condiție definitorie a SIDA. Conform unui studiu, media valorilor limfocitelor T CD4+ la cei cu histoplasmoză a fost de 33/µl. Deși boala datorată *H. encapsulatum* se poate prezenta ca infecție pulmonară primară, forma de boală diseminată, probabil datorată reactivării, este cel mai frecvent aspect la pacienții infectați HIV. Acești pacienți prezintă adesea un istoric de 4-8 săptămâni de febră și scădere ponderală. Atât hepatosplenomegalia, cât și limfadenopatia se pot întâlni la circa 25% din pacienți. Boala SNC, atât meningita, cât și leziunile proliferative, apar la 15% din pacienți. Frecvent este implicată măduva osoasă, cu trombocitopenie, neutropenie și anemie, la 33% din pacienți. 7% din pacienți au leziuni cutaneo-mucoase constând în maculo-papule eritematoase, ulcere orale sau tegumentare. Deși simptomele respiratorii sunt adesea minime, 10-30% din pacienți prezintă tuse și dispnee, iar radiografia pulmonară este anormală la 50% dintre pacienți, arătând infiltrat interstițial difuz sau mici noduli difuzi. Diagnosticul se pune pe cultura microorganismelor din sânge, măduvă sau țesuturi. Nivelul antigenului polizaharidic fungic se poate detecta și cuantifica în sânge și poate fi utilizat pentru urmărirea tratamentului; totuși acest test nu este încă disponibil comercial. Tratamentul constă în administrarea inițială de amfotericină B, 0,6 mg/kg/zi până la o doză totală de 1g, urmată de menținerea pe o perioadă nedefinită a tratamentului cu amfotericină B 1 mg/kg bisăptămânal sau itraconazol oral.

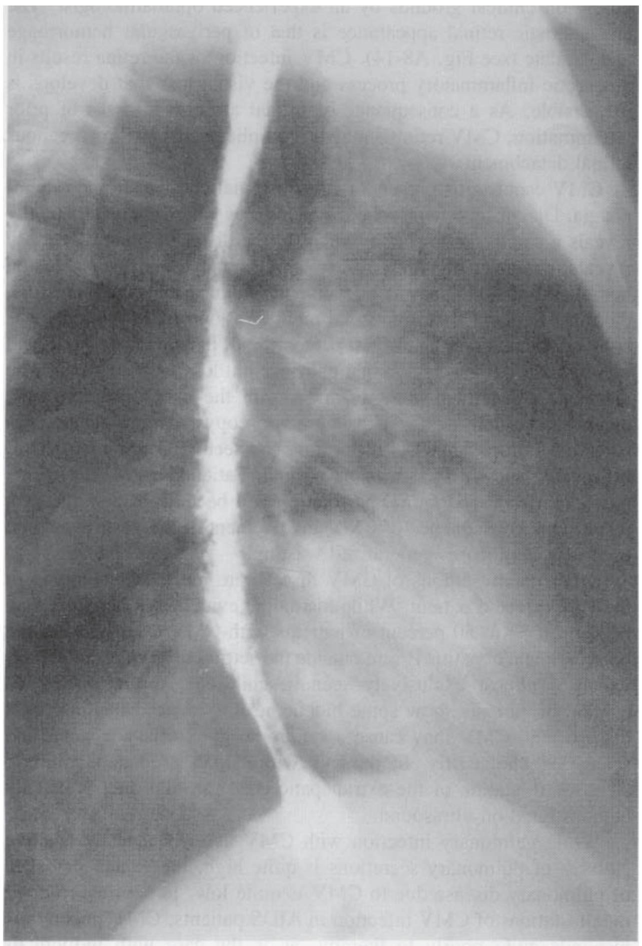


FIGURA 308-26 Tranzit baritat la un pacient cu esofagită candidozică. Fluxul de bariu de-a lungul suprafeței mucoasei este neregulat.

Infecția cu *Penicillium marneffei* După răspândirea infecției HIV în sud-vestul Asiei, infecția diseminată cu *Penicillium marneffei* a fost recunoscută ca o complicație a sa. Tabloul clinic include febră, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, anemie, trombocitopenie și leziuni tegumentare papulare, cu o ombilicare centrală. Tratamentul se realizează cu amfotericină B urmată de itraconazol.

Coccidioidomicoza *Coccidioides immitis* este un mucegai ce trăiește în pământ și determină predominant infecție pulmonară atât la gazdele imunocompetente, cât și la cei infectați HIV (vezi capitolul 204). Ca și în cazul histoplasmozei, infecția cu *C. immitis* e limitată la aceeași arie geografică; este endemică în sud-vestul SUA. În aceste zone endemice rata anuală de infecție este de 3% și cele mai multe boli apărute la pacienți infectați HIV par a fi rezultatul reactivării. Infecția coccidioidală se poate dezvolta precoce în timpul infecției HIV; totuși cei mai mulți pacienți au limfocite T CD4+ <250/µl. Pacienții, în general, prezintă febră, scădere ponderală, tuse și anomalii extensive pe radiografia pulmonară. Infiltrate difuze reticulo-nodulare apar cel mai adesea la radiografia toracică, deși apar și noduli, caverne, sufuziuni pleurale și adenopatie hilară. Boala pulmonară este cea mai comună manifesare a infecției, observată la 70% din pacienți, dar 12% dezvoltă meningită, 9% limfadenopatie, 9% au implicare hepatică și 5% dezvoltă manifestări cutanate. De asemenea s-au raportat infecția abdominală și peritonita. Diagnosticul se poate face pe culturi. Chiar dacă testele serologice sunt adesea utile pentru gazda imunocompetentă, serologia poate fi negativă la 25% din indivizii infectați HIV, care au și infecție coccidioidală. Tratamentul este cu amfotericină B, 1 mg/kg/zi, până la o doză totală de 1 g, urmată apoi de întreținere cu fluconazol sau itraconazol.

Aspergiloza Aspergiloza invazivă (vezi capitolul 208) nu este o boală definitorie SIDA și, în general, nu apare la pacienții cu SIDA în absența neutropeniei și a administrării de glucocorticoizi. Ea prezintă un aspect neobișnuit la nivelul tractului respirator al pacienților cu SIDA, cu un aspect de traheobronșită pseudomembranoasă. Ca și în alte cazuri, tratamentul este cu amfotericină B.

INFECȚIILE VIRALE **Infecțiile cu virusul herpetic** Infecțiile cu virusul herpetic uman ridică probleme substanțiale în cursul evoluției clinice a infecției HIV. Pe lângă faptul că determină patologie clinică specifică, mai ales sub forma sindroamelor de reactivare, se crede că aceste virusuri ADN reprezintă, de asemenea, cofactori, sporind replicarea HIV. Printre membrii acestui grup, care sunt extrem de invalidanți pentru pacienții cu infecție HIV, sunt: virusul citomegalic (vezi capitolul 187), virusurile herpes simplex (vezi capitolul 184), virusurile varicelo-zosterian (vezi capitolul 185), virusul Epstein-Barr (vezi capitolul 186) și HHV-8 (vezi mai sus).

Infecția cu citomegalovirus VCM determină o infecție acută, ce apare precoce în cursul vieții, după care persistă în stare latentă (vezi capitolul 187). Peste 95% din pacienții cu infecție HIV sunt seropozitivi pentru VCM, iar la autopsie 90% au semne de boală citomegalică reactivată. Manifestările clinice ale VCM apar în general târziu în cursul infecției HIV, cel mai adesea la pacienții cu limfocite T CD4+ <50/µl; totuși semnele de replicare activă a VCM, ca: prezența VCM în exsudatul faringian sau urină, pot fi detectate rapid la cei cu infecție HIV. Cele mai frecvente manifestări ale infecției VCM la cei cu HIV sunt retinita, esofagita și colita.

Probabil cea mai supărătoare manifestare a VCM este retinita, care apare la 25-30% din pacienți. Retinita cu VCM se prezintă adesea ca o pierdere progresivă a vederii, nedureroasă, pacienții putându-se plânge de scotoame. Boala este adesea bilaterală,

afectează un ochi mai mult decât celălalt, iar diagnosticul este în general pur clinic pentru un oftalmolog cu experiență. Aspectul retinian caracteristic este de hemoragie perivasculară și exsudat (**vezi Planșa III-1**). Infecția retiniană cu VCM constă într-un proces necrotico-inflamator, iar pierderea vederii este ireversibilă. Ca o consecință a atrofiei retiniene în zonele anterior inflamate, retinita VCM poate fi complicată cu dezlipirea retiniană.

Esofagita VCM se manifestă prin durere substernală și odinofagie. Uzual, diagnosticul necesită endoscopie, care evidențiază, caracteristic, un ulcer unic, mare, superficial, la nivelul esofagului distal. Biopsia arată incluziuni caracteristice intranucleare și intracitoplasmatice. Deși infecția VCM poate cuprinde stomacul și intestinul subțire, cea mai frecventă manifestare gastrointestinală a infecției VCM este colita, care apare la 5-10% din toți pacienții cu SIDA și se manifestă prin diaree, durere abdominală, scădere ponderală și anorexie. Diareea este adesea nesanguinolentă și, ca și în cazul esofagitei, diagnosticul este furnizat de endoscopie și biopsie; caracteristic, apar multiple ulcerații mucoase. Irigografia este de mică valoare și de fapt poate fi normală. Pacienții cu colită VCM pot face perforații intestinale și peritonită. O consecință a infecției VCM gastrointestinale poate fi emacierea difuză, generalizată.

Alte manifestări ale bolii citomegalice sunt mai rare la infectații HIV. Deși dovezile histologice de hepatită pot fi observate la 33-50% din pacienții cu VCM cu altă localizare în corp, hepatita clinică este rară, cu excepția situației de infecție primară, care apare aproape exclusiv la copii. Cam 33% din pacienți prezintă dovezi biochimice de boală a tractului biliar, iar VCM poate determina un sindrom de stenoză papilară și colangită sclerozantă. La pacienții cu stenoză papilară asociată VCM, examenul echografic demonstrează, de obicei, dilatația canalului biliar comun extrahepatic.

Deși infecția pulmonară cu VCM, evidențiată prin culturi pozitive din secrețiile pulmonare, este destul de frecventă, incidența reală a bolii pulmonare datorate VCM este scăzută. Spre deosebire de alte manifestări ale infecției VCM la pacienții cu SIDA, pneumonia citomegalică răspunde relativ prost la tratament, ca și în cazul persoanelor fără infecție HIV.

VCM poate determina o mielită ascendentă și polineuropatie subacută, care răspund bine la tratament. Alte manifestări ale infecției VCM includ inflamația suprarenalelor, epididimită, cervicită și pancreatită.

Diagnosticul infecției VCM semnificative clinic poate fi dificil. Știind că cei mai mulți pacienți cu infecție HIV avansată excretă virusul citomegalic, exsudatul faringian, urina, sângele și/sau culturile de țesuturi sunt frecvent pozitive, dar cu mică semnificație diagnostică. Spre deosebire de retinita VCM, unde diagnosticul se pune pe aspectul clinic, diagnosticul infecției VCM necesită demonstrarea histologică a corpilor intranucleari de dimensiuni mari și a incluziunilor citoplasmatice în țesutul suspectat a fi afectat, în absența altui posibil proces patologic.

TRATAMENT

Actual sunt recunoscute, pentru tratamentul sistemic al infecției VCM, trei medicamente: ganciclovir, foscarnet și cidofovir, existând preparate de ganciclovir și cidofovir și pentru implante oftalmologice. Rata de răspuns inițial, pentru retinită, la tratamentul cu ganciclovir sau foscarnet, este de aproximativ 80-90%, totuși rata recăderilor este extrem de ridicată și pacienții trebuie să primească tratament de întreținere pe termen lung. Ganciclovirul este mai ușor de administrat, ca terapie inițială, sub formă de perfuzie scurtă de 2 ori pe zi, 14 zile. Totuși, se asociază cu o incidență ridicată a supresiei medulare și adesea nu se poate asocia cu zidovudină sau trimetoprim/sulfametoxazol. Tratamentul cu foscarnet se asociază cu o incidență crescută a tulburărilor renale și electrolitice și, ca terapie inițială, trebuie administrat ca 3 perfuzii de câte 2 h pe zi, pentru 14 zile. Tratamentul de întreținere pentru ambele medicamente constă într-o singură perfuzie pe zi. Deși s-a demonstrat că ambele medicamente au același grad de eficacitate într-un studiu randomizat controlat, pacienții fără insuficiență renală, tratați cu foscarnet, au o supraviețuire ușor mai mare decât cei tratați cu ganciclovir. Cauza acestui comportament este neclară; totuși poate fi legat de faptul că pe lângă eficiența anti-VCM, foscarnetul are, de asemenea, o acțiune anti-HIV. Din acest motiv unii clinicieni recomandă ca pacienții cu retinită VCM să fie tratați cu o cură inițială din medicamentul cel mai convenabil, ganciclovir, urmat de terapie de întreținere cu foscarnet. Au fost identificate tulpini de VCM rezistente la ganciclovir; foscarnetul sau cidofovirul sunt evident agenții de elecție în această situație. Cidofovirul a fost recunoscut pentru tratarea retinitei VCM legată de SIDA, pe baza a două studii, implicând în total 148 de pacienți. Un studiu a arătat că cidofovirul a fost capabil să întârzie progresia retinitei VCM. Celălalt a demonstrat că cidofovirul a fost eficace la pacienții cu recăderi ale retinitelor VCM, ce primiseră anterior altă terapie pentru infecția cu VCM. Deși cidofovirul poate că nu este la fel de puternic ca ganciclovirul sau foscarnetul, el este în mod clar mai ușor de administrat. În primele două săptămâni de tratament se administrează o dată pe săptămână și o dată la două săptămâni după aceea. Efectele adverse majore includ: leucopenie, greață, diaree, astenie fizică, scăderea presiunii intraoculare. O altă cale convenabilă de a trata retinita VCM este folosirea implantelor intraoculare ce eliberează lent ganciclovirul în fluidul intraocular. Deși această modalitate de tratament este asociată cu o incidență crescută a dezlipirilor de retină, ea înlătură necesitatea perfuziilor iv.. Pentru un mic procentaj din indivizii infectați HIV, care nu au anticorpi pentru VCM și care necesită derivate de sânge, acestea vor fi obținute de la donatorii VCM negativi, dacă este posibil. Folosirea ganciclovirului oral, ca o formă de profilaxie în condițiile unui studiu clinic controlat realizat într-un centru medical, a fost asociată cu întârziere în dezvoltarea bolii CMV; ganciclovirului oral îi este recunoscută această indicație. Un studiu similar, efectuat în condiții comunitare, nu a reușit să arate vreo valoare a acestei forme de profilaxie.

Infecțiile cauzate de virusul herpes simplex Infecția cu *virus herpes simplex* (VHS), la pacienții infectați HIV, se asociază cu leziuni recurente orolabiale, genitale și perianale (vezi capitolul 184). Odată cu progresiunea infecției HIV și cu scăderea numărului de limfocite T CD4+, aceste infecții devin mai frecvente și mai severe. Leziunile sunt adesea de culoare roșu-aprins („carne vie“) extrem de dureroase și apar cu predilecție în șanțul interfesier (figura 308-27). Herpesul perirectal se poate asocia cu proctită și fisuri anale și trebuie luat în primul rând în calcul ca diagnostic diferențial la orice pacient infectat HIV și cu leziuni perirectale dureroase ce se vindecă greu. Ca și în cazul VCM, virusul herpetic poate determina esofagită. Esofagita herpetică apare adesea însoțită de leziuni active orolabiale. Spre deosebire de VCM unde esofagita este frecvent asociată cu un singur ulcer mare, esofagita herpetică apare în general sub formă de ulcerații mici, multiple. *Panarițiul herpetic* recurent este o altă problemă la pacienții cu infecție HIV. Se poate prezenta sub formă de vezicule dureroase sau eroziuni cutanate extensive și este o formă mai severă decât cele observate la gazdele cu imunitate păstrată. Atât VHS, cât și virusul varicelo-zosterian (vezi mai jos) pot determina arareori o diseminare întinsă, cu retinită necrozantă bilaterală, inclusă în *sindromul de necroză retiniană acută*. Acest sindrom, spre deosebire de retinita VCM, se asociază cu durere, keratită și irită, adesea fiind însoțit și de herpes orolabial sau zoster trigeminal. Examenul oftalmologic arată

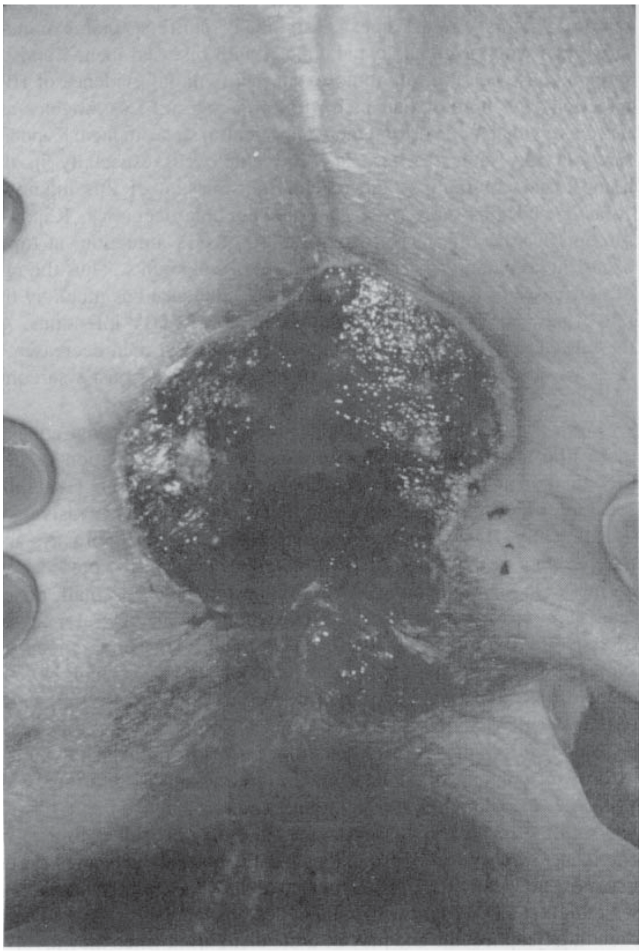


FIGURA 308-27 Eroziuni severe, perirectale, produse de virusul herpes simplex la un pacient cu SIDA.

leziuni periferice întinse, palid-cenușii, acest apect putând fi adesea complicat cu dezlipire de retină. Encefalita herpetică este extrem de rară la cei infectați HIV în pofida asocierii sale cu alte situații de imunosupresie.

℞ TRATAMENT

Tratamentul infecției herpetice severe sau recurente este acyclovir, 200 mg oral, de 5 ori pe zi, timp de 10-14 zile, pentru cele mai multe dintre cazuri, și intravenos, la doze mai mari, pentru situații mai grave. O alternativă mai convenabilă o reprezintă famciclovirul, 500 mg p.o. la fiecare 8 ore, timp de 7 zile. Valaciclovirul este recunoscut ca tratament pentru herpesul simplex recurent la gazdele imuocompetente; totuși el a fost asociat cu cazuri fatale de purpură trombotică trombocitopenică și trebuie evitat la pacienții imunocompromiși, inclusiv cei cu infecție HIV. Dezvoltarea rezistenței microbiene la aciclovir, datorată alterărilor timidin-kinazei virale, devine o problemă majoră la populația infectată HIV. Aceste tulpini sunt rezistente și la ganciclovir, dar sunt adesea sensibile la foscarnet. Trebuie să luăm în seamă, deci, posibilitatea dezvoltării rezistenței la acyclovir, la pacienții cu leziuni herpetice refractare la tratamentul cu acyclovir.

Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian Virusul varicelo-zosterian (VVZ), agentul etiologic al varicelei, adoptă o formă latentă, în ganglionul rădăcinii dorsale a nervului spinal, consecutiv infecției primare (vezi capitolul 185). Mai târziu, se asociază cu zona zoster, apariția acesteia la orice pacient sub 50 ani fiind indicație de investigare a imunodeficienței și în special a HIV. Herpesul zoster este o manifestare precoce a imunodeficienței HIV-indusă și într-un studiu african, 91% din pacienții cu herpes zoster aveau infecție HIV subiacentă. Infecția VVZ la un pacient cu HIV este strict limitată la piele, deși erupțiile cutanate pot fi extinse, cuprinzând multe dermatoame, și extrem de dureroase (**vezi Planșa ID-37**). Într-un studiu s-a observat o rată a recurenței de 23%. De asemenea, la pacienții cu SIDA avansată, s-a observat o formă diseminată cutanat de herpes zoster, care seamănă foarte mult cu o formă moderată de varicelă. Așa cum am mai arătat, puțini pacienți pot dezvolta un sindrom de necroză retiniană acută, adesea asociat cu zoster trigeminal. Implicarea viscerală este extrem de rară, ca un sindrom de reactivare la un pacient infectat HIV, spre deosebire de multe alte situații de imunodeficiență. De aceea pacienții nu necesită spitalizare și izolare strictă. Infecția primară, pe de altă parte, poate fi letală și trebuie tratată agresiv cu acyclovir și imunoglobuline hiperimune. Deși tratamentul herpesului zoster nu este necesar, adesea poate apare o scădere a timpului de vindecare a leziunilor și mulți medici preferă să trateze cu doze mari orale sau intravenoase de acyclovir sau famciclovir oral. Tulpinile rezistente la acyclovir sunt observate, caracteristic, sub formă de leziuni hiperkeratozice, în aceste circumstanțe foscarnetul fiind util ca alternativă.

Infecțiile cauzate de virusul Epstein-Barr VEB, unul din agenții care determină mononucleoza infecțioasă, este, de asemenea, cauza unor infecții frecvente la pacienții cu HIV (vezi capitolul 186). Mulți pacienți cu HIV elimină activ VEB în timpul bolii lor. Separat de asocierea cu limfoamele (discutată în continuare), VEB pare să aibă un rol cauzal în *leucoplakia păroasă orală,* care se prezintă ca leziuni albe, în frunză de ferigă, pe marginile laterale ale limbii și uneori și pe mucoasa bucală adiacentă (**vezi Planșa ID-41**). Aceste leziuni sunt uneori confundate cu cele candidozice, dar se deosebesc de acestea prin aceea că nu pot fi descuamate. Genomul VEB a fost descoperit în aceste leziuni prin hibridizare in situ. Această constatare, asociată cu faptul observat că aceste leziuni regresează după tratament cu doze mari orale de acyclovir, au susținut ideea că există o relație cauză-efect între VEB și leucoplakia păroasă orală. În pofida acestei opțiuni terapeutice aceste leziuni dau rar manifestări clinice care să necesite tratament, ele având o rată relativ ridicată de remisiune spontană (25-50%) și sunt mai importante pentru ceea ce semnifică, anume prezența imunodeficienței.

Infecțiile cu alte herpesvirusuri umane Herpesvirusul uman 8 (HHV-8) a fost recunoscut în asociație cu leziunile sarcomului Kaposi. La indivizii infectați HIV a fost de asemenea asociat cu limfoamele organelor cavitare. În prezent nu are tratament specific (vezi „Patogeneza sarcomului Kaposi" mai sus, pentru detalii).

Herpes virusul uman 6 este primul herpes virus uman cu tropism cunoscut pentru limfocitele T. El este agentul cauzal al exantemului subit la noii născuți. Unele păreri afirmă că HHV-6 accelerează cursul bolii HIV (în câteva studii acestui virus i s-au demonstrat proprietăți de cofactor, cu efect de amplificare a replicării HIV). Deși anticorpii împotriva HHV-6 sunt prezenți la 80-100% din indivizi, indiferent de statusul HIV, replicarea HHV-6 este crescută la pacienții infectați HIV, așa cum apare prin evidențierea creșterii proporției de pacienți ce prezintă ADN proviral HHV-6 în sângele periferic (21% față de 3% la cei HIV negativi). La nivelul țesutului retinian, HHV-6 este găsit la aproximativ 50% dintre indivizii infectați la care acesta a fost căutat, sugerându-se că el poate avea un rol în dezvoltarea ulterioară a retinitei VCM.

Infecțiile cu virus JC Virusul JC, un papovavirus uman care este agentul etiologic al *leucoencefalitei multifocale progresive* (LMP), este un important agent oportunist la cei cu SIDA (vezi capitolul 379). În timp ce aproximativ 70% din populația adultă generală are anticorpi împotriva virusului JC, semnificând infecția anterioară, sub 10% dintre adulții sănătoși au semne de continuare a replicării virale. În contrast, aproape 33% din cei infectați HIV au semne de replicare activă a virusului JC. LMP, singura manifestare clinică a infecției

cu virus JC, se observă la 4% din cei infectați HIV și este o manifestare tardivă a SIDA. LMP este o afecțiune demielinizantă care debutează ca focare mici, eventual confluente, în substanța albă subcorticală. Emisferele cerebrale, cerebelul și trunchiul cerebral pot fi și ele implicate. Histologic se observă nuclei oligodendritici umflați, cu incluziuni date de proteinele de nucleocapsidă ale virusului JC. Moartea oligodendrocitelor duce la demielinizare, fără inflamație. Pacienții au o evoluție clinică prelungită, adesea dezvoltă deficite neurologice multifocale, fără schimbări în statusul mental. Pacienții cu LMP pot prezenta ataxie, hemipareză, modificări de câmp vizual, afazie și tulburări senzoriale. Diagnosticul se pune frecvent pe baza RMN, care arată multiple leziuni de substanță albă la imaginile cu timpul 2 de relaxare prelungit. Tabloul clinic este adesea mult mai impresionant decât rezultatele RMN. Decesul survine în general între 3-6 luni de la debutul simptomelor. Administrarea de citozină-arabinozid intratecal duce la ameliorare, în unele cazuri; totuși încă nu este disponibilă o terapie eficientă.

Infecțiile cu virusul papiloma uman Dovezi ale infecției cu *papilomavirus* uman sunt aproape de două ori mai frecvente la indivizii infectați HIV (81% din ei) decât la populația generală. Asocierea acestui virus cu displazia epidermală sugerează că atât carcinoamele anale, cât și cele cervicale vor apărea cu frecvență crescută la populația infectată HIV, iar supraviețuirea este prelungită prin folosirea unor mai bune scheme anti-retrovirale (vezi mai jos).

Infecțile cu virusurile hepatitice Peste 95% din pacienții infectați HIV au semne de infecție cu *virusul hepatitei B;* coinfecția cu *virusurile C* și *D* este de asemenea obișnuită. Infecția HIV are numeroase efecte asupra infecției cu virusurile hepatitice, fiind asociată cu o creștere de circa 3 ori a dezvoltării antigenemiei de suprafață persistente pentru hepatita B. Totuși pacienții cu infecție hepatitică B, în prezența infecției HIV, manifestă reducerea semnelor de inflamație hepatică, probabil datorită efectelor HIV asupra sistemului imun. Virusul hepatitic D este un virus ARN defectiv care necesită infecție concomitentă cu virusul B pentru a se putea replica și de aceea infecția apare numai însoțită de cea cu virus B. Infecția cu virus hepatitic D este mai frecventă la pacienții cu infecție HIV, se asociază cu niveluri mai ridicate de replicare a virusului B și pare a se asocia cu boală hepatică cu evoluție ceva mai severă, evidențiată prin niveluri mai ridicate ale transaminazelor hepatice. Pacienții infectați HIV au un răspuns mai slab la tratamentul hepatitei B cu αINF decât cei HIV-negativi.

BOLILE NEOPLAZICE

O varietate de suferințe neoplazice și premaligne apar cu frecvență crescută la cei infectați HIV. Printre acestea sunt: sarcomul Kaposi, limfoamele și displaziile intraepiteliale de cervix și anus. Aceste boli contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea pacienților cu infecție HIV. Manifestările clinice ale acestor complicații au suferit schimbări considerabile, ca și profilul lor epidemiologic, ca urmare a dezvoltării de noi metode terapeutice și a implicării unor diferite grupuri demografice în epidemie.

SARCOMUL KAPOSI Sarcomul Kaposi este un neoplasm multicentric ce constă în numeroase tumorete vasculare ce apar în piele, mucoase și viscere. Evoluția merge de la o formă indolentă, cu o minimă implicare a pielii sau ganglionilor limfatici, până la fulminantă, cu implicare viscerală și cutanată extensivă. La începutul epidemiei SIDA, sarcomul Kaposi era o importantă manifestare clinică a primelor cazuri de SIDA, apărând la 79% din pacienții diagnosticați în 1981. Din 1989 s-a observat numai la 25% din cazuri și din 1992 acest număr a scăzut la 9%. O parte a acestei descreșteri este reflectarea faptului că sarcomul Kaposi legat de SIDA, spre deosebire de formele clasice sau endemice, este o boală ce apare în special la bărbați homosexuali, 96% din toate cazurile apărând în acest grup de risc. Odată cu creșterea procentajului de cazuri SIDA în alte grupuri de risc, procentajul cazurilor complicate de sarcom Kaposi scade. Aceasta însă este doar o explicație parțială a scăderii incidenței sarcomului Kaposi observată la cei cu SIDA. O mare cantitate de date epidemiologice subliniază posibilitatea ca un factor cu transmitere sexuală să joace un rol în dezvoltarea sarcomului Kaposi. Rolul HHV-8 ca fiind acest cofactor viral (vezi mai sus) a fost puternic argumentat. În acest sens, sarcomul Kaposi e de 4 ori mai frecvent la femeile care au avut contact sexual cu bărbați bisexuali decât la celelalte femei; el s-a observat la bărbați homosexuali fără semne de infecție HIV; iar bărbații homosexuali din New York și Los Angeles sunt mai predispuși la sarcom Kaposi decât cei din statele centrale. Sexul protejat, practicat mai ales în comunitățile homosexuale, scade riscul de transmitere a acestui cofactor și astfel și riscul sarcomului Kaposi. Acest sarcom este o manifestare precoce a infecției HIV apărând chiar la pacienți cu valori normale al limfocitelor T CD4+. Astfel, rata noilor cazuri de sarcom Kaposi ar putea fi influențată la fel de mult de rata noilor infecții HIV, ca și de numărul total de infecții HIV. Cum rata noilor infecții HIV printre bărbații homosexuali a scăzut, s-a produs și o descreștere a incidenței noilor cazuri de sarcom Kaposi. Totuși pe măsură ce infecțiile oportuniste secundare sunt mai bine controlate, sarcomul Kaposi se prezintă acum ca o complicație târzie a infecției HIV. La acești pacienți cu boală mai avansată, sarcomul Kaposi se poate manifesta de la indolent până la agresiv. În total, pacienții cu sarcom Kaposi au o probabilitate mai mare de a deceda din alte cauze dacât cele legate direct de tumora lor.

Din perspectivă fiziopatologică, sarcomul Kaposi pare mai degrabă o consecință a tulburării reglării citokinelor de creștere celulară decât un cancer adevărat (vezi anterior). În general vorbind, tumora respectă planurile țesuturilor și este rareori invazivă.

Clinic, sarcomul Kaposi se poate prezenta într-o varietate de forme și poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, chiar cu valori normale ale limfocitelor T CD4+. Leziunea inițială poate fi un nodul mic, reliefat și roșu-purpuriu, la nivelul pielii, o schimbare a culorii mucoasei bucale sau o adenopatie (**vezi Planșa IB-22**). Leziunile apar adesea în zonele expuse la soare, în special vârful nasului, și au predilecție pentru zonele traumatizate (fenomenul Koebner). Din cauza naturii vasculare a tumorilor și a prezenței hematiilor extravazate în leziuni, culoarea lor variază de la roșu la purpuriu și brun și adesea pot lua aspectul de echimoze, cu culoare gălbuie și de tatuaj. Leziunile variază ca mărime de la câtiva milimetri la mai mulți centimetri și pot fi izolate sau confluente. Leziunile de sarcom Kaposi cel mai frecvent se prezintă ca macule reliefate; totuși, ele apar și cu aspect papular, mai ales la pacienții cu valori crescute de celule T CD4+. Leziunile confluente pot da naștere limfedemului înconjurător și pot chiar desfigura atunci când implică fața și determină incapacitate funcțională dacă implică extremitățile inferioare sau suprafețele articulare. Ganglionii limfatici, tractul intestinal și plămânul sunt organele cel mai frecvent afectate de sarcomul Kaposi, în afara pielii; totuși, s-au observat leziuni în fiecare organ, chiar inimă și SNC. Spre deosebire de cele mai multe malignități, unde prinderea ganglionilor limfatici implică extindere metastatică și prognostic rezervat, prinderea ganglionilor limfatici se poate observa foarte precoce în sarcomul Kaposi și nu are o semnificație clinică specială. De fapt unii pacienți se pot prezenta cu boală limitată doar la ganglionii limfatici. Aceștia sunt în general pacienți cu funcția imună relativ intactă și astfel au cel mai bun prognostic. Implicarea pulmonară se manifestă în general prin dispnee. 8% dintre pacienții cu sarcom Kaposi pulmonar au leziuni cutanate. Radiografia toracică evidențiază, caracteristic, infiltrate în lobii bazali bilateral care ascund marginile mediastinului și diafragmele (figura 308-28). Sufuziunea pleurală se observă la 70% din cazurile

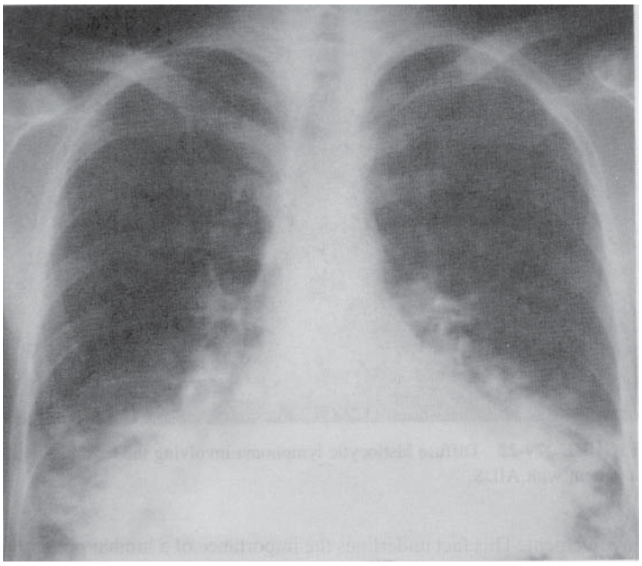


FIGURA 308-28 Radiografia toracică a unui pacient cu SIDA și sarcom Kaposi. Aspectul caracteristic include infiltrate bazale bilaterale ce maschează conturul cardiac și sufuziune pleurală.

de sarcom Kaposi pulmonar, fapt ce este adesea util pentru diagnosticul diferențial. Implicarea gastrointestinală se observă la 50% dintre pacienți și de obicei îmbracă una din următoarele două forme. Prima este manifestarea mucoasă, care poate conduce la sângerare, ce poate fi severă. Acești pacienți au de asemenea ocazia să dezvolte simptome de obstrucție gastrointestinală, dacă apar leziuni mari. A doua manifestare gastrointestinală este implicarea tractului biliar. Leziunile sarcomului Kaposi pot infiltra vezicula biliară și arborele biliar, conducând la un aspect clinic de icter obstructiv, similar celui din colangita sclerozantă.

Mai multe sisteme au fost propuse pentru a stadializa extinderea sarcomului Kaposi. Pornind de la natura unică a acestei tulburări, sistemele standard de stadializare oncologică nu sunt utile. Un excelent sistem de stadializare a fost redactat de National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group, care diferențiază pacienții pe baza extinderii tumorii, a funcției imune și prezenței sau absenței bolii sistemice (tabelul 308-22).

Un diagnostic de sarcom Kaposi se bazează pe biopsia din leziunea suspectă. Histologic se observă o proliferare a celulelor fusiforme și endoteliale și o extravazare de hematii. Macrofage încărcate cu hemosiderină și, în cazuri precoce, celule inflamatorii pot fi de asemenea observate. În diagnosticul diferențial sunt incluse: limfoamele (leziunile bucale), angiomatoza bacilară și infecțiile cutanate micobacteriene.

Rx TRATAMENT

Abordarea sarcomului Kaposi (tabelul 308-23) ar trebui realizată în colaborare cu un expert, câtă vreme nu există linii terapeutice de ghidare. Uneori leziunile rămân indolente și pentru mulți pacienți se poate folosi un tratament nespecific. Știind că sub 10% din pacienții cu SIDA și sarcom Kaposi mor ca o consecință a malignității acestora și că decesul datorat infecțiilor oportuniste este mai frecvent, oricând este posibil se va evita tratamentul, care mai degrabă supresează sistemul imun și face pacienții mai susceptibili la infecții oportuniste. În plus, tratamentul este paleativ și nu duce la o îmbunătățire a supraviețuirii. Tratamentul este indicat în două principale circumstanțe. Prima este atunci când o leziune izolată sau un număr limitat de leziuni cauzează un disconfort semnificativ sau probleme cosmetice, de exemplu leziuni faciale proeminente, leziuni la nivel articular sau în orofaringele posterior, care perturbă deglutiția. În aceste circumstanțe tratamentul cu iradiere locală, vinblastină intralezional sau crioterapie ar fi indicat. Pacienții cu HIV sunt în special sensibili la efectele secundare ale iradierii. Acest fapt are importanță în special în legătură cu dezvoltarea mucozitei de iradiere; dozele de radiații direcționate la suprafața mucoasei, în special în regiunea capului și gâtului, vor fi ajustate corespunzător. La pacienții cu multe leziuni se va folosi un singur agent chimioterapeutic sistemic. S-au observat rate de răspuns variind între 26 și 80% la etoposid, vinblastină, doxorubicină, bleomicină sau IFN-α. Singurul determinant important al răspunsului pare să fie numărul limfocitelor T CD4+. Este o ironie faptul că pacienții care ar răspunde cel mai bine la tratament sunt cei care au nevoie cel mai puțin de el și care în general nu vor fi tratați agresiv din teama posibilității de compromitere a funcției imune. Această relație între rata de răspuns și nivelul bazal al limfocitelor T CD4+ este valabilă în special pentru IFN-α, unde rata de răspuns la pacienții cu peste 600 limfocite T CD4+/μl este de aproximativ 80% în timp ce rata de răspuns a pacienților cu mai puțin de 150 celule T CD4+/μl este sub 10%. În contrast cu alți agenți terapeutici izolați, IFN-α furnizează un avantaj, având activitate antiretrovirală și astfel poate fi considerat prima alegere pentru monoterapie sistemică la pacientul cu diseminare precoce a bolii. Chimioterapia combinată oferă cea mai bună medie de răspuns la pacienții cu boală amenințătoare de viață, cu aproape 90% din pacienți care răspund la o combinație în doză mică de doxorubicină, bleomicină și vinblastină. Doxorubicina încapsulată sub formă de liposomi oferă potențialul unei preluări crescute a substanței active de către tumoră și astfel mai puține efecte adverse sistemice. Așa cum am arătat, sarcomul Kaposi este o tumoră sensibilă la iradiere și pentru pacienții cu afectare pulmonară severă se poate folosi, de asemenea, radioterapia.

LIMFOAMELE Limfoamele apar cu o incidență crescută la pacienții cu imunodeficiențe ale celulelor T, congenitală, sau dobândită, (vezi capitolul 307). SIDA nu face excepție de la această observație generală, cam 6% din pacienți dezvoltând limfoame la câtva timp de la debutul bolii lor. Aceasta reprezintă o creștere de 120 de ori a incidenței comparativ cu populația generală. Limfoamele se observă în toate grupurile de risc, cu cea mai mare incidență la pacienții cu hemofilie și cel

Tabelul 308-22

Stadializarea TIS a sarcomului Kaposi

Parametrul	Risc „bun“ (stadiul 0): toate din următoarele	Risc „prost“ (stadiul 1): oricare din următoarele
Tumoră (T)	Limitat la piele și/sau ganglioni limfatici și/sau boală bucală minimală	Edem sau ulcerație asociate tumorii Leziuni orale extensive Leziuni gastrointestinale Leziuni viscerale neganglionare
Sistem imun (I)	Limfocite T CD4+ ≥200 celule/mm³	Limfocite T CD4+ <200 celule/μl
Suferință sistemică (S)	Fără simptome B†	Simptomele B† prezente
	Status de performanță Karnofsky >70	Status de performanță Karnofsky <70
	Fără istoric de infecții oportuniste, boli neurologice, limfoame sau candidoză bucală	Istoric de infecții oportuniste, boli neurologice, limfoame sau candidoză bucală

† Definite ca febră inexplicabilă, transpirații nocturne, scădere ponderală involuntară >10% sau diaree persistentă mai mult de săptămâni

mai puțin la pacienții din Caraibe sau Africa, cu infecție dobândită heterosexual. Limfomul este o manifestare tardivă a infecției HIV, ce apare în general la pacienții care au sub 200 limfocite T CD4+/μl. Riscul limfoamelor crește cu progresiunea bolii HIV. În contrast cu sarcomul Kaposi, care apare cu o rată relativ constantă (2,4% pe an) în evoluția bolii, rata limfomului crește exponențial cu creșterea duratei infecției HIV și scăderea nivelului funcției imunologice. La 3 ani de la infecție riscul de limfom este de 0,8% pe an. La 8 ani de la infecție a crescut la 2,6% pe an. Cum pacienții cu infecție HIV trăiesc mai mult datorită îmbunătățirii terapiei antiretrovirale, terapiei și profilaxiei mai agresive a infecțiilor oportuniste, incidența limfoamelor poate fi în creștere.

La pacienții cu infecție HIV se observă 3 categorii principale de limfoame. Acestea sunt gradele III și IV de limfom imunoblastic, limfomul Burkitt și limfomul primar al sistemului nervos central (vezi capitolul 113). Aproximativ 90% din aceste limfoame au în fenotip celule B și jumătate conțin ADN viral Epstein-Barr. Aceste tumori pot fi monoclonale sau oligoclonale la origine și sunt întrucâtva legate de activarea pronunțată a celulelor B policlonale observată la pacienții cu SIDA (vezi mai sus „Fiziopatologie și imunopatogeneză"). Limfoamele cavitare au fost asociate cu HHV-8.

Limfoamele imunoblastice reprezintă cam 60% din cazurile de limfoame la cei cu SIDA. Acestea sunt în general de grad înalt și s-ar fi clasificat drept limfoame histiocitare difuze în schemele de clasificare mai vechi. Această tumoră este mai des întâlnită la pacienții în vârstă, crescând de la o incidență de 0% la pacienții infectați HIV sub 1 an – ca vârstă – până la o incidență de peste 3% la cei peste 50 ani.

Limfomul cu celule mici neclivate sau *limfomul Burkitt* reprezintă cam 20% din cazurile de limfoame la pacienții cu SIDA. Apar cel mai frecvent la cei cu vârste între 10-19 ani și adesea se observă translocații caracteristice *c-myc* de pe cromozomul 8 pe cromozomii 14 sau 22. Limfomul Burkitt nu apare frecvent în situațiile de imunosupresie, altele decât cea datorată HIV și incidența acestei tumori, asociată cu infecția HIV, este de peste 1000 ori mai mare decât în populația generală. Spre deosebire de limfomul Burkitt african unde 97% din cazuri conțin genomul virusului Epstein-Barr, mai puțin de 50% din limfoamele Burkitt asociate cu HIV sunt Epstein-Barr pozitive.

Limfomul primar de sistem nervos central reprezintă circa 20% din cazurile de limfom la pacienții infectați HIV. Spre deosebire de Burkitt asociat cu HIV, limfomul primar SNC este mai adesea Epstein-Barr pozitiv; într-un studiu incidența pozitivității a fost de 100% și limfoamele nu par a avea predilecție pentru o anumită grupă de vârstă. Media valorii limfocitelor T CD4+ în momentul diagnosticului, la pacienții SIDA cu limfom SNC primar, este de 40 celule/μl. Limfomul SNC apare în general în stadii mai tardive ale infecției HIV decât limfomul sistemic și aceasta poate explica parțial prognosticul rezervat pentru acest subset de pacienți (discutat mai jos).

Tabelul 308-23

Abordarea sarcomului Kaposi asociat cu SIDA

Observație
Leziune singulară sau un număr mic de leziuni
Iradiere
Vinblastină intralezional
Crioterapie
Boală extensivă – fără risc vital
Monochimioterapie (etoposid; vinblastină; adriamicină sau bleomicină)
Interferon α (dacă limfocitele T CD4+ >150/μl
Boală cu risc vital
Polichimioterapie cu doze mici: doxorubicină, bleomicină și vinblastină (ABV)
Iradiere

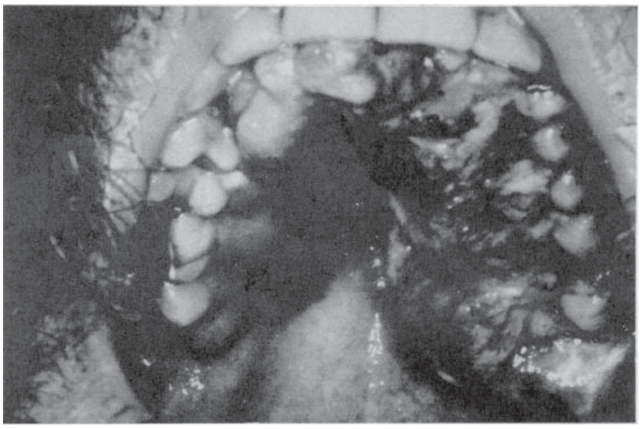


FIGURA 308-29 Limfom histiocitar difuz cuprinzând palatul dur, la un pacient cu SIDA.

Tabloul clinic al limfoamelor la pacienții cu HIV este destul de variat, de la crize convulsive focale până la leziuni tumorale rapid progresive în mucoasa bucală (figura 308-29) și febră persistentă, inexplicabilă. Cel puțin 80% din pacienți se vor prezenta cu suferință extraganglionară și un procentaj similar vor avea simptome B ca febră, transpirații nocturne sau scădere ponderală. Teoretic orice parte din corp poate fi prinsă. Cea mai comună localizare extraganglionară este sistemul nervos central (SNC), la aproximativ o treime din toți pacienții cu limfom; aproximativ 60% dintre acestea vor fi limfoame SNC primare. Limfomul primar SNC se prezintă în general cu deficite neurologice focale incluzând suferințe ale nervilor cranieni, cefalee și/sau convulsii. RMN sau CT evidențiază adesea un număr mic (una până la trei) de leziuni între 3 și 5 cm. Leziunile sunt adesea sub formă de inele concentrice, la examinarea cu substanță de contrast, și pot avea orice localizare. Principalul diagnostic diferențial este cu toxoplasmoza cerebrală, deși boala Chagas cerebrală poate avea un tablou clinic similar. Prognosticul este rezervat, media de supraviețuire după diagnostic fiind de 2-3 luni.

Pe lângă cele 20% dintre toate limfoamele asociate cu HIV, care sunt limfoame primare cerebrale, suferința SNC nelegată de limfom este de asemenea observată la pacienții infectați HIV, cu limfom sistemic; circa 20% din pacienții cu limfom sistemic vor avea diseminare cerebrală, în sensul cuprinderii leptomeningelui. Acest fapt subliniază importanța puncției lombare în evaluarea pacienților cu limfom sistemic.

A doua localizare extraganglionară foarte frecventă la pacienții infectați HIV este tractul gastrointestinal, observat a fi implicat la 25% din pacienți. Orice parte a tractului gastrointestinal poate fi cuprinsă și pacienții pot acuza dificultăți de deglutiție sau durere abdominală. Diagnosticul este adesea suspectat pe baza RMN sau CT abdominal. Implicarea măduvei osoase apare la 20% din pacienți și poate fi asociată cu pancitopenie. Diseminarea hepatică și pulmonară este observată la circa 10% din pacienți. Afectarea pulmonară se poate prezenta ca mase tumorale, ganglioni multipli sau infiltrat interstițial.

Rx TRATAMENT

În efortul de a trata limfoamele asociate HIV s-au folosit atât metodele convenționale, cât și cele neconvenționale. Încercările inițiale, folosind tratamente intensive standard, au fost abandonate datorită ratei scăzute de răspuns (20-30%) și incidenței crescute a infecțiilor oportuniste fatale. Media de supraviețuire pentru pacienții tratați cu scheme intensive este de 4-6 luni. Aceasta reflectă mai ales rezultatele obținute la pacienții cu infecție HIV avansată și limfocite T CD4+ scăzute. Cei cu nivel de limfocite T CD4+ mai ridicat evoluează mai bine cu chimioterapie intensivă și la acești pacienți, în stadii precoce, s-au observat rate de răspuns chiar de 72% și interval liber de boală de peste 15 luni. Studiile

clinice sunt adesea subevaluate, comparativ cu abordările standard chimioterapice cu doze mici. În prezent, media de supraviețuire la pacienții cu limfom sistemic, în cadrul HIV, este de 10 luni. Tratamentul limfomului cerebral primar este ineficace în general. Măsurile paleative ca radioterapia și/sau glucocorticoizii determină scăderea dimensiunii leziunilor și a edemului cerebral de însoțire, putând avea efect simptomatic. Prognosticul este rezervat la pacienții cu limfom SNC primar, media de supraviețuire fiind de 2-4 luni.

DISPLAZIA INTRAEPITELIALĂ A CERVIXULUI SAU ANUSULUI Această entitate este din ce în ce mai recunoscută ca o complicație în stadiile avansate ale infecției HIV. Ea este asociată cu virusul papiloma uman și se corelează cu dezvoltarea subiacentă a unei neoplazii intraepiteliale și în final a unui cancer invaziv. În două studii diferite, bărbații infectați HIV, fără simptome anorectale au fost cercetați în vederea evidențierii unei displazii și frotiurile Papanicolau au fost anormale la 40%. Aceste schimbări au persistat după 1 an de urmărire, crescând posibilitatea unei treceri subiacente la o condiție cu malignitate crescută. În timp ce incidența unui frotiu Papanicolau anormal de col uterin este de 5% în populația sănătoasă, incidența frotiurilor anormale la femeile infectate HIV este de 60%, carcinomul cervical invaziv adăugându-se la lista condițiilor definitorii pentru SIDA. Astfel, s-au observat doar mici creșteri ale incidenței cancerului de col sau anal ca o consecință a infecției HIV. Totuși, pornind de la observația că pacienții cu infecție HIV trăiesc mai mult dacă se folosește tratamentul îmbunătățit, este mai probabil că asemenea situații vor începe să apară mai frecvent. Din aceste motive, toți pacienții cu infecție HIV vor fi examinați periodic rectal și/sau pelvian cu frotiu Papanicolau, pentru a se evidenția displazia celulară.

ALTE NEOPLAZII La pacienții cu infecție HIV s-au descris numeroase alte afecțiuni neoplazice asociate. Deși nici una dintre aceste situații nu s-a observat că ar apărea cu o rată mai ridicată decât în populația generală, aceste cancere pot fi fulminante și mai dificil de tratat la un pacient infectat HIV. Astfel, boala Hodgkin la un pacient cu HIV apare adesea ca o boală extensivă, cu celularitate mixtă sau cu depleție limfocitară patologică. În contrast cu rezultatele excelente și rata ridicată de vindecare pentru boala Hodgkin în populația generală, pacientul cu infecție avansată HIV și boală Hodgkin are o medie de supraviețuire de numai 12-15 luni. Cum epidemia HIV continuă, se așteaptă în continuare alte complicații neoplazice asociate.

SINDROAME CU SPECIFICITATE DE ORGAN

Teoretic orice organ din corp este vulnerabil la boală, fie ca o consecință directă a infecției HIV, fie secundar altor infecții sau leziuni neoplazice. Deși majoritatea acestor boli se datorează infecțiilor oportuniste sau neoplasmelor (vezi mai sus), există o varietate de probleme clinice pentru care nu s-au identificat cert agenți patogeni specifici.

AFECTAREA PULMONARĂ Afectarea pulmonară apare teoretic la fiecare pacient cu infecție HIV. Evaluarea sa este una dintre componentele cele mai importante ale abordării terapeutice a bolii, dată fiind importanța diagnosticului timpuriu și a inițierii terapiei specifice. Cea mai comună manifestare a suferinței pulmonare este pneumonia. Cele mai comune cauze de pneumonie sunt infecțiile bacteriene și infecția cu *P. carinii*. Alte cauze majore de pneumonie includ pneumonia interstițială nespecifică, sarcomul Kaposi, infecțiile micobacteriene și fungice. Deși există caracteristici clinice și radiologice distinctive (tabelul 308-24), în cele mai multe cazuri un diagnostic cert se bazează pe identificarea histologică sau microbiologică a agentului cauzal. Probele pentru examinare se obțin din sputa indusă, lavaj bronhoalveolar, biopsie transbronșică, aspirație percutanată sau biopsie pe plămân deschis. În cele mai multe din situațiile observate la pacienții infectați HIV, radiografia toracică evidențiază infiltrate interstițiale bilaterale difuze. La pacienții cu infecții micobacteriene sau fungice se poate observa, de asemenea, adenopatie hilară sau mediastinală. *Aspergilus* poate cauza o traheobronșită pseudomembranoasă. În sarcomul Kaposi infiltratele sunt dense și adesea maschează conturul cardiac și diafragmele; frecvent apare o sufuziune pleurală de însoțire. Caverna în lobii superiori este sugestivă pentru o reactivare TBC sau pneumonie cu *Pneumocystis carinii* la un pacient ce primește tratament cu pentamidină în aerosoli, în acest caz putând apărea și un pneumotorax. Cu excepția pneumoniilor bacteriene, producția de spută este adesea scăzută. În caz de pneumonie criptococică, TBC sau sarcom Kaposi poate apare hemoptizia.

Două forme de *pneumonie interstițială idiopatică* au fost descrise la pacienții cu infecție HIV; acestea sunt *pneumonita interstițială limfoidă* (PIL) și *pneumonita interstițială nespecifică* (PIN). PIL, întâlnită frecvent la copii, este rară la adulți, apărând la circa 1% din pacienți. Această afecțiune se caracterizează printr-un infiltrat limfocitar benign al plămânului și se crede că reprezintă o parte din activarea sistemică policlonală a limfocitelor, observată în contextul HIV și infecțiilor VEB. Biopsia transbronșică pune diagnosticul în 50% din cazuri, o biopsie pulmonară deschisă fiind necesară în restul cazurilor. Această situație este în general autolimitată și nu este necesar un tratament specific. Cazurile severe au beneficiat de o cură scurtă de glucocorticoizi. PIN apare la peste jumătate din pacienții cu SIDA și uneori este responsabilă de peste o treime din afectările pulmonare. Infiltratele interstițiale cu limfocite și plasmocite, cu distribuție perivasculară și peribronșică, se observă la examenul histologic. Simptomele includ febră, tuse neproductivă, uneori însoțită de un ușor disconfort toracic. Radiografia toracică, normală la 50% din cazuri, poate evidenția un desen interstițial neclar. Similar cu PIL, acesta este un proces autolimitat pentru care nu se indică nici un tratament.

Pe lângă pneumonie, *sinuzita* este o complicație frecventă a infecției HIV a tractului respirator, observată în toate etapele infecției. Cazuri mai severe se observă la pacienți cu limfocite T CD4+ scăzute. Sinuzita se manifestă cu febră, congestie nazală și cefalee, diagnosticul cel mai precis punându-se cu ajutorul RMN sau CT. Sinusurile maxilare sunt mai frecvent implicate, dar boala apare frecvent și la sinusurile etmoidale, sfenoidale și frontale. Deși peste 80% din pacienți au o îmbună-

Tabelul 308-24

Caracteristicile pneumoniei la pacienții infectați HIV

Etiologie	Sputa	Radiografia pulmonară
Pneumocystis carinii	Săracă	Aspect normal sau infiltrat interstițial
Pneumocystis carinii la cei ce primesc aerosoli cu pentamidină	Săracă	Leziuni cavitare în lobii superiori și pneumotorax
Bacteriană	Neutrofile și agenții cauzali	Condensare
Micobacterii atipice	Săracă	Infiltrat interstițial și adenopatie hilară
Reactivarea *Mycobacterium tuberculosis*	Leucocite, agentul etiologic; ocazional hemoptizii	Caverne sau infiltrat miliar, adenopatie hilară
Pneumonia interstițială nespecifică (PIN)	Săracă	Normal sau infiltrat interstițial
Sarcom Kaposi	Săracă, ocazional hemoptizie	Infiltrate dense, bazale, bilaterale, sufuziuni pleurale

tățire a evoluției clinice indiferent dacă primesc sau nu antibiotice, ameliorarea aspectului radiologic e mai rapidă și mai accentuată la cei care au făcut tratament antimicrobian. Se postulează că această incidență crescută a sinuzitei provine din creșterea frecvenței infecțiilor cu germeni încapsulați precum *Haemophilus influenzae* sau *Streptococcus pneumoniae*, deși acest fapt nu a fost dovedit.

AFECTAREA GASTROINTESTINALĂ Afectarea gastrointestinală este un aspect frecvent al infecției HIV și cel mai adesea se datorează unei infecții secundare. La nivelul mucoasei bucale, pe lângă candidoză, leucoplakie păroasă, și sarcomul Kaposi, pot apare, de asemenea, ulcerații mari, superficiale, aftoase, dureroase. Aceste leziuni, care pot fi atât de dureroase încât să determine reducerea alimentației bolnavului, au o cauză necunoscută; totuși ele au fost asociate, în unele cazuri, terapiei cu dideoxinucleozide. Cure scurte de talidomidă au avut ca rezultat eliminarea ulcerelor aftoase persistente. Esofagita (figura 308-26), în general, se manifestă prin odinofagie și durere retrosternală și se poate datora *Candidei*, VCM sau VHS. În plus, esofagul poate fi afectat în sarcomul Kaposi sau limfoame. Mucoasa esofagiană, similar celei bucale, poate prezenta ulcerații mari și dureroase, de etiologie neclară. Aceste leziuni sunt întrucâtva similare ca aspect cu ulcerațiile din esofagita VCM, dar nu răspund la tratament antiviral și pot ridica o problemă importantă privind nutriția. Ele ar putea răspunde la tratamentul cu talidomidă. Aclorhidria este o problemă frecventă la pacienții cu infecție HIV, totuși problemele gastrice sunt destul de rare. Sarcomul Kaposi, ca și limfomul, poate afecta stomacul. Infecțiile intestinului subțire și gros sunt printre cele mai semnificative probleme gastrointestinale la pacienții infectați HIV. Aceștia au adesea diaree, durere abdominală, ocazional febră și, în cazurile severe, scădere ponderală. Pe lângă infecțiile secundare specifice, pacienții cu infecție HIV pot avea de asemenea sindrom diareic cronic, pentru care nu se poate identifica un alt agent etiologic decât HIV și care este în general denumit *enteropatie asociată, SIDA* sau *HIV*. Aceasta este o situație clinică asemănătoare gastroenteritei cronice cu diaree cu durată peste 1 lună, pentru care nu s-a identificat cauza. Această condiție este mai degrabă rezultatul direct al infecției HIV la nivelul tractului gastrointestinal. Examenul histologic al intestinului subțire, la acești bolnavi, relevă un grad scăzut de atrofie mucoasă, cu scăderea mitozelor, sugerând un status hiporegenerativ. Pacienții au adesea lactoza, din intestinul subțire, scăzută sau absentă și malabsorbție cu scădere ponderală.

Pentru investigarea unui pacient cu infecție HIV și probleme gastrointestinale partea inițială a evaluării va fi un set de teste coprologice, incluzând culturi, examinarea pentru ouă și paraziți și pentru toxina produsă de *Clostridium difficile*. Cam în 50% din cazuri această schemă va demonstra infecția cu bacterii patogene ca *Salmonella, Shigella, Campylobacter*, micobacterii (atipice și *M. tuberculosis*); protozoare ca: *Giardia, E. histolytica*, criptosporidii sau *Isospora* și *Clostridium difficile*. Dacă aceste teste coprologice sunt negative, evaluarea adițională, prin endoscopie digestivă superioară și/sau inferioară cu biopsie, poate stabili un diagnostic de infecție microsporidială sau micobacteriană a intestinului subțire sau colită VCM la peste 50% din pacienți. La cei la care această evaluare diagnostică este irelevantă și dacă diareea persistă peste 1 lună se poate pune un diagnostic prezumtiv de enteropatie HIV. Un algoritm pentru evaluarea diareei la pacienții cu infecție HIV este dat în figura 308-30.

Leziunile rectale sunt frecvente la pacienții infectați HIV, în special ulcerele perirectale și eroziunile datorate reactivării VHS (figura 308-27). Acestea pot fi atipice, fără vezicule, și răspund bine la tratamentul cu acyclovir. Alte leziuni rectale mai frecvent observate la pacienții infectați HIV sunt: condiloamele acuminate, sarcomul Kaposi și neoplazia intraepitelială.

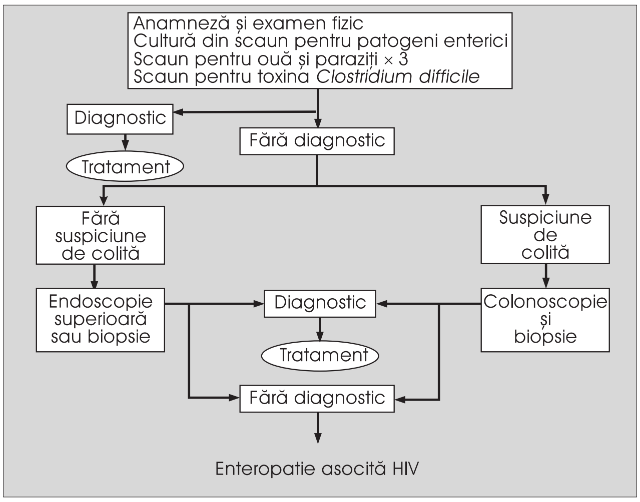


FIGURA 308-30 Algoritmul de evaluare a diareei la un pacient cu infecție HIV. Enteropatia asociată HIV este un diagnostic de excludere și se poate face numai după ce celelalte forme de boală diareică, în general tratabile, au fost excluse.

Numeroase forme diferite de afectare hepatobiliară apar la pacienții cu infecție HIV. Suferința tractului biliar sub forma stenozei papilare sau conlangitei sclerozante s-a observat în contextul criptosporidiozei, infecției VCM și sarcomului Kaposi. Boala hepatică poate lua forma afectării hepatocelulare datorată virusurilor hepatitice, granulomatozei hepatice datorată infecțiilor micobacteriene sau fungice; a maselor hepatice secundare abcesului tuberculos sau peliozei hepatice. De asemenea, s-a observat infiltrarea grasă și s-a sugerat că ar putea fi în legătură cu tratamentul cu nucleozide efectuat la unii pacienți. Ca o consecință a terapiei cu indinavir poate fi observată hiperbilirubinemia asimptomatică.

Lezarea pancreatică este mai frecvent datorată toxicității medicamentoase, în special după pentamidină sau dideoxinucleozide. Deși peste 50% din pacienții cu infecție HIV au dovezi biochimice de lezare pancreatică și sunt multiple dovezi de infecție pancreatică cu VCM și MAC la necropsie, mai puțin de 5% din pacienți au elemente clinice de pancreatită, nelegate de toxicitatea medicamentoasă.

PROBLEMELE HEMATOLOGICE Problemele hematologice se întâlnesc frecvent în cursul infecției HIV și apar ca o consecință directă a HIV, ca manifestare a infecțiilor secundare și neoplasmelor și ca efect secundar al tratamentului (tabelul 308-25). Supresia medulară poate fi de asemenea asociată cu infecții diseminate micobacteriene și fungice și cu limfoame. Examenul histologic direct și cultura medulară la pacienții cu infecție HIV și anomalii hematologige inexplicabile au adesea valoare diagnostică. S-a observat că un procentaj semnificativ din aspiratele medulare conțineau agregate limfoide, a căror semnificație precisă este necunoscută.

Anemia este cea mai frecventă anomalie hematologică asociată cu infecția HIV și este prezentă la 18% din indivizii seropozitivi asimptomatici, 50% din pacienții cu simptome precoce și 75% din cei cu SIDA. Deși adesea ușoară, anemia

Tabelul 308-25

Cauzele supresiei medulare la pacienții cu infecție HIV

Infecția HIV	Medicamente:
Infecții micobacteriene	Zidovudină
Infecții fungice	Dapsonă
Infecții cu parvovius B19	Trimetoprim/sulfametoxazol
Limfom	Pirimetamină
	5-flucitozină
	Ganciclovir
	Interferon-α
	Trimetrexat
	Foscarnet

poate fi destul de severă și poate necesita transfuzii de sânge în mod cronic. Printre cauzele specifice reversibile de anemie la indivizii infectați HIV sunt: toxicitatea medicamentoasă, infecțiile sistemice micobacteriene și fungice, deficiențele nutriționale și infecțiile cu parvovirus B19.

Zidovudina contribuie semnificativ la anemia pacienților cu infecție HIV avansată. Acest analog nucleozidic (discutat mai jos) are o abilitate selectivă de a bloca maturarea seriei roșii, efect observat inițial pe alte elemente medulare. O trăsătură caracteristică a tratamentului cu zidovudină este o creștere a volumului corpuscular mediu (MCV). Alt medicament cu efecte selective pe seria eritroidă este dapsona. Acest agent poate determina o anemie hemolitică severă la pacienții cu deficit de G6PD și poate determina anemie funcțională în celelalte cazuri prin inducerea methemoglobinemiei.

Nivelurile folaților sunt adesea normale la indivizii infectați HIV; totuși nivelul B_{12} poate scădea la pacienții cu SIDA, probabil ca o consecință a aclorhidriei prelungite și malabsorbției. Terapia de susținere cu B_{12} pare să aibă efecte minime pe anemia HIV-asociată. Adevărata anemie hemolitică autoimună este rară, deși 20% din pacienții cu HIV pot avea testul Coombs direct pozitiv, probabil consecință a activării celulei B policlonale.

Pe lângă infecțiile secundare mai frecvente, descrise anterior, pacienții cu infecție HIV dezvoltă anemie, secundar infecției cu parvovirus B19. Este important de avut în vedere această cauză de anemie, cu atât mai mult cu cât răspunde la tratamentul cu imunoglobuline i.v. La pacienții anemici infectați HIV nivelul bazal al eritropoietinei este mai mic decât cel așteptat pentru gradul anemiei. Excepție face doar anemia asociată cu zidovudină, unde nivelele pot fi destul de crescute. De fapt, la pacienții cu anemie asociată cu zidovudina și nivele joase de eritropoietină, tratamentul cu eritropoietină în doze de 100 μg/kg de trei ori pe săptămână poate determina o creștere a hemoglobinei. Eritropoietina pare însă a fi de mic ajutor celor cu niveluri crescute de eritropoietină și celor cu anemie dată de alte cauze decât toxicitatea zidovudinei.

Neutropenia apare la circa jumătate din pacienții cu infecție HIV. În cele mai multe cazuri e ușoară, dar poate fi și severă și să plaseze pacientul la risc pentru infecții bacteriene spontane. Aceasta se întâlnește adesea la pacienții care primesc oricare din numeroasele terapii mielosupresoare folosite în tratamentul infecției HIV și a complicațiilor acesteia. Zidovudina, ganciclovirul, pirimetamina și trimetoprim/sulfametoxazolul sunt printre medicamentele care determină cel mai des neutropenie severă la cei infectați HIV. Neutropenia cea mai severă apare la pacienții cu boală mai avansată. Leucovorinul (acidul folinic) poate ameliora neutropenia indusă de pirimetamină. Rolul factorilor de stimulare a coloniilor în abordarea pacienților cu infecție HIV și neutropenie a fost evaluat pe larg. Atât G-CSF cât și GM-CSF au crescut numărul neutrofilelor la pacienții cu infecție HIV. Aceste efecte au fost observate atât la neutropeniile induse medicamentos, cât și la cele neinduse medicamentos. Deși G-CSF este teoretic mai important ca agent de stimulare a coloniilor, deoarece replicarea HIV e crescută in vitro de către GM-CSF, studiile adiționale trebuie să determine rolul precis al acestor factori în managementul pacienților cu infecție HIV și neutropenie.

Trombocitopenia apare la aproximativ 40% din pacienții cu infecție HIV și spre deosebire de neutropenie și anemie este adesea o manifestare primară precoce a infecției HIV. Trombocitopenia observată ca rezultat direct al infecției HIV se aseamănă cu cea din purpura trombocitopenică idiopatică (vezi capitolul 117) și răspunde nu numai la terapiile convenționale, dar și, într-un mare număr de cazuri, la terapia cu antiretrovirale. Trombocitopenia poate fi de asemenea întâlnită ca efect secundar al medicației, totuși rareori limitează dozele. Alte cauze de trombocitopenie la pacienții cu infecție HIV includ implicarea medulară din limfom, infecțiile mycobacteriene sau fungice.

LIMFADENOPATIA Limfadenopatia este de asemenea frecventă la pacienții cu infecție HIV, variind între hiperplazie foliculară generalizată, observată precoce în timpul bolii (vezi mai sus) până la implicarea secundară în infecții oportuniste și neoplasme. Biopsia ganglionară nu este indicată pentru limfadenopatia apărută precoce în evoluția bolii, decât dacă se asociază cu creștere rapidă, consistență neobișnuită sau aderență. Deși sarcomul Kaposi se poate prezenta în formă limfadenopatică începând din fazele timpurii ale bolii, nu există date care să sugereze că ar fi indicat tratamentul precoce. În contrast, limfadenopatia nou apărută în cazul infecției HIV mai avansate, (limfocite T CD4+ <200/μl), poate fi primul semn al unei infecții secundare sau neoplasm și ar trebui examinată atât histologic, cât și microbiologic. Printre infecțiile secundare frecvent asociate cu limfadenopatie sunt infecțiile micobacteriene, fungice și angiomatoza bacilară. Pe lângă sarcomul Kaposi, limfomul se poate însoți, de asemenea, cu limfadenopatie.

AFECTAREA RENALĂ Și suferința renală poate fi asociată cu infecția HIV (vezi capitolul 275 și 276). Deși boala renală este adesea rezultatul unei leziuni induse medicamentos, o proporție semnificativă de pacienți cu SIDA (până la 10% în unele studii) pot dezvolta suferință renală ca o consecință directă a infecției HIV, aceasta fiind desemnată ca *nefropatia asociată HIV* sau *SIDA*. Infecțiile secundare rar determină alterare renală semnificativă, totuși se observă nefrocalcinoza, ca rezultat al infecției cu micobacterii sau *Pneumocystis carinii*.

Printre medicamentele frecvent asociate cu deteriorarea renală la pacienții cu SIDA sunt pentamidina, amfotericina și foscarnetul. În plus, trimetoprim/sulfametoxazolul poate intra în competiție cu creatinina pentru secreția tubulară și poate cauza o creștere a creatininei serice, în timp ce sulfadiazina se poate cristaliza în rinichi și poate determina o formă ușor reversibilă de blocaj renal. Indinavirul, inhibitor al proteazei, poate duce la apariția calculilor renali.

Nefropatia asociată HIV se aseamănă bine cu cea datorată heroinei observată la utilizatorii de droguri injectabile și inițial s-a crezut că are aceeași cauză și la pacienții cu infecție HIV, acum însă fiind recunoscută ca o adevărată complicație directă a infecției HIV. Nefropatia asociată HIV poate fi o manifestare precoce a infecției HIV și apare și la copii. Severitatea bolii renale și tendința de a dezvolta insuficiența renală terminală pare să fie funcție de rasă și mai mult o problemă a afro-americanilor decât a albilor, probabil mai mult decât alte manifestări ale infecției HIV. Deoarece în cele mai multe studii peste 50% din pacienții cu nefropatie asociată HIV erau utilizatori de droguri injectabile, a apărut ideea că această predilecție rasială era pur și simplu reflectarea proporției crescute de afro-americani printre toxicomani, mai degrabă, decât un adevărat fenomen legat de rasă. Totuși incidența rasială a insuficienței renale în stadiu terminal, asociată cu HIV la bărbații homosexuali nontoxicomani, sugerează că rasa joacă un rol major și că insuficiența renală terminală apare disproporționat printre afro-americani.

Leziunea prototip a nefropatiei asociată HIV este glomeruloscleroza segmentară focală și se observă la circa 80% din pacienții cu această complicație. Aceștia manifestă proteinurie mare, fără edeme sau hipertensiune. Examenul ecografic arată adesea mărirea și hiperecogenitatea rinichilor; un diagnostic definitiv se obține prin biopsie renală. Evoluția către insuficiență renală terminală apare adesea la interval de 1 an. Pacienții rămași (aproximativ 20%) cu nefropatie asociată HIV au o hiperplazie mezangială cu glomeruloscleroză minimă. Se crede că aceasta ar putea fi leziunea precursoare a unei glomeruloscleroze segmentare focale.

Nu există abordare eficientă pentru nefropatia asociată HIV. Terapia antiretrovirală pare să nu aducă decât un beneficiu

minor deși în unele studii s-a observat o îmbunătățire, totuși temporară, după tratamentul cu zidovudină. La pacienții a căror suferință renală este detectată relativ precoce, în stadiul de hiperplazie mezangială cu glomeruloscleroză minimă, s-a propus, ca fiind de ajutor, o cură scurtă de glucocorticoizi. Deși pare o opțiune rezonabilă, aceasta trebuie făcută având grijă la eventualele efecte nefaste pe termen lung ale glucocorticoizilor folosiți la pacienții cu infecție HIV.

PROBLEMELE DERMATOLOGICE Problemele dermatologice sunt frecvente la pacienții cu infecție HIV (vezi capitolul 57). De la erupția maculară, asemănătoare rozeolei, asociată cu sindromul acut de seroconversie și până la stadiu extensiv al sarcomului Kaposi, manifestările cutanate pot fi observate în tot cursul infecției HIV. Deși o mare parte dintre aceste manifestări sunt prezentate în alte părți ale acestui capitol, în legătură cu cauzele declanșatoare, precum și în secțiunea „Boala simptomatică timpurie“, apar câteva în plus (vezi capitolele 55, 56, 58). Printre acestea sunt: dermatita seboreică, foliculita pustuloasă eozinofilică și numeroase infecții cutanate minore.

Dermatita seboreică apare la 3% din populația generală și la 50% din pacienții cu infecție HIV și este printre cele mai frecvente manifestări neinfecțioase ale infecției HIV. Dermatita seboreică crește ca prevalență și severitate odată cu scăderea numărului limfocitelor T CD4+. La pacienții infectați HIV dermatita seboreică poate fi agravată de infecția concomitentă cu *Pityrosporon*, o ciupercă asemănătoare drojdiei, și s-a arătat că antifungicele topice pot fi de ajutor în cazurile refractare la tratamentul topic standard.

Foliculita pustuloasă eozinofilică este o afecțiune dermatologică rară, observată cu frecvență mare la pacienții cu infecție HIV. Se poate prezenta ca papule perifoliculare urticariene multiple, care pot conflua în placarde. Biopsia cutanată relevă un infiltrat eozinofilic al foliculului pilos care în anumite cazuri a fost asociat cu prezența unei căpușe. Pacienții au caracteristic un nivel crescut de IgE și pot răspunde la tratamentul cu topice antihelmintice. Există cel puțin un raport asupra unui pacient cu SIDA care a dezvoltat o formă severă de scabie norvegiană, cu leziuni hiperkeratozice și psoriaziforme.

Deși nu s-au raportat creșteri ale frecvenței lor, atât psoriazisul, cât și ihtioza pot fi în mod special mai severe când apar la pacienți cu infecție HIV. Psoriazisul preexistent poate deveni gutat, ca manifestare, și mai refractar la tratament.

Cum am mai menționat, există o varietate de infecții secundare la pacienții infectați HIV care se prezintă cu manifestări cutanate. Printre ele infecția cu VHS, care determină leziuni severe erozive orolabiale, genitale, perirectale (figura 308-27), panariții precum și infecția cu VVZ care determină zona zoster și o formă frustă de varicelă, secundară diseminării cutanate. În mod similar, moluscum contagiosum și condiloma acuminatum pot fi semnificativ mai severe la indivizii infectați HIV. Infecțiile cu micobacterii atipice se pot prezenta ca noduli cutanați eritematoși, ca și unele infecții fungice și cu *Bartonella*. Pneumocistoza extrapulmonară poate determina vasculită necrozantă.

Pielea pacienților cu infecție HIV este adesea organ-țintă pentru reacțiile medicamentoase (vezi capitolul 56). Deși cele mai multe din reacțiile pielii sunt ușoare și nu necesită întreruperea tratamentului, pacienții pot avea erupții cutanate severe, inclusiv eritrodermie și sindrom Stevens-Johnson, ca reacții la medicamente, în special medicamente ce conțin gruparea sulfonamidică. Similar, pacienții cu infecție HIV prezintă adesea fotosensibilitate și se ard ușor după expunerea la soare sau ca efect secundar al radioterapiei (vezi capitolul 58).

Atât infecția HIV în sine, cât și tratamentul său se pot însoți de modificări cosmetice ale pielii, fără o importanță clinică deosebită, însă, neîndoielnic, supărătoare pentru pacient. Îngălbenirea unghiilor și netezirea firelor de păr (în special la afro-americani) au fost observate ca fiind consecințe ale infecției HIV. Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu alungirea genelor și apariția unei colorații albăstrui a unghiilor, mai des observate la pacienții afro-americani. Tratamentul cu clofazamin poate determina o colorație galben-portocaliu a pielii.

AFECTAREA CARDIACĂ Afectarea cardiacă, deși relativ frecventă la examinarea postmortem (25-75% din autopsii), este rareori o problemă clinică la cei cu SIDA sau infecție HIV. Cel mai comun aspect clinic semnificativ este o cardiomiopatie dilatativă asociată cu insuficiență cardiacă congestivă (vezi capitolul 239); aceasta apare în general ca o complicație tardivă a infecției HIV și histologic seamănă cel mai bine cu o miocardită. HIV a fost detectat în țesutul cardiac și este în dezbatere rolul pe care îl joacă în această situație. Pacienții au semne clasice de insuficiență cardiacă congestivă, edeme și polipnee. Tratamentul nu diferă de cel al oricărui pacient cu insuficiență cardiacă congestivă, deși întâi trebuie să fim siguri că nu toxicitatea medicamentoasă este cauza. Astfel, s-a observat că atât IFN-α cât și analogii nucleozidici determină cardiomiopatie la pacienții cu infecție HIV, care retrocedează odată cu oprirea tratamentului. Similar, sarcomul Kaposi, criptococoza și toxoplasmoza pot cuprinde miocardul, rezultând cardiomiopatie. În unele studii, majoritatea pacienților cu miocardită tratabilă au prezentat miocardită asociată cu toxoplasmoză. Cei mai mulți pacienți au avut de asemenea semne de toxoplasmoză cerebrală. Astfel, o RMN sau CT cu dublu contrast pentru encefal ar trebui incluse în investigațiile oricărui pacient cu infecție HIV avansată și cardiomiopatie inexplicabilă.

O varietate de alte probleme cardiovasculare s-au mai observat în cazul infecției HIV: boala pericardică, probabil datorată sarcomului Kaposi; infecțiile micobacteriene, boala criptococică sau limfomul. Tamponada și decesul s-au observat și în asociere cu sarcomul Kaposi pericardic, probabil secundar unei hemoragii acute. Cardiopatia ischemică clinic semnificativă nu se observă într-un grad mai mare la indivizii infectați HIV, în ciuda faptului observat că un procentaj ridicat de pacienți au hipertrigliceridemie, iar ateroscleroza coronariană s-a observat relativ frecvent la autopsii. Endocardita trombotică nebacteriană s-a observat și ar trebui luată în calcul la pacienții cu fenomene embolice inexplicabile. Pentamidina iv., când se administrează rapid, poate produce hipotensiune, consecință a colapsului cardiovascular.

TULBURĂRI IMUNOLOGICE ȘI REUMATOLOGICE Tulburările imunologice și reumatologice sunt frecvente la pacienții cu infecție HIV și merg de la reacții tip hipersensibilitate imediată excesivă (vezi capitolul 310), la o creștere a incidenței artritei reactive (vezi capitolul 317), până la condiții caracterizate printr-o limfocitoză infiltrativă difuză. Aceste fenomene apar oarecum paradoxal dacă luăm în considerare imunodeficiența profundă ce caracterizează această infecție. Alergiile medicamentoase sunt cele mai semnificative reacții alergice ce apar la pacienții infectați HIV și par să devină mai frecvente pe măsură ce boala avansează; aceste fenomene apar la 65% din pacienții ce primesc tratament cu trimetoprim/sulfametoxazol pentru PCP. În general aceste reacții medicamentoase se caracterizează printr-o erupție eritematoasă, morbiliformă, pruriginoasă, cu tendință la confluare și adesea este asociată cu febră. Cu toate acestea, 33% din pacienți pot fi menținuți cu succes pe această terapie și astfel aceste reacții nu sunt indicație de oprire imediată a medicamentului. Anafilaxia este extrem de rară la pacienții cu infecție HIV, iar pacienții cu erupție cutanată în timpul unei singure cure de tratament pot fi încă socotiți candidați pentru tratament viitor sau profilaxie cu același agent. În plus, desensibilizarea are un succes moderat la pacienții infectați HIV. Deși mecanismele prin care se produc aceste fenomene de tip alergic rămân necunoscute, s-a observat că pacienții cu infecție HIV prezintă niveluri ridicate de IgE,

care cresc cu scăderea limfocitelor T CD4+ şi există numeroase exemple de pacienţi cu multiple reacţii medicamentoase, sugerând căi comune. Se anticipează că reacţiile alergice medicamentoase vor deveni un aspect din ce în ce mai dificil al abordării pacienţilor cu infecţie HIV, în special ţinând cont de necesitatea în creştere a regimurilor terapeutice polimedicamentoase necesare pentru tratamentul infeţiei HIV, tuberculozei, ca şi pentru profilaxia infecţiilor oportuniste.

Infecţia HIV prezintă multe similitudini cu o varietate de boli autoimune, incluzând activarea policlonală substanţială a celulei B, asociată cu o incidenţă ridicată a anticorpilor antifosfolipidici, cum ar fi anticorpii anticardiolipină, anticorpii VDRL şi anticoagulanţii lupus-like. În plus, pacienţii cu infecţie HIV au o incidenţă crescută a anticorpilor antinucleari. Totuşi nu există dovezi că indivizii infectaţi HIV au mai frecvent două dintre cele mai des întâlnite boli autoimune: lupusul eritematos sistemic şi poliartrita reumatoidă. De fapt s-a observat că aceste boli pot fi ameliorate oarecum de prezenţa concomitentă a infecţiei HIV, sugerând că o porţiune intactă (a celulelor T CD4+) a răspunsului imun reprezintă o parte integrantă în patogeneza lor. Similar, există rapoarte, cu o tentă anecdotică despre pacienţi cu imunodeficienţă comună variabilă (vezi capitolul 307), caracterizată prin hipogamaglobulinemie, care şi-au normalizat nivelurile de IgG după dezvoltarea infecţiei HIV, sugerând un posibil rol al imunităţii celulare T CD4+, suprareactivă în unele forme ale acestei boli. Singura boală autoimună ce poate apare cu frecvenţă mare la pacienţii cu infecţie HIV este o variantă a sindromului Sjögren primar (vezi capitolul 316). Pacienţii cu infecţie HIV pot dezvolta un sindrom constând în mărirea glandei parotide, uscăciunea ochilor şi a gurii, caracterizată prin infiltrate limfocitare ale glandei salivare şi plămânului. În contrast cu sindromul Sjögren, unde aceste infiltrate sunt compuse predominant din celule T CD4+, la pacienţii cu infecţie HIV infiltratele sunt compuse predominant din celule T CD8+. În plus, deşi pacienţii cu sindrom Sjögren sunt predominant femei care au anticorpi anti-Ro şi anti-La şi au frecvent HLA-DR3 sau -B8, pacienţii cu acest sindrom legat de infecţia HIV sunt adesea bărbaţi afro-americani care nu au anti-Ro sau anti-La şi sunt predominant HLA-DR5. În cel puţin un caz sindromul s-a îmbunătăţit după tratament cu zidovudină. Termenul *sindrom de limfocitoză infiltrativă difuză* (DILS) a fost propus pentru a descrie această entitate şi a-l deosebi de sindromul Sjögren.

Aproximativ 33% din pacienţii cu infecţie HIV au artralgii. Mai mult, 5-10% din pacienţii cu infecţie HIV sunt diagnosticaţi cu o formă de artrită reactivă, ca sindromul Reiter sau artrita psoriazică. Aceste sindroame apar cu frecvenţă crescută odată cu declinul sistemului imun şi se pot lega de o creştere a numărului infecţiilor cu germeni care pot acţiona ca declanşatori pentru artrita reactivă. Aceste artrite răspund în general adecvat la tratamentul standard (vezi capitolul 317); totuşi terapia cu metotrexat s-a asociat cu o creştere a incidenţei infecţiilor oportuniste şi se va utiliza cu atenţie şi numai în situaţii severe.

Pacienţii cu infecţie HIV au, de asemenea, o varietate de probleme articulare fără o cauză evidentă, denumite generic *artropatie asociată HIV* sau *SIDA*. Acest sindrom este o artrită oligoarticulară subacută ce apare pe o perioadă de 1-6 săptămâni, evoluând de la 6 săptămâni la 6 luni. În general prinde articulaţiile mari, predominant genunchi şi glezne, şi este neerozivă, cu un răspuns inflamator discret. Radiografiile articulare nu sunt relevante. Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt utile parţial, obţinându-se totuşi o ameliorare la folosirea steroizilor intraarticular. O a doua formă de artrită considerată, de asemenea, secundară infecţiei HIV se numeşte „sindrom articular dureros". Această situaţie, descrisă la peste 10% din pacienţii cu SIDA, apare ca o durere articulară acută, severă, ascuţită şi afectează predominant genunchii, coatele şi umerii, durând 2-24 h şi putând fi destul de severă pentru a necesita analgezice narcotice. Cauza acestei artropatii este neclară, dar pare să fie rezultatul unui efect direct al HIV asupra articulaţiei. Aceasta este o presupunere rezonabilă, ştiind că alte lentivirusuri – în special virusul artrito-encefalitei caprine – sunt capabile să determine artrite.

La pacienţii cu infecţie HIV s-a observat o varietate de alte suferinţe imunologice sau reumatologice de novo sau în asociere cu infecţii oportuniste sau medicamente. Folosind criteriul extinderii durerii musculoscheletale pe o durată de minim 3 luni şi minim 11 din cele 18 puncte dureroase la palpare, 11% dintr-un grup de infectaţi HIV, alcătuit din 55% toxicomani, s-ar putea diagnostica cu fibromialgie (vezi capitolul 326). Deşi incidenţa artritei francă a fost mai mică în această populaţie decât în alte studii care se fac predominant pe bărbaţi homosexuali, aceste date susţin ideea că există probleme musculoscheletale ce apar ca rezultat direct al infecţiei HIV. În plus s-au observat vasculite leucocitoclastice la tratamentul cu zidovudină (vezi capitolul 319). Angeita cerebrală (vezi capitolul 319) şi polimiozita (vezi capitolul 315) au fost observate, de asemenea, la cei infectaţi HIV. Artritele septice sunt surprinzător de rare, în special datorită incidenţei crescute a bacteriemiilor stafilococice observate la această populaţie. Când s-au observat artrite septice erau adesea datorate infecţiilor fungice sistemice cu *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* sau *Histoplasma capsulatum* sau infecţiilor micobacteriene sistemice cu *M. haemophilum*.

PROBLEMELE OFTALMOLOGICE Problemele oftalmologice apar la mai mult de 50% dintre pacienţii infectaţi HIV, în general ca manifestare tardivă a bolii. Cel mai comun element anormal la examenul fundului de ochi sunt petele în „smocuri de vată". Aceste pete albicioase apar pe suprafaţa retiniană, au adesea un contur neregulat şi reprezintă arii de ischemie retiniană secundare suferinţei microvasculare. Uneori ele se asociază cu mici arii de hemoragie şi astfel sunt dificil de diferenţiat de retinita VCM. Spre deosebire de aceasta, aceste pete nu se asociază cu pierderea vederii şi au tendinţă de a rămâne stabile sau de a se îmbunătăţi în timp.

După „smocurile de vată", cea mai frecventă boală oculară la aceşti pacienţi este retinita VCM. Aceasta este aproape invariabil o manifestare târzie a bolii HIV, apărând la pacienţii cu limfocite T CD4+ <50/µl. VCM determină o retinită progresivă, necrozantă, care duce la o pierdere permanentă a vederii. La examenul fundului de ochi se observă hemoragii perivasculare şi exsudat, adesea bilateral, şi progresiv în timp **(vezi Planşa III-1)**. Dezlipirea de retină poate apărea în arii retiniene cicatriceale secundare infecţiei. Tratamentul este detalat mai sus şi în prezent este limitat la ganciclovir, foscarnet sau cidofovir.

Multe alte infecţii secundare pot determina probleme oculare la pacienţii infectaţi HIV, printre ele fiind infecţiile cu *Pneumocystis carinii*, toxoplasma şi virusurile herpetice. *Pneumocystis carinii* produce o coroidită severă care se observă mai ales în absenţa bolii pulmonare. Leziunile apar ca plăci uşor reliefate, alb-gălbui şi pot fi confundate cu petele în „smoc de vată". Retinita toxoplasmică însoţeşte adesea toxoplasmoza cerebrală. Poate fi foarte dificil de diferenţiat de retinita VCM şi ar trebui luată în considerare la oricine cu diagnostic de retinită VCM care nu răspunde bine la terapia iniţială. În contrast, infecţiile retiniene date de VHS şi VVZ, numite *sindrom de necroză retiniană acută*, sunt distincte, determinând o inflamaţie dureroasă a ochiului care se poate asocia cu keratită şi irită. Examinarea fundului de ochi arată leziuni multiple, adesea bilaterale, cenuşiu-pal. Această entitate apare adesea asociată cu zosterul trigeminal sau herpesul orolabial şi prezintă risc crescut de dezlipire de retină.

ANOMALIILE ENDOCRINE ŞI METABOLICE Anomaliile endocrine şi metabolice sunt observate frecvent la pacienţii cu infecţie HIV. Cea mai frecventă anomalie este hiponatremia,

observată la până 30% din pacienți, care este în general legată de sindromul de secreție inadecvată de ADH (vasopresină) (SIADH), ca o consecință a creșterii aportului de apă liberă și a scăderii excreției sale (vezi capitolul 49). SIADH este observat în general în contextul bolii pulmonare sau a sistemului nervos central. O a doua cauză de hiponatremie este insuficiența suprarenaliană; prezența unui nivel scăzut al sodiului seric, combinată cu un nivel crescut al potasiului seric, trebuie să atragă atenția și asupra acestei posibilități. Deși majoritatea pacienților cu infecție HIV, studiați necroptic, prezentau afectare de glande suprarenale, sub 10% au avut manifestări anterioare de insuficiență suprarenaliană. VCM este cea mai comună cauză a suferinței suprarenalelor în infecția HIV. Alte cauze includ infecțiile micobacteriene, sarcomul Kaposi, boala criptococică, histoplasmoza și toxicitatea ketoconazolului.

Hipogonadismul Hipogonadismul se observă la circa 50% din pacienții cu infecție HIV și în general reprezintă o complicație a bolii subiacente; tratamentul cu ganciclovir poate, de asemenea, induce disfuncție testiculară. În câteva studii, 67% din pacienții infectați HIV au prezentat scăderea libidoului și 33% acuzau impotență, 25% din femeile infectate HIV din studiile africane s-a observat că au fost amenoreice. Funcția tiroidiană este în general normală, în pofida datelor histologice ce atestă prinderea tiroidei cu numeroase procese patologice, incluzând infecțiile cu VCM, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* și sarcomul Kaposi.

PANCREATITA Cum am menționat, s-a observat la infectații HIV și pancreatită, conducând la anomalii ale metabolismului glucozei, aceasta fiind însă mult mai adesea complicație a tratamentului, atât cu pentamidină, cât și cu dideoxinucleozide.

SLĂBIREA GENERALIZATĂ Slăbirea generalizată, definită ca scăderea ponderală involuntară de peste 10% din greutatea inițială, asociată cu febră intermitentă sau constantă și diaree cronică sau oboseală de mai mult de 30 de zile, în absența unei cauze definitorii, alta decât infecția HIV, este o condiție definitorie pentru SIDA (vezi tabelul 308-11). Aceasta este boala inițială definitorie pentru SIDA la 9% dintre pacienții cu SIDA din SUA și reprezintă astfel principalul indicator al SIDA. O trăsătură constantă a acestui sindrom este hipotrofia musculară importantă, cu degenerescență miofibrilară difuză și, ocazional, cu elemente de miozită. De un oarecare beneficiu pot fi glucocorticoizii, totuși această decizie trebuie bine cântărită datorită riscului potențial de imunosupresie suplimentară. Deși elemente similare apar și la boala citomegalică sau bacteriemia MAC, în situația infecției HIV avansate, sindromul de slăbire generalizată pare să fie un adevărat efect direct al HIV. Au fost folosite cu un succes variabil steroizii androgeni, hormonul de creștere și nutriția parenterală totală.

LIMFOCITOPENIA T CD4+ IDIOPATICĂ

În 1992 a fost raportat un sindrom caracterizat printr-o valoare a limfocitelor T CD4+ mai mică de 300 celule/µl sau sub 20% din totalul celulelor T la mai multe verificări, fără evidențierea HIV-1, HIV-2, HTLV-I sau HTLV-II și în absența oricărei imunodeficiențe explicabile sau asociate cu un tratament cu scăderea nivelurilor limfocitelor T CD4+. Până la jumătatea anului 1993 au fost studiați aproximativ 100 pacienți. După o investigare extensivă multicentrică, o serie de rapoarte au fost publicate la începutul lui 1993, care, cumulativ, au permis următoarele concluzii: limfocitopenia T CD4+ idiopatică (LCI) este un sindrom foarte rar, așa cum demonstrează studiile pe sângele donatorilor și cohortelor de bărbați homosexuali seronegativi HIV. Au fost clar identificate cazuri la începutul lui 1983, iar cu câteva decenii în urmă au fost de asemenea identificate cazuri surprinzător de asemănătoare cu LCI. Definiția LCI bazată pe numărătoarea celulelor T CD4+ a coincis cu posibilitatea existentă de testare pentru limfocitele T CD4+ la pacienții suspectați de imunosupresie. Deși ca rezultat al imunosupresiei, anumiți pacienți cu LCI dezvoltă unele boli oportuniste observate la pacienții infectați HIV, în special cryptococcoză, sindromul este diferit de infecția HIV și SIDA din punct de vedere demografic, clinic și imunologic. Mai puțin de jumătate din pacienții cu LCI au avut factori de risc pentru infecția HIV și au avut largi distribuții geografice și de vârstă. Faptul că o parte semnificativă a pacienților au avut factori de risc este probabil reflectarea selecției subiective a medicilor, care țin seama că pacienții infectați HIV sunt mai potriviți pentru monitorizarea limfocitelor T CD4+. Cam o treime din pacienți sunt femei, comparativ cu 14% femei dintre indivizii infectați HIV în SUA. Mulți pacienți cu LCI rămân clinic stabili și condiția lor nu se deteriorează progresiv, așa cum se întâmplă la pacienții serios imunosupresați de infecția HIV. Anumiți pacienți cu LCI au prezentat revenire spontană din limfocitopenia T CD4+. Anomaliile imunologice în LCI sunt oarecum diferite de cele din infecția HIV. Pacienții cu LCI prezintă adesea scăderea limfocitelor T CD8+, ca și a celulelor B. Pe deasupra, nivelurile imunoglobulinelor au fost normale sau, mai des, scăzute în LCI comparativ cu hipergamaglobulinemia uzuală la indivizii infectați HIV. În sfârșit, studiile virusologice nu arată prezența HIV-1, HIV-2, HTLV-I sau HTLV-II sau a altui virus cu tropism pe celulele mononucleare. În plus, nu au existat date epidemiologice care să sugereze implicarea unui microb transmisibil. Cazurile de LCI au fost larg dispersate fără să existe aglomerări. Contacții apropiați și partenerii sexuali, care au fost studiați, au fost clinic normali, cu studiile serologice, imunologice și virale negative pentru HIV. LCI este un sindrom heterogen și se pare că nu există o cauză comună; totuși trebuie să existe anumite cauze comune printre subgrupele de pacienți, dar care sunt în mod obișnuit nerecunoscute.

Pacienții care prezintă date de laborator compatibile cu LCI vor fi investigați pentru bolile subiacente care ar putea fi răspunzătoare de imunosupresie. Dacă nu se decelează nici o cauză subiacentă, nu se va începe tratamentul specific. Dacă apare o boală oportunistă, ei vor trebui tratați (vezi mai sus). Dependent de nivelul limfocitelor T CD4+, pacienții vor face profilaxie pentru cele mai frecvente infecții oportuniste.

TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV ȘI AL COMPLICAȚIILOR ACESTEIA

PRINCIPII GENERALE DE ABORDARE A PACIENTULUI Tratamentul pacienților cu infecție HIV necesită nu numai experiența cunoașterii procesului bolii, ci și abilitatea îmbinării acesteia cu problemele terapiei unei boli cronice, cu risc vital. Terapia specifică antiretrovirală și tratamentul antimicrobian și profilactic sunt măsuri indispensabile pentru prelungirea unei calități acceptabile a vieții; în orice caz, consilierea și educația sunt de importanță capitală în îngrijirea optimă a pacienților. Pacienții trebuie educați în legătură cu potențialul infecțios al situației lor, prin discuții sincere despre practicile sexuale și împrumutarea acelor de uz intravenos. Medicul trebuie să fie avizat nu numai în legătură cu ultimele medicamente potrivite pentru infecția HIV și complicațiile ei, dar trebuie de asemenea să-și facă timp să educe pacienții în ceea ce privește istoria naturală a bolii și să asculte și să fie sensibil la temerile și neliniștile lor. Ca și în cazul altor boli, decizia manevrelor terapeutice va fi luată de comun acord cu pacientul, dacă e posibil și cu apropiații pacientului, dacă acesta nu mai e capabil să ia decizii. Astfel, se recomandă ca toți pacienții cu infecție HIV și în special cei care au sub 200 limfocite T CD4+/µl să împuternicească pe cineva de încredere să ia decizii medicale în folosul lor, dacă este necesar.

Nu are importanță cât de bine pregătiți se simt pacienții, descoperirea diagnosticului de infecție HIV este invariabil

un eveniment devastator. Din acest motiv este recomandabil ca oricine se testează să primească un sfat pre-testare, care să-l pregătească parțial în situația în care rezultatul este pozitiv. După un diagnostic de infecție HIV, medicul va fi pregătit cu măsurile de sprijin imediat pentru pacientul nou-diagnosticat; acestea vor include un lucrător social experimentat sau o asistentă, care trebuie să vorbească persoanei, asigurându-se că el/ea este emoțional stabil. Multe comunități au centre de criză-HIV, ce pot fi de mare ajutor în situațiile dificile.

După un diagnostic inițial de infecție HIV sunt necesare câteva examinări și studii de laborator care trebuie făcute pentru a realiza stadiul de extensie a bolii și pentru a furniza standardul de referință pentru viitoarele examinări. Pe lângă examinările biochimice de rutină, testele hematologice screening și radiografia pulmonară, se poate de asemenea măsura nivelul limfocitelor T CD4+, nivelurile ARN-ului HIV plasmatic, VDRL-ul și titrul anticorpilor anti-*Toxoplasma*. Se va efectua IDR la PPD, împreună cu o Miniexaminare a statusului mental – care se va și înregistra (tabelul 308-18). În plus, pacienții vor fi sfătuiți cu privire la practicile sexuale și împrumutarea acelor, sfatul fiind oferit și altor cunoscuți ai pacientului sau suspectați că ar fi de asemenea infectați. Odată îndeplinite aceste activități preliminare, se pot construi strategiile medicale pe termen scurt și lung, pe baza celor mai recente informații, ce se vor modifica pe măsură ce noi informații devin disponibile.

TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ Piatra de temelie a abordării medicale a unei infecții HIV este tratamentul antiretroviral. Inhibarea replicării HIV este o componentă importantă în prelungirea vieții, ca și în îmbunătățirea calității vieții pacienților cu infecție HIV. Multe întrebări precum „Care e momentul cel mai bun pentru a începe tratamentul antiretroviral?“, „Care este cel mai bun tratament pentru început?“, „Când va fi schimbat tratamentul?“ și „Cu ce tratament va fi schimbat?“ adesea sunt lipsite de răspunsuri definitive. Medicul și pacientul trebuie să ajungă la un acord bazat pe cele mai bune date disponibile. În prezent, o rețea extinsă de studii clinice, implicând atât investigatori clinici, cât și sprijinul pacienților, încearcă să dezvolte abordări terapeutice îmbunătățite. Procesul de descoperire a medicamentelor și de studiere clinică a bolii cuprinde grupuri formate din universități reprezentative, reprezentanți ai industriei și ai guvernului. Ca urmare apar noi tratamente și strategii terapeutice, iar noi medicamente sunt adesea disponibile prin extinderea accesului la programe înaintea obținerii licenței oficiale. Din aceste motive, abordarea unui pacient cu infecție HIV este cel mai bine realizată cu ajutorul unui expert în domeniu.

Analogii nucleozidici *Zidovudina* Zidovudina (AZT, 3´-azido-2´, 3´ didezoxitimidina) a fost primul medicament aprobat pentru tratamentul infecției HIV și este prototipul unei clase generale de compuși numiți analogi nucleozidici (tabelul 308-26). Aceste substanțe, în care gruparea hidroxil din poziția 3´ a ribozei este înlocuită cu hidrogen sau o altă grupare, acționează ca finalizatori de lanț ADN, datorită imposibilității lor de a forma legături 3´-5´ fosfodiester cu alt nucleozid. Aceștia se leagă mai avid la situsul activ al ADN polimerazei ARN-dependentă a HIV (reverstranscriptază) decât se leagă la situsul activ al ADN polimerazei celulei mamifere. Aceasta poate, cel puțin în parte, explica efectul lor selectiv asupra replicării HIV. Zidovudina are de asemenea o aviditate relativ crescută pentru ADN polimeraza gama a mitocondriei umane. Aceasta poate contribui la apariția miopatiei, observată uneori la pacienții ce primesc zidovudină. Forma activă a zidovudinei este cea trifosfat și rata de fosforilare pe calea timidin-kinază-dependentă poate fi diferită în celule diferite. Aceasta poate explica de ce zidovudina este mai eficientă în inhibarea replicării HIV în unele celule mai mult decât în altele. Zidovudina este bine absorbită oral, cu un timp de înjumătățire seric de aproximativ 1 oră. Astfel, primele regimuri terapeutice foloseau administrarea la fiecare 4 ore (de cinci ori pe zi). Dat fiind timpul de înjumătățire intracelular, ce poate fi mult mai mare decât cel plasmatic (fapt valabil și în cazul didanozinei – vezi mai jos), motivațiile acestei dozări sunt lipsite de susținere, astfel încât o varietate de scheme mai convenabile (implicând administrarea de două sau trei ori pe zi) sunt folosite de obicei, în special, când zidovudina reprezintă o parte a unui regim combinat.

Eficacitatea clinică a zidovudinei a fost clar stabilită în faza a doua a unui studiu placebo controlat, în care 282 pacienți, care au suferit atât un singur atac de PCP sau care au avut o varietate de simptome asociate SIDA, au fost randomizați și au primit tratament placebo sau zidovudină la doză de 200 mg la 4 h. Studiul a fost oprit prematur, când a devenit clar că erau de departe mai puține decese și de departe mai puține infecții oportuniste la pacienții care au primit zidovudină. În plus față de acest beneficiu clinic s-a observat creșterea numărul total de limfocite la pacienții tratați cu zidovudină, și inclusiv a limfocitelor T CD4+, scăderea nivelurilor circulante de antigen p24 și înregistrarea câștigului ponderal. De asemenea, în studii ulterioare, a fost observat un efect benefic la pacienții cu suferință neurologică. Controverse considerabile a ridicat folosirea zidovudinei, ca monoterapie, la indivizii asimptomatici infectați HIV, cu nivel al celulelor T CD4+ mai mari, de 200/μl. Studiile inițiale au indicat că se poate obține astfel o creștere a numărului celulelor T CD4+. În acea vreme se credea că nivelul acestor celule reprezintă un marker înlocuitor adecvat pentru monitorizarea terapiei antiretrovirale.Totuși, studii ulterioare au demonstrat că această abordare nu oferă un beneficiu clinic mai mare decât o atitudine pasivă, până când dovezile progresiei bolii devin clare. Astfel, aceste studii au răspuns la întrebările legate de relevanța celulelor T CD4+ ca marker-înlocuitor pentru monitorizarea terapiei. În plus, a devenit clar că monoterapia cu zidovudină nu s-a asociat cu un beneficiu clinic concret la indivizii infectați HIV asimptomatici cu nivel al celulelor T CD4+ mai mare de 200/μl. Date mai recente au demonstrat că regimurile combinate de nucleozide sunt mai eficiente decât monoterapia cu zidovudină și, în prezent, zidovudina este mai eficace folosită ca o parte a terapiei antiretrovirale combinate pentru pacienții cu infecție HIV și mai puțin de 500 celule T CD4+/μl, dar și ca monoterapie pentru prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV. Această recomandare se bazează pe aprobarea U.S. Food and Drug Administration și licența de producție, care la rândul lor se bazează numai pe rezultatele studiilor clinice controlate. Numai aceste studii pot indica care terapie antiretrovirală trebuie începută mai devreme decât momentul în care nivelul celulelor T CD4+ scade sub 500/μl. Trebuie subliniat că nivelurile plasmatice de ARN HIV capătă o importanță din ce în ce mai mare în decizia privind momentul inițierii și/sau modificării terapiei antiretrovirale (vezi mai jos).

Similar, un mare volum de muncă a fost direcționat spre identificarea dozei optime de zidovudină. Deși studiile făcute, folosind doze de 1200 mg/zi, și-au arătat beneficiul, acestea erau totuși destul de toxice. Studiile ulterioare au demonstrat că dozele de 400-600 mg/zi sunt echivalente, ca eficacitate, cu dozele mai ridicate și sunt semnificativ mai puțin toxice. În prezent, doza cea mai folosită este de 200 mg de 3 ori/zi, în combinație cu alți agenți antiretrovirali. Folosirea monoterapiei cu zidovudina este actualmente restrânsă la prevenția transmiterii materno-fetale a HIV. Dat fiind avantajul considerabil al regimurilor combinate față de monoterapie în alte situații clinice, este foarte probabil că regimurile combinate se vor dovedi mai eficace în prevenirea transmiterii materno-fetale și, astfel, recomandțrile terapeutice se vor modifica în consecință.

Deși mulți pacienți au fatigabilitate, greață, indispoziție și cefalee după inițierea tratamentului cu zidovudină, aceste efecte dispar adesea în timp. Toxicitatea cea mai mare a

zidovudinei este asupra măduvei osoase. Pacienții dezvoltă adesea o anemie macrocitară care, atunci când este asociată cu niveluri serice scăzute de eritropoietină, se poate ameliora prin injecții cu eritropoietină recombinată, începând cu o doză de 100 μg/kg de 3 ori pe săptămână. Deși anemia indusă de zidovudină este macrocitară, nu există probe că deficiențele vitaminei B_{12} sau folatului joacă vreun rol; administrarea exogenă a acestor vitamine nu este folositoare. În plus față de anemie, pacienții ce primesc zidovudină, în special cei avansați, pot face neutropenie și, uneori, trombocitopenie. Alte efecte toxice frecvente ale zidovudinei includ o miopatie proximală, caracterizată prin slăbiciune, hipotrofie musculară și, la unii pacienți, creșterea creatinkinazei, ce sunt puse pe seama disfuncțiilor mitocondriale. Acest mecanism de acțiune a fost, de asemenea, presupus a fi implicat în unele forme de cardiomiopatie asociată zidovudinei și în unele cazuri de acidoza lactică asociată cu infiltrare grasă a ficatului. A fost observată, de asemenea, și o culoare albăstruie a unghiilor, în special la negri. Deși s-a observat o creștere a incidenței tumorilor epiteliului vaginal la șoarecii tratați cu doze extrem de mari de zidovudină, și în plus, în studiile carcinogenice transplacentare s-a identificat apariția tumorilor solide la șoarecii adulți cu mame ce fuseseră tratate în timpul sarcinii cu doze mari de zidovudină, nici o creștere a incidenței cancerelor la pacienții cu SIDA nu a fost atribuită zidovudinei. Datorită acestor potențiale efecte secundare se recomandă ca pacienții care încep tratamentul cu zidovudină să fie monitorizați pentru toxicitate cel puțin o dată pe săptămână, pentru prima lună, și apoi lunar.

O atenție deosebită s-a acordat existenței tulpinilor HIV rezistente la zidovudină. Acestea au fost de obicei identificate la cei care au primit zidovudină 6 luni sau mai mult și, de asemenea, în izolatele obținute în timpul seroconversiei. Rezistența apare mai rapid la pacienții în stadii tardive, unde se presupune un grad mai mare de replicare virală și astfel șanse mai mari de mutații. Această rezistență este secundară mutațiilor în reverstranscriptaza HIV și cel puțin 5 mutații diferite au fost identificate ca asociate cu rezistența la zidovudină (codonii Met41⇒Leu; Asp67⇒Asn; Lys70⇒Arg; Thr215⇒Tyr; Phe/Lys219⇒Gln). Deși rezistența la zidovudina nu este asociată cu cea la didanozina sau zalcitabina, pacienții tratați cu zidovudină în monoterapie răspund de obicei mai puțin la terapia ulterioară cu analogi nucleozidici. Apariția tulpinilor HIV rezistente la zidovudină contribuie, cu siguranță, la limitarea utilității folosirii pe termen lung a acestui drog sub formă de monoterapie și aduce argumente puternice în favoarea folosirii regimurilor combinate.

Didanozina Didanozina (ddI, 2´,3´didezoxiinozina) a fost al doilea medicament autorizat pentru tratamentul infecției HIV. În studii deschise, didanozina s-a demonstrat a fi capabilă să determine creșterea nivelului de limfocite T CD4+ și scăderea nivelelor de antigen p24. Autorizarea s-a bazat pe demonstrarea, într-un studiu controlat, randomizat, că pacienții care au primit zidovudină minim 16 săptămâni și au fost apoi tratați cu didanozină au prezentat creșteri ale nivelului de limfocite T CD4+ și mai puține infecții oportuniste noi în comparație cu pacienții ce au rămas pe zidovudină. Două studii randomizate, ce au comparat zidovudina cu didanozina, ca terapie inițială, au adus rezultate diferite. În primul studiu zidovudina a fost găsită superioară didanozinei, ca terapie inițială. În al doilea, ce a implicat un număr mai mare de pacienți, didanozina a fost găsită superioară zidovudinei în ceea ce privește supraviețuirea și dezvoltarea bolilor definitorii pentru SIDA (tabelul 308-26). În prezent, didanozina este o terapie aprobată FDA pentru fiecare pacient infectat HIV care a primit tratament îndelungat cu zidovudină sau ca terapie inițială la pacienții cu mai puțin de 500 celule T CD4+/μl. Deși aceasta este indicația pentru care medicamentul a fost aprobat, practica mai comună este de a iniția terapia cu didanozina ca parte a unui regim combinat. Ca și în cazul majorității medicamentelor antiretrovirale, pacienții ce primesc didanozină dezvoltă tulpini rezistente la didanozină. Cel puțin unele dintre acestea, apărute la pacienți care au dezvoltat inițial tulpini zidovudin-rezistente ca o consecință a tratamentului anterior cu zidovudină, au recâștigat câteva grade de sensibilitate la zidovudină. Tulpinile HIV rezistente la didanozină sunt adesea rezistente și la zalcitabină.

Doza standard de didanozină este de 200 mg de 2 ori pe zi pentru pacienții peste 60 kg și 125 mg de 2 ori/zi pentru cei sub 60 kg. Didanozina este cel mai bine absorbită pe stomacul gol și la un pH neutru. Din acest motiv, produsele curente de didanozină conțin o soluție tampon și fiecare doză trebuie administrată în nu mai puțin de 2 comprimate. Astfel, un pacient care primește 100 mg de 2 ori pe zi, va lua câte două comprimate de 50 mg de 2 ori pe zi, mai degrabă decât un comprimat de 100 mg de 2 ori pe zi.

Profilul toxic al didanozinei este ușor diferit de cel al zidovudinei. Cel mai frecvent efect toxic al didanozinei este o neuropatie periferică senzorială dureroasă care apare la circa 30% din pacienții ce primesc doze peste 200 mg de două ori pe zi. Aceasta se rezolvă în general la întreruperea tratamentului și nu reapare când pacienții sunt retratați cu o doză scăzută. Alt efect secundar major este pancreatita, care a fost observată la 9% din pacienți în studiile clinice de început, deși frecvența a fost mai mică în studiile mai tardive care au folosit doze mai scăzute. Pancreatita poate fi fatală și, din acest motiv, toți pacienții ce primesc didanozină vor fi atent monitorizați. Didanozina va fi întreruptă dacă pacientul prezintă durere abdominală compatibilă cu pancreatita sau amilază și/sau lipază crescută și pancreas edemațiat la ecografie. Acești pacienți nu vor fi retratați cu didanozină și, ca regulă generală, didanozina este contraindicată la un pacient cu antecedente de pancreatită, indiferent de etiologie. Didanozina are efecte minime pe măduva osoasă și se poate administra în combinație cu medicamente toxice medulare ca zidovudina, ganciclovir sau trimetoprim/sulfametoxazol.

Zalcitabina Zalcitabina (ddC, 2´,3´- idezoxicitidină) este al treilea medicament autorizat pentru tratamentul infecției HIV. Medicamentul a primit licență pentru folosirea ca monoterapie la pacienții ce nu tolerează zidovudina sau cei a căror boala progresează în timpul tratamenului cu aceasta, precum și ca parte a unui regim combinat cu zidovudină introdus ca terapie inițială la pacienții cu nivel al celulelor TCD_4+<500/μl (tabelul 308-26). Ultima indicație rezultă din studiile clinice inițiale desemnate să studieze eficacitatea zalcitabinei în tratamentul infecției HIV. O comparație directă între zidovudină și zalcitabină a fost timpuriu oprită când s-a observat că erau semnificativ mai multe decese în grupul tratat cu zalcitabină (59 versus 33). Într-un studiu separat, s-a observat că, combinația zalcitabină cu zidovudină inducea o creștere mai mare și mai susținută a nivelului limfocitelor T CD4+ decât la zidovudină în monoterapie. Bazându-se pe aceste rezultate, zalcitabina (0,75 mg/kg de 3 ori/zi) a fost autorizată ca parte a unei scheme combinată cu zidovudină (200 mg de 3 ori pe zi) pentru pacienții cu infecție HIV avansată. Studii clinice efectuate ulterior în SUA și Europa au demonstrat superioritatea clinică a acestei combinații față de monoterapia cu zidovudină. Similar didanozinei, principalul efect toxic este o neuropatie periferică reversibilă. Deși cazuri de pancreatită au fost observate la pacienți care primeau zalcitabină, aceasta nu a apărut în același grad ca la didanozină. Zalcitabina este contraindicată la pacienții cu anamneză de pancreatită. Combinația zidovudină/zalcitabină reprezintă o opțiune pentru tratamentul inițial al infecției HIV. Ca și în cazul altor analogi nucleozidici, apariția tulpinilor de HIV rezistente reprezintă o problemă comună. Între mutațiile reverstranscriptazei asociate cu rezistența la zalcitabină sunt: Lys65⇒Arg/Asn; Leu74⇒Val; Thr69⇒Asp; Val75⇒Thr; Met184⇒Val și Tyr215⇒Cys. Aceste mutații pot duce, de

Tabelul 308-26

Medicamente antiretrovirale folosite în tratamentul infecției HIV

Medicament	Status	Indicație	Doze în monoterapie	Doze în combinație	Date care vin în sprijinul folosirii medicamentului	Toxicitate
INHIBITORI AI REVERS TRANSCRIPTAZEI						
Zidoundina (AZT, azidotimidină, Retrovir, 3'azido-3'deoxi-timidină)	Autorizată	Pacienții cu SIDA sau ARC	100 mg la 4h	200 mg la 8 h	19 versus 1 deces în trialuri controlate placebo pentru 281 pacienți cu SIDA sau ARC	Anemia,, granulocitopenie, miopatie, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, cefalee, greață
		Pacienții cu infecție HIV și celule T CD4 + <500 µl	100 mg la 4h	200 mg la 8 h	Evoluție încetinită a SIDA la pacienții cu limfocite TCD4 + <500/µl, n = 2051	
		Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV	*Pentru mamă:* 100 mgx5/zi până la debutul travaliului, apoi 2 mg/kgc i.v. după 1 h, urmate de 1 mg/kgc/h, i.v. până la clamparea cordonului ombilical. *Pentru copil:* 2 mg/kgc p.o. la 6h după primele 12h de viață, sau 1,5 mg/kgc i.v. după 30 minute de la naștere, la 6h		La femeile gravide cu TCD4 + ≥200/µl AZT, p.o. începând cu săptămânile 14-34 de gestație plus administrare i.v. pe parcursul travaliului și nașterii plus AZT p.o. la copilul de 6 săptămâni scade transmiterea infecției cu HIV cu 67,5% (de la 25,5% la 8,3%), n = 363	
Didanozină (Videx, Autorizată ddi, dideoxinozină, 2',3'- dideoxinozină)	Autorizată	Singură sau în combinație cu AZT pentru tratamentul infecției HIV la pacienții cu număr de TCD4 + <500/µl	Sunt necesare 2 tb pentru a tampona aciditatea gastrică; trebuie administrate pe stomacul gol		Superioară clinic terapiei cu AZT ca monoterapie la 913 pacienți tratați anterior cu AZT. Superioară clinic AZT-ului.	Pancreatită, neuropatie periferică, anormalități ale testelor hepatice
			≥60kg; 200 mgx2/zi <60 kg; 125 mgx2/zi	200 mgx2/zi 125 mgx2/zi	AZT + ddi și AZT + ddc la 1067 de pacienți tratați inițial cu AZT și care au TCD_4 + între 200-500/µl	
Zalcitabină (ddc, HIVID, 2',3'dideoxicitidină)	Autorizată	În combinație cu AZT pentru tratamentul pacienților cu TCD4 + <500/µl. Ca monoterapie la pacienții cu boală avansată și care progresează în ciuda tratamentului AZT sau care nu tolerează AZT	0,75 mgx3/zi	0,75 mgx3/zi în combinație cu AZT	Inferioară clinic monoterapiei cu AZT ca tratament inițial. La fel de eficientă clinic ca ddr la pacienții cu boală avansată care nu tolerează AZT. În combinație cu AZT a fost superioară clinic monoterapiei cu AZT la pacienții cu SIDA sau TCD4 + <350/µl.	Neuropatie periferică, pancreatită, acidoză lactică,hepatomegalie cu steatoză, ulcerații orale
Stavudină (d4T, Zerit, 2'3'-didehidro-3'dideoxitimidină)	Autorizată	Tratamentul adulților cu boală avansată care nu tolerează alte tratamente sau a căror boală progresează în ciuda altor terapii	≥60kg : 40 mgx2/zi <60 kg : 30 mgx2/zi	40 mgx2/zi 30 mgx2/zi	Superioară AZT cu respectarea modificării numărului TCD4+ la 359 pacienți care au primit ≥24 săptămâni de AZT. Urmărirea timp de 12 săptămâni a arătat o scădere a numărului celular TCD4+ la pacienții cu monoterapie cu AZT, cu o medie de 22/µl, în timp ce la pacienții tratați cu Stavudină s-a observat o creștere de 22/µl a numărului de celule TCD4+	Neuropatie periferică, pancreatită

(continuare)

Tabelul 308-26 *(continuare)*

Medicamente antiretrovirale folosite în tratamentul infecției HIV

Medicament	Status	Indicație	Doze în monoterapie	Doze în combinație	Date care vin în sprijinul folosirii medicamentului	Toxicitate
Lamivudină (Epivir, 2',3'-dideoxi-3'-tiacitidină, 3TC)	Autorizată	În combinație cu AZT pentru tratamentul infecției HIV atunci când acesta este indicat	Nu e autorizată ca monoterapie	150 mgx2/zi	Superioară monoterapiei cu AZT cu respectarea modificării numărului TCD4+ la 495 pacienți care au fost tratați inițal cu zidovudină și la 477 pacienți la care s-a experimentat zidavudina. În mare, numărul de celule TCD4+ pentru grupul cu zidovudină a fost la nivel bazal timp de 24 de săptămâni, în timp ce la grupul tratat cu zidovudină + Lamivudină s-a observat o creștere de 10-50 cel/µl peste nivelul bazal. S-a constatat o scădere la 54% din pacienți în evoluția spre SIDA/decese comparativ cu monoterapia cu AZT	
Delavirdină (Rescriptor)	Este accesibil din ce în ce mai mult: 1-800-779-0070	Nu se folosește ca monoterapie		400 mgx3/zi		Rash cutanat, teste hepatice anormale
Nevirapină (viramune)	Autorizat	În combinație cu analogi nucleozidici pentru tratamentul infecției HIV progresive	200 mg/zi x 1 săpt. apoi 200 mgx2/zi	200 mgx2/zi	Creșterea numărului de TCD4+, scăderea cantității de ARN HIV atunci când este folosită în combinație cu nucleozide	Rash cutanat, teste hepatice anormale
INHIBITORI DE PROTEAZĂ						
Saquinavir mesilat (invirase)	Autorizat	În combinație cu analogi nucleozidici pentru tratamentul infecției HIV avansate	600 mg la 8h	600 mg la 8h	Creșterea numărului de TCD4+, scăderea cantității de ARN HIV este mai pronunțată în combinație cu ddc. Se constată o scădere de 50% a evenimentelor definitorii pentru SIDA sau a deceselor atunci când este combinat cu ddc în comparație cu oricare altă monoterapie	Greață
Ritonavir (Norvir)	Autorizat	În combinație cu analogii nucleozidici pentru tratamentul infecției HIV atunci când tratamentul este garantat	600 mgx2/zi	600 mgx2/zi	Scăderea incidenței progresiei clinice sau a deceselor de la 34% la 17% la pacienții cu TCD4 + <100/µl tratați în medie 6 luni	Greață, durere abdominală, interacțiuni cu alte medicamente inclusiv Saquinavir
Indinavir sulfat (Crixivan)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției HIV când tratamentul antiretroviral este justificat	800 mg la 8h	800 mg la 8h 1000 mg la 8h cu nevirapin 400-600 mg la 8h cu delavirdin	Creșterea numărului de TCD4 + cu 100/µl și scăderea cantității de ARN HIV când este administrat în combinație cu Zidovudina și Lamivudina	Nefrolitiază, hiperbilirubinemie, indirectă
Nelfinavir mesilat (viracept)	Autorizat	Pacienți cu TCD4 + <200/µl incapabili să tolereze alți inhibitori de protează	750 mgx3/zi	750 mgx3/zi	Scădere a nivelului ARN HIV atunci când se administrează în combinație cu Stavudina	Diaree, incontinență pentru materii fecale

asemenea, la rezistență față de alte nucleozide, incluzând zidovudina, didanozina, stavudina și lamivudina.

Stavudina Stavudina (d4T; 2',3'-didehidro-3'-deoxitimidina) a fost al patrulea analog nucleozidic aprobat pentru tratamentul infecției HIV. Acest agent este indicat în mod curent în tratamentul adulților cu boală HIV avansată ce prezintă intoleranță la terapiile cunoscute aprobate, cu beneficiu clinic, sau a căror boală a progresat în timp ce ei primeau alte terapii (tabelul 308-26). În studiile preclinice stavudina a avut un profil de activitate comparabil cu zidovudina. I s-a demonstrat rezistența încrucișată in vitro cu ddI prin mecanisme ce nu au fost elucidate încă. Activitatea sa este aditivă cu cea a ddI și în unele situații o antagonizează pe cea a zidovudinei. Pentru acest motiv trebuie evitată folosirea acestui agent în combinație cu zidovudina până când vor fi disponibile date clinice definitive. Studiile clinice au demonstrat că terapia cu stavudină se asociază cu o creștere a nivelului celulelor T CD4+, scădere a nivelului antigenului p24 și o îmbunatățire subiectivă a stării generale. Într-un studiu randomizat ce a cuprins 359 de pacienți tratați cu zidovudină, comparându-se lotul celor ce au rămas cu zidovudină cu cel al pacienților ce au trecut pe stavudină, aceștia din urmă au prezentat un nivel al celulelor T CD4+ crescut cu 22/μl față de cei dintâi ce au prezentat o scădere cu 22/μl. În contrast cu zidovudina, stavudina pare să aibă toxicitate de tip imunosupresor la cote minime. Neuropatia periferică și creșterile nivelului seric al TGP (transaminaza glutamic-piruvică) au fost primele efecte toxice observate până acum.

Lamivudina Lamivudina (3TC; 2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina) este al cincelea analog nucleozidic aprobat în SUA. Acest analog de citidină este aprobat numai pentru uzul în combinație cu zidovudina, în situațiile în care zidovudina este indicată. Totuși el este frecvent folosit ca o componentă a altor combinații (tabelul 308-26). Limbajul vag folosit în textul de licență al acestui medicament reflectă complexitatea în creștere a domeniului terapiei antiretrovirale și recunoașterea faptului că va fi imposibil de a testa precis fiecare monoterapie și regim combinat în fiecare situație terapeutică potențială. Combinația zidovudină+lamivudină este cea mai puternică asociere de nucleozide in vitro studiată până în prezent, fiind considerată de mulți experți combinația nucleozidică de preferat. Această potență poate fi datorată în parte faptului că tulpinile de HIV rezistente la lamivudină (Met184⇒Val) au o sensibilitate crescută la zidovudină, astfel încât dezvoltarea rezistenței duble este mai dificilă. Alt avantaj potențial al acestui regim combinat este faptul că unele mutante de reverstranscriptază HIV rezistente la lamivudină sunt mai puțin capabile să genereze erori în reverstranscripție, încetinind astfel potențial rata de mutație a virusului. Acest medicament a primit licența pe baza datelor de laborator. Pacienții ce au primit combinații de zidovudină și lamivudină au avut creșteri ale nivelului celulelor T CD4+ ce erau cu 40-70/μl mai mari decât cele observate la monoterapie. Mulți experți în domeniu opinează că aceasta este cea mai puternică combinație de nucleozide și trebuie considerată ca terapie de prima linie fie singură, fie împreună cu inhibitori de protează (vezi mai jos) în schema inițială de terapie antiretrovirală. Totuși datele clinice nu sunt încă disponibile pentru a susține această abordare. Deși principalele efecte adverse ale lamivudinei sunt neuropatia periferică și pancreatita, totuși ea este printre cele mai bine tolerate din clasa analogilor nucleozidici.

Inhibitorii reverstranscriptazei Inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptaza interferă cu funcția respectivei enzime virale prin legarea în regiuni din afara situsului activ și producerea de modificări conformaționale ale enzimei ce o inactivează. Deși acești agenți sunt potenți la nivel nanomolar ei sunt, de asemenea, foarte selectivi pentru reverstranscriptaza HIV-1, nu au nici un efect pe HIV-2 și când sunt folosiți ca monoterapie se asociază cu apariția rapidă de mutanți rezistenți la medicație (tabelul 308-26). Doi membrii ai acestei clase, *nevirapina* și *delavirdina,* sunt curent disponibili. Nevirapina este aprobată pentru folosirea în combinație cu analogii nucleozidici pentru tratamentul adulților infectați HIV ce au suferit deteriorări clinice și/sau imunologice. Delavirdina este aprobată pentru folosirea în combinație cu alte medicamente anti-HIV potrivite în tratarea pacienților cu infecție HIV atunci când tratamentul se justifică. Principalele reacții adverse ale acestor medicamente sunt rash-ul maculopapular, care se rezolvă în general fără întreruperea tratamentului și creșterea nivelului enzimelor hepatice. În scopul scăderii incidenței rash-ului asociat cu nevirapină se recomandă administrarea, începând cu doze de 200 mg o dată pe zi timp de două săptămâni urmată de o doză completă de 200mg de două ori pe zi. Când se administrează ca o componentă a regimurilor combinate împreună cu analogi nucleozidici, acești agenți duc la creșterea nivelului celulelor T CD4+ și scăderea încărcării virale, ușor mai pronunțate și mai durabile decât cele observate prin folosirea numai a nucleozidelor. Acești agenți pot juca un rol important în viitoarele combinații polimedicamentoase ce implică nucleozide și inhibitori de proteaze.

Inhibitorii de protează Aprobarea a patru inhibitori de protează HIV-1 (saquinavir, ritonavir, indinavir și nelfinavir) a reprezentat o modificare majoră a opțiunilor disponibile pentru terapia antiretrovirală a infecției HIV. Spre deosebire de inhibitorii de reverstranscriptază, care interferă cu polimerazele celulare ADN și inhibă reverstranscriptaza HIV-1, inhibitorii de protează HIV acționează selectiv pentru proteaza HIV-1. Acești compuși sunt activi în concentrații nanomolare, fiind astfel mult mai puțin toxici decât inhibitorii de reverstranscriptază. Din păcate, ca și în cazul inhibitorilor de reverstranscriptază nononucleozidici, această potență este însoțită de o apariție rapidă a tulpinilor rezistente atunci când aceste medicamente sunt folosite în monoterapie. Astfel, acești componenți trebuie folosiți în combinație cu alte medicamente antiretrovirale.

Saquinavir Saquinavir a fost primul compus inhibitor de protează care a primit aprobare (tabelul 308-26). La pacienții ce au întrerupt sau nu au fost în măsură să ia zidovudină, tratamentul cu o combinație de saquinavir și zalcitabină a dus la o creștere mai mare a nivelului celulelor T CD4+ și o diminuare mai pronunțată a nivelurilor plasmatice de ARN HIV decât fuseseră observate la folosirea fiecărui agent în parte. Date clinice ulterioare au relevat că la aproximativ 500 de zile de urmărire s-a înregistrat o scădere cu 50% în ceea ce privește riscul apariției evenimentelor definitorii SIDA sau a decesului (15% pentru saquinavir+zalcitabină, 27% pentru zalcitabină, 24% pentru saquinavir). Saquinavir a primit aprobarea de a fi administrat în combinație cu analogi nucleozidici pentru tratamentul bolii HIV avansate. La aproximativ 45% dintre pacienți a fost observată rezistență genotipică și/sau fenotipică la saquinavir. Rezistența virală la inhibitorii de protează este ceva mai complexă. Printre mutațiile codonilor proteazei HIV asociate cu rezistență la saquinavir, sunt Leu90⇒Met și Gly48⇒Val. Este de notat faptul că tulpinile HIV rezistente la saquinavir nu au, în general, rezistență la indinavir sau ritonavir, sugerând că terapia combinată cu diverși inhibitori proteazici poate avea o valoare considerabilă. Această posibilitate trebuie luată în calcul cu precauție, deoarece saquinavir este metabolizat prin sistemul citocromului p450, sistem inhibat de ritonavir. Astfel, atunci când ambele medicamente sunt administrate împreună, nivelurile de saquinavir pot crește neprecizat. Primul dintre cei trei inhibitori de protează aprobați în SUA, saquinavir, este și cel mai bine tolerat; totuși pare să fie cel mai putin activ (figura 308-31).

Ritonavir Ritonavir este aprobat pentru tratamentul infecției HIV atunci când tratamentul este justificat fie ca monoterapie, fie în combinație cu analogi nucleozidici. A fost primul inhibitor

de protează pentru care s-a demonstrat eficacitatea clinică (tabelul 308-26). Într-un studiu cuprinzând 1090 de pacienți cu niveluri ale celulelor T CD4+ <100/µl ce au fost randomizați să primească fie placebo, fie ritonavir în plus față de alte medicamente aprobate, s-a observat că pacienții ce au primit ritonavir au avut o diminuare în incidența cumulativă a progresiei clinice sau decesului, de la 34% la 17%. Mortalitatea a scăzut de la 10,1% la 5,8%. Rezistența la ritonavir s-a asociat cu o varietate de substituții de aminoacizi. Între acestea substituția Val82⇒Phe pare să fie necesară, dar nu și suficientă, pentru dezvoltarea rezistenței fenotipice. Alte mutații comune care au fost descrise sunt Ile84⇒Val, Ala71⇒Val și Met46⇒Ile. Tulpinile de HIV-1 rezistente la ritonavir prezintă rezistență și la indinavir. Efectele adverse principale ale ritonavirului sunt: greața, diareea, durerile abdominale și parestezia circumorală; acestea pot fi oarecum reduse prin inițierea terapiei cu 300 mg de două ori pe zi și creșterea rapidă a dozei în timp de cinci zile, până la doza completă de 600 mg de două ori pe zi. Ritonavir are o înaltă afinitate pentru unele izoforme ale citocromului p450 și astfel el poate produce o creștere largă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate pe această cale. Printre medicamentele astfel afectate sunt: saquinavir, macrolidele, R-warfarina, ondansetron, rifampin, majoritatea blocanților de calciu, glucocorticoizii și unii agenți terapeutici folosiți în tratarea sarcomului Kaposi. În plus el poate crește activitatea glucuronil-transferazei, diminuând concentrațiile medicamentelor metabolizate pe această cale. De aceea trebuie avută multă precauție în prescrierea medicamentelor adiționale pacienților ce iau ritonavir. Ritonavirul este mai potent decât saquinavir dar, în general, mai prost tolerat din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale.

Indinavir Indinavirul a fost al treilea inhibitor de protează aprobat pentru tratamentul infecției HIV. El este indicat pentru tratamentul infecției HIV la adulții la care terapia antiretrovirală este justificată (tabelul 308-26). Ca și în cazul saquinavirului, indicația se bazează pe date de laborator, ce au demonstrat o creștere substanțială a nivelul limfocitelor T CD4+ și o diminuare a nivelurilor plasmatice de ARN HIV în cursul terapiei. Cele mai puternice rezultate au fost observate în regimurile terapeutice ce includeau zidovudina și lamivudina. Rezistența la indinavir a fost asociată cu existența a mai mult de 10 substituții diferite de aminoacizi. Izolatele HIV-1 rezistente la indinavir prezintă rezistența încrucișată la ritonavir și grade variabile de rezistență încrucișate la Saquinavir. Principalele efecte adverse ale indinavirului sunt nefrolitiaza (observată la 4% dintre pacienți) și hiperbilirubinemia indirectă asimptomatică (observată la 10% dintre pacienți). Indinavirul este metabolizat în special la nivelul ficatului; doza sa trebuie diminuată la pacienții cu ciroză. Ea are aceeași cale de metabolizare cu terfenadina, astemizolul, cisapridul, triazolamul și midazolamul. Pentru acest motiv aceste medicamente nu trebuie administrate pacienților tratați cu indinavir, pentru a evita aritmiile cardiace sau sedarea prelungită. Similar, nivelurile de indinavir sunt diminuate în timpul terapiei concomitente cu rifabutin și crescute în timpul terapiei cu ketoconazol. În funcție de aceste circumstanțe dozele trebuie modificate. Aciditatea gastrică favorizează absorbția indinavirului dar diminuă disponibilitatea didanozinei. Ambele sunt cel mai bine absorbite pe stomacul gol. Astfel, când aceste medicamente sunt prescrise împreună, ele trebuie administrate în momente diferite. În comparație cu saquinavir și ritonavir, indinavirul este mai bine tolerat și mai activ.

Nelfinavir Nelfinavirul (Viracept) a fost aprobat în martie 1997 pentru tratamentul infecției HIV la adult sau copil, atunci când terapia antiretrovirală este justificată. Această aprobare s-a bazat pe analizarea unor markeri înlocuitori. La aproximativ 300 de pacienți ce nu primiseră anterior terapie antiretrovirală, o combinație de zidovudină, lamivudină și nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) a dus la o scădere medie de cel putin 98% a încărcării virale și o creștere a nivelului celulelor T CD4+ de 150/µl. Nu sunt disponibile în prezent date clinice. Diareea ușoară, observată la aproximativ 20% dintre pacienți, este principalul efect advers.

℞ TRATAMENT

Alegerea strategiei terapeutice antiretrovirale Numărul mare de agenți antiretrovirali disponibili, la care se adaugă o relativă lipsă de studii clinice finalizate, fac din terapia antiretrovirală unul dintre cele mai controversate subiecte în abordarea pacienților infectați HIV. Meritele relative ale diverselor strategii terapeutice trebuie discutate împreună cu pacientul pe tot parcursul bolii, iar noutățile trebuie luate în considerare pe măsură ce ele apar. Este clar din ceea ce știm despre patogeneza infecției HIV că supresarea replicării virale chiar din momentul infecției inițiale este o abordare suficient de rațională. Într-adevăr, datele limitate legate de tratamentul pacienților cu sindromul de seroconversie acută sugerează că intervenția imediată este valoroasă în întârzierea progresiei bolii. Din păcate, în prezent este neclar care medicament disponibil este suficient de potent și de sigur pentru a fi folosit în combinații polimedicamentoase o perioadă nedefinită. Speranța este ca replicarea virală să fie supresată la un nivel suficient de scăzut pe o perioadă destul de îndelungată, astfel încât sistemul imun rezidual sau regenerat să fie capabil să protejeze pacienții de apariția bolilor oportuniste o perioadă indefinită. În prezent, cea mai bună abordare pentru acest scop nu este clară încă. Pentru acest motiv sunt actualmente folosite o varietate de strategii terapeutice antiretrovirale. În scopul identificării abordărilor terapeutice potențiale ale indivizilor infectați HIV, prezentăm o abordare conservatoare, una agresivă, precum și cea folosită curent de autori (tabelul 308-27). Cititorul trebuie să aibă în minte că plaja medicamentelor anti-HIV evoluează atât de rapid încât noi medicamente și noi informații folosite actual pot suferi modificări substanțiale în ceea ce privește actualitatea lor. Cu toate acestea, principiile conturate vor rămâne constante.

Abordarea conservatoare, care folosește numai strategiile ce și-au dovedit beneficiul clinic, presupune introducerea terapiei antiretrovirale când numărul celulelor T CD4+ scade sub 500/µl. Atunci se va face opțiunea între monoterapia cu didanozină, zidovudină+didanozină, zidovudină+ zalcitabină și zidovudină+lamivudină. Regimul ales va fi folosit până când se va demonstra progresia bolii, definită prin scăderea nivelului celulelor T CD4+ <200/µl. Atunci terapia va fi modificată. Deși există o multitudine de alegeri pentru noul regim, cea mai prudentă abordare pare să fie cea conținând unul sau doi agenti nucleozidici și un inhibitor de protează.

Abordarea agresivă va implica folosirea terapiei combinate din momentul diagnosticului infecției HIV. Dacă decizia terapeutică se bazează pe datele furnizate de markerii înlocuitori, una din opțiuni va fi folosirea unei combinații de zidovudină, lamivudină și indinavir. Pacientul va fi monitorizat cu atenție pentru modificările nivelului celulelor T CD4+ și al nivelurilor plasmatice de ARN HIV. Evidențierea unei activități crescute a bolii, definită ca o creștere cu 0,5 log a nivelurilor plasmatice de ARN HIV sau o diminuare cu 25% a nivelului celulelor T CD4+ va indica momentul schimbării terapiei. Opțiunile vor include folosirea altor agenți nucleozidici în combinație cu saquinavir; o combinație de nucleozide, saquinavir și ritonavir și posibil adăugarea unui inhibitor de reverstranscriptază nonnucleozidic.

Abordarea curentă a autorilor se situează undeva între aceste două opțiuni și este influențată de faptul că timpul mediu de la infecție la boala clinică este de 10 ani și că unii pacienți, în special cei cu nivele scăzute de viremie plasmatică (figura 308-22) se pot simți extrem de bine fără

nici o terapie, pentru o perioadă crescută de timp. Pentru pacientul asimptomatic cu un nivel stabil al celulelor T CD4+ de mai mult de 500/µl și viremie plasmatică mai mică de 20.000 de copii de ARN HIV/ml, noi nu introducem tratament, însă realizăm evaluări repetate la fiecare 6 luni. Dacă nivelurile plasmatice de ARN HIV sunt mai mari de 20.000 de copii/ml sau nivelul celulelor T CD4+ este mai mic de 500/µl sau dacă pacientul este simptomatic sau dacă avem semne că boala progresează, va fi inițiată terapia cu două nucleozide și un inhibitor de protează. Odată începută, scopul acestei terapii este de a descrește viremia plasmatică cât de mult este posibil, pe o perioadă cât mai lungă cu putință. Ulterior monitorizăm pacientul la fiecare 3-4 luni. Terapia va fi modificată pentru a înlocui regimul curent cu două noi nucleozide sau cu un nucleozid nou și un nonnucleozid în combinație cu unul sau doi inhibitori de protează diferiți, dacă nivelul plasmatic al HIV crește deasupra limitei de 0,5 log sau dacă nivelul celulelor T CD4+ scade cu mai mult de 25%. Aceeași abordare este valabilă pentru un pacient nou a cărui îngrijire ne-o asumăm și care primește deja terapie antiretrovirală. În rarele cazuri de diagnosticare a unui sindrom acut retroviral, vom trata cu două nucleozide și un inhibitor proteazic. Acest regim va fi continuat pentru cel puțin un an; mulți specialiști continuă tratamentul o perioadă nedefinită. Recomandările definitive se bazează pe rezultatele studiilor clinice. În orice caz pacientul va fi evaluat la fiecare 3-4 luni după terapia inițială și modificările în terapia instituită se vor realiza așa cum am indicat mai sus.

Agenții antiretrovirali experimentali Un mare număr de agenți experimentali sunt evaluați ca tratamente posibile în infecția HIV. Strategiile terapeutice se adresează, teoretic, fiecărui pas al ciclului viral de viață (figura 308-3). În plus, pe măsură ce se înțeleg tot mai multe aspecte privind rolul sistemului imun în controlul replicării virale, strategiile adiționale, generic numite *tratamentele pe baza imunității,* s-au dezvoltat complementar terapiei antivirale. Printre agenții antivirali din studiile clinice timpurii sunt analogii nucleozidici adiționali, analogii nucleotidici, inhibitorii adiționali de protează și acizii nucleici antisens, inhibitorii de integrază. Printre tratamentele cu componentă imună s-au încercat IFN-α, transplantul medular cu limfocite adoptive, imunoterapia activă cu vaccinuri cu subunități de înveliș sau celule autologe genetic dirijate să exprime proteinele virale, imunoterapia pasivă cu anticorpi antiserici anti HIV-inactivați sau anticorpi monoclonali HIV-specifici, administrarea intermitentă de IL-2 și transplantul de timus. În plus, studiile clinice folosesc tehnica biologiei moleculare pentru a combate infecția HIV, prin perfuzarea de celule genetic modificate să reziste la infecția HIV sau prin infuzia de celule T CD8+ modificate genetic pentru a crește abilitatea lor în eliminarea celulelor infectate HIV.

Infecțiile secundare, sarcomul Kaposi și limfoamele Direcțiile de tratament sunt subliniate în tabelele 308-21 și 308-23 și discutate în detaliu în secțiunile despre infecțiile secundare și complicațiile neoplazice ale infecției HIV.

PROFILAXIA ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR SECUNDARE Creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu infecție HIV nu se datorează numai introducerii compușilor antiretrovirali ci și îmbunătățirii schemelor de prevenire a infecțiilor secundare. Ca rezultat, profilul clinic al pacienților HIV infectați este în evoluție continuă, astfel că pacienții imunodeficienți trăiesc mai mult și cu risc mai mic de probleme inevitabile, precum PCP. Anumite infecții secundare apar cu predilecție numai când competența sistemului imun, măsurată prin limfocite T CD4+, scade sub un anumit nivel și această informație poate fi utilă definitivării schemelor pentru scăderea acestor riscuri.

PCP apare rar înainte de scăderea limfocitelor T CD4+ sub 200/µl sau înainte ca procentajul CD4+ să scadă sub 15%. În acest punct pacienții vor începe o schemă de profilaxie a PCP. Cea preferată, pentru pacienții care o pot tolera, este trimetoprim/sulfametoxazolul la o doză de 1 comprimat dublu/zi. Alt beneficiu al trimetoprim/sulfametoxazolului, ca profilaxie, este că oferă protecție împotriva toxoplasmozei și altor infecții bacteriene. Strategiile alternative pentru profilaxia PCP includ dapsonă/pirimetemină și clindamicină/pirimetamină. Ele sunt actual evaluate la pacienții ce nu tolerează medicamente cu grupări sulfonice. Aerosolii cu pentamidină rămân o alternativă pentru cei care nu suportă tratamentul sistemic.

Altă infecție oportunistă pentru care se indică profilaxia primară este MAC. Această infecție este foarte frecventă printre

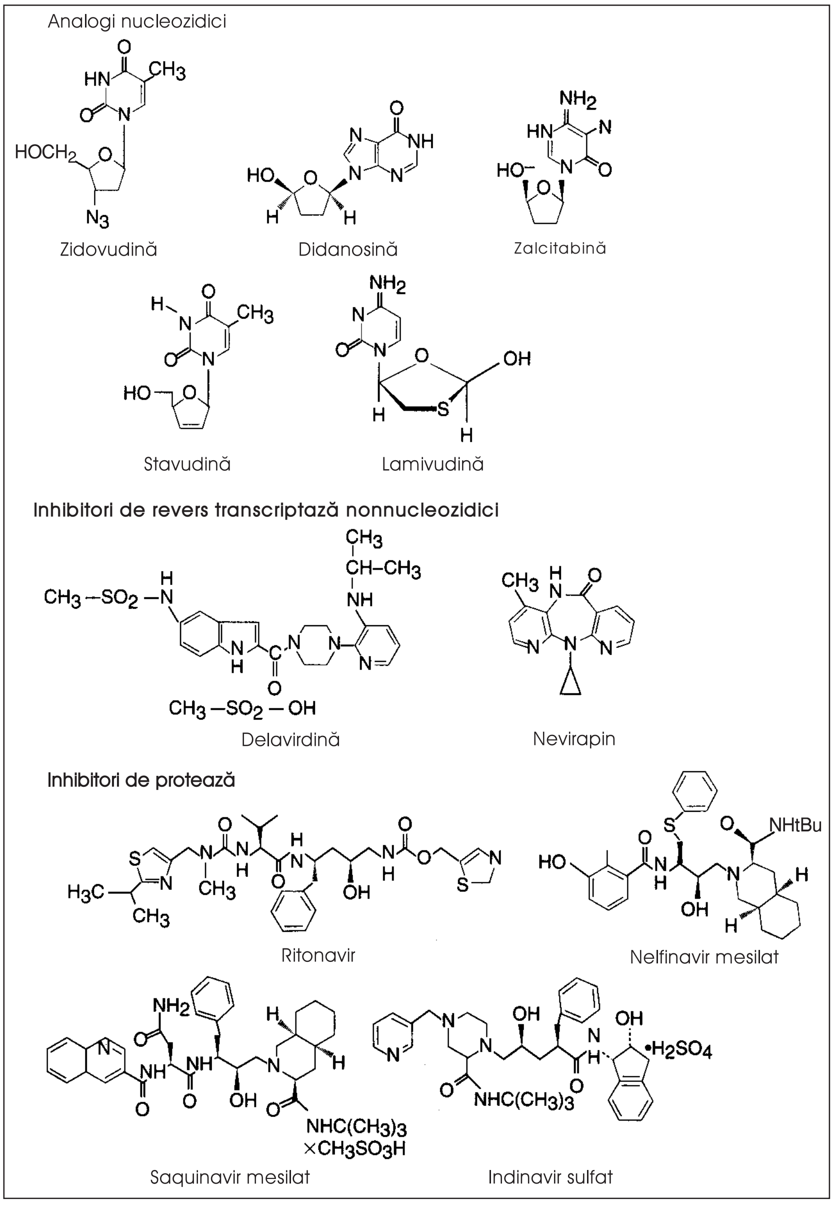


FIGURA 308-31 Structuri moleculare ale agenților antiretrovirali.

Tabelul 308-27

Diverse strategii de tratament antiviral*

	Agresiv	Conservator
Când se începe	la momentul diagnosticului	nr TCD4+ <500/µl
Cu ce se începe	AZT + lamivudină + inhibitori de protează	Didanozină AZT + Zalcitabină AZT + Didanozină AZT + Lamivudină
Când se schimbă	creştere de 0,5 log a ARN HIV sau o scădere de 10% a numărului de TCD4+	TCD4+ <200/µl
Cu ce se schimbă	Două noi nucleozide (sau un nucleozid nou şi un nonnucleozid) + un inhibitor de protează	Două noi nucleozide + un inhibitor de protează

* Vezi în text abordarea actuală a autorilor

pacienţii din SUA, dar rară la un număr de limfocite T CD4+ peste 100/µl. Rifabutin, 100 mg/zi, a fost eficient într-un studiu clinic în întârzierea apariţiei bacteriemiei MAC, într-o perioadă de 6 luni. Bazându-se pe aceste date, rifabutin a fost autorizat pentru a se folosi ca profilaxie primară a infecţiei MAC la cei infectaţi HIV şi cu limfocite T CD4+ sub 100/µl. Rezultate chiar şi mai bune au fost obţinute cu macrolidele claritromicină şi azitromicină. Media de supravieţuire a pacienţilor ce primesc profilaxie cu claritromicină a fost >700 zile comparativ cu cele 573 de zile ale celor ce au primit rifabutin. Într-un studiu separat, pacienţii ce au primit azitromicină, ca profilaxie, au avut o mortalitate generală de 10,5% comparativ cu 31% la aceeia ce au primit rifabutin. De interes este observaţia recentă că pacienţii cu antecedente de tuberculoză par a avea o incidenţă mai scăzută a MAC. Această observaţie subliniază ideea că se poate realiza un vaccin profilactic pentru această complicaţie.

Datorită recrudescenţei TBC la populaţia infectată HIV, orice pacient cu infecţie HIV şi 5 mm induraţie la IDR la PPD va primi 1 an izoniazidă. În plus, orice pacient cu infecţie HIV care este anergic şi cu risc mare de TBC va primi 1 an izoniazidă. Aceste măsuri ar putea fi eficiente nu numai în beneficiul individului, dar şi în limitarea răspândirii TBC în comunitate. Toţi pacienţii cu tuberculoză vor fi trataţi sub strictă supraveghere medicală pentru a asigura o creştere a şansei de eradicare a tuberculozei şi a minimaliza răspândirea acesteia.

Pacienţii cu infecţie HIV au risc mare de infecţii cu bacterii încapsulate, mai ales *H. influenzae* şi *S. pneumoniae*. Din această cauză, pacienţii, mai ales cei la care splenectomia este luată în considerare, trebuie vaccinaţi cu polizaharidul pneumococic şi posibil vaccin pentru *H. influenzae* tip b.

Deşi nu există linii general acceptate, mulţi medici recomandă profilaxia primară împotriva infecţiilor criptococice şi candidozice cu fluconazol, cercetările pentru un vaccin anticriptococic fiind în lucru. În plus, cercetările clinice sunt conduse spre evaluarea rolului profilaxiei primare intermitente cu clindamicină/pirimetamină pentru toxoplasmoză la pacienţii ce nu tolerează trimetoprim/sulfametoxazol. Pacienţii seronegativi pentru *Toxoplasma gondi* trebuie atenţionaţi să nu consume carne insuficient preparată termic şi să fie precauţi atunci când curăţă adăpostul pisicii.

Profilaxia secundară, prevenirea unor episoade secundare sau subiacente de infecţie este indicată teoretic pentru toate infecţiile oportuniste observate la pacienţii cu SIDA. Aceste infecţii sunt adesea imposibil de eradicat şi, cu excepţia TBC, terapia pe termen lung sau profilaxia secundară sunt regula (tabelul 308-21). Este evident că odată cu creşterea numărului de medicamente administrate unui pacient, creşte şi şansa unor reacţii şi interacţiuni medicamentoase neaşteptate. Astfel, pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru aceste reacţii. Totuşi, printr-o folosire judicioasă a schemelor profilactice s-a creat o îmbunătăţire semnificativă a calităţii şi duratei vieţii pacientului cu HIV şi imunodeficienţă avansată.

HIV ŞI LUCRĂTORII DIN SĂNĂTATE

Există un risc mic, dar clar, ca un lucrător medical, în special cel care lucrează cu un număr mare de pacienţi infectaţi HIV, să se infecteze HIV în cursul activităţii sale. Din 1997 s-au înregistrat 52 de seroconversii la lucrătorii din sistemul sanitar, ca rezultat direct al expunerii la sângele contaminat sau alte fluide contaminate sangvin ale corpului. 45 din acestea se datorau unei expuneri percutanate, 5 prin expuneri largi de mucoase, una implica atât expunere la mucoase, cât şi expunere percutanată, iar la una nu s-a identificat ruta de contaminare. 47 din aceste accidente implicau sângele, 1 a implicat lichidul pleural sangvinolent şi 3 stocurile concentrate virale. În plus, alte 111 persoane din sistemul de sănătate infectate cu HIV au fost decelate ca neavând alt posibil risc decât cel ocupaţional. Luate laolaltă, datele din câteva studii mari sugerează că riscul infecţiei HIV după o leziune cutanată cu ac tubular (cum este cel folosit pentru injecţii în contrast cu cel solid cum este, de exemplu, cel chirurgical) contaminat cu HIV este de 0,3%. O supraveghere a seroprevalenţei din 3420 operaţii ortopedice (75% din ele practicate într-o arie cu infecţie HIV relativ frecventă, la 39% existând expunere cutanată la sângele pacienţilor) nu au evidenţiat nici un caz de posibilă infectare ocupaţională, sugerând că riscul infectării cu un ac de sutură e considerabil mai mic decât cu un ac de recoltat.

Majoritatea cazurilor de seroconversii la lucrătorii din sănătate apar ca rezultat al înţepăturilor cu acul. În aceste circumstanţe, urmarea strictă a procedurilor standard de utilizare a instrumentelor ascuţite determină o scădere semnificativă a incidenţei acestor accidente. În această idee, într-un studiu, 27% din înţepăturile cu acul au fost rezultatul unei plasări improprii a acului (peste jumătate din ele se datorau reacoperirii acului cu capacul de plastc protector), 23% au apărut în timpul încercării de a stabili o linie venoasă, 22% au apărut în timpul recoltărilor de sânge, 16% au fost asociate cu o injecţie intramusculară sau subcutanată şi 12% cu perfuzii intravenoase.

Cea mai bună abordare a unei înţepături cutanate cu ac contaminat HIV este un subiect continuu dezbătut. Rana trebuie imediat curăţată şi aplicat un agent antiseptic. Deşi există numeroase rapoarte asupra unor lucrători medicali ce au devenit seropozitivi în ciuda începerii imediate a profilaxiei cu zidovudină, un studiu caz-control efectuat printre lucrătorii medicali a relevat că profilaxia cu zidovudină post expunere la sângele infectat s-a asociat cu o diminuare cu 79% a numărului cazurilor de seroconversie. Pe baza acestui rezultat United States Public Health Service a recomandat ca această chimioprofilaxie să fie folosită în cazul expunerii ocupaţionale. Deşi regimul specific rămâne încă în dezbatere, autorii recomandă o combinaţie de zidovudină, lamivudină şi indinavir. În acest cadru efectele adverse sunt considerabile. Într-un studiu, 70% din lucrătorii medicali care au primit zidovudină pentru profilaxia postexpunere au prezentat în special greaţă, cefalee şi alterarea stării generale. Decizia finală trebuie individualizată şi luată după discuţii atente între lucrătorul lezat şi medicul său. Dacă profilaxia cu zidovudină este aleasă, ea va fi cât mai curând începută şi ucrătorul medical cu potenţial de risc trebuie să fie pregătit pentru o asemenea situaţie. Dată fiind prevalenţa rezistenţei la zidovudină în comunitate, mulţi experţi recomandă folosirea terapiilor combinate în această situaţie. Chiar dacă tratamentul postexpunere nu reuşeşte să îndepărteze virusul, el va reduce aproape sigur explozia viremică iniţială (vezi mai sus) cu beneficii considerabile pe termen îndelungat.

Lucrătorii din sănătate pot minimaliza riscul ocupațional de infecție HIV respectând liniile directoare stabilite de CDC în iulie 1991, care includ folosirea precauțiilor universale; interzicerea contactului direct cu pacientul, dacă are leziuni exsudative sau dermatită secretorie; dezinfectarea și sterilizarea instrumentelor refolosibile utilizate în procedurile invazive. Premisa precauțiilor universale este aceea că fiecare probă va fi manipulată ca și cum ar proveni de la cineva infectat cu un agent patogen sangvin. Astfel, toate probele vor fi dublu ambalate, mănușile vor fi aruncate când s-au contaminat cu sânge și secreții, iar suprafețele vor fi imediat dezinfectate cu clor.

În încercarea de a reduce acest risc mic, dar existent, la lucrătorii din sistemul de sănătate, este important de subliniat că 200 de lucrători mor în fiecare an ca rezultat al dobândirii hepatitei B la locul de muncă. Tragedia în această situație este că infecțiile și decesele datorate hepatitei B ar putea fi scăzute drastic prin utilizarea mai extinsă a vaccinului hepatitic B. Riscul infecției hepatitice B consecutiv unor înțepături de ac de la un pacient antigen-pozitiv este mult mai mare decât riscul infecției HIV (vezi „Transmiterea“ mai sus). Sunt multe exemple de înțepături de ac la care pacientul era și pozitiv la hepatită B și HIV, dar lucrătorul sanitar s-a infectat doar cu hepatită B. Din aceste motive este recomandabil, pornind de la prevalența ridicată a infecției cu hepatită B la pacienții cu infecție HIV, ca toți lucrătorii sistemului sanitar ce îngrijesc pacienți infectați HIV să fie vaccinați pentru hepatita B.

Tuberculoza este o altă infecție comună la pacienții cu infecție HIV ce poate fi transmisă lucrătorului sanitar. Din acest motiv toți lucrătorii sanitari vor trebui să-și cunoască reacția la PPD, să o verifice anual și să primească izoniazidă timp de 1 an dacă testul lor devine pozitiv. În plus, toți pacienții la care s-a diagnosticat o tuberculoză vor fi imediat izolați respirator, în așteptarea rezultatelor analizelor. Tuberculoza a devenit o problemă în creștere pentru lucrătorii sanitari, datorită germenilor rezistenți; acest lucru este valabil mai ales pentru acei lucrători la care preexistă infecția HIV.

Unul dintre subiectele importante ce sunt discutate între personalul medical și pacienți este cel al transmiterii infecției de la personalul medical infectat cu HIV la pacienții lor. Cu excepția cazului stomatologului din Florida (vezi mai sus), de la sfârșitul anului 1992, intens mediatizat, nu au fost alte cazuri suspecte de astfel de transmitere a HIV, în ciuda investigației extinse, inclusiv testarea a peste 8000 de pacienți care au fost îngrijiți de stomatologi sau chirurgi infectați HIV. Aceasta face riscul dobândirii infecției HIV de la medic sau dentist în timpul unei proceduri care poate expune la infectare să fie de aproximativ 1/1.000.000. Aceasta reprezintă jumătate din riscul de infectare HIV de la o unitate de sânge HIV + și de 1/100 din riscul de deces din anestezie generală. Astfel, acest nivel de risc pare acceptabil, ca și alte riscuri ale pacienților, în contextul primirii îngrijirilor medicale. Teoretic, aceleași precauții universale care să protejeze personalul medical de pacientul cu infecție HIV vor proteja, de asemenea, și pacientul de personalul infectat.

VACCINURI

Pornind de la faptul că, comportamentul uman, în special cel sexual, este extrem de dificil de schimbat, cea mai bună speranță pentru prevenirea întinderii infecției HIV rămâne apariția unui vaccin sigur și eficient. Această sarcină este foarte dificilă din mai multe motive, inclusiv gradul mare de variabilitate a virusului, faptul că infecția poate fi transmisă prin virus izolat sau asociat cu celule și astfel este nevoie de dezvoltarea unei imunități mucoase efective. Faptul că unii indivizi infectați HIV sunt non-progresivi de lungă durată (vezi mai sus), ca și acela că unii indivizi au rămas neinfectați în ciuda expunerilor multiple la virus sugerează că există elemente protectoare ale unui răspuns imun specific-HIV. În plus, studii folosind modele animale au avut rezultate încurajatoare, sugerând că este posibilă dezvoltarea unui vaccin anti-HIV. Trebuie subliniat că în timp ce idealul unui vaccin HIV este de a preveni infecția, un vaccin care nu previne neapărat infecția dar, după ce persoana se infectează, alterează semnificativ cursul bolii și infectivitatea sa poate avea un impact major nu numai asupra persoanei în speță, dar și asupra răspândirii infecției în comunitate.

Studiile preclinice în domeniul dezvoltării vaccinului au fost mult facilitate de folosirea modelelor animale pentru infecțiile lentivirale. Poate cel mai util model a fost cel ce a folosit efectele virusului imunodeficienței simiene (SIV) asupra maimuțelor rhesus. SIV, un lentivirus care este foarte apropiat de HIV-2 și diferă de HIV-1 prin faptul că îi lipsește gena *vpu* și conține gena *vpx*, determină o infecție acută ce conduce la imunodeficiență, infecții oportuniste și exitus, atunci când e administrat la animale sensibile. Studiile pe numeroase grupuri au demonstrat clar că infecția poate fi prevenită prin imunizarea anterioară a animalelor cu alt virus inactiv, virusul recombinat pentru vaccin exprimând capsula SIV, urmată de o imunizare de rapel cu proteină recombinată sau virus atenuat prin pierderea genei *nef*. Chiar și în alte studii, utilizând antigene care nu conferă protecție la infecție, cursul clinic consecutiv infecției pare diminuat. De notat este faptul că în aceste studii, care demonstrează protecția, nu a fost întotdeauna evident ce componente ale răspunsului imun confereau protecția. De fapt, în unele studii cu virus inactivat, s-a arătat că elementele de protecție totală ale răspunsului imun nu au fost direcționate către componentele genomului viral, ci către componentele celulare folosite în creșterea virală (componente celulare preluate de anvelopa virală în momentul înmuguririi la suprafața celulei). Aceste date sugerează că anticorpii împotriva unor anumite proteine celulare de suprafață care participă la legarea SIV pot furniza o excelentă protecție împotriva infecției, ipoteză care a fost susținută în studiile asupra maimuțelor imunizate CD4. Deoarece studiile privind protecția conferită de virusul vaccinal recombinat, ce-și exprimă capsula și rapeluri cu capsulă recombinată, determină un răspuns imun potențial protector față de capsulă, există încă multe de învățat în legătură cu corelațiile imunitare implicate în protecția împotriva infecției sau/și bolii.

Cel mai potrivit model animal pentru studierea infecției HIV este cimpanzeul. Totuși, studiile sunt dificile deoarece cimpanzeii sunt scumpi, sunt specii în pericol și cu toate că pot fi infectați cu HIV, ei nu dezvoltă boala în cursul a 10 ani de observație. Astfel, fără o vaccinare care să prevină infecția în acest model, impactul asupra progresiunii bolii nu poate fi evaluat. Cu toate acestea, cel mai recent, s-a practicat imunizarea cimpanzeilor fie cu virusul întreg inactivat, urmată de rapeluri cu proteine fie cu peptide sau cu proteinele capsulei recombinate observându-se apariția protecției împotriva infecției cu HIV-1. Aceste date de la modelele animale sugerează fezabilitatea inducerii cel puțin a unei protecții parțiale împotriva infecției HIV la oameni prin intermediul vaccinurilor.

În timp ce se așteaptă semnale clare de la cercetările preclinice pe animale, studiile clinice ale vaccinurilor au început deja la oameni. În această idee s-a demonstrat că atât proteinele capsulei recombinate, cât și virusurile vaccinate recombinate, ce exprimă un număr de proteine HIV sunt sigure și imunogenice la voluntarii sănătoși neinfectați. Unele dintre aceste vaccinuri au fost de asemenea testate ca forme de imunoterapie activă la pacienții care sunt deja infectați. Diferitele strategii de vacinare au dus la diferite răspunsuri imune.Vaccinurile cu virus viu, precum și vaccinurile ADN sunt strategii în care vaccinul este produs în interiorul celulei umane. Aceste tipuri de vaccinuri tentează o stimulare a activității celulelor T citolitice. Proteinele recombinante sau vaccinurile cu virus

omorât tentează stimularea răspunsului anticorpic. O combinație a acestor strategii caută să obțină ambele beneficii. În prezent se poate spune, cu un anumit grad de certitudine, că oamenii pot fi imunizați în siguranță la mai multe antigene HIV și e doar o chestiune de timp până când unul sau mai multe vaccinuri candidate vor fi testate în studii, în ceea ce privește eficiența lor. Este clar totuși că vor trece mai mulți ani de studii clinice până se va stabili eficacitatea sau ineficacitatea candidatelor la titlul de „Vaccinul anti-HIV“.

PROFILAXIE

Educația, sfătuirea și modificarea comportamentului sunt esențiale în prevenirea infecției HIV. Este recomandată răspîndirea largă a testărilor voluntare a indivizilor ce au avut sau au un stil de viață riscant, împreună cu consilierea indivizilor infectați. Informațiile astfel obținute trebuie folosite ca bază pentru programele de modificare a stilului de viață atât la indivizii infectați, cât și la cei ce nu-și cunosc statusul HIV dar ar putea infecta alte persoane cu acest virus, precum și la cei neinfectați dar care au un comportament riscant.La indivizii neinfectați și infectați, practicarea sexului protejat este cel mai eficient mod de a preîntâmpina contractarea și răspândirea infecției HIV. Abstinența sexuală este singura cale absolută de prevenire a transmiterii sexuale. Aceasta însă nu se poate face, dar există un număr de practici relativ sigure care pot scădea marcat șansele de transmitere HIV. Partenerii angajați în relații sexuale monogame, care doresc să fie siguri, vor fi amândoi testați pentru anticorpi HIV. Dacă ambii sunt negativi trebuie înțeles că orice abatere de la natura monogamă a relației, de către oricare dintre parteneri, îi supune pe amândoi la risc, așadar vor fi încurajate discuțiile deschise privind importanța onestității în asemenea relații. Unde statusul HIV al partenerilor nu este cunoscut sau unul dintre parteneri este seropozitiv, există mai multe opțiuni. Folosirea prezervativelor, preferabil în paralel cu spermicidele HIV-inhibitoare nonoxinol-9, pot scădea marcat șansa transmiterii infecției HIV. Trebuie însă reamintit că prezervativele nu sunt 100% eficiente în prevenirea transmiterii infecției HIV, și există cam 10% eșecuri la folosirea prezervativelor în scop contraceptiv. Cele mai multe probleme legate de prezervativ derivă din rupturi sau folosirea improprie, cum ar fi lipsa folosirii lor pe toată durata actului sexual. Cele de latex sunt preferabile deoarece s-a observat că virusul penetrează prin prezervativele de piele naturală. Niciodată nu se vor folosi geluri pe bază de petroleum pentru lubrifierea prezervativului, deoarece cresc posibilitatea de ruptură a acestuia. Masturbarea netraumatică reciprocă este considerată sigură atâta timp cât nu există contact oral sau expunere a unor zone de discontinuitate tegumentară/mucoasă ori ingestie de spermă, secreții vaginale sau alte fluide potențial infectate. A existat printre homosexuali obiceiul de a practica felația ca o activitate cu „risc minim“ față de contactul sexual anal. S-a subliniat că sexul oral receptiv nu este, în mod clar, o formă de „safe sex“ și au fost clar documentate cazuri de transmitere a HIV atunci când singura activitate sexuală a fost sexul oral receptiv (vezi „Transmiterea“ de mai sus). Folosirea antimicrobienelor topice vaginale sunt folosite de acele femei ale căror parteneri sexuali nu au fost convinși să folosească prezervativul. Sărutul este considerat sigur, deși rămâne posibilitatea teoretică de transmitere prin saliva contaminată cu virus. Concentrația foarte scăzută de virus în salivă, precum și existența proteinelor inhibitorii-HIV la acest nivel, reduce extrem de mult posibilitatea transmiterii HIV prin salivă.

Cel mai eficient mod de prevenire a infecției HIV printre toxicomani este de a opri folosirea drogurilor injectabile. Din păcate aceasta este extrem de dificil de realizat fără ca pacientul să fie inclus într-un program special de tratament. Pentru cei ce nu doresc sau nu pot participa la programe de dezintoxicare și care vor continua să-și injecteze droguri, cel mai bun lucru care se poate face este să nu-și împrumute acele sau materialele specifice. Factorii culturali și sociali care contribuie la împrumutarea instrumentelor sunt complecși și dificil de surmontat. În plus, acele și seringile pot fi în număr mic. În aceste circumstanțe, acestea trebuie curățate după fiecare utilizare cu o soluție virucidă, ca hipocloritul de sodiu nediluat. Datele provenite dintr-un număr de studii au indicat că programele care au ca scop schimbarea la cerere a acelor folosite cu altele noi au dus la scăderea transmiterii HIV, fără a se înregistra în paralel o creștere a utilizărilor drogurilor. Este important pentru toxicomani să fie testați pentru infecția HIV și sfătuiți în ideea opririi transmiterii HIV la partenerii lor sexuali; această formă de transmitere a crescut mult în SUA (vezi mai sus).

Transmiterea HIV prin sângele transfuzat sau produse de sânge a scăzut impresionant datorită unei combinații de screening HIV (atât pentru anticorpii anti-HIV, cât și pentru antigenul p24) la toți donatorii de sânge, ca și la cei care se autodenunță ca având risc de infecție HIV. În plus, concentratele de factori ai coagulării sunt tratate termic, eliminând esențial riscul hemofilicilor ce primesc aceste produse. Transfuziile autologe sunt preferabile transfuziilor de la un alt individ.Totuși, constrângerile logistice, precum și neprevăzutul situațiilor în care se realizează cele mai multe transfuzii, fac ca această abordare să fie dificil de pus în practică. În prezent riscul de a deveni infectat HIV printr-o transfuzie de sânge este de 2 la 1 milion.

HIV poate fi transmis prin laptele matern și colostru. Interzicerea alăptării la sân nu se poate practica în țările în curs de dezvoltare, unde necesitățile nutritive nu pot fi puse în balanță cu riscul de transmitere HIV. Cu toate acestea s-a apreciat că transmiterea prin lapte de mamă este responsabilă pentru o proporție importantă de infecții la copiii născuți din mame seropozitive, ce au fost suficient de norocoși să nu se infecteze intrapartum sau peripartum. Astfel, chiar și în țările dezvoltate, trebuie evitată, pe cât este posibil, alăptarea la sân de către o mamă infectată. În țările dezvoltate, ca și în SUA, în care sunt disponibile preparate alimentare comerciale, ca și lapte praf, alăptarea la sân este total contraindicată atunci când mama este seropozitivă.

BIBLIOGRAFIE

Alkhatib G et al: CC CKR5: A RANTES, MIP-1α , MIP-1β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. Science 272:1955, 1996

Bleul CC et al: The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. Nature 382:829, 1996

Brodine SK et al: Detection of diverse HIV-1 genetic subtypes in the USA. Lancet 346:1198, 1995

Cao Y et al: Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type-1 infection. N Engl J Med 332:201, 1995

Carpenter CJ et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. JAMA 276:146, 1996

Centers For Disease Control And Prevention: Update: Trends in AIDS diagnosis and reporting under the expanded surveillance definition for adolescents and adults-United States, 1993. Morb Mort Week Rep 43:826, 1994

Centers For Disease Control And Prevention: Update: Trends in AIDS among men who have sex with men-United States, 1989-1994. Morb Mort Week Rep 44:401, 1995

Centers For Disease Control And Prevention: Update: Mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years. Morb Mort Week Rep 45:121, 1996

Centers For Disease Control And Prevention: Provisional recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to human immunodeficiency virus. Morb Mort Week Rep 45:468, 1996

Cesarman E et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. N Engl J Med 332:1186, 1995

Chang Y et al: Identification of herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 266:1865, 1994

CHOE H et al: The β-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. Cell 85:1135, 1996
CLARK SJ, SHAW GM: The acute retroviral syndrome and the pathogenesis of HIV-1 infection. Semin Immunol 5:149, 1993
CLERICI M, SHEARER GM: The Th-1-Th-2 hypothesis of HIV infection: New insights. Immunol Today 15:575, 1994
COCCHI F et al: Identification of RANTES, MIP-1α, and MIP-1β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. Science 270:1811, 1995
COLLIER AC et al: Treatment for human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. N Engl J Med 334:1011, 1996
CONNOR EM et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 331:1173, 1994
D'AQUILA RT et al: Nevirapine, zidovudine and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. Ann Intern Med 124:1019, 1996
DEACON NJ et al: Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. Science 270:988, 1995
DEEKS SG et al: HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 277:145, 1997
DENG HK et al: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 381:661, 1996
DESROSIERS RC, FAUCI AS: Retroviral pathogenesis, Part II, in *Retroviruses*, H Varmus et al (eds). Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996
DICKOVER RE et al: Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. JAMA 275:599, 1996
DORANZ BJ et al: A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β-chemokine receptors CKR5, CKR3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 85:1149, 1996
DRAGIC T et al: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 381:667, 1996
EMERY S, LANE HC: Immune-based therapies in HIV infection: Recent developments. AIDS 10(Suppl A):S159, 1996
ENSOLI B et al: Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. Nature 371:674, 1994
ERON JJ et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 333:1662, 1995
EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY: Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet 343:1464, 1994
FANG G et al: Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: A determinant and project threshold for mother-to-child transmission. Proc Natl Acad Sci USA 92:12100, 1995
FAUCI AS: CD4+ T lymphocytopenia without HIV infection–no lights, no camera, just facts. N Engl J Med 328:429, 1993
FAUCI AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. Science 262:1011, 1993
FAUCI AS: An HIV vaccine: Breaking the paradigms. Proc Assoc Am Physicians 108:6, 1996
FAUCI AS: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. Nature 384:529, 1996
FAUCI AS et al: Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Ann Intern Med 124:654, 1996
FONG IW et al: The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. Clin Infect Dis 20:1305, 1995
GALLANT JE et al: Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. Ann Intern Med 120:932, 1994
GERBERDING JL: Management of occupational exposures to blood-borne viruses. N Engl J Med 332:444, 1995
HAYNES BF et al: Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. Science 271:324, 1996
HO DD et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. Nature 373:123, 1995
HOLTZMAN DM et al: New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: Causation and clinical features in 100 cases. Am J Med 87:173, 1989
JACOBSEN H et al: In vivo resistance to human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: Mutations, kinetics and frequencies. J Infect Dis 173:1379, 1996
KAPLAN JE et al: USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 21(Suppl 1):1, 1995
KAPLAN JE et al: 14-year followup of HIV-infected homosexual men with lymphadenopathy syndrome. J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 11:206, 1996
KASLOW RA et al: Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nature Med 2:405, 1996
KELEN GD et al: Trends in human immunodeficiency virus (HIV) infection among a patient population of an inner-city emergency department: Implications for emergency department-based screening programs for HIV infection. Clin Infect Dis 21:867, 1995
KINLOCH-DE LOES S et al: A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 333:408, 1995
KIRCHHOFF F et al: Brief report: Absence of intact *nef* sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 332:228, 1995
KORBER BTM et al: Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 68:6730, 1994
KOVACS JA et al: Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 335:1350, 1996
KROWN SE et al: Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: A proposal for a uniform evaluation, response and staging criteria. J Clin Oncol 7:1201, 1989
KUHN L et al: Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: Results from a prospective study in South Africa.. J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 11:478, 1996
LACKRITZ EM et al: Estimated risk of HIV transmission by screened blood in the United States. N Engl J Med 333:1721, 1995
LANE HC et al: Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. Ann Intern Med 120:945, 1994
LEVY JA: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol Rev 57:183, 1993
LIU R et al: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 86:367, 1996
LUSSO P, GALLO RC: Human herpesvirus 6 in AIDS. Immunol Today 2:67, 1995
MANNHEIMER SB, SOAVE R: Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiasis, cyclosporiasis, and microsporidiosis. Infect Dis Clin North Am 8:483, 1994
MELLORS JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167, 1996
MOORE PS, CHANG Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 332:1181, 1995
MOORE RD, CHAISSON RE: Natural history of opportunistic diseases in an HIV-infected urban clinical cohort. Ann Intern Med 124:633, 1996
NDUATI RW et al: Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: Association with immunosuppression and vitamin A deficiency. J Infect Dis 172:1461, 1995
OBERLIN E et al: The CXC chemokine receptor SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. Nature 382:833, 1996
O'BRIEN WA et al: Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte count and the risk of progression to AIDS. N Engl J Med 334:426, 1996
PANTALEO G et al: Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 332:209, 1995
PANTALEO G: New concepts in the pathogenesis of HIV infection. Annu Rev Immunol 13:487, 1995
PANTALEO G et al: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 362:355, 1993
PECKHAM C, GIBB D: Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 333:298, 1995
PERELSON AS et al: HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 271:1582, 1996
PIATAK M et al: High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science 259:1749, 1993
PRICE RW: Neurological complications of HIV infection. Lancet 348:445, 1996
REDFIELD RR et al: The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 314:131, 1986
ROBERTSON DL et al: Recombination in HIV-1. Nature 374:124, 1995
ROSENBERG PS: Scope of the AIDS epidemic in the United States. Science 270:1372, 1995
SAMSON M et al: Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 382:722, 1996
SCHACKER T et al: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 125:257, 1996

Smith KJ et al: Cutaneous findings in HIV-1 positive patients: a 42-month prospective study. J Am Acad Dermatol 31:746, 1994
Sparano JA: Treatment of AIDS-related lymphomas. Curr Opin Oncol 7:442, 1995
Spector SA et al: Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. N Engl J Med 334:1491, 1996
Soca ACTG: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 326:213, 1992
Soto-Ramirez LE et al: HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. Science 271:1291, 1996
Spira AI et al: Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. J Exp Med 183:215, 1996
Stanley SK, Fauci AS: T cell homeostasis in HIV infection: Part of the solution or part of the problem?. J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 6:142, 1993
Tindall B, Cooper DA: Primary HIV infection. Host responses and intervention strategies. AIDS 5:1, 1991
Walker CM et al: CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. Science 234:1563, 1986
Wei X et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 373:117, 1995
Whalen C et al: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 151:129, 1995
Zinkernagel RM et al: Immunology taught by viruses. Science 271:173, 1996

309

Jean D. Sipe, Alan S. Cohen

AMILOIDOZA

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE *Amiloidoza* apare prin depunerea unor proteine fibroase insolubile aproape oriunde în spațiile extracelulare din țesuturi și organe. Denumite de către Virchow în 1854 iod și acid sulfuric, toate proteinele amiloidului prezintă o ultrastructură fibrilară unică. În funcție de natura biochimică a precursorilor proteici, fibrilele de amiloid se pot depozita local sau pot afecta practic fiecare organ al corpului. Depunerea acestor fibrile poate duce la modificări fiziopatologice severe sau poate să rămână aparent fără consecințe clinice. Adeseori boala îmbracă o formă de manifestare undeva între aceste două extreme. Indiferent de etiologie, diagnosticul clinic al amiloidozei nu este realizat, de obicei, până când boala nu ajunge într-un stadiu avansat.

Există multiple forme de amiloid distincte clinic și biochimic dar care prezintă o morfologie unică și o structură secundară identică; unele sunt sistemice și altele sunt localizate sau organ-limitate (tabelul 309-1).

Deși precursorii fibrilari diferă între ei prin secvența aminoacidică, scheletul polipeptidic al acestor precursori proteici presupune o structură secundară identică, o conformație beta-plisată fixă, și morfologie fibrilară similară, ceea ce le face rezistente la proteoliză. Toate depozitele de amiloid conțin un component nonfibrilar identic, pentraxinul sau amiloidul seric P (SAP). Amiloidozele sunt clasificate în funcție de natura biochimică a proteinei fibriloformatoare. *Amiloidozele sistemice* includ forme biochimice distincte cu origine neoplazică, inflamatorie, genetică sau iatrogenă, în timp ce *amiloidozele localizate* sau *organ-limitate* sunt asociate cu procesul de îmbătrânire sau cu diabetul zaharat și apar în organe izolate, de obicei endocrine, fără vreo dovadă a afectării sistemice.

În ciuda diferențelor biochimice și clinice, variatele amiloidoze prezintă aspecte comune. Acestea includ prezența unui precursor amiloidogenic într-o concentrație adecvată, teren genetic potrivit al gazdei, anomalii în proteoliza precursorilor fibrilari și fibrilelor de amiloid în formare, alterări la nivelul constituenților matricei extracelulare, cum sunt glicozaminoglicanii, împreună cu prezența unui factor amplificator al amiloidului (AEF). Cele mai recente ghiduri din punct de vedere al nomenclaturii și clasificării amiloidului și amiloidozelor, au fost recomandate în 1990 de către Comitetul pentru Nomenclatură al Societății Internaționale pentru Studiul Amiloidozelor. Depozitele de amiloid se clasifică folosind litera A, ca primă literă a denumirii, urmată de denumirea proteinei, fără spațiu între ele; de exemplu, AL pentru amiloidoza ce implică lanțurile ușoare de imunoglobuline (tabelul 309-1).

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ **Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)** Cea mai comună formă de amiloidoză sistemică observată în practica clinică curentă este AL (amiloidoza idiopatică primară sau cea asociată cu mielomul multiplu) rezultând prin formarea de fibrile cu originea în lanțurile ușoare ale anticorpilor monoclonali în amiloidoza primară și în unele cazuri de mielom multiplu (vezi capitolul 114). Mai puțin de 20% dintre pacienții cu AL au mielom. Ceilalți prezintă alte gamapatii monoclonale, boala lanțurilor ușoare sau chiar agamaglobulinemie (ei produc lanțuri ușoare dar nu și imunoglobulina completă). Între 15 și 20% dintre pacienții cu mielom au amiloidoză. În cadrul amiloidozei AL este prezentă o populație monoclonală de plasmocite medulare producând consistent fie fragmente mici lambda sau kappa, fie imunoglobuline ce sunt procesate (clivate) într-o manieră anormală de către enzimele macrofagice pentru a produce lanțurile ușoare, degradate parțial, responsabile pentru boală. În amiloidoza AL lanțurile lambda predomină față de lanțurile kappa într-o proporție de 2:1, în timp ce în mielomul multiplu și în sinteza normală a imunoglobulinelor proporția este inversă. Într-adevăr, aproape toate lanțurile familiei lambda VI au fost asociate cu amiloidoză. Structura primară a fiecărui lanț ușor formator de amiloid este unică, reflectând caracteristicile clonei celulei B care o produce. La pacienții cu mielom multiplu, lanțurile ușoare pot fi depozitate sub formă de cilindrii în tubii renali sau ca depozite punctiforme pe membranele bazale. De asemenea a fost descrisă boala cu depozite amiloidice nonfibrilare; astfel există trei forme de boli renale și sistemice asociate cu lanțurile ușoare: amiloidoza AL, nefropatia cu cilindrii și boala cu depuneri de lanțuri ușoare. Foarte rar au fost raportate depozite de amiloid cu lanțuri grele.

Amiloidoza cu amiloid A (AA) Amiloidoza AA (secundară, reactivă sau amiloidoza dobândită) apare cel mai frecvent ca o complicație a unei boli inflamatorii cronice. Tratamentul eficient efectuat asupra bolilor de bază a redus incidența acestei afecțiuni în țările dezvoltate. În SUA,în trecut, cele mai frecvente boli precipitante erau tuberculoza (vezi capitolul 171), osteomielita (vezi capitolul 132) și lepra (vezi capitolul 172). Actualmente ele reprezintă, în acest context, o problemă în țările în curs de dezvoltare. Depunerea familială de proteine AA apare la unele grupuri de pacienți cu febră mediteraniană familială (FMF) (vezi capitolul 288). Totuși, tratamentul cu colchicină a fost foarte eficace în reducerea incidenței amiloidozei AA asociată cu FMF. În timpul inflamației, citokinele proinflamatorii, cum ar fi interleukina 1 (IL-1), IL-6 și factorul de necroză tumorală, stimulează sinteza hepatică de amiloid seric (apo SAA), un component tranzitoriu, cu specificitate de injurie a lipoproteinei cu densitate înaltă (HDL). Astfel, tratamentul eficient al bolii inflamatorii de bază blochează stimulii pentru sinteza precursorilor amiloidului. Produsul proteic final, SAA, este o chemokină, o citokină cu propietăți chemotactice, care amplifică răspunsul inflamator.

Amiloidoza heredofamilială Până la apariția studiilor biochimice nu exista o nosologie general acceptată pentru sindroamele de amiloidoză heredofamilială. Unii cercetători au pus accent asupra organului predominant afectat, clasificând boala ca amiloidoză neuropatică, nefropatică sau cardiacă, în timp ce alții au subliniat aspectele genetice. Cu o singură excepție, amiloidoza FMF, care este transmisă ca o boală autosomal recesivă și are tipul de amiloid AA, modul de

transmitere a amiloidozelor heredofamiliale este autosomal dominant. FMF este o afecțiune subdivizată într-o formă cu fenotip I, cu apariția neregulată a febrei și durerii abdominale, toracice sau articulare precedând sau acompaniind amiloidul renal și una cu fenotip II, în care amiloidoza renală este prima sau chiar singura manifestare a bolii (vezi capitolul 288). Tratamentul cu colchicină previne atacul de FMF și pare să prevină depunerea ulterioară de amiloid fie prin blocarea producerii precursorilor apoSAA, fie prin blocarea formării AEF.

Amiloidozele heredofamiliale afectează în mod special sistemul nervos. Polineuropatia amiloidă familială (FAP) este o boală dominant ereditară ce afecteză persoanele înrudite, originare din Portugalia, Japonia, Suedia, Finlanda, Grecia, Italia și din alte zone ale lumii. Pe baza simptomelor clinice și a naturii biochimice a fibrilelor se pot realiza subclasificări ale FAP; în aproape toate cazurile, fibrilele sunt variante ale transtiretinei (TTR), apolipoproteinei AI, gelsolinei, cistatinei C și numai rar ale lanțului α al fibrinogenului A sau lizozomilor. FAP este o condiție autosomal dominantă în care proteinele mutante, deși prezente de la naștere, provoacă un debut întârziat al simptomelor bolii, de obicei după 3-7 decade de viață. Prototipul FAP este reprezentat de neuropatia membrelor inferioare, descrisă inițial în Portugalia, boală cu un prognostic prost, caracterizată prin neuropatie progresivă severă, inclusiv afectarea marcată a sistemului nervos autonom. La unii dintre acești indivizi putem întâlni pupilele zimțate „în scoică" patognomonice pentru această boală.

ATTR Cea mai frecventă formă întâlnită de FAP implică TTR, o proteină de 14kDa descrisă inițial ca prealbumină, care transportă în sânge tiroxina și proteina care leagă retinolul. Prima mutație a fost identificată în familiile originare din Portugalia și Suedia; ea era reprezentată de o singură substituție aminoacidică, metionină în locul valinei în poziția 30? Până astăzi au fost definite mai mult de 50 de variante TTR. În funcție de diferitele variante genice ale TTR apar diferite forme de amiloidoză consecutiv naturii și poziției substituției aminoacidice. Substituția prolinei cu leucină în poziția 55 duce la un debut mai rapid și o boală mai rapid progresivă, în timp ce substituția metioninei cu treonină în poziția 119 pare să protejeze împotriva formării de fibrile de amiloid. În Danemarca, pacienții cu substituția metioninei cu leucină în poziția 111 prezintă o cardiopatie severă. Există, de asemenea, mutante TTR nepatogene cum ar fi substituția serinei cu glicină în poziția 6 și câteva se asociază cu modificări ale asocierii cu proteina care leagă retinolul.

AApoAI O formă autosomal dominantă de amiloidoză ereditară rezultă din depunerea unei variante a apolipoproteinei AI în care arginina este substituită cu glicina în poziția 26 sau cu triptofan în poziția 50 sau cu leucina în poziția 60. Purtătorii acestor gene prezintă nivele scăzute de HDL și prezintă neuropatie periferică similară clinic cu cea din amiloidoza familială cauzată de diferitele variante ale TTR. Alte persoane înrudite purtătoare ale aceleiași mutații se prezintă clinic cu insuficiență renală dar fară simptome neurologice.

AGel Două mutații la poziția 187 a domeniului ce cuplează actina din cadrul gelsolinei se asociază cu o formă unică de amiloidoză sistemică ereditară. Gelsolina este o proteină ce leagă calciul ce cuplează și fragmentează fragmentele de actină. Boala a fost inițial raportată în Finlanda dar ulterior au apărut pacienți originari din Japonia și Olanda. Fibrilele de gelsolină fragmentată sunt depozitate în vasele de sânge și membranele bazale ducând la manifestări clinice de distrofie corneană tigrată și neuropatie cranială, urmate de neuropatie periferică, modificări distrofice ale pielii și afectarea altor organe.

ALys Amiloidoza sistemică ereditară nonneuropatică, la care lizozimul este proteina fibrilară majoră, a fost descrisă la familiile originare din Anglia. Au fost descrise două mutații: una în care treonina este subsituită cu izoleucină în poziția 56 și a doua în care histidina este substituită cu acidul aspartic în poziția 67.

AFib A fost descrisă o amiloidoză renală ereditară nonneuropatică în famiilile cu mutații la nivelul lanțurilor Aα ale fibrinogenului.

Aβ_2M În prezența problemelor renale care necesită hemodializă pe o perioadă îndelungată, de obicei cu membrane de cuprofan, poate apărea depozitarea de β_2 – microglobulină, ca fibrilă de amiloid, la nivelul sistemului musculoscheletal. β_2 – microglobulina conține o cantitate mare de structuri beta-plisate fixe și se crede că formează fibrile de amiloid datorită concentrației locale înalte ale precursorilor proteici.

Amiloidoza localizată sau organ-limitată În funcție de natura biochimică a proteinei fibrilare a amiloidului, în loc să se depună sistemic implicând aparatul cardiovascular și tractul gastrointestinal, nodulii limfatici, splina, ficatul, rinichii și glandele suprarenale, depunerea de amiloid se limitează la un singur organ cum ar fi pancreasul, creierul sau inima.

Amiloidoza derivată din hormonii polipeptidici Depozitele de amiloid derivate din hormonii polipeptidici sunt comun întîlnite în cadrul tumorilor sau țesuturilor producătoare de hormoni polipeptidici. Calcitonina este depozitată în sindromul amiloid ereditar, carcinomul medular al tiroidei (ACal) (vezi capitolul 331). De asemenea, la nivelul sarcolemei a aproximativ 80% dintre persoanele în vârstă de peste 80 de ani se găsesc depozite de amiloid derivate din factorul natriuretic atrial (AANF). AIAPP (amiloidul derivat din polipeptidul insular sau amylinul) este depozitat sub forma fibrilelor de amiloid la mai mult de 90% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip II (vezi capitolul 334), în tumorile endocrine (vezi capitolul 95) și insulinoame (vezi capitolul 95). El este produs în celulele β ale pancreasului și stocat și eliberat împreună cu insulina. În mod normal insulina umană nu formează fibrile de amiloid, deși uneori au fost găsite fibrile de insulină porcină, AIns

Tabelul 309-1

Clasificarea abreviată a amiloidului

Tipul de amiloid	Precursorul proteic	Sindromul clinic
AA	apoSAA	Reactiv (secundar) Febra mediteraneană familială Sindromul Muckle-Wells
AL	Igλ, Igk	Idiopatic (primar) Mielomul multiplu Nodular local
AH	lanțul greu γ_1	Macroglobulinemia
Aβ_2M	β_2 microglogulina	Artropatia cronică asociată hemodializei
Aβ	precursorul proteinei β	Boala Alzheimer Sindromul Down Angiopatia cerebrală ereditară cu sângerare (Olanda)
APrP^{Sc}	Proteină prionică	Boala Creutzfeldt-Jakob Sindromul Gerstmann-Straussler Boala Kuru
AIAPP	Polipeptidul amiloidului insulinic	Diabet zaharat tip 2 Insulinom
AANF	Factorul natriuretic atrial	Amiloidul cardiac senil
ATTR	Transthyretina	FAP; mutații punctiforme multiple
AGel	Gelsolina	FAP-varianta Finlandeză
AApoA1	Apolipoproteina A1	FAP-Iowa (varianta Irlandeză)
ACys	Cystatina C	Angiopatia cerebrală ereditară cu sângerare (Islanda)
AfibA	Fibrinogenul A α	Amiloidoza ereditară nonneuropatică cu boală renală
Alys	Lizozimul	Amiloidoza ereditară nonneuropatică cu boală renală

sub formă de noduli subcutanați la locul de injectare la pacienții diabetici.

Amiloidoza asociată cu boala Alzheimer Boala Alzheimer (BA) se caracterizează prin trei leziuni la nivelul encefalului, respectiv, plăci senile sau neuritice, aglomerare neurofibrilară și leziuni vasculare (vezi capitolul 367). O proteină nouă, proteina β-amiloidică (Aβ), este proteina fibrilară majoră în depozitele de amiloid de la nivelul pereților cerebrovasculari și a miezurilor plăcilor neuritice întâlnite la pacienții cu BA, ca și la cei cu sindrom Down (vezi capitolul 66). Aglomerările neurofibrilare intracelulare sunt formate din perechi răsucite de filamente helicoidale ce au drept componentă majoră o proteină T anormal fosforilată, proteină asociată microtubulilor, care, în ciuda localizării intracelulare, este uneori considerată ca fiind de natură amiloidică (APHF). Aβ variază în lungime de la 39 la 43 de aminoacizi și este derivată dintr-o glicoproteină transmembranară mai mare numită proteina precursoare a amiloidului β (AβPP). Mutații la nivelul AβPP sunt asociate cu BA familială și, de asemenea, cu un tip diferit de amiloidoză: hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoză (forma olandeză).

Proteinele prionice asociate scrapiei Prionii sunt o clasă unică de proteine infecțioase asociate cu un grup de boli neurodegenerative: encefalitele spongiforme contagioase. La om aceste boli includ boala kuru, boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker și insomnia familială fatală (vezi capitolul 379); la animale, scrapia și encefalopatia spongiformă bovină (boala vacii nebune). PrP^{Sc} este o formă patogenică a unei proteine prionice (PrP) codificate la nivelul gazdei, specifică pentru encefalopatia spongiformă; PrP^{Sc} diferă de PrP prin conținutul mai ridicat de structuri β-plisate fixe fiind, de asemenea, insolubilă și rezistentă la acțiunea enzimelor proteolitice. Depozitele de PrP^{Sc} constau sau pot fi lesne transformate în fibrile de amiloid. Există o similaritate între APrP, pe de o parte, și Aβ și ATTR, pe de altă parte, în aceea că în toate aceste cazuri există atât forme familiale cât și forme izolate. S-a sugerat că debutul mai timpuriu al formelor familiale de amiloidoză se datorează procesului accelerat de formare de fibrile din precursori mutanți, în timp ce debutul mai lent al formelor izolate se datorează formării mai lente de amiloid având ca precursori molecule normale. Moleculele PrP mutante sunt mai aproape de pragul de tranziție către moleculele amilogenice PrP^{Sc} decât în mod normal. Tranziția de la PrP^{Sc} normal la cel amilogenic este ireversibilă, dar foarte lentă. Boala progresează deoarece, odată format, PrP^{Sc} amiloidogenic poate începe conversia moleculelor normale în forme amiloidogenice.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice sunt variate și depind în totalitate de natura biochimică a proteinei fibrilare și astfel de aria implicată a corpului (tabelul 309-2). De obicei, diagnosticul de amiloidoză nu este realizat până când nu s-a ajuns deja la leziuni organice ireversibile. Proteinuria este, de obicei, primul simptom asociat amiloidozei sistemice, în special în tipurile AL și AA; neuropatiile periferice sunt asociate cu FAP iar demența și disfuncțiile cognitive se asociază cu amiloidoza cu depozite la nivelul encefalului. Se pot întâlni creșteri în dimensiuni ale organelor (în special la nivelul ficatului, rinichilor, splinei și cordului); totuși ele nu apar în FAP, AD sau PrP.

Rinichiul Afectarea renală variază de la o simplă proteinurie la un sindrom nefrotic franc. În unele cazuri, sedimentul urinar poate prezenta câteva eritrocite. Leziunile renale sunt de obicei ireversibile și duc în timp la azotemie progresivă și deces. Prognosticul pare să nu fie legat de gradul proteinuriei; atunci când se dezvoltă azotemia, prognosticul este grav. Prognosticul este considerabil îmbunătățit prin folosirea dializei peritoneale, a hemodializei sau a transplantului renal. Hipertensiunea arterială este rară, cu excepția amiloidozei prelungite. Pot să mai apară acidoza tubulară renală și tromboza venei renale. Se pot identifica depozite de amiloid la nivelul ureterului, vezicii urinare sau a altor părți ale tractului genitourinar.

Tabelul 309-2

Prezentarea clinică a amiloidozelor sistemice

Boala	Simptome
AL (primară)	Prezența de imunoglobuline monoclonale în urină și ser plus oricare din următoarele:
	Sindrom nefrotic neexplicat
	Hepatomegalie
	Sindrom de tunel carpian
	Macroglosie
	Malabsorbție sau diaree sau constipație neexplicate
	Neuropatie periferică
	Cardiomiopatie
AA (secundară)	Infecție cronică (osteomielită, tuberculoză) sau inflamație cronică (poliartrită reumatoidă, ileită granulomatoasă) plus dezvoltarea oricăreia din următoarele:
	Proteinurie
	Hepatomegalie
	Boală gastrointestinală inexplicabilă
Amiloidoza ereditară	Istoric familial de neuropatie plus oricare din următoarele:
	Disociere senzomotorie timpurie
	Opacifierea corpului vitros
	Boală renală
	Simptome ale sistemului nervos autonom
	Boală cardiovasculară
	Boală gastrointestinală

Cordul Luând în considerație amiloidozele sistemice, amiloidoza cardiacă se întâlnește în formele primară (AL) și heredofamilială, fiind foarte rară în forma secundară (AA). Dacă ne gândim la amiloidozele localizate, amiloidoza cardiacă este frecvent întâlnită după 80 de ani la cei cu formă TTR; de asemenea, poate fi prezent și factor natriuretic atrial în atriu. În amiloidozele sistemice, manifestările cardiace constau în principal din insufuciență cardiacă congestivă și cardiomegalie (cu sau fără apariția suflurilor). În formele AL și FAP, principalele forme cu cardiomiopatie, apar, de asemenea, o multitudine de aritmii (vezi capitolul 239). Deși aceste manifestări reflectă predominant depunerea difuză de amiloid la nivelul miocardului, pot fi de asemenea afectate endocardul, valvele și pericardul. Rareori apare pericardita lichidiană deși se pune frecvent problema diagnosticului diferențial între pericardita constrictivă și cardiomiopatia restrictivă. Echografic s-a demonstrat îngroșarea simetrică a peretelui ventriculului stâng; îngroșarea, hipokinezia și scăderea contracțiilor sistolice ale septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng, precum și reducerea dimensiunilor cavității ventriculului stâng. Ecografia 2D relevă aspectul caracteristic de îngroșare a pereților ventriculilor drept și stâng, o cavitate ventriculară stângă normală, și în special, un aspect difuz, hiperecogen, de „granulații strălucitoare". Inimile infiltrate intens cu amiloid pot avea sau nu siluetele mărite. Fluoroscopia arată, de obicei, scăderea mobilității peretelui ventricular; studiile angiografice arată, de obicei, îngroșarea pereților ventriculari, scăderea mobilității ventriculare și absența umplerii ventriculare rapide în cursul diastolei timpurii. Amiloidoza cardiacă se poate prezenta ca o insufuciență cardiacă extrem de refractară la tratament. Amonaliile EKG includ: un complex QRS microvoltat precum și anomalii ale conducerii atrioventriculare și intraventriculare ducând, de obicei, la grade variate de bloc. Datorită susceptibilității lor de a dezvolta defecte de conducere și aritmii, pacienții cu amiloidoză cardiacă au o sensibilitate specială la digitală, acest medicament urmând a fi folosit cu precauție.

Ficatul Deși implicarea ficatului este obișnuită (cu excepția formei heredofamiliale a tipului TTR) până târziu în cursul

bolii, anomaliie funcției hepatice sunt minime. Poate apărea hipertensiunea portală, deși nu este așa de frecventă. Colestaza intrahepatică a fost observată la 5% dintre persoanele cu amiloidoză primară (AL). Hepatomegalia este comună; amiloidul hepatic AL se însoțește, de obicei, de sindrom nefrotic și insuficiență cardiacă congestivă. Prognosticul este prost: într-un grup de 80 de pacienți cu amiloid hepatic AL sever, media supraviețuirii a fost de 9 luni. Caracteristic, amiloidoza splinei nu este asociată cu anemie sau leucopenie.

Pielea Afectarea pielii este una dintre cele mai caracteristice manifestări ale amiloidozei primare (AL) (vezi capitolul 57). Alte forme de amiloidoză (cum ar fi cea licheniformă) sunt considerate având la bază cheratina. În amiloidoza AL leziunile pot consta din papule și plăci cu aspect ceros, ușor reliefate, situate, de obicei, în pliurile axilei și ale regiunilor anală, inghinală, a feței și gâtului sau în arii mucoase cum sunt limba și urechea. Au fost observate și echimoze periorbitale (sindromul „ochiului negru“ sau al „ratonului“). Aceste leziuni sunt rareori pruriginoase. Implicarea pielii sau a mucoaselor poate să nu fie clinic manifestă dar se poate traduce prin sângerări la nivelul pielii dând naștere la purpură. Implicarea cutanată poate fi de asemenea observată pe piesele bioptice în amiloidozele secundare; într-o serie a fost observată la 42% din astfel de pacienți, la 55% dintre pacienții cu boală primară și la toți cei 11 pacienți cu neuropatie amiloidă ereditară.

Tractul gastrointestinal Simptomele gastrointestinale sunt comune la toate tipurile de amiloidoză sistemică. Ele pot rezulta din implicarea directă a tractului gastrointestinal la orice nivel sau din infiltrarea cu amiloid a sistemului nervos autonom. Între simptome sunt incluse cele de obstrucție, ulcerație, malabsorbție, hemoragie, pierdere proteică și diaree (vezi capitolul 285). Infiltrarea limbii poate duce ocazional la apariția macroglosiei. Dacă nu este mărită de volum, limba poate fi mai indurată și fermă la palpare. Infiltrarea limbii apare caracteristic în amiloidoza primară (AL) sau cea asociată mielomului multiplu. Sângerarea gastrointestinală poate avea multiple origini: esofag, stomac, intestin gros, putând fi severă. Infiltrarea cu amiloid a esofagului poate duce la apariția incompetenței sfincterului esofagian inferior, deficite nespecifice de motilitate ale corpului esofagian și rareori acalazie. Leziunile intestinului subțire pot duce la apariția modificărilor radiologice de obstrucție intestinală. Apariția sindromului de malabsorbție este comună. Amiloidoza (AA sau secundară) se poate de asemenea dezvolta în asociere cu alte entități implicând tractul gastrointestinal, în special tuberculoza (vezi capitolul 171), enterita granulomatoasă (vezi capitolul 286), limfomul (vezi capitolul 113) și boala Whipple (vezi capitolul 285); diferențierea acestor entități, ce dau naștere la amiloidoza secundară, de amiloidoza primară difuză a intestinului subțire poate fi dificilă. Similar, amiloidoza stomacului poate mima carcinomul gastric cu obstrucție, aclorhidrie și aspect radiologic de masă tumorală.

Sistemul nervos Manifestările neurologice pot include neuropatia periferică, hipotensiunea posturală, lipsa transpirației, pupile Adie, răgușeală și incompetență sfincteriană. Aceste manifestări sunt marcate în special în amiloidoza heredo-familială. Nervii cranieni sunt, de obicei, cruțați, cu excepția formei finlandeze de amiloidoză ereditară. Sindromul de tunel carpian poate fi produs de câteva amiloidoze, în special cea primară (AL) și cea asociată hemodializei cronice ($A\beta_2M$). Neuropatia periferică este frecventă la cea dintâi. Amiloidul $A\beta$ apare la nivelul sistemului nervos central ca o componentă a plăcilor senile, precum și la nivelul vaselor de sânge („angiopatia congofilică“). Concentrația proteinelor la nivelul LCR poate fi crescută. În amiloidozele ereditare pot fi prezente infiltrate ale corneei și ale corpului vitros. Unele dintre aceste amiloidoze (FAP avansată) se caracterizează printr-un aspect bilateral de scoică a pupilei.

Sistem endocrin Deși atât tiroida cât și alte glande endocrine pot fi infiltrate cu amiloid totuși rareori apar disfuncții endocrine. Depozitele locale de amiloid însoțesc invariabil carcinomul medular tiroidian. Se mai poate întâlni amiloid la nivelul glandelor suprarenale, pituitară și a pancreasului. Chiar dacă există o înlocuire masivă a țesutului glandular de către amiloid, manifestările clinice sunt absente sau de mică intensitate.

Mușchi și articulații Deși rar, amiloidul poate afecta direct structurile articulare prin prezența sa la nivelul membranei sinoviale, a lichidului sinovial sau a cartilajului. În aceste cazuri el este aproape întotdeauna de tip AL și asociat mielomului multiplu. Artrita din amiloidoză poate mima o serie de boli reumatismale deoarece ea se prezintă sub forma unei artrite simetrice afectând articulațiile mici, exprimându-se prin redoare matinală, oboseală și apariție de noduli (vezi capitolul 321). Lichidul sinovial are de obicei nu număr scăzut de celule albe, un cheag de mucină ferm, o predominanță a mononuclearelor, iar cristalele lipsesc. Studierea pieselor chirurgicale din boala artrozică relevă incidența semnificativă a amiloidului la nivelul capsulei articulare, a sinovialei și cartilajului (vezi capitolul 322). Infiltrarea cu amiloid a mușchiului poate duce la o pseudomiopatie. Infiltrarea amiloidă a musculaturii umărului poate produce semnul „umerașului“. Amiloidul a mai fost identificat în miozita cu corpi de incluziune ($A\beta$ și/sauPrP).

Tract respirator Sinusurile nazale, laringele și traheea pot fi afectate prin acumularea de amiloid AL care blochează ducturile (în cazul sinuzitei) sau pasajele aeriene. Amiloidoza plămânului afectează difuz bronhiile și septurile alveolare. Tractul respirator inferior este mai frecvent afectat în amiloidoza primară (AL) și în bolile asociate cu disproteinemie. Simptomele pulmonare atribute amiloidozei sunt prezente la circa 30% dintre cazuri. În amiloidoza secundară (AA) afectarea pulmonară este frecventă histologic, dar rareori dă naștere la simptome clinic semnificative. Amiloidul se poate întâlni, de asemenea, la nivelul bronhiilor și a parenchimului pulmonar, putându-se asemăna cu un neoplasm. În acest caz trebuie tentată excizia chirurgicală care, dacă este încununată de succes, poate fi urmată de o remisiune prelungită.

Sistemul hematopoietic Modificările hematologice pot include fibrinogenopenia, creșterea fibrinolizei și deficitul selectiv de factori de coagulare. Deficitul de factor X pare să fie cauzat de o legare nespecifică, dependentă de calciu, la structura amiloidă polianionică. În aceste cazuri splenectomia poate ameliora deficiența și sângerările asociate, câtă vreme s-a observat că factorul X se leagă la masele mari de amiloid splenic. Distrugerile endoteliale împreună cu anomaliile de coagulare explică tendința la sângerări anormale.

DIAGNOSTIC Fibrilele de amiloid sunt identificate pe secțiunile de țesuturi provenite de la biopsii sau necropsii (tabelul 309-3). Amiloidozele sistemice oferă mai multe locuri pentru recoltarea biopsiei: aspiratul de țesut gras abdominal, biopsia rectală și renală. Microscopic, depozitele de amiloid se colorează în roz cu colorație hematoxilin-eozinică și prezintă metacromie cu cristal violet. Colorația cu roșu de Congo dă naștere la o birefringență verde atunci când piesele sunt observate în lumină polarizată. Aceasta este cea mai utilă și mai larg răspândită tehnică pentru stabilirea prezenței amiloidului. Coloranții fluorescenți (cum ar fi tioflavinul) sunt folosiți pentru colorațiile sensibile de screening ale amiloidului la nivelul encefalului și a altor țesuturi; totuși, specificitatea lor trebuie confirmată. După ce a fost identificat prin colorație, amiloidul trebuie clasificat din punct de vedrere al proteinelor prin studii de imunohistiochimie. În cazul FAP, prezența mutantei TTR (sau gelsolină, apoAI, etc.) stabilește diagnosticul specific al bolii. Pentru a stabili relația dintre amiloidul existent și mielomul multiplu se realizează studierea electroforetică și imunoelectroforetică a serului sau urinii (atunci când biopsia evidențiază depozite de amiloid). Majoritatea acestor pacienți vor avea o cantitate relativ mică de componente paraproteice și numai câțiva vor avea mielom multiplu franc.

Tabelul 309-3

Diagnosticul amiloidozei

BIOPSIE	COLORAȚII POTRIVITE
Zone uzuale	Roșu de Congo, observație la lumină polarizată
Aspirarea grăsimii subcutanate abdominale	Thioflavină (mai puțin specifică)
Rect	Pretratare cu permanganat de potasiu și apoi colorație cu Roșu de Congo
Piele	
Gingie	
Zone ocazionale	Altele:
Intestin subțire	Coloranți de bumbac (comparabili cu Roșu de Congo)
Mușchi	
Nerv	Cristal violet (mai puțin sensibilă)
Zone rare	
Rinichi	**STUDIUL PROTEINELOR SAU AL ADN-ULUI**
Ficat	
Măduvă osoasă	
Sinovială	Identificarea proteinelor mutante
Splină	Imunochimie: colorații imunofluorescente sau imunoperoxidazice cu antiseruri specifice

PROGNOSTIC Amiloidoza generalizată este, de obicei, o boală lent progresivă ce duce la deces în câțiva ani dar, în unele cazuri, prognosticul se îmbunătățește. Media supraviețuirii pe seriile cele mai mari de pacienți cu amiloid AL este de ~12 luni, iar în cazul FAP de ~7 până la 15 ani. Un număr de persoane cu amiloidoză au fost urmărite 5-10 ani și chiar mai mult. Evoluția bolii este greu de documentat deoarece este greu de datat momentul debutului bolii. Atunci când amiloidoza se dezvoltă la pacienți cu poliartrită reumatoidă, apariția sa devine deja evidentă atunci când artrita are o durată de mai puțin de doi ani. Când amiloidoza se dezvoltă la pacienți cu mielom multiplu, manifestările ce duc la spitalizarea inițială sunt mai frecvent cauzate de amiloid decât de mielom. În aceste cazuri prognosticul este foarte rezervat, supraviețuirea fiind, de obicei, sub 6 luni.

TRATAMENT

Terapia rațională a acestei afecțiuni trebuie direcționată spre: (1) reducerea producției de precursori, (2) inhibarea sintezei și a depunerii fibrilelor de amiloid, (3) promovarea lizei și a mobilizării depozitelor existente de amiloid. Există noi terapii specifice pentru diferitele amiloidoze. În unele forme de amiloidoză heredofamilială sfatul genetic este o importantă metodă de tratament, iar eliminarea locului de sinteză a proteinei mutante prin transplant hepatic s-a dovedit de o reală eficacitate. Transplantul hepatic a fost luat în considerare (din1990, pentru pacienții cu FAP) în țări ca Suedia, SUA, Portugalia, Spania și altele. Acesta pare că duce la oprirea evoluției bolii asociindu-se chiar cu o oarecare îmbunătățire a funcției sistemului nervos autonom.

Deși au fost raportate remisiuni ale amiloidozei acompaniind inflamațiile și infecțiile tratabile, totuși acestea nu au fost susținute de dovezi bioptice ale resorpției. Într-o serie media supraviețuirii pacienților cu amiloidoză renală a fost de 29 de luni de la practicarea biopsiei, dar în unele câteva cazuri au fost dovezi ale unei prezumtive regresii a amiloidului renal. Utilizarea hemodializei cronice și a transplantului renal a îmbunătățit în mod clar prognosticul amiloidozei renale.

În cazul amiloidozei AL, faptul că lanțurile ușoare ale imunoglobinei sunt produse de către plasmocite a dus la folosirea agenților alkilanți. Totuși, acești agenți sunt toxici și nu au o eficacitate foarte mare. Studii recente au arătat o prelungire a vieții după un program cu prednison/melfalan/colchicină. Transplantarea celulelor stem hematopoietice pare promițătoare. S-a demonstrat că iododoxorubicina (o antraciclină nouă) se leagă in vivo de amiloidul AL (similar roșului de Congo) promovând absorbția amiloidului. Numai un număr mic de pacienți au primit acest medicament experimental dar majoritatea acestora au prezentat ameliorări evidente. Este susținut transplantul cardiac la cazuri selectate de amiloidoză AL sau FAP.

Pacienții cu amiloidoză renală și azotemie au fost tratați cu dializă sau transplant renal cu rezultate foarte bune. Aceastea au îmbunătățit prognosticul la pacienții a căror manifestare majoră este renală.

Colchicina a fost demonstrată ca fiind eficace în prevenirea atacurilor acute la pacienții cu FMF (vezi capitolul 288). Colchicinei i s-a demonstrat (datorită capacității de a inhiba depunerea de amiloid AA pe modelul șoarece) capacitatea de a inhiba formarea AEF. Conform unui studiu extins, cu urmărire prin probe de laborator a pacientului pe tot parcursul perioadei de supraviețuire, colchicina este eficace în prelungirea vieții la pacienții cu amiloidoză primară (AL) și i se presupune capacitatea de a reversa leziunile renale din amiloidoza AA.

Cauzele principale de deces sunt boala cardiacă și insuficiența renală. Moartea subită, probabil prin aritmii cardiace, este obișnuită. Ocazional, hemoragia gastrointestinală, insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă refractară la tratament și infecțiile supraadăugate sunt evenimentele terminale.

BIBLIOGRAFIE

Benson MD: Inherited amyloidosis. J Med Genet 28:73, 1991

Cohen AS: Amyloidosis. Bull Rheum Dis 40:1, 1991

Cohen AS: Advances in amyloidosis. Curr Opin Rheumatol 5:62, 1993

Cohen AS: Amyloidosis; in *Clinical Immunology*, RR Rich et al (eds). St. Louis, Mosby Year Book, 1995, pp 1264-1272

Glenner GG, Murphy MA: Amyloidosis of the nervous system. J Neurol Soc 94:1, 1989

Husby G et al: The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis, in *Amyloid and Amyloidosis*, JB Natvig et al (eds). Dordrecht, Netherlands, Kluwer, 1990, pp 813-816

Husby G et al: Serum amyloid A (SAA): Biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. Amyloid Int J Exp Clin Invest 1:119, 1994

Lewis WD, Skinner M: Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: A potentially curative treatment. Amyloid Int J Exp Clin Invest 1:143, 1994

Prusiner SB, Dearmond SJ: Prion protein amyloid and neurodegeneration. Amyloid Int J Exp Clin Invest 2:39, 1995

Sipe JD: Amyloidosis. Crit Rev Clin Lab Sci 31:325, 1994

Zemer D et al: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 314:1001, 1986

AFECȚIUNI DETERMINATE IMUNOLOGIC

310

K. Frank Austen

BOLI ALE HIPERSENSIBILITĂȚII DE TIP IMEDIAT

Termenul de *alergie atopică* implică o tendință familială de a exprima stări ca astmul, rinita, urticaria și dermatita eczematoasă (dermatita atopică), singure sau în combinații. Totuși, indivizi fără un fond atopic pot de asemenea dezvolta reacții de hipersensibilitate, în special urticaria și anafilaxia, asociate cu aceeași clasă de anticorpi, IgE, găsită la indivizii atopici. Termenul de *boală prin hipersensibilitate de tip imediat* este o denumire mai potrivită decât noțiunea largă de *alergie* sau definiția restrictivă de atopie.

Fixarea IgE pe mastocitele sau bazofilele umane, proces denumit *sensibilizare*, pregătește aceste celule pentru activarea ulterioară antigen specifică. Receptorul de mare afinitate pentru IgE, denumit FceRI, este compus dintr-un lanț α, unul β și două lanțuri γ legate disulfidic, care împreună traversează membrana de șapte ori. Numai lanțul α este responsabil de fixarea IgE, iar lanțurile β și γ sunt responsabile de transmiterea semnalului ce rezultă din agregarea receptorilor tetramerici de către antigenul polimeric.

Agregarea provoacă activarea unei familii Src-înrudită cu tirozinkinaza (Src family-related tyrosine kinase) denumită *Lyn*, care este asociată constitutiv cu lanțul β și care fosforilează o structură particulară [antigen recognition activation motif (ARAM)] în lanțul γ. Fosforilarea acestei structuri în lanțul γ induce o interacțiune cu anumite domenii SH2 ale ZAP70/Syk din familia tirozin kinazei. Activarea ulterioară a Syk conduce la fosforilarea și activarea fosfolipazei Cγ-1. Această fosfolipază C polifosfatidil inozitol selectivă elaborează 1,2-diacilgliceroli (1,2-DAG) și inozitol-1,4,5-*tris*-fosfat (IP_3), care la rândul lui activează protein kinaza C și mobilizează ionii de calciu intracelulari. Aceste evenimente pot fi amplificate, prin formarea de canale ale ionilor de calciu și atenuate, prin activarea adenilat ciclazei, cu formarea 3‘,5‘-adenozin monofosfatului ciclic (AMP ciclic) și ativarea proteinkinazei dependentă de AMP ciclic. Activarea fosfolipazelor dependente de ionii de calciu clivează fosfolipidele membranare pentru formarea de lizofosfolipide, care, ca și 1,2-DAG, sunt fusogenice și pot ușura fuziunea membranei perigranulare a granulei secretorii, cu membrana celulară, etapă în care se eliberează granule fără membrană, ce conțin mediatori preformați sau primari ai efectelor mastocitare.

Granula secretorie a mastocitului uman are o structură cristalină, spre deosebire de mastocitele unor specii inferioare și activarea IgE-dependentă a unor celule, poate fi caracterizată morfologic prin solubilizarea și umflarea conținutului granular în primul minut al perturbării receptorului; această reacție este urmată de aranjarea filamentelor intermediare în jurul granulei umflate, de mișcarea spre suprafața celulei și fuziunea membranei perigranulare cu cea a altor granule și cu plasmalema, pentru a forma canale extracelulare de eliberare a mediatorilor cu menținerea viabilității celulare.

În plus față de exocitoză, agregarea FceRI inițiază două alte căi de producere de substanțe bioactive și anume, mediatori lipidici și citokine. Treptele biochimice implicate în exprimarea unor astfel de citokine ca factorul de necroză tumorală α (TNFα), interleukinele IL-6, IL-4, IL-5, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) și altele, nu au fost definite pentru mastocite într-un mod comparabil cu cel pentru celulele T. Totuși, studii cu ciclosporina sau FK506, asupra inhibiției producției de citokine (IL-1β, TNFα și IL-6) de către mastocitele șoarecelui, evidențiază fixarea acestora pe imunofilina ligand-specifică și atenuarea calcineurinei, o serin/treonin fosfatază dependentă de ionii de calciu și de calmodulină.

Generarea mediatorului lipidic (figura 310-1) implică translocarea fosfolipazei A_2 citosolice dependentă de ionii de calciu, spre membrana perinucleară, cu eliberarea consecutivă a acidului arahidonic pentru prelucrare metabolică pe căile distincte prostanoidică și leucotrienică. Prostaglandin endoperoxid sintetaza constitutivă (PGHS-1/ciclooxigenază-1) sau PGHS-2 inductibilă de novo, convertesc acidul arahidonic eliberat în prostaglandinele (PG) intermediare secvențiale G_2 și PGH_2. Sintetaza hematopoietică PGD_2 glutation dependentă, convertește apoi PGH_2 în PGD_2, prostanoidul mastocitar predominant.

Pentru prelucrarea pe calea leucotrienelor, acidul arahidonic eliberat este translocat unei proteine din structura membranei perinucleare integrale, proteina de activare a 5-lipooxigenazei (FLAP). Activarea dependentă de ionul de calciu a 5-lipooxigenazei implică translocarea la membrana perinucleară, ceea ce permite conversia acidului arahidonic în produșii intermediari secvențiali, acidul 5-hidroperoxieicosatetranoic și leucotriena (LT) A_4. LTA_4 este conjugată cu glutationul redus de către LTC_4 sintetaza, o proteină structurală de membrană cu asemănări semnificative cu FLAP. LTC_4 intracelular este eliberat (de către un „carrier-specific export step“), pentru conversie extracelulară în cisteinil leucotrienele LTD_4 și LTE_4 receptor active, prin îndepărtarea secvențială a acidului glutamic și a glicinei. O hidrolază LTA_4 citosolică convertește o parte a LTA_4 în dihidroxi leucotriena LTB_4 care apoi este eliberată specific pentru acțiuni extracelulare mediate de receptori. Lipofosfolipidul format în timpul eliberării acidului arahidonic din 1-*O*-alchil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina poate fi acetilat în poziția a doua pentru a forma factorul de activare plachetară (PAF).

Spre deosebire de alte celule de origine medulară, mastocitele nu se maturează în măduvă și nu circulă într-o formă matură cunoscută. În țesuturi ele apar ca populații mature cu fenotipuri înrudite cu ale țesuturilor. Astfel se presupune că progenitorii mastocitari necunoscuți intră în țesuturi și suferă un proces reglat de proliferare, diferențiere și maturare. Mastocitele din parenchimul pulmonar și mucoasa intestinală exprimă selectiv triptază, observație dovedită prin detectări imune ale proteazelor neutre din granulele secretorii; cele din submucoasa intestinală și a căilor aeriene, piele, ganglion limfatic și glanda mamară exprimă triptază, chimază și carboxipeptidază A (CPA); mastocitele din submucoasa intestinală exprimă, ocazional, chimază și CPA, dar nu triptază. Granulele secretorii mastocitare, selectiv pozitive pentru triptază în pulmon și mucoasa intestinală, se văd la microscopia electronică ca rulouri strânse, cu o periodicitate sugestivă pentru o structură cristalină, în timp ce granulele secretorii mastocitare cu multiple proteaze rezidente în piele, ganglionul limfatic, glanda mamară și submucoasa căilor aeriene și a intestinului, sunt sărace în astfel de formațiuni, ele având un aspect asemănător unei rețele sau sunt amorfe. Aceste deosebiri fenotipice sunt însoțite de diferențe în dependența lor față de celulele T, de exemplu mastocitele mucoasei intestinale, dar nu și cele ale submucoasei, sunt absente la bolnavii cu imunodeficiență celulară congenitală sau câștigată.

Mastocitele sunt distribuite în tegumente și mucoase și perivenular în țesuturile profunde, sunt o populație în expansiune în timpul stimulării celulei T și ar putea regla intrarea substanțelor străine prin capacitatea lor de răspuns rapid (figura 310-2). După activare in vitro prin stimul specific, histamina și hidrolazele acide ale anumitor granule secretorii sunt solubilizate, în timp ce proteazele neutre, care sunt cationice, rămân în

mare parte în complexe de proteoglicani anionici, heparin și condrioitin sulfat E. Se presupune că complexul macromolecular servește pentru eliberarea proteazelor neutre, astfel că endo- și exoproteazele pot funcționa concordant la locul substratului pentru a îndepărta țesuturile lezate și a ușura repararea lor. Histamina și diverși mediatori lipidici (PGD_2, LTD_4/E_4, PAF) modifică permeabilitatea venulară, permițând astfel influxul proteinelor plasmatice ca imunoglobuline și complement, în timp ce LTB_4 mediază adeziunea leucocitului la celula endotelială cu migrare ulterioară (chemotaxie). Acumularea leucocitelor și a opsoninelor ar facilita apărarea micromediului. Cisteinil leucotrienele induc contracția mușchiului neted vascular și nevascular și sunt mult mai puternice decât histamina în inducerea bronhoconstricției când sunt administrate în aerosoli.

Componenta celulară a răspunsului inflamator, determinată de mediatorii lipidici derivați ai granulelor secretoare preformate și ai membranelor, ar fi amplificată și susținută, prin adausul în micromediu, de citokine mastocitare sau cu originea în celulele T. Activarea in situ a mastocitelor cutanate umane determină producerea de TNFα și permeabilitate venulară crescută și ar asigura răspunsul celulei endoteliale favorizând aderența leucocitară. Activarea in vitro a mastocitelor pulmonare umane purificate, rezultă într-o producție consistentă de IL-5 și cantități mai mici de IL-4. Biopsiile bolnavilor cu astm bronșic arată că mastocitele sunt imunohistochimic pozitive pentru IL-4 și IL-5, dar că localizarea predominantă a IL-4 și IL-5 și GM-CSF este în celulele T, definite ca TH2. Se presupune că IL-4 modulează trecerea de la fenotipul celulei T spre subtipul TH2 și că IL-5 sau GM-CSF convertește eozinofilele infiltrante spre un fenotip activat, autoagresiv, cu capacitate mărită pentru citotoxicitate și generare de O_2^- și cisteinil leucotriene.

Aspectul imediat și tardiv, sau celular, al fazelor inflamației alergice, este vizibil după contactul local cu alergenul la tegument, nas sau plămân; pentru exprimarea fazei celulare este nevoie de cantități mai mari de alergen. În faza imediată

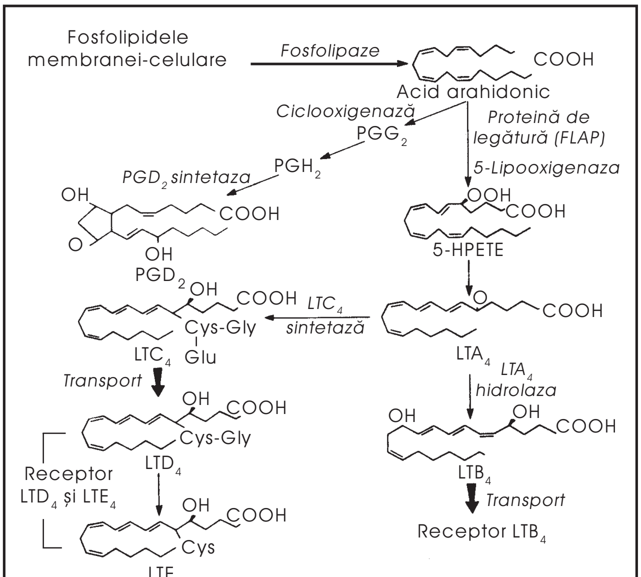


FIGURA 310-1 Căile biosintezei și eliberării din mastocite a mediatorilor lipidici derivați din membrană. În calea 5-lipooxigenazei, leucotriena A_4 (LTA_4) este intermediarul de la care enzimele căii terminale generează produsele finale, leucotriena C_4 (LTC_4) și leucotriena B_4 (LTB_4), care părăsesc celula prin sisteme de transport saturabile separate. Gama glutamil transpeptidaza și o dipeptidază, clivează apoi acidul glutamic și glicina din LTC_4 pentru a forma LTD_4 și respectiv LTE_4, pentru care pare să fie un receptor comun. Unicul produs mastocitar al sistemului ciclooxigenazei este PGD_2.

a agresiunii locale, apare prurit și secreții apoase nazale, bronhospasm și secreții mucoase în pulmon și un răspuns urticarian pruriginos la nivelul tegumentului. Reducerea permeabilității nazale, a funcției pulmonare sau eritemul evident cu tumefierea tegumentului în faza tardivă a răspunsului, la 6-8 ore, sunt asociate la biopsie cu infiltrate cu celule T de tip TH2, eozinofile și chiar câteva bazofile și neutrofile. Aceste evenimente inflamatorii alergice, de la activarea precoce a mastocitelor până la infiltratul celular tardiv, sunt considerate a crea răspunsul exagerat al organului țintă, ceea ce caracterizează rinita perenă sau astmul bronșic; pentru atenuare este nevoie de introducerea unor agenți antiinflamatori ca glucocorticoizii. Citokinele particulare responsabile de aderarea eozinofilelor și a celulelor T, cu migrare direcționată consecutivă, nu sunt încă definite, deși numeroși candidați sunt identificați.

Studiul mecanismului bolilor umane prin hipersensibilitate de tip imediat s-a concentrat în mare parte pe recunoașterea unor substanțe netoxice dependente de IgE. Argumente pentru această ipoteză au venit de la observația că alergia atopică clinică este uneori asociată cu un nivel total crescut de IgE și, în unele cazuri, cu un răspuns imun care este specific legat de locusul de histocompatibilitate. Distribuția IgE în familiile normale este concordantă cu moștenirea dominantă a unui fenotip cu IgE redus. Ca un rezultat al acțiunii unei singure gene reglatoare, majoritatea membrilor familiei ar avea niveluri de IgE crescute, ca o bază posibilă a stării lor atopice. Asocierea între tipul de histocompatibilitate HLA și răspunsul hipersensibilității imediate a fost notat la persoane cu fenotip cu IgE redus ce au fost studiate cu alergene înalt purificate, în general cu moleculă mică. Această evidență prezumtivă a genelor răspunsului imun (Ir) prin dezechilibru de linkaj, adică asocierea răspunsului de hipersensibilitate cu un haplotip particular al histocompatibilității, reprezintă un element adițional al stării alergice atopice poligenice. Este de asemenea probabil că boli ale hipersensibilității de tip imediat pot apare din cauza controalelor intracelulare deficitare în geneza sau eliberarea mediatorilor sau a ambelor, sau din cauza insuficienței controalelor extracelulare asupra inactivării mediatorilor.

Inducerea bolii alergice necesită o sensibilizare a unui individ predispus la un alergen specific. Această sensibilizare poate apare oricând în timpul vieții, deși cea mai mare predispoziție pentru dezvoltarea bolii alergice pare să se dezvolte în copilărie și în adolescența precoce. Expunerea unui individ susceptibil la un alergen, duce la prelucrarea alergenului de către celulele prezentatoare de antigen, inclusiv celulele asemănătoare macrofagelor, localizate peste tot în organism la suprafețele de contact cu mediul exterior, ca nasul, pulmonii, ochii, tegumentul și intestinul. Aceste celule prezentatoare de antigen prelucrează proteina alergenă și o prezintă în contextul unor proteine celulare de suprafață selectate, celulelor T CD4+, care la rândul lor sunt activate specific de către epitopul peptidic rezultat din prelucrarea alergenului. Celulele T pot produce mai multe răspunsuri la un alergen, inclusiv cele tipice pentru dermatita de contact, cunoscută ca răspuns de tip TH1, răspunsuri concordante cu răspunsuri de tip hipersensibilitate imediată, cunoscute ca TH2 sau anergice, sau fără răspuns, cunoscute ca TH0. Aceste variate forme de răspuns ale celulei T sunt asociate cu producții discrete de citokine; producerea de interferon γ este asociată cu răspunsurile TH1 și producerea IL-4, -5 și -6 și GM-CSF cu răspunsurile TH2. Răspunsul TH2 este asociat cu activarea celulelor B specifice care se transformă în plasmocite ce produc IgE alergen specifică. Eliberarea în ser a IgE alergen specifică de către plasmocite duce la sensibilizarea celulelor purtătoare de receptori Fc pentru IgE, inclusiv mastocite și bazofile care ulterior sunt capabile să fie activate după expunere la alergenul specific. În anumite boli, inclusiv cele asociate atopiei, populațiile monocitare și eozinofilice pot exprima receptorul de mare afinitate Fc∈ RI și să răspundă la agregarea sa.

ANAFILAXIA **Definiție** Răspunsul anafilactic care pune în pericol viața unei persoane sensibilizate apare în minute după administrarea antigenului specific și se manifestă prin dispnee, deseori urmat de colaps vascular sau șoc, fără dificultăți respiratorii premergătoare. Manifestările cutanate exemplificate de prurit și urticarie cu sau fără angioedem, sunt caracteristice unor astfel de reacții anafilactice sistemice. Manifestările gastrointestinale includ greață, vărsături, dureri colicative abdominale și diaree.

Factori predispozanți și etiologie Nu sunt argumente convingătoare că vârsta, sexul, rasa, ocupația sau locul geografic predispun omul la anafilaxie, cu excepția expunerii la anumite imunogene. În concordanță cu majoritatea studiilor, atopia nu predispune indivizii la anafilaxia din terapia cu penicilină sau veninul unor insecte ce înțeapă.

Substanțele capabile să inducă o reacție anafilactică sistemică la om includ următoarele: proteine hormonale heterologe (insulină, vasopresină, parathormon), enzime (tripsină, chemotripsină, penicilinază), extracte de polen (ambrozie, ierburi, pomi), extracte nepolenice (praf de acarieni, peri de pisică), alimente (ouă, fructe de mare, nuci, grăunțe, bobi), antiseruri (gamaglobulină antilimfocitară), proteine ocupaționale (proteine din cauciuc), venin de himenoptere (albine, viespi, furnici roșii), polizaharide ca dextranul și majoritatea medicamentelor comune ca antibiotice (peniciline, cefalosporine, amfotericina B, nitrofurantoin), anestezice locale (procaină, lidocaină), vitamine (tiamină, acid folic), produse diagnostice (dehidrocolat de sodiu, sulfobromftaleină) și substanțe chimice de lucru (oxid de etilen), ce sunt considerate a funcționa ca haptene care formează conjugate imunogenice cu proteinele gazdei. Haptena de conjugat poate fi compus originar, un produs de depozit produs neenzimatic sau un metabolit format de gazdă.

Fiziopatologie și manifestări Indivizii se diferențiază prin timpul de apariției al simptomelor și semnelor, dar elementul caracteristic al reacției anafilactice este instalarea unor manifestări în secunde sau minute după introducerea antigenului, în general prin injecție sau, mai puțin comun, prin ingestie. Poate apare obstrucție de căi aeriene superioare sau inferioare sau a ambelor. Edemul laringian poate fi resimțit ca o un nod în gât, răgușeală sau stridor, în timp ce obstrucția bronșică se asociază cu senzația de compresie toracică și/sau respirație șuierătoare care se aude (wheezing). Un element caracteristic este erupția unor placarde cutanate discrete, bine delimitate, cu margini serpiginoase, proeminente și cu centru foarte palid. Aceste erupții urticariene sunt intens pruriginoase și pot fi localizate sau generalizate. Ele se pot uni formând plăci urticariene gigante și rareori persistă peste 48 h. Un proces cutanat localizat, edematos, necompresibil poate fi de asemenea prezent. El poate fi asimptomatic sau poate provoca o senzație de arsură sau înțepătură.

În cazurile fatale, cu obstrucție bronșică clinică, pulmonii arată o marcată hiperinflație la exminare macroscopică și microscopică. Elementele microscopice găsite în bronhii sunt limitate totuși la secreții intraluminale, congestie peribronșică, edem submucos și infiltrat eozinofilic și emfizemul acut este atribuit bronhospasmului netratabil care se termină cu decesul. Angioedemul, care este urmat de deces prin obstrucție mecanică, se dezvoltă în epiglotă și laringe, dar procesul este de asemenea evident în hipofaringe și, într-o oarecare măsură, în trahee; la examenul microscopic este o largă separare între fibrele de colagen și elementele glandulare; congestia vasculară și infiltratul eozinofilic sunt de asemenea prezente. Bolnavii care mor prin colaps vascular, fără antecedente hipoxice prin insuficiență respiratorie, prezintă o congestie viscerală cu o presupusă pierdere de volum sanguin intravascular. Anomaliile electrocardiografice asociate, cu sau fără infarct, semnalate la unii bolnavi, pot reflecta un eveniment cardiac primitiv sau pot fi secundare unei reduceri critice a volumului sanguin.

Manifestările angioedematoase și urticariene ale sindromului anafilactic au fost atribuite eliberării de histamină endogenă. Un rol al cisteinil leucotrienelor pare probabil în alterarea mecanicii pulmonare prin producerea unei constricții bronhiolare marcate. Colapsul vascular fără perturbări respiratorii, ca răspuns la producerea experimentală prin înțepătură de himenopteră, a fost asociat nu numai cu creșteri marcate și prelungite ale histaminei sanguine dar și cu mărturii ale coagulării intravasculare și geneză de chinine. Bazat pe faptul că bolnavii cu mastocitoză sistemică și hipotensiuni episodice continuate cu colaps vascular excretă mari cantități de PGD_2 în plus față de histamină și că sunt controlați de administrarea de agenți nesteroidieni, dar nu prin antihistaminice singure, este argumentată ideea că PGD_2 este importantă în reacțiile hipotensive anafilactice. Cisteinil leucotrienele pot fi implicate în procesul patologic la bolnavii cu ischemie miocardică cu sau fără infarct.

Diagnostic Diagnosticul reacției anafilactice depinde în mare parte de corectitudinea anamnezei, ce evidențiază apariția unor simptome și semne corespunzătoare în câteva minute după întâlnirea cu substanța incriminată. Când numai o porțiune a întregului sindrom este prezentă, ca urticaria izolată, bronhospasmul brusc la un bolnav cu astm sau colaps vascular după administrarea intravenoasă a unui agent, este dificil de exclus un răspuns neimunologic, toxicologic sau idiosincrazic. Administrarea intravenoasă a unui agent chimic de degranulare mastocitară, inclusiv derivați opiacei sau substanțe radiogra-

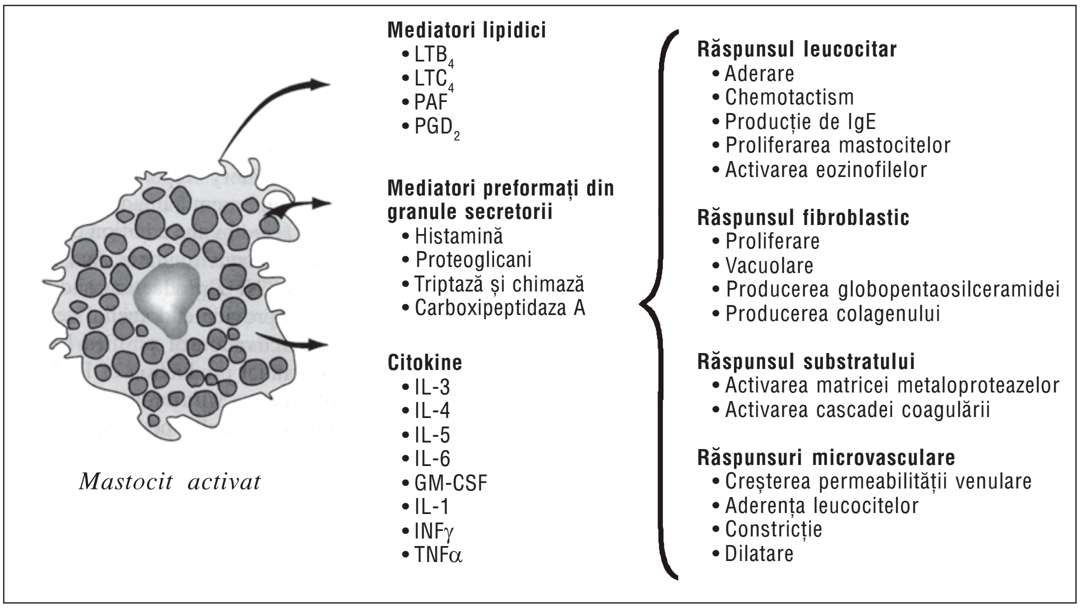


FIGURA 310-2 Trei categorii de mediatori bioactivi generați de activarea IgE-dependentă a mastocitelor murine pot induce efecte comune, dar secvențiale asupra unor celule țintă ducând la răspunsuri inflamatorii acute și susținute.

fice de contrast, pot induce urticarie generalizată, angioedem și senzația unei opresiuni retrosternale cu sau fără bronhoconstricție detectabilă clinic sau hipotensiune. Mai mult, agenții antiinflamatori nesteroidieni ca indometacinul, aminopirina, acidul mefenamic și aspirina, pot precipita un episod amenințător de viață de obstrucție a căilor aeriene superioare sau inferioare la bolnavii cu astm, care amintește din punct de vedere clinic anafilaxia, dar care nu este asociat cu un răspuns detectabil de IgE. Acest sindrom care este de obicei asociat cu polipoză nazală, poate reflecta o reactivitate unică la un dezechilibru a raportului de biosinteză prostaglandine/leucotriene când este inhibată ciclooxigenaza.

Prezența IgE specifice în sângele din inima bolnavilor decedați prin anafilaxie sistemică a fost demonstrată postmortem prin transferul pasiv intradermic al serului la un receptor normal, urmat la 24 h de o administrare de antigen în același loc, cu dezvoltarea consecutivă a unei reacții urticariene – reacția Prausnitz-Küstner. Pentru evitarea pericolului de transmitere a hepatitei sau a altor infecții la receptor, este preferabil de a folosi un receptor mai puțin sensibil, maimuța, sau o suspensie de leucocite umane îmbogățită cu cu bazofile, pentru stimulare antigenică ulterioară. În plus determinările radioimunologice au demonstrat anticorpi specifici IgE la bolnavii cu reacții anafilactice, dar astfel de situații necesită antigene purificate. Creșterile nivelurilor de triptază serică implică activarea mastocitară în reacția sistemică adversă și sunt în mod special informative în cazul episoadelor de hipotensiune în timpul anesteziei generale sau când a avut loc o evoluție fatală. În reacția anafilactică posttransfuzională, ce apare la bolnavi cu deficiențe de IgA, specificitatea responsabilă rezidă în IgG sau IgE anti IgA; mecanismul reacției mediate de IgG anti IgA este presupus a fi activarea complementului cu participarea secundară a mastocitelor.

Rx TRATAMENT

Recunoașterea imediată a reacției anafilactice este obligatorie, deoarece decesul survine în minute sau ore după primele simptome. Simptome ușoare, ca pruritul și urticaria, pot fi controlate prin administrarea subcutană de 0,2 până la 0,5 ml epinefrină 1:1000, cu repetarea dozelor, dacă este nevoie la intervale de 20 minute, în cazul reacțiilor severe. Dacă materialul antigenic a fost injectat într-o extremitate, rata absorbției poate fi redusă printr-o aplicare promptă a unui garou proximal de locul reacției, administrarea de 0,2 ml epinefrină în leziune și extragerea fără compresie a acului insectei dacă este cazul. O perfuzie intravenoasă trebuie să fie montată pentru a avea o cale de administrare a 2,5 ml epinefrină diluată 1:10.000 la intervale de 5-10 minute, înlocuitori de plasmă ca serul fiziologic și agenți vasopresori ca dopamina, dacă apare hipotensiune netratabilă. Înlocuirea volumului intravascular datorită pierderii prin venula postcapilară poate necesita mai mulți litri de ser fiziologic. Epinefrina asigură efecte atât alfa cât și beta adrenergice, ducând la vasoconstricție, relaxare a mușchilor netezi bronșici și diminuarea permeabilității venulare crescute. Beta blocantele sunt relativ contraindicate la persoanele cu risc de reacții anafilactice, în special cele sensibile la venin de himenopteră sau cele care sunt sub imunoterapie pentru alergie a sistemului respirator. Când epinefrina nu reușește să controleze reacția anafilactică, hipoxia datorată obstrucției căilor aeriene sau legată de o aritmie cardiacă sau ambele, trebuie luată în considerație. Oxigenul prin cateter nazal sau respirație prin presiune pozitivă intermitentă, cu 0,5 ml izoproterenol diluat 1:200 în ser fiziologic, poate fi de folos, dar intubarea endotraheală sau traheostomia sunt obligatorii pentru administrarea oxigenului dacă se dezvoltă hipoxie progresivă. Agenții auxiliari ca antihistaminicul diphenhidramina, 50 până la 100 mg intramuscular sau intravenos și aminofilina, 0,25 până la 0,5 g intravenos, sunt potriviți pentru urticarie-angioedem și respectiv bronhospasm. Glucocorticoizii intravenos nu sunt eficienți pentru evenimentul acut dar pot atenua recurențele ulterioare ale bronhospasmului, hipotensiunii sau urticariei.

Profilaxie Prevenția anafilaxiei trebuie să ia în seamă sensibilitatea receptorului, doza și caracterul agentului terapeutic diagnostic și efectul căii de administrare asupra ratei absorbției. Dacă este o anamneză concludentă a unei reacții anafilactice trecute, chiar medie, se recomandă alegerea unui alt agent sau alte proceduri. O cunoaștere a reactivității încrucișate este necesară pentru că, de exemplu, cefalosporinele au în comun cu penicilinele un inel β-lactam. Un test cutanat trebuie făcut înainte de administrarea unor anumite substanțe care sunt probabile de a declanșa o reacție anafilactică, ca extractele alergenice, sau când natura unor reacții adverse trecute este necunoscută. Un test prin scarificare trebuie să preceadă testul intradermic la bolnavii foarte sensibili. Cu privire la penicilină, două treimi dintre bolnavii cu o anamneză de reacție pozitivă la benzilpeniciloil-polilizin (BPL) și/sau amestec determinant minor al produselor bezilpenicilinice manifestă reacții alergice sub tratament și acestea sunt aproape uniform de tip anafilactic la acei bolnavi cu reactivitate determinantă minoră. Chiar bolnavii fără o istorie de reacții clinice anterioare au o incidență de 2 până la 6 procente de teste cutanate pozitive la două substanțe test și în jur de 3 la 1000 cu o istorie negativă fac anafilaxie la tratament, cu o mortalitate în jur de 1 la 100.000. Testele cutanate pentru antibiotice trebuie să fie făcute numai la bolnavii cu o istorie clinică pozitivă corespunzătoare unei reacții de hipersensibilitate imediată și o nevoie iminentă a antibioticului în cauză; testul cutanat n-are nici o valoare pentru erupțiile nemediate de IgE. Desensibilizarea la majoritatea antibioticelor se poate realiza pe cale intravenoasă, subcutană sau orală. În mod tipic, cantități progresive de antibiotic sunt date pe o cale selectată folosind doze duble până la atingerea dozei terapeutice. Datorită riscului anafilaxiei sistemice în timpul evoluției desensibilizării, o astfel de procedură trebuie realizată numai în locuri în care sunt la îndemână echipamente de resuscitare și este montată o linie intravenoasă. Este important să se administreze agentul terapeutic la intervale regulate pentru prevenirea restabilirii unei cantități mari de celule sensibilizate.

O formă diferită de protecție implică dezvoltarea anticorpului blocant din clasa IgG, care este protector împotriva anafilaxiei indusă de veninul de himenopteră prin interacțiunea cu antigenul astfel încât o cantitate mai mică să ajungă la mastocitele tisulare sensibilizate; pentru a fi eficientă, această imunoterapie necesită folosirea unui venin de himenopteră specific sau cu reactivitate încrucișată.

Pentru că sensibilizarea poate fi tranzitorie, riscul maxim pentru reacțiile anafilactice sistemice la persoanele cu sensibilitate la himenopteră apare în asociere cu un test cutanat pozitiv. Deși este o reactivitate încrucișată redusă între veninurile albinelor și viespilor, este un mare grad de reactivitate încrucișată între veninul viespilor și restul veninurilor altor vespide. Prevenția implică modificări ale activităților exterioare, excluzând mersul cu picioarele goale, folosirea cosmeticelor parfumate, mâncatul în anumite zone, tunsul gardurilor sau a ierbii, curățatul gunoiului sau a fructelor stricate. Individul trebuie să poarte o brățară informațională cu marcarea fiecarei sensibilități anafilactice și să aibe imediat acces la un set de epinefrină neexpirată. Limitările stilului de viață și a constrângerilor psihologice pot fi influențate prin imunoterapie cu veninuri, pentru a atinge un titru de IgG specifică veninului peste 3,0 mg/ml de ser. Deși s-a recomandat ca terapia cu venin să se continuie indefinit sau până când testele cutanate și IgE serice pot fi ignorate, este clar că un tratament de 5 ani induce o stare de rezistență la reacțiile la înțepătură care este independentă

de nivelul seric specific de IgG sau de IgE. Pentru copiii cu o reacție sistemică limitată la tegument, probabilitatea de progresie spre manifestări mai serioase, respiratorii sau vasculare, este scăzută și astfel imunoterapia nu se recomandă.

URTICARIA ȘI ANGIOEDEMUL **Definiție** Urticaria și angioedemul pot apare separat sau împreună, ca manifestări cutanate ale edemului localizat necompresibil; un proces similar poate apare pe suprafețele mucoase ale tracturilor respirator superior și gastrointestinal. *Urticaria* implică numai porțiunile superficiale ale dermului, prezentându-se ca placarde bine circumscrise cu margini ridicate serpiginoase și eritematoase cu centrele albicioase, care se pot alipi să devină placarde gigante. *Angioedemul* este un edem localizat bine demarcat implicând straturile mai profunde ale pielii, inclusiv țesutul subcutanat. Episoadele recurente de urticarie și/sau angioedem cu o durată mai mică de 6 săptămâni sunt considerate acute, în timp ce atacurile persistente dincolo de această perioadă sunt desemnate drept cronice.

Factori predispozanți și etiologie Incidența urticariei și a angioedemului este probabil mai frecventă decât se descrie în mod obișnuit, din cauza naturii autolimitate și trecătoare a acestor erupții, care rareori necesită atenție medicală când sunt limitate la piele. Deși persoane din oricare grup de vârstă pot să facă urticarie acută sau cronică și/sau angioedem, aceste leziuni cresc în frecvență după adolescență, cea mai mare incidență apărând la persoane în decada a treia de viață; într-adevăr, un studiu asupra elevilor unui colegiu indică faptul că 15-20% au avut reacție cu placarde pruriginoase.

Clasificarea urticariei-angioedemului prezentată în tabelul 310-1 se concentrează asupra mecanismelor diferite care provoacă boala clinică. Numai reacțiile dependente de IgE și mediate de IgG la persoanele deficitare în IgA trebuie să fie considerate hipersensibilitate imediată. Totuși, alte mecanisme sunt importante pentru diagnosticul diferențial și majoritatea cazurilor de urticarie cronică sunt idiopatice. Apariția urticariei și a angioedemului la persoanele atopice, în absența expunerii specifice, este atribuită diatezei atopice și implică un mecanism dependent de IgE. Urticaria și/sau angioedemul care apar în timpul sezonului corespunzător la bolnavii cu alergie respiratorie sezonieră sau ca rezultat al expunerii la animale sau mucegaiuri, este atribuită inhalării sau contactului cu polenuri, peri de animale și respectiv spori de mucegaiuri. Totuși urticaria și angioedemul secundare inhalării sunt relativ neobișnuite în comparație cu urticaria și angioedemul declanșate de ingestia de fructe proaspete, moluște, pește, produse lactate, ciocolată, legume inclusiv alune și diverse medicamente care pot declanșa nu numai sindrom anafilactic cu acuze gastrointestinale importante dar și urticarie cronică.

Etiologii suplimentare includ stimuli fizici ca frigul, căldura, razele solare, exercițiul și iritația mecanică. Urticariile fizice pot fi deosebite prin evenimentul precipitant și prin alte aspecte ale prezentării clinice. *Dermografismul*, care apare la 1-4% din populație, este definit ca apariția unei placarde lineare la locul unei traume fizice cu un obiect dur sau prin oricare modalitate potrivită pentru evidențierea evenimentului. Dermografismul are o prevalență maximă în decadele a doua și a treia. El nu este influențat de diateză atopică și are o durată în general mai mică de 5 ani. *Urticaria la presiune*, care deseori însoțește dermografismul sau urticaria idiopatică cronică, se prezintă ca un răspuns la un stimul prelungit ca în cazul bretelelor sau centurii, alergatului (picior) sau muncă manuală (mâini). *Urticaria colinergică* este distinctă prin aceea că placardele pruriginoase sunt de dimensiuni mici (1-2 mm) și sunt înconjurate de o suprafață mare eritematoasă; atacurile sunt precipitate de febră, o baie sau un duș fierbinte sau efort și sunt atribuite probabil creșterii temperaturii interne a corpului. *Anafilaxia determinată de efort* începe cu eritem și urticarie pruriginoasă, dar progresează spre angioedemul feței, orofaringelui, laringelui sau intestinului sau spre colaps vascular; ea se deosebește de urticaria colinergică prin prezența de placarde de dimensiuni obișnuite și nu apare cu ocazia unei febre sau băi fierbinți. *Urticaria la rece*, fie câștigată fie ereditară, este localizată la locul expunerii (cuburi de ghiață) sau pe ariile expuse ale corpului (temperatura mediului înconjurător), dar poate progresa spre colaps vascular la imersia în apă rece (înot). *Urticaria solară* este împărțită în trei grupe, ca răspuns la zone specifice ale spectrului luminii. *Angioedemul vibrator* poate apare după ani de la expunere ocupațională sau poate fi idiopatic; el poate fi însoțit de urticaria colinergică. Alte forme rare de urticarie fizică definite de asemenea printr-o evidențiere stimul specifică includ *urticaria locală la căldură, uricaria aquagenică* după contactul direct cu apa de orice temperatură sau *urticaria de contact* după contactul direct cu unele substanțe chimice.

Angioedemul fără urticarie apare în deficiența de inhibitor al $C\bar{1}$ ($C\bar{1}$INH), care poate fi moștenită ca o caracteristică autosomală dominantă sau poate fi câștigată. Urticaria și angioedemul asociate cu boala serului clasică sau cu angeita necrotizantă idiopatică cutanată sunt considerate a fi boli prin complexre imune, când hipocomplementemia este prezentă. Reacțiile de idiosincrazie medicamentoasă față de agenții de degranulare mastocitară și antiinflamatoarele nesteroidiene pot fi sistemice asemănându-se anafilaxiei sau limitate la zone tegumentare

Fiziopatologie și manifestări Erupțiile urticariene sunt în mod particular pruriginoase, implică orice zonă a corpului de la scalp la tălpile picioarelor și apar în generații cu durate de 24-72 ore, cu leziuni vechi care se șterg și unele noi care apar. Locurile cele mai comune sunt extremitățile, organele genitale externe și fața, în special regiunea ochilor și a buzelor. Deși autolimitate ca durată, angioedemul tractului respirator superior poate pune în pericol viața bolnavului, datorită obstrucției laringiene, în timp ce implicarea gastrointestinală poate fi prezentă cu colici abdominale, cu sau fără greață și vărsături și poate precipita intervenții chirurgicale inutile. Nici urticaria, nici angioedemul nu lasă decolorări reziduale, numai dacă procesul care a avut loc nu a inclus și extravazări eritrocitare suprapuse.

Anatomia patologică a urticariei și angioedemului este de obicei caracterizată de edem masiv dermic în urticarie și al țesutului subcutanat și al dermului în angioedem. Fasciculele de colagen din benzile afectate sunt larg separate și venulele sunt uneori dilatate. Infiltratul perivenular poate consta din limfocite, eozinofile și neutrofile care sunt prezente în număr și în combinații variate, în tot dermul.

Poate cel mai bine studiat exemplu de urticarie mediată de IgE și mastocite este *urticaria la rece*. Crioglobulinele pot fi recunoscute dar nu la majoritatea bolnavilor. Introducerea extremităților într-o baie cu ghiață precipită angioedemul porțiunii distale cu urticarie la interfața cu aerul în minute de la provocare. Studiile histologice evidențiază degranulare mastocitară marcată cu edem asociat al dermului și al țesuturilor subcutane. Sângele venos al extremității supuse frigului și cu angioedem arată o creștere marcată a conținutului plasmatic de histamină, în timp ce sângele venos al membrului contralateral nu conține de loc acest mediator. Niveluri ridicate de histamină au fost găsite în plasma sângelui venos și în lichidul de aspirație al veziculelor leziunilor induse experimental la bolnavii cu dermografism, urticarie la presiune, angioedem vibrator, urticarie la lumină și urticarie la căldură. La o analiză ultrastructurală, tiparul degranulării mastocitare al urticariei la rece se aseamănă cu răspunsul mediat de IgE cu solubilizarea conținutului granulelor, fuziunea membranelor celulare și perigranulare și descărcarea conținutului granular, în timp ce în leziunea dermografică există o degranulare zonală suplimentară suprapusă (piecemeal). Creșterile nivelurilor plasmatice de histamină, cu degranulări mastocitare dovedite la biopsie, au fost de

Tabelul 310-1

Clasificarea urticariei și angioedemului

1. Dependente de IgE
   a. Sensibilitate antigen specifică (polenuri, alimente, medicamente, fungi, mucegaiuri, veninuri de himenoptere, helminți)
   b. Fizice: dermografism, frig, solare, colinergice, vibratorii, legate de efort
2. Mediate de complement
   a. Angioedem ereditar: tipul 1, tipul 2
   b. Angioedem câștigat: tipul 1, tipul2
   c. Vasculită necrotizantă
   d. Boala serului
   e. Reacții la produsele de sânge
3. Neimunologice
   a. Agenți direcți de eliberare din mastocite: opiacee, antibiotice, curara, D-tubocurarina, substanțe de contrast în radiologie
   b. Agenți care probabil modifică metabolismul acidului arahidonic: aspirina și agenții antiinflamatori nesteroidieni, coloranții azo și benzoații
4. Idiopatic

asemenea demonstrate în atacurile sistemice de *urticarie colinergică* și *anafilaxie legată de efort,* declanșate experimental de exerciții pe covor rulant în timp ce se poartă o îmbrăcăminte umedă; totuși, numai în urticaria colinergică este o scădere concomitentă a funcției pulmonare.

Diagnostic Debutul rapid și natura autolimitată a erupțiilor urticariene și angioedematoase sunt caractere distinctive. Caracteristici suplimentare sunt incidența generațiilor de leziuni urticariene în diverse stadii de evoluție și distribuția asimetrică a angioedemului. Urticaria și/sau angioedemul care implică mecanisme IgE dependente sunt deseori apreciate prin considerații anamnestice care implică alergene specifice sau stimuli psihici, prin incidența sezonieră și prin expunere la anumite condiții de mediu. Reproducerea directă a leziunilor cu stimuli fizici este în special valoroasă pentru că deseori stabilește cauza leziunii. Diagnosticul alergenilor din mediu, bazat pe anamneză, poate fi confirmat prin testări cutanate sau determinări serice ale IgE alergen specifice. Urticaria și/sau angioedemul mediate de IgE pot sau nu să se asocieze cu creșterea a IgE totale sau cu eozinofilie periferică. Febra, leucocitoza și o viteză de sedimentare crescută sunt absente.

Clasificarea stărilor urticariene și angioedematoase notate in tabelul 310-1 în termenii unor mecanisme posibile includ în mod necesar unele elemente de diagnostic diferențial. Hipocomplementemia nu este observată în boala mastocitelor mediată de IgE și poate reflecta fie o anomalie câștigată, în general atribuită formării de complexe imune, fie o deficiență genetică a C$\bar{1}$INH. Urticaria cronică recurentă, în general la femei, asociată cu artralgii, o viteză de sedimentare crescută și normo- sau hipocomplementemie, sugerează o angeită cutanată necrotizantă. Urticaria vasculitică în mod tipic persistă mai mult de 72 ore, în timp ce urticaria convențională deseori are o durată sub 24-48 ore. Confirmarea depinde de biopsie care arată infiltrare celulară, resturi nucleare și necroză fibrinoidă a venulelor. Același proces patologic este responsabil de asocierea cu unele boli ca lupusul eritematos sistemic sau hepatita virală cu sau fără arterită asociată. Boala serului, în sine sau o entitate clinică similară datorită medicamentelor, include nu numai urticaria dar și febra, limfadenopatia, mialgia și artralgii sau artrite. Reacțiile urticariene la produsele de sânge sau administrarea intravenoasă de imunoglobuline sunt definite de evenimentul însuși și în general nu sunt progresive, numai dacă receptorul este deficient în IgA în primul caz sau reactivul este agregat în ultimul.

Angioedemul ereditar este o boală autozomal-dominantă datorită unei deficiențe de C$\bar{1}$INH antigenic și/sau funcțional. Diagnosticul este sugerat nu numai de anamneza familială dar și de lipsa pruritului și a leziunilor urticariene, de existența unor atacuri colicative recurente gastrointestinale și de episoade de edem laringian. Diagnosticul de laborator depinde de demonstrarea deficitului antigenului C$\bar{1}$INH (tipul 1) la majoritatea rudelor, dar unele rude au o proteină antigenic intactă, dar nefuncțională (tipul 2) și este nevoie de un test funcțional care să stabilească diagnosticul. Substraturile naturale ale C$\bar{1}$, C4 și C2 neinhibate sunt cronic epuizate, dar scad mai mult în timpul atacurilor datorate activării C1 adițional. Datorită faptului că proteina C$\bar{1}$INH controlează de asemenea activarea kalikreinei și a plasminei inițiată de factorul Hageman, peptidele vasoactive responsabile de angioedem sunt probabil unele combinații ale bradikininei cu un fragment derivat din C2, sub acțiunea unui fragment de C$\bar{1}$ produs sub influența plasminei. O formă câștigată de deficiență de C$\bar{1}$INH, asociată cu tulburări limfoproliferative, are aceleași manifestări clinice dar diferă prin lipsa elementului familial, în scăderea C1/C$\bar{1}$ ca și a C$\bar{1}$ INH, C4 și C2 și în prezența unui anticorp anti-idiotip față de imunoglobulina monoclonală exprimată pe celulele B. În a doua formă câștigată de deficiență de C$\bar{1}$INH cu angioedem, datorită apariției unei IgG anti C$\bar{1}$INH, malignitatea celulei B nu a fost marcată.

Urticaria și angioedemul trebuie să fie diferențiate de sensibilitatea de contact, o erupție veziculară care progresează spre o îngroșare cronică a pielii la expunere continuă la alergeni. Ele trebuie de asemenea diferențiate de dermatita atopică, o condiție ce se poate prezenta ca eritem, edem, papule, vezicule și evoluție spre etape în care procesul de formare a veziculelor este mai puțin marcat sau absent și apariția crustelor, a fisurilor ca și lichenificarea, predomină într-o distribuție care implică în mod caracteristic suprafețele flexoare. În mastocitoza cutanată, maculele și papulele roșcate, caracteristice urticariei pigmentare, se complică cu prurit după traume; și în mastocitoza sistemică cu sau fără urticarie pigmentare este o congestie sistemică episodică cu sau fără urticarie dar nu cu angioedem.

TRATAMENT

Identificarea factorior etiologici și eliminarea lor asigură cel mai mulțumitor program terapeutic; această cale este posibilă în grade diferite față de reacții mediate de IgE la alergeni sau la stimuli fizici. Pentru majoritatea formelor de urticarie, antihistaminicele H_1 cum ar fi clorfeniramina sau difenhidramina și incluzând și clasa nesedativă reprezentată de astemizol, sunt eficace în atenuarea atât a urticariei cât și a pruritului. Ciproheptadina, și în mod special hidroxizina, s-au dovedit eficace când antihistaminicele H_1 s-au dovedit inadecvate. Doxepinul, un compus dibenzoxepin triciclic cu activitate antagonistă față de receptorii H_1 și H_2, este o altă alternativă. Glucocorticoizii topici nu au valoare în tratamentul urticariei și/sau angioedemului. Glucocorticoizii sistemici sunt în general evitați în urticariile idiopatice, în cele induse de alergeni sau în cele fizice, datorită toxicității lor de lungă durată. Totuși, glucocorticoizii sistemici sunt folositori în tratamentul bolnavilor cu urticarie la presiune, urticarie cu vasculită (mai ales cele cu dominanță eozinofilică) sau cu angioedem idiopatic cu sau fără urticarie. La urticaria vasculitică persistentă, hidroxiclorochina sau colchicina pot fi adăugate la tratament după hidroxizină și înaintea sau în timpul corticoterapiei sistemice.

Tratamentul deficienței congenitale a fost simplificat prin constatările că androgeni atenuați corectează defectul biochimic și permite protecție profilactică. Dat fiindcă indivizii afectați sunt heterozigoți cu depleție de C$\bar{1}$INH datorată deficitului de sinteză și utilizării excesive a unor cantități limitate disponibile, eficiența androgenilor atenuați este atribuită producerii de către genele normale a unor cantități de C$\bar{1}$INH funcțional suficiente pentru a controla activarea spontană a C1 în C$\bar{1}$. Deoarece folosirea unor astfel de agenți la copii și la femeile însărcinate nu este încă acceptată,

agentul antifibrinolitic acidul ε-aminocaproic poate fi folosit ocazional pentru controlul atacurilor spontane sau pentru profilaxia preoperatorie a unor bolnavi. Perfuziile de proteină CĪINH izolată par folositoare în profilaxie, dar nu sunt larg accesibile.

MASTOCITOZA SISTEMICĂ **Definiţie** *Mastocitoza sistemică* este definită prin hiperplazia mastocitelor care în majoritatea cazurilor este benignă şi silenţioasă. Deoarece mastocitele umane provin din celula pluripotentă din măduva osoasă (CD34+), circulă ca celule colorate nonmetacromatic, celule mononucleare *c-kit*-pozitive şi suferă proliferări şi maturări specifice de organ, hiperplazia este în general recunoscută numai în măduva osoasă şi în locurile normale de distribuţie periferică a celulelor, ca pielea, mucoasa gastrointestinală, ficat şi splină. Mastocitoza survine la orice vârstă şi are uşoară preponderenţă masculină. Prevalenţa mastocitozei sistemice nu este cunoscută şi incidenţa familială nu s-a stabilit.

Clasificare, fiziopatologie şi manifestări clinice O clasificare recentă de consens pentru mastocitoza sistemică recunoaşte patru forme (tabelul 310-2). Forma desemnată ca *silenţioasă* este întâlnită la majoritatea pacienţilor şi nu este cunoscută că modifică speranţa de viaţă. Când un bolnav este considerat a avea mastocitoza sistemică indolentă, trebuie notate cu grijă stările clince concomitente, deoarece ele definesc complicaţiile şi direcţiile de tratament. În mastocitoza sistemică *asociată cu tulburări hematologice*, prognosticul este determinat de natura acestei tulburări care se poate întinde de la dismielopoieză până la leucemie. În mastocitoza sistemică *agresivă* proliferarea mastocitelor în organe parenchimatoase ca ficatul, splina şi ganglionii limfatici, este marcată şi la un subgrup de bolnavi este asociată cu eozinofilie proeminentă; prognosticul este rezervat. *Leucemia cu mastocite* este cea mai rară formă a bolii şi în prezent este invariabil fatală. În tipurile II şi IV de mastocitoză sistemică există o mutaţie punctiformă a *c-kit*-tirozin kinazei în leucocite şi respectiv mastocite. În tipurile I şi III există o producţie excesivă de ligand *c-kit* (factor celular stem) în micromediul mastocitar şi acesta poate fi autocrin în tipul III. Manifestările clinice ale mastocitozei sistemice, distincte de complicaţiile leucemice, sunt datorate ocupării tisulare de către o masă de mastocite, răspunsul tisular la această masă şi eliberarea unor substanţe bioactive ce acţionează atât la nivel local cât şi la locurile distale.

Manifestările induse farmacologic sunt pruritul, congestia, palpitaţiile şi colapsul vascular, tulburările gastrice, durerile colicative abdominale joase şi cefaleea recurentă. Creşterea în încărcarea cu celule este evidenţiată de macule sau papule tegumentare mici, roşcat-maronii, numite *urticarie pigmentară*, dar ea contribuie de asemenea la durerea osoasă şi la malabsorbţie. Modificările fibrotice mediate de mastocite sunt limitate la ficat, splină şi măduva osoasă şi în relaţie probabilă cu caracteristicile funcţionale ale mastocitelor care se dezvoltă în acele locuri în contrast cu locurile fără fibroză, ca ţesutul gastrointestinal sau piele. Analiza cu imunofluorescenţă a leziunilor măduvei ososase şi ale pielii în mastocitoza silenţioasă şi ale splinei şi ale pielii în mastocitoza sistemică agresivă, a evidenţiat numai un fenotip de mastocit numit celulă săracă în rulouri (scroll-poor cells) care exprimă triptază, chimază şi carboxipeptidază A.

Tabelul 310-2

Clasificarea mastocitozei sistemice

Tip	Descripţie
I	*Silenţioasă* cu manifestări cutanate, colaps vascular, boală ulceroasă, malabsorbţie, boli scheletice, hepatosplenomegalie sau limfadenopatie
II	*Tulburări hematologice concomitente,* fie mielodisplazice fie mieloproliferative
III	*Agresivă* per se sau mastocitoză limfadenopatică cu eozinofilie
IV	*Leucemie mastocitară*

Leziunile cutanate ale urticariei pigmentare răspund la traume cu urticarie şi eritem (semnul lui Darier). Incidenţa aparentă a acestor leziuni este de 90% sau mai mare la bolnavii cu mastocitoză sistemică indolentă. Aproximativ 1% dintre bolnavii cu mastocitoză indolentă au leziuni tegumentare care apar ca macule maron închis cu eritem evident în pete şi telangiectazie asociată (telangiectazia macularis eruptive perstans). În tractul gastrointestinal superior hipersecreţia mediată de histamină este cea mai comună problemă, determinând gastrită şi ulcer peptic. În tractul intestinal inferior, apariţia diareei şi a durerii abdominale este atribuită creşterii motilităţii datorită mediatorilor mastocitari şi aceasta poate fi agravată de malabsorbţie, cu insuficienţă nutritivă secundară şi osteomalacie. Fibroza periportală asociată cu infiltrarea mastocitară şi o creştere eozinofilică pot conduce la hipertensiune portală şi ascită. La unii bolnavi, congestia şi colapsul vascular recurent sunt puternic agravate de un răspuns idiosincrazic la o doză minimă de agenţi antiinflamatori nesteroidieni. Tulburările neuropsihice sunt cel mai evidente clinic ca lipsă a memoriei recente şi ca prezenţă a unei cefalei migrenoase. Bolnavii aparţinând fiecărei categorii de mastocitoză sistemică pot manifesta exacerbări ale semnelor şi simptomelor clinice specifice odată cu ingestia de alcool, folosirea narcoticelor care interacţionează cu mastocitul sau ingestia de antiinflamatoare nesteroidiene.

Diagnostic Deşi diagnosticul este în general suspectat pe baza anamnezei şi a datelor clinice obiective, confirmarea poate fi susţinută prin anumite date de laborator şi stabilită numai prin diagnostic morfologic. Colectarea urinii din 24 de ore pentru măsurarea histaminei, a metaboliţilor histaminei sau a metaboliţilor PGD_2 este în mod obişnuit cea mai comună abordare neinvazivă. O alternativă convenabilă, dar cu o mai mică incidenţă de pozitivitate, este măsurarea nivelului sanguin al histaminei sau al triptazei, protează neutră derivată din mastocite. Studii suplimentare orientate de simptome includ o scanare a osului şi un examen al scheletului, studii radiologice ale tractului gastrointestinal superior cu urmărirea intestinului subţire, tomografie computerizată, sau endoscopie şi o evaluare neuropsihiatrică, inclusiv o EEG. Diagnosticul histologic este convingător dacă sunt leziuni de urticarie pigmentară, dar diagnosticul mastocitozei sistemice ce implică alte organe este cel mai frecvent stabilit de biopsia prin aspiraţie a măduvei osoase. Leziunile medulare constau în agregări mastocitare focale sau paratrabeculare, deseori amestecate cu eozinofile, limfocite şi câteodată plasmocite, histiocite şi fibroblaşti.

Diagnosticul diferenţial necesită excluderea altor tulburări congestive. Măsurarea în urina de 24 de ore a acidului 5-hidroxiindolacetic şi a metanefrinei trebuie să excludă o tumoră carcinoidă sau un feocromocitom. Majoritatea bolnavilor cu anafilaxie recurentă, inclusiv grupul idiopatic, se prezintă cu angioedem care nu este o manifestare a mastocitozei sistemice.

℞ TRATAMENT

Tratamentul mastocitozei sistemice foloseşte o abordare în trepte şi simptomatică care include un antihistaminic H_1 şi un antihistaminc H_2 sau un inhibitor de pompă protonică pentru hipersecreţia de acid gastric, cromoglicat disodic oral pentru diaree şi durere abdominală şi un agent antiinflamator nesteroidian pentru stările congestive severe asociate cu colapsul vascular, în ciuda folosirii antihistaminicelor H_1 şi H_2 pentru blocarea biosintezei de PGD_2. Glucocorticoizii sistemici par să amelioreze malabsorbţia. Cefaleea este în general tratată cu o medicaţie obişnuită folosită pentru migrenă. Ketotifenul a fost folosit pentru ameliorarea congestiei la bolnavii intoleranţi la agenţii antiinflamatori nesteroidieni şi la bolnavii cu dureri osoase sau cefalee netratabilă. Eficienţa

α-interferonului în mastocitoza sistemică agresivă este controversată și aceasta poate fi în legătură cu dificultatea realizării la unii bolnavi a dozajului necesar datorită efectelor secundare însoțitoare. Chimioterapia nu este potrivită pentru bolnavii cu mastocitoză indolentă și aparent nu prelungește supraviețuirea la bolnavii cu leucemie cu mastocite. Ea este potrivită pentru leucemii cu alte tipuri de celule și pentru formele agresive de mastocitoză sistemică.

RINITA ALERGICĂ **Definiție** Rinita alergică este caracterizată de strănut, rinoree, obstrucția căilor aeriene nazale, mâncărime conjunctivală, nazală și faringiană și lăcrimare, toate apărând simultan cu expunerea la alergen. Deși de obicei sezonieră, datorită declanșării prin polenuri aeriene, ea poate fi perenă într-un mediu cu expunere cronică. Incidența rinitei alergice în America de Nord este în jur de 7%, cu incidență maximă în copilărie și adolescență.

Factori predispozanți și etiologie Rinita alergică apare în general la indivizii atopici, adică la persoane cu antecedente familiare cu complexe simptomatice similare sau asemănătoare și cu anamneză ce evidențiază alte tulburări alergice ca dermatită eczematoasă, urticarie și/sau astm (vezi capitolul 252). Simptomele în general apar înaintea decadei a patra a vieții și tind să diminueze gradat cu vârsta deși remisiuni spontane complete sunt neobișnuite. Un număr relativ mic de plante care depind de vânt mai mult decât de insecte pentru polenizarea încrucișată, la fel de bine ca și unele ierburi și pomi, produc suficiente cantități de polen, pentru o distribuție largă prin curenții de aer, pentru a determina o rinită alergică sezonieră. Datele de polenizare ale acestor specii, în general variază puțin de la an la an într-o anume zonă, dar pot fi destul de diferită în alte zone climaterice. În zonele temperate ale Americii de Nord pomii polenizează în mod tipic din martie până în mai, ierburile în iunie și începutul lui iulie și ambrozia de la jumătatea lui august până la începutul lui octombrie. Mucegaiurile, care sunt răspândite în natură pentru că apar în sol sau în timpul degradării materiilor organice, pot propaga spori după un tipar dependent de condițiile climaterice. Rinita alergică perenă apare ca răspuns la alergenii care sunt prezenți în tot cursul anului ca epiteliul descuamat și perii de animale sau detritusuri de gândaci, materiale sau chimicale prelucrate utilizate în context industrial sau prafurile acumulate la locul de muncă sau acasă. Praful are un conținut alergenic divers inclusiv *Dermatophagoides farinae* și *D. pteronyssinus,* care pot fi prezenți singuri sau împreună în praful de casă. Acarienii sunt gunoierii resturilor tegumentare umane și îmbracă ceea ce digeră cu proteine specifice pentru acarieni în vederea excretării lor ulterioare. Acarienii sunt prezenți în climatul umed și cald, dar prezența lor scade în timpul iernii la climă mai rece datorită lipsei umidității interioare. Unii bolnavi cu rinită perenă sunt sensibili numai la praful de casă. La până la două treimi dintre bolnavii cu rinită perenă nu poate fi demonstrat evident un alergen definit. Capacitatea alergenelor de a produce rinită, mai mult decât simptome respiratorii inferioare, poate fi atribuită dimensiunii lor, 10-100 μm și reținerii lor în nas.

Fiziopatologie și manifestări Rinoreea episodică, strănutul și obstrucția nazală cu lăcrimare și prurit al conjunctivelor, nasului și orofaringelui sunt semnele distinctive ale rinitei alergice. Mucoasa nazală este palidă și umedă, dar nările nu sunt roșii sau excoriate. Conjunctiva poate fi congestionată și edematoasă, faringele este în general nemodificat dar poate apare congestionat. Tumefierea cornetelor și a membranelor mucoase cu obstrucția orificiilor sinusale și trompelor lui Eustachio, precipită infecțiile secundare ale sinusurilor și respectiv urechii medii, în mod obișnuit în boala perenă și rareori în boala sezonieră. Polipii nazali se nasc deseori concomitent cu edemul și/sau infecția sinusurilor și amplifică simptomele obstructive.

Nasul are o mare suprafață de mucoasă în faldurile cornetelor servind la corectarea temperaturii și umidității aerului inhalat și la filtrarea elementelor particulate. Circuitele nazale răsucite filtrează particulele peste 10 μm mărime prin împingerea într-o pătură de mucus aflată în drumul lor, apoi acțiunea ciliară mișcă particulele lipite spre faringe. Fixarea polenului și digestia stratului exterior de către enzimele mucoasei cum este lizozimul, eliberează alergenele proteice în general cu greutate moleculară de 10.000-40.000. Deși interacțiunea inițială se crează intraepitelial între alergen și mastocitul sensibilizat cu IgE specifică, majoritatea mastocitelor sunt localizate sub suprafața mucoasă și sunt recrutate secundar. În timpul perioadei simptomatice, când mucoasa este deja tumefiată și hiperemică, există o reactivitate adversă amplificată la polenul sezonal ca și față de alte polenuri înrudite antigenic pentru care există deja o stare de hipersensibilitate. Acest efect de amorsare este atribuit penetrației alergenilor spre mastocitele perivenulare profunde. Piesele bioptice de mucoasă nazală arată, în timpul unei reacții alergice episodice, edem submucos profund cu infiltrat predominant cu eozinofile, deși sunt prezente unele leucocite polimorfonucleare neutrofile. Polipii, un caracter al rinitei perene, sunt excrescențe mucoase conținând în principal lichid de edem cu grade variabile de infiltrat eozinofilic.

Lichidul de pe suprafața mucoasă conține nu numai IgA, care este prezent preferențial din cauza piesei lui secretorii, dar și IgE care aparent vine prin difuziune din plasmocitele distribuite în vecinătatea suprafețelor mucoase. IgE se fixează pe mastocitele din mucoasă și submucoasă și intensitatea răspunsului clinic la alergenii inhalați este în relație cantitativă cu doza de polen venită natural sau dată experimental. IgE specifică este distribuită nu numai mastocitelor tisulare ci și leucocitelor bazofile circulante; bolnavii cu boală clinică mai severă au bazofile care eliberează histamina ca răspuns la o concentrație mai mică de alergen in vitro decât o fac celulele de la bolnavi cu boală mai ușoară. Polipii nazali umani ai bolnavilor sensibili la ambrozie, eliberează histamină, factor(i) eozinofilotactic(i) și leucotriene după provocare in vitro cu alergen de ambrozie. La indivizii sensibili, introducerea alergenului în nas se asociază cu strănut, „senzație de înfundare" și evacuare și lichidul conține histamină, PGD_2 și leucotriene. Astfel mastocitele țesutului polipos nazal și mucoasa și submucoasa generează și eliberează mediatori, prin reacții IgE independente, care sunt capabili să producă edem tisular și infiltrat eozinofilic.

Diagnostic Diagnosticul rinitei alergice sezoniere depinde în mare parte de corectitudinea anamnezei de incidență simultană cu perioadele de polenizare ale ierburilor, plantelor sau pomilor implicați. Caracterul continuu al rinitei alergice perene datorat contaminării casei sau a locului de muncă face anamneza dificilă, dar poate fi o variabilitate în simptome care poate fi în legătură cu expunerea la peri de animale, alergeni de acarieni, resturi de gândaci sau alergeni în relație cu meseria, cum este latexul. Bolnavii cu rinită perenă dezvoltă de obicei suferința în viața adultă, este mai frecventă la femei decât la bărbați și prezintă polipi nazali și îngroșări ale membranelor sinusale demonstrate prin radiografie. Termenul de *rinită vasomotorie* conturează o condiție de reactivitate amplificată a nazofaringelui în care un simptom complex asemănător rinitei alergice perene apare cu stimuli nespecifici și în absența oricărei baze alergice stabilite. Alte entități ce trebuie excluse sunt anomaliile structurale ale nazofaringelui, expunerea la iritanți, infecțiile căilor aeriene superioare, sarcină cu edem mucos proeminent, folosire topică prelungită de agenți alfa-adrenergici sub formă de picături nazale (rinită medicamentoasă) și folosirea unor agenți terapeutici ca rauwolfia, antagoniști beta-adrenergici sau estrogeni. Polipii nazali pot fi prezenți independent de obstrucția alergică a sinusului ostomeatal, în special la indivizii cu sensibilitate la agenții antiinflamatori nonsteroidieni, rinosinuzite și astm bronșic.

Secrețiile nazale ale pacienților alergici sunt bogate în eozinofile și eozinofilia periferică, cu creșteri determinate

de exacerbările clinice, reprezintă un caracter comun. Neutrofilia locală sau sistemică semnifică infecție. IgE seric total este frecvent crescut, dar demonstrarea specificității imunologice pentru IgE este critică pentru diagnosticul etiologic. Un test cutanat pe cale epicutană (scarificare sau înțepătură) cu alergenii de interes asigură o abordare rapidă și fiabilă de identificare a IgE alergen specifică care au sensibilizat mastocitele cutanate. Un test intradermic poate urma, dacă este indicat de anamneză, când testul epicutanat este negativ, dar este mai puțin credibil datorită reactivității pe acestă cale a unor indivizi asimptomatici la doza test. Testarea cutanată pentru alergeni alimentari prin scarificare sau înțepătură este controversată, dar pare să aibe valoare predictivă pentru absența unei sensibilități IgE specifice; rezultate fals pozitive pot apare datorită conținutului în histamină al preparatului de alergen, iar rezultatele fals negative sunt datorate epitopilor importanți. Un studiu dublu orb cu un preparat placebo poate documenta o alergie alimentară, dar o astfel de procedură poate purta riscul unei reacții anafilactice. Dieta de eliminare este mai sigură, dar este mai prelungită și mai puțin definitorie. Alergia alimentară este neobișnuită drept o cauză semnificativă a rinitei alergice.

Tehnici mai noi de detectare a IgE total, inclusiv dezvoltarea metodei de imunoabsorbție cu enzimă-fixată (ELISA), care folosește anti-IgE fixat pe un mediu solid sau particulă paramagnetică în fază lichidă, oferă determinări rapide și rentabile. Mai importante pentru urmărirea bolnavului sunt măsurătorile serice ale IgE specifice prin fixarea acesteia de alergenul în fază solidă și măsurarea ei prin captarea unui radiotrasor anti-IgE. Tehnica radioalergoabsorbantă (RAST) se corelează cu determinarea IgE specifice prin test cutanat care este dependent de mastocite și de eliberarea histaminei din leucocitele periferice care este dependentă de bazofile. În comparație cu testul cutanat, determinarea IgE serice specifice este mai puțin sensibilă, lucru imprtant pentru evaluarea bolnavului cu o istorie certă. Totuși determinarea serică are o specificitate ridicată cu rezultate fals pozitive inferioare celor fals negative. Mai mult, reacțiile care folosesc ELISA care generează o reacție cu lumină vizibilă sau imunofluorescență au înlocuit radioiminodeterminările, iar trasorii chemiluminiscenți asigură o sensibilitate suplimentară pentru detectarea unor cantități minime de IgE alergen specifice.

Profilaxie Evitarea expunerii la alergenii agresori este cea mai eficace modalitate de control a bolilor alergice; scoaterea din casă a animalelor mici și evitarea perilor de animale, folosirea instrumentelor de filtrare care să scadă concentrația polenurilor din aer, eliminarea resturilor de gândaci prin distrugerea chimică a lor, depozitarea atentă a alimentelor, călătoria în zone fără polen în timpul perioadelor critice sau chiar o schimbare de domiciliu pentru a elimina sporii pot fi necesare. Controlul prafului de acarieni pentru evitarea alergenilor include folosirea unei lenjerii de plastic care să acopere salteaua și pernele, eliminarea carpetelor și a draperiilor și evitarea umidificării aerului.

℞ TRATAMENT

Tratamentul cu agenți farmacologici reprezintă abordarea standard a rinitei alergice perene sau sezoniere. Antihistaminicele din clasa H_1 sunt eficace pentru pruritul nazofaringian, strănut și rinoreea apoasă și pentru manifestările oculare ca prurit, lăcrimare și congestie, dar nu sunt eficace pentru congestia nazală. Antihistaminicele mai vechi sunt sedative și efectul lor anticolinergic (muscarinic) include tulburări de vedere, retenție de urină și chiar aritmii. Din cauză că antihistaminicele H_1 mai noi, ca terfenadina sau astemizolul sunt mai puțin lipofilice, capacitatea lor de a trece bariera hemato-encefalică este redusă și astfel capacitatea lor sedativă și efectele secundare anticolinergice sunt minime. Din cauza aritmiilor grave soldate cu unele decese, datorită

inhibiției metabolismului terfenadinei sau astemizolului prin interacțiunea cu antibioticele macrolide ca eritromicina sau claritromicina sau cu agenții antifungici cu spectru larg cum este clasa ketoconazolului, aceste antihistaminice H_1 nesedative sunt contraindicate în combinații cu astfel de medicamente sau în condiții de suferințe concomitente ce implică insuficiență hepatică sau predispun la aritmii. Agenții alfa adrenergici ca fenilefrina sau oximetazolinul în general sunt folosite topic pentru a ameliora congestia și obstrucția nazală, dar durata și eficacitatea este limitată din cauza rinitei recurente și a unor răspunsuri sistemice ca insomnia, iritabilitatea și hipertensiunea. Ultimele sunt mai frecvente după folosirea agoniștilor alfa-adrenergici. Totuși, agoniștii alfa-adrenergici orali sunt folositori pentru amplificarea eficienței antihistaminicelor în diminuarea congestiei nazale și pot diminua efectele lor sedative. Cromolinul sodic, un lichid pentru spray nazal în doze cuantificate, este esențial, fără efecte locale și este unica modalitate profilactică; astfel el este folosit pentru atenuarea activării alergenice periodice a mastocitelor nazale. Pentru a fi eficace, cromolinul disodic trebuie să fie administrat în mod continu în timpul expunerii sezoniere la alergeni, în general de patru ori pe zi sau imediat înaintea unei expuneri ușoare la peri de animale. Eficiența clinică a cromolinului sodic și cea a antihistaminicelor nesedative este echivalentă. Glucocorticoizii intranazali de mare potență sunt cele mai importante medicamente disponibile pentru îndepărtarea rinitei stabile, sezonieră sau perenă și chiar a rinitei vasomotorii; ele asigură eficacitate cu efecte secundare substanțial reduse în comparație cu aceași clasă de medicamente administrate oral. Cel mai frecvent efect secundar este iritația locală, iar dezvoltarea candidozei are o incidență rară. Efectul sistemic al topicelor cu flunisolide sau budesonide este mai mare decât cel al beclometazonei sau triamcinolonului, cu o absorbție sistemică mult mai mică. Glucocorticoizii topici de înaltă eficacitate au o acțiune superioară, în comparație cu antihistaminicele, în timpul sezonului cu polenuri, mai ales când este o expunere ridicată la polen. Astfel, pentru bolnavii care nu beneficiază în mod corespunzător de administrarea unei doze potrivite de antihistaminic H_1 nesedativ și a unei doze de menținere de cromolin sodic, medicamentul alfa-adrenergic pentru efect scurt trebuie să fie înlocuit de glucocorticoizi topici de mare eficiență. Pentru simptomele sistemice nelegate de nazofaringe cum este conjunctivita alergică, tratamentul poate fi local sau prin adausul unor antihistaminice orale.

Imunoterapia, deseori denumită *hiposensibilizare*, constă în administrări repetate de injecții subcutane, în concentrații progresiv crescătoare, de alergeni considerați a fi responsabili în mod specific de complexul de simptome. Studii controlate asupra alergenilor de ambrozie, iarbă, praf de acarieni și peri de pisică, administrați pentru tratamentul rinitei alergice, au demonstrat cel puțin parțial îndepărtarea simptomelor și semnelor. Durata unei astfel de imunoterapii este de 3 până la 5 ani, întreruperea fiind bazată pe reducerea la minimum a simptomelor din două sezoane consecutive de expunere. Beneficiul clinic pare să fie în legătură cu administrarea unei doze mari de alergen la interval săptămânal sau bisăptămânal. Bolnavii trebuie să rămână la locul tratamentului pentru cel puțin 20 minute după administrarea alergenului astfel încât arice consecință anafilactică să poată fi controlată. Reacțiile locale cu eritem și indurare nu sunt neobișnuite și pot persista pentru 1 până la 3 zile. Imunoterapia este contraindicată la bolnavii cu boli cardiovasculare marcate sau astm instabil și trebuie să fie conduse cu o grijă particulară la oricare bolnav care necesită terapie blocantă beta-adrenergică, din cauza dificultății în controlarea complicației anafilactice. Caracteristicile imunologice ale răspunsului includ

o creștere a anticorpilor din clasa IgG, o mică creștere a IgE specifice, timpuriu în evoluția tratamentului, urmată de un platou sau de declin și un declin în procentajul histaminei eliberate din leucocitele bazofile ale sângelui periferic, stimulate cu o concentrație fixă de alergen. Anticorpii din clasa IgG ar putea reduce foarte bine, sau neutraliza, cantitatea de alergeni disponibili pentru interacțiunea cu mastocitele tisulare, dar mai important, ar putea modifica răspunsul de rapel în sinteza de IgE specifice. Nici un parametru individual al răspunsului la imunoterapie nu se corelează bine cu eficiența clinică, sugerând că beneficiul este derivat dintr-un complex de efecte care probabil includ o reducere a producerii de citokine a celulelor T. Imunoterapia ar trebui să fie rezervată pentru rinitele sezoniere sau perene bine stabilite, clinic înrudite, cu expunere definită la alergeni cu confirmare prin prezența de IgE alergen specifice, la care corectarea prin evitarea de alergeni specifici, cât și lipsa de eficacitate a farmacoterapiei au eșuat sau s-au înscris efecte secundare. O secvență pentru tratamentul rinitei alergice sau perene, bazată pe diagnosticul alergen specific și tratamentul în trepte, necesară pentru controlul simptomelor ar include următoarele: (1) identificarea alergenilor nocivi prin anamneză cu confirmarea prezenței IgE alergen specifice prin test cutanat (epicutanat și/sau determinare serică; (2) evitarea alergenului nociv; (3) pentru simptomele ușoare tratament profilactic cu cromolin sodic topic sau tratament cu o singură doză de clorfeniramină la culcare (dacă ultima este asociată cu efecte secundare nedorite, se înlocuiește cu astemizol sau terfenadină cu condiția ca să nu fie nici o contraindicație datorită unei boli sau unei terapii concomitente; (4) pentru simptome accentuate utilizarea locală de beclometazonă, cu înlocuire prin budesonid sau flunisolid cât este nevoie pentru o ameliorare clinică evidentă; (5) pentru eșecurile tratamentului, în ciuda evitării contactului cu alergenii și a farmacoterapiei, se trece la imunoterapie.

BIBLIOGRAFIE

Austen KF, Metcalfe DD: Anaphylactic syndrome, in *Immunological Diseases*, 5th ed, M Frank et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995

Craig SS et al: Ultrastructural analysis of human T and TC mast cells identified by immunoelectron microscopy. Lab Invest 58:682, 1988

Gordon JR et al: Mast cells as a source of multifunctional cytokines. Immunol Today 11:458, 1990

Lewis RA et al: Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. N Engl J Med 323:645, 1990

Mcneil HP, Austen KF: Biology of the mast cell, in *Immunological Diseases*, 5th ed, M Frank et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995

Metcalfe DD, Austen KF: Mastocytosis, in *Immunological Diseases*, 5th ed, M Frank et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995

Naclerio RM: Allergic rhinitis. N Engl J Med 325:860, 1991

Ravetch JV, Kinet J-P: Fc receptors. Annu Rev Immunol 9:457, 1991

Soter NA: Urticaria and angioedema, in *Dermatology In General Medicine*, 4th ed, TB Fitzpatrick et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1993

Valentine MD: Insect venom allergy, in *Immunological Diseases*, 5th ed, M Frank et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995

311

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

BOLI ALE PIELII MEDIATE IMUNOLOGIC

Un număr de boli ale pielii mediate imunologic și manifestările cutanate ale suferințelor sistemice mediate imunologic sunt recunoscute în prezent ca entități distincte cu un tablou clinic, histologic și imunopatologic relativ corespunzător. Multe dintre aceste tulburări sunt datorate unor mecanisme imunologice. Clinic, ele se caracterizează prin morbiditate (durere, prurit, desfigurare) și în unele cazuri prin mortalitate (în mare parte datorată pierderii funcției barierei epidermice și/sau infecției secundare). Caracterele majore ale celor mai comune boli de piele mediate imunologic sunt rezumate în acest capitol (vezi tabelul 311-1).

PEMFIGUSUL VULGAR Pemfigusul vulgar (PV) este o boală buloasă a pielii observată mai ales la pacienții în vârstă. Pacienții cu PV au o incidență crescută a haplotipurilor, definite serologic, HLA-DR4 și -DRw6. Aceată boală este caracterizată prin pierderea coeziunii dintre celulele epidermice (fenomen denumit *acantholiză*) cu formarea secundară a flictenelor intraepidermice. Leziunile clinice ale PV constau în mod tipic din flictene flasce, fie pe piele aparent normală, fie eritematoasă. Aceste flictene se rup cu ușurință lăsând arii denudate care pot face crustă și cresc la periferie. Porțiuni mari din suprafața corporală pot fi denudate în cazurile severe. Presiunea manuală pe pielea acestor pacienți poate produce alunecarea epidermului (semnul Nikolsky). Acest semn, deși este caracteristic pentru PV, nu este specific acestei afecțiuni și se găsește de asemenea în necroliza epidermică toxică, în sindromul Stevens-Johnson și în alte câteva boli de piele. Leziunile din PV sunt prezente în mod tipic pe scalp, față, gât, axilă, trunchi și cavitatea bucală. La peste jumătate dintre pacienți leziunile încep în gură; aproaximativ 90% dintre bolnavi au afectarea mucoasei bucale într-un anumit moment al evoluției bolii lor. Afectarea altor suprafețe mucoase (de exemplu, faringe, laringe, esofag, conjunctivă, mucoasa vulvară sau rectală) poate să apară în forme severe de boală. Pruritul poate să fie un semn al leziunilor precoce de pemfigus; denudarea extensivă poate fi asociată cu durere puternică. Leziunile se vindecă de obicei fără cicatrizare, cu excepția celor complicate cu infecție secundară sau cu lezarea traumatică a dermului. Totuși, hiperpigmentarea postinflamatorie este de obicei prezentă în leziunile vindecate.

Biopsia leziunilor incipiente demonstrează formarea de vezicule intraepidermice secundar pierderii coeziunii dintre celulele epidermice (flictene acantolitice). Lichidul de flictenă conține celule epidermice acantolitice care apar ca celule rotunde omogene conținând nuclei hipercromatici. Keratinocitele bazale rămân atașate de membrana bazală a epidermului, deci formarea flictenei are loc în porțiunea suprabazală a epidermului. Pielea lezată poate conține acumulări intraepidermice de eozinofile în lichidul flictenular; afectarea dermului este redusă, de obicei limitată la un infiltrat leucocitar în care predomină eozinofilele. Microscopia prin imunofluorescență directă a pielii normale sau lezate arată depozite de IgG pe suprafața keratinocitelor; în contrast, depozite de complement se găsesc în mod tipic depuse în pielea lezată, dar nu în pielea normală. Depozitele keratinocitare de IgG sunt derivate din autoanticorpul circulant față de antigenele celulare de suprafață. Autoanticorpii circulanți pot fi demonstrați la 80-90% dintre bolnavii cu PV prin imunofluorescență indirectă; esofagul de maimuță este substratul optim pentru demonstrarea acestor autoanticorpi. În PV, autoanticorpii sunt îndreptați împotriva unei molecule de caderină desmozomală de 130-kDa (desmogleina 3) care formează un complex cu plakoglobina, o proteină de 85-kDa care se găsește în joncțiunile desmozomale și de aderență. Autoanticorpii anti-desmogleină 3 sunt cauza detașării celulelor

epidermice la bolnavii cu PV. Titrul autoanticorpului circulant (determinat prin imunofluorescență indirectă) este strâns corelat cu perioada activă a bolii. Aceste date de imunopatologie ajută la diagnosticul PV și la diferențierea lui de alte boli buloase ale pielii.

PV poate fi fatal. Înainte de apariția glucocorticoizilor, mortalitatea era de 60-90%. Actualmente, mortalitatea este de aproximativ 5-15%. Cauzele obișnuite ale morbidității și mortalității sunt infecția și complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi. Factorii de prognostic grav includ vârsta avansată, afectarea unei mari suprafețe corporale și necesitatea unor doze mari de glucocorticoizi (cu sau fără alți agenți imunosupresori) pentru controlul bolii. Evoluția PV la fiecare bolnav în parte este diferită și dificil de prevăzut. Unii pacienți au remisiune după perioade variabile (40% dintre bolnavii din unele loturi cercetate), dar alții pot necesita un tratament de lungă durată sau mor datorită complicațiilor bolii sau a tratamentului. Principalul tratament este constituit din glucocorticoizi administrați sistemic. La bolnavii cu boală moderată și chiar severă de obicei este indicat să se înceapă cu prednison 60-80 mg/zi. Dacă continuă să apară noi leziuni după 1-2 săptămâni de tratament, doza trebuie să fie crescută. Mai multe scheme au combinat, pentru controlul PV, un agent imunosupresor cu glucocorticoizi sistemici. Cele mai frecvente două medicamente utilizate sunt azatioprina (1 mg/kg/zi) sau ciclofosfamida (1 mg/kg/zi). Este important ca boala severă sau evolutivă să fie controlată rapid, pentru a micșora severitatea și/sau durata acestei boli.

PEMFIGUSUL FOLIACEU Pemfigusul foliaceu (PF) se deosebește de PV prin mai multe elemente. În PF bulele acantolitice sunt localizate sus în epiderm, de obicei chiar sub stratul cornos. Astfel, PF este o boală buloasă mai superficială decât PV. Distribuția leziunilor în cele două afecțiuni este foarte asemănătoare, cu excepția faptului că în PF leziunile mucoaselor sunt rare. Bolnavii cu PF prezintă rareori bule intacte, mai curând exprimând eroziuni superficiale asociate cu eritem, scuame și formare de cruste. Cazurile ușoare de PF seamănă cu dermatita seboreică severă; PF sever poate provoca o exfoliere extensivă. Expunerea la soare (radiație ultravioletă) poate fi un factor agravant. O boală tegumentară buloasă endemică în zona de sud și centrală a Braziliei, cunoscută ca fogo selvagem sau pemfigusul Brazilian, este de nedeosebit clinic, histologic și imunopatologic de PF.

Bolnavii cu PF au caractere imunopatologice comune cu PV. În mod specific, microscopia prin imunofluorescență directă a tegumentului normal perilezional demonstrează IgG pe suprafața keratinocitelor. Ca și în PV, bolnavii cu PF au deseori autoanticorpi circulanți de tip IgG împotriva antigenelor de suprafață ale keratinocitelor. Esofagul de cobai este substratul optim pentru studiile de microscopie cu imunofluorescență indirectă ale serului bolnavilor cu PF. În PF autoanticorpii sunt îndreptați împotriva desmogleinei 1, o caderină desmosomală de 160-kDa care (ca și antigenul PV) este cuplată cu plakoglobina.

Deși pemfigusul a fost asociat cu mai multe boli autoimune, asocierea sa cu timomul și/sau miastenia gravis trebuie subliniată în mod particular. Până acum, mai mult de 30 de cazuri de timom și/sau miastenia gravis au fost raportate în asociere cu pemfigusul, de obicei cu PF. Pacienții pot, de asemenea, să facă pemfigus ca o reacție postmedicamentoasă. Medicamentul cel mai frecvent implicat este penicilamina. Alte medicamente incriminate includ: captoprilul, rifampicina, piroxicamul, penicilina și fenobarbitalul. Pemfigusul indus de medicamente seamănă de obicei cu PF mai de grabă decât cu PV; autoanticorpii la acești bolnavi au aceeași specificitate antigenică ca și cea de la alți pacienți cu pemfigus. La cei mai mulți bolnavi leziunile se vindecă ca urmare a înteruperii medicamentului; totuși, unii pacienți necesită tratament cu glucocorticoizi sistemici și/sau medicamente imunosupresoare.

PF este de departe o boală mai puțin severă și are un prognostic mai bun. Forma localizată a bolii poate fi tratată

conservator, cu glucocorticoizi topici sau intralezionali; cazurile mai active pot fi de obicei controlate cu glucocorticoizi sistemici.

PEMFIGUSUL PARANEOPLAZIC Pemfigusul paraneoplazic este o boală mucocutanată autoimună acantolitică recent descrisă, asociată cu un neoplasm inaparent sau confirmat. Pacienții cu pemfigus paraneoplazic tipic au eroziuni mucoase dureroase în asociere cu erupții papuloscuamoase pruriginoase care deseori evoluează către flictene. Afectarea palmară și plantară este obișnuită la acești bolnavi și există posibilitatea ca raportările anterioare de eritem polimorf (erythema multiforme) asociat neoplaziilor să fi fost de fapt cazuri de pemfigus paraneoplazic nerecunoscut. Biopsiile tegumentelor lezionale de la acești bolnavi arată combinații variate de acantoliză, necroză keratinocitară și dermatită vacuolară de interfață. Microscopia prin imunofluorescență directă a tegumentului pacientului arată depozite de IgG și complement pe suprafața keratinocitelor, ca și imunoreactanți similari în zona membranei bazale a epidermului. Pacienții cu pemfigus paraneoplazic au autoanticorpi IgG care reacționează cu suprafața țesuturilor care conțin desmozomi (adică epitelii complexe și simple ca și miocardul). Acești autoanticorpi imunoprecipită un complex unic de patru polipeptide (250, 230, 210 și 190 kDa) din extractul celular de keratinocite. La electroforeza în gel de poliacrilamid (sodium dodecyl sullfate-polyacrylamide gel), antigenele 250- și 210-kDa migreză împreună cu proteinele asociate plăcii desmozomale, respectiv, desmoplakinele I și II, în timp ce antigenul 230-kDa comigrează cu antigenul pemfigoidului bulos (vezi mai jos); identitatea altui antigen în acest complex nu a fost încă demonstrată convingător. Este interesant că transferul pasiv al imunoglobulinei bolnavului la șoarecele nou născut produce desprinderea keratinocitelor, indicând că autoanticorpii bolnavilor cu pemfigus paraneoplazic sunt mediatori patogenici ai lezării tisulare. Pemfigusul paraneoplazic este în general rezistent la tratament, deși bolnavii se pot ameliora (sau chiar remite) ca urmare a rezecției neoplaziei benigne concomitente. Neoplasmele predominant asociate cu această boală sunt limfoamele nonhodgkiniene, leucemia limfocitară cronică, boala Castelman, timomul și neoplasmele cu celule fuziforme.

PEMFIGOIDUL BULOS Pemfigoidul bulos (BP) este o afecțiune cutanată buloasă subepidermică observată de obicei la vârstnici. Leziunile sunt tipic reprezentate de flictene în tensiune dispuse pe tegument aparent normal sau eritematos. Leziunile sunt de obicei dispuse pe abdomenul inferior, inghinal și pe suprafețele de flexie ale extremităților; leziunile mucoasei bucale apar la 10-40% dintre bolnavi. Pruritul poate fi absent sau sever. Pe măsură ce leziunile evoluează, flictenele în tensiune tind să se rupă și să fie înlocuite de bule flasce sau eroziuni cu sau fără crustă. Flictenele netraumatizate se vindecă fără ciatrice. Nu există asociere etnică sau cu HLA. În ciuda unor raportări izolate, mai multe studii au arătat că bolnavii cu BP nu au o incidență crescută de stări maligne în comparație cu loturi de control corespunzătoare ca vârtă și ca sex.

În timp ce biopsiile tegumentului leziunilor de debut demonstrează flictene subepidermice, aspectele histologice depind de caracterele fiecărei leziuni în parte. Leziunile tegumentului aparent normal arată de obicei un infiltrat leucocitar perivascular și diseminat, cu câteva eozinofile. Biopsiile leziunilor inflamatorii arată, în mod tipic, un infiltrat leucocitar bogat în eozinofile în dermul papilar, la locul de formare a veziculei, și în ariile perivasculare. În afară de eozinofile, aceste leziuni bogate în celule conțin, de asemenea, celule mononucleare și neutrofile. Nu este totdeauna posibil, prin tehnicile histologice de rutină, de a deosebi BP de alte boli buloase subepidermice.

Studiile imunopatologice au aprofundat cunoașterea acestei boli și au ajutat la diagnosticul ei. Microscopia prin imuno-

fluorescență directă a tegumentului perilezional aparent normal arată depozite lineare de IgG și/sau C3 în membrana bazală a epidermului. Serul a aproximativ 70% dintre acești pacienți conține autoanticorpi circulanți IgG care se leagă de membrana bazală epidermică a tegumentului uman normal, fapt demonstrat prin microscopie cu imunofluorescență indirectă. Chiar un procentaj mai mare de bolnavi exprimă o reactivitate pe fața epidermică a tegumentelor clivate prin imersie în NaCl 1M [un substrat alternativ al testului microscopiei prin imunofluorescență care este de obicei utilizat pentru a diferenția autoanticorpii IgG circulanți antimembrană bazală la bolnavii cu BP de cei găsiți la pacienții cu boli buloase subepidermice similare și totuși diferite (de exemplu, epidermoliza buloasă dobândită, vezi mai jos)]. Nu există nici o corelație între titrul acestor autoanticorpi și starea de activitate a bolii. În BP autoanticorpii circulanți recunosc proteine de 230- și (la aproximativ 50% dinte bolnavii cu BP) 180-kDa asociate cu hemidesmozomii keratinocitelor bazale. Autoanticorpii se pare că se dezvoltă față de aceste antigene, se depun in situ și activează complementul, care secundar produce degranularea mastocitelor dermice și infiltratele leucocitare bogate în granulocite care produc lezarea tisulară și formarea flictenei.

BP este în general benign, dar poate persista luni până la ani, cu exacerbări sau remisiuni. Deși afectarea extensivă a tegumentului poate să dea eroziuni întinse și să compromită integritatea cutanată, rata de mortalitate este scăzută, chiar în absența tratamentului. Totuși, moartea poate apare la pacienții vârstnici și/sau debilitați. Tratamentul de bază constă în glucocorticoizi sistemici. Bolnavii cu boală localizată sau ușoară pot fi uneori tratați numai cu glucocorticoizi topici; pacienții cu leziuni mai extinse răspund la glucocorticoizi sistemici singuri sau în asociere cu imunosupresoare. Pacienții răspund de obicei la prednison 40-60 mg/zi. În unele cazuri este necesară asocierea azatioprinei (1 mg/kg/zi) sau ciclofosfamidei (1 mg/kg/zi).

PEMFIGOIDUL GESTATIONIS Pemfigoidul gestationis (PG), cunoscut de asemenea ca herpes gestationis, este o boală buloasă subepidermică, rară, nevirală, a sarcinii și lăuziei. PG poate începe în orice trimestru al sarcinii sau apare la scurt timp după naștere. Leziunile sunt de obicei distribuite pe abdomen, trunchi și extremități; leziunile mucoase sunt rare. Leziunile tegumentare la acești bolnavi pot fi destul de polimorfe și constau în papule și placarde eritematoase, urticariene, veziculo-papule și/sau bule evidente. Leziunile sunt întotdeauna foarte pruriginoase. Exacerbările severe ale PG apar frecvent după naștere, în mod tipic la 24-48 de ore. PG tinde să reapară la sarcinile ulterioare, deseori apărând mai devreme în timpul acestor sarcini. Scurtele exacerbări ale bolii pot apare odată cu reluarea menstruației și se pot dezvolta mai târziu la bolnave ce iau anticoncepționale orale. Uneori, copiii mamelor afectate prezintă leziuni tegumentare tranzitorii.

Biopsiile leziunilor tegumentare incipiente arată vezicule subepidermice în formă de lacrimă, care se formează în papilele dermice, în asociere cu un infiltrat leucocitar bogat în eozinofile. Diferențierea la microscopia optică a PG de alte boli buloase subepidermice este deseori dificilă. Totuși, microscopia cu imunofluorescență directă a tegumentului normal perilezional, la bolnavii cu PG, evidențiază caracterul imunopatologic al bolii – depozite lineare de C3 în zona membranei bazale epidermice. Aceste depozite se dezvoltă ca o consecință a activării complementului, produsă de un titru scăzut de autoanticorp de tip IgG anti-membrană bazală. Studii recente au arătat că majoritatea serurilor de PG conțin autoanticorpi care recunosc aceeași proteină de 180-kDa asociată hemidesmosomului, care este țintită de autoanticorpi la aproximativ 50% dintre bolnavi cu BP – o boală buloasă subepidermică care se aseamănă morfologic, histologic și imunopatologic cu PG.

Scopul tratamentului la pacientele cu PG este de a preveni apariția unor noi leziuni, de a ușura pruritul intens și de a îngriji eroziunile restante după evoluția flictenelor. Cei mai mulți bolnavi necesită tratament cu doze zilnice moderate de glucocorticoizi (adică, 20-40 mg prednison) într-un anumit moment al evoluției. Cazurile ușoare (sau scurtele reactivări) pot fi stăpânite prin utilizarea insistentă a glucocorticoizilor topici activi. Deși PG era considerat odată a fi asociat cu un risc crescut al morbidității și mortalității fetale, datele actuale sugerează că acești copii au un risc crescut de a fi ușor prematuri sau subponderali. Date recente sugerează că nu este nici o diferență între incidența nașterilor normale la bolnavele cu PG tratate cu glucocorticoizi sistemici față de cele tratate mai puțin agresiv. Dacă se administrează glucocorticoizi sistemici nou-născuții au riscul de a dezvolta o insuficiență suprarenaliană reversibilă.

DERMATITA HERPETIFORMĂ Dermatita herpetiformă (DH) este o afecțiune cutanată cronică, papuloveziculoasă și intens pruriginoasă, caracterizată prin leziuni dispuse simetric

Tabelul 311-1

Boli de piele buloase mediate imunologic

Boala	Clinica	Histologie	Imunopatologie
Pemfigusul vulgar	Flictene flasce, piele denudată, leziuni ale mucoasei bucale	Flictenă formată în stratul suprabazal al epidermului	Depozite de IgG pe suprafața keratinocitelor
Pemfigusul foliaceu	Cruste, eroziuni superficiale pe scalp, centrul feței, gât, toracele superior și spate	Flictenă formată în straturile superficiale ale epidermului	Depozite de IgG pe suprafața keratinocitelor
Pemfigoidul bulos	Flictene mari în tensiune pe suprafețele de flexiune, leziuni ale mucoasei bucale	Flictenă formată în regiunea subepidermică, de obicei bogată în eozinofile	Bandă lineară de IgG și/sau C3 pe BMZ*
Dermatita herpetiformă	Papule mici foarte pruriginoase și vezicule pe coate, genunchi, fese și regiunea posterioară a cefei	Flictenă subepidermică cu neutrofile în papila dermică	Depozite granulare de IgA în papila dermică
Boala IgA lineară	Papule mici foarte pruriginoase și vezicule pe suprafețele de extensie, ocazional flictene arciforme mai mari	Flictenă subepidermică cu neutrofile în papila dermică	Bandă lineară de IgA pe BMZ
Epidermoliza buloasă câștigată	Flictene, cicatrici și milia pe dosul mâinilor, coate, genunchi; leziuni ale mucoasei bucale	Flictena este subepidermică și poate fi inflamatorie sau nu	Bandă lineară de IgG și/sau C3 pe BMZ
Pemfigoidul cicatricial	Leziuni erozive și/sau buloase ale mucoaselor și posibil pe piele; cicatrici în unele zone	Flictena este subepitelială și poate fi sau nu asociată cu un infiltrat bogat în celule mononucleare	Bandă lineară de IgG, IgA și/sau C_3 pe BMZ

* BMZ, zona membranei bazale a epidermului.

pe suprafețele de extensie (coate, genunchi, fese, spate, scalp și ceafă). Leziunea primară în această afecțiune este o papulă, papuloveziculă sau placă urticariană. Deoarece pruritul este marcat, pacienții pot să prezinte excoriații și papule crustoase, fără leziuni primare evidente. Pacienții relatează uneori că pruritul lor are o componentă distinctivă, cu caracter de arsură sau de înțepătură; debutul acestor simptome locale anunță constant apariția unor leziuni clinice distincte după 12 sau 24 ore. Aproximativ toți bolnavii cu DH au asociată enteropatia sensibilă la gluten subclinică (vezi și capitolul 285) și mai mult de 90% exprimă haplotipurile HLA-B8/DRw3 și HLA-DQw2. DH poate apare la orice vârstă, inclusiv în copilărie; debutul este mai comun în decadele 2-4. Evoluția tipică a bolii este cea cronică.

Biopsia leziunilor cutanate incipiente arată un infiltrat bogat în neutrofile în papila dermică. Neutrofilele, fibrina, edemul și formarea de microvezicule în aceste locuri sunt caracteristice pentru faza inițială a bolii. Leziunile mai vechi pot avea caracterele nespecifice ale unei bule subepidermice sau papule excoriate. Deoarece aspectele clinice și histologice ale acestei boli pot fi variabile și pot semăna cu alte boli buloase subepidermice, diagnosticul poate să fie confirmat prin microscopie cu imunofluorescență directă a tegumentelor perilezionale aparent normale. Aceste studii demonstrează depozite granulare de IgA (cu sau fără componente ale complementului) în dermul papilar și de-a lungul membranei bazale epidermice. Depozitele de IgA din piele nu sunt influențate de evoluția bolii controlată prin tratament; totuși, acești imunoreactanți pot să scadă în intensitate sau să dispară la pacienții menținuți pentru o lungă perioadă pe o dietă strictă fără gluten (vezi mai jos). Tipic, pacienții cu depunere granulară de IgA pe membrana bazală a epidermului nu au autoanticorpi circulanți IgA antimembrană bazală și vor fi diferențiați de indivizii cu depozite lineare de IgA la acest nivel (vezi mai jos).

Deși la majoritatea bolnavilor cu DH nu se relatează simptome gastrointestinale sau dovezi de laborator ale malabsorbției, biopsiile intestinului subțire evidențiază de obicei deprimări ale vilozităților intestinale și un infiltrat limfocitar în lamina proprie. Ca și la bolnavii cu boală celiacă, această anomalie gastrointestinală poate fi reveresibilă printr-o dietă fără gluten. Mai mult, dacă este menținută, această dietă singură poate controla boala tegumentară și în cele din urmă poate epura, la acești bolnavi, depozitele de IgA din zona membranei bazale epidermice. Expunerile ulterioare la gluten a acestor din urmă bolnavi modifică morfologia intestinului lor subțire, creează o recrudescență a bolii lor de piele și este asociată cu reapariția IgA în zona membranei bazale a epidermului lor. Bolnavii cu DH au o incidență crescută de anomalii tiroidiene, aclorhidrie, gastrită atrofică și anticorpi anticelulă parietală gastrică. Aceste asocieri sunt probabil în relație cu frecvența crescută a haplotipului HLA-B8/DRw3 la acești bolnavi, pentru că acest marker este frecvent corelat cu bolile autoimune. Principalul tratament al DH este dapsona. Pacienții răspund rapid (24-48 ore) la dapsonă, dar necesită o evaluare atentă înaintea începerii tratamentului și o urmărire atentă în scopul controlării sau evitării complicațiilor. Toți bolnavii tratați cu dapsonă în doză mai mare de 100 mg/zi vor avea ceva hemoliză și methemoglobinemie. Acestea sunt efectele secundare farmacologice previzibile ale dapsonei. Este important de a utiliza dapsona în doza de întreținere cea mai mică pentru a putea controla simptomele și leziunile. Restricția la gluten poate controla DH și poate micșora necesitatea de dapsonă; această dietă trebuie să excludă în întregime glutenul pentru a avea un beneficiu maxim. În afară de aceasta, multe luni de regim restrictiv pot să fie necesare înaintea apariției unui rezultat bun. Un sfat dietetic bun al unui dietetician cu experiență este esențial.

BOALA IgA LINEARĂ Boala IgA lineară, considerată odată o variantă a dermatitei herpetiforme, este în fapt o entitate separată și distinctă. Clinic, acești bolnavi pot să semene cu cazurile tipice de DH, pemfigoid bulos sau alte boli buloase subepidermice. Leziunile constau în mod tipic din papulovezicule, bule și/sau plăci urticariene predominant pe zonele de extensie (ca în DH clasic), centrale sau de flexie. La unii bolnavi apare afectarea mucoasei orale. Pruritul sever este asemănător celui al bolnavilor cu DH. Bolnavii cu boala IgA lineară nu au o frecvență crescută a haplotipului HLA-B8/DRw3 sau o enteropatie asociată și prin aceasta nu sunt candidați la o dietă fără gluten.

Modificările histologice ale leziunilor precoce nu se deosebesc de cele din DH. Totuși, microscopia prin imunofluorescență directă a tegumentului perilezional aparent normal evidențiază depozite lineare de IgA (și deseori C3) în zona membranei bazale epidermice. Mulți bolnavi cu boala IgA lineară au autoanticorpi circulanți IgA contra unei proteine 97-kDa a membranei bazale epidermice normale. Acești bolnavi răspund în general la tratamentul cu dapsonă 50-200 mg/zi.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ (EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA, EBA) EBA este o suferință buloasă subepidermică rară, polimorfă, nemoștenită. (Forma moștenită este discutată în capitolul 348). Bolnavii cu EBA forma clasică sau neinflamatorie au bule pe tegumentul neinflamat, cicatrici atrofice, milia, distrofii unghiale și leziuni orale. Deoarece leziunile apar de obicei la locurile unor traume minime, EBA clasică este considerată a fi o boală mecanobuloasă. Alți bolnavi cu EBA au leziuni buloase inflamatorii, cicatrizante, difuze și afectări ale mucoasei orale care seamănă cu cele din BP sever. Este interesant că unii bolnavi se prezintă cu o boală de piele inflamatorie buloasă care ulterior evoluează într-o formă clasică neinflaatorie a acestei boli. În general, EBA este cronică; s-au relatat asocieri cu mielomul multiplu, amiloidoza, boli inflamatorii intestinale și diabetul zaharat. La acești bolnavi se găsește cu frecvență crescută haplotipul HLA-DR2.

Histologia leziunilor cutanate variază în funcție de tipul sau caracterul leziunii studiate. Bulele neinflamatorii arată vezicule subepidermice cu un infiltrat cu rare leucocite și seamănă cu cel de la pacienții cu porphyria cutanea tarda. Leziunile veziculobuloase inflamatorii constau din vezicule subepidermice și infiltrate bogate în leucocite neutrofile în dermul superficial. Pacienții cu EBA au depozite continui de IgG (și frecvent C3, ca și alte componente ale complementului) cu caracter linear în membrana bazală a epidermului. Ultrastructural, acești imunoreactanți se găsesc în regiunea sub lamina densa, în asociere cu fibrilele de ancorare, structuri asemănătoare snopilor de grâu care se extind de la lamina densa în dermul papilar subiacent. Aproximativ 25-50% dintre pacienții cu EBA au autoanticorpi IgG circulanți împotriva colagenului de tip VII- specie de colagen găsită în fibrilele de ancorare. Acești autoanticorpi IgG antimembrană bazală se leagă de fața dermică a tegumentului clivat cu NaCl 1 M (în contrast cu autoanticorpii IgG antimembrană bazală de la pacienții cu BP care se leagă fie de fața epidermică sau de ambele fețe ale acestui substratat la testul de microscopie prin imunofluorescență indirectă).

Tratamentul EBA este în general nesatisfăcător. Unii pacienți cu EBA inflamatorie pot să răspundă la glucocorticoizi sistemici singuri sau în combinație cu agenții imunosupresori. Alți bolnavi (mai ales cei cu leziuni inflamatorii bogate în neutrofile) pot răspunde la dapsonă. Forma cronică neinflamatorie a acestei boli este în mare măsură rezistentă la tratament.

PEMFIGOIDUL CICATRICIAL Pemfigoidul cicatricial (CP) este o boală buloasă subepitelială dobândită, rară, caracterizată prin leziuni erozive ale mucoaselor și pielii care dau naștere la cicatrici cel puțin în unele locuri afectate. Imunopatologic, mucoasa perilezională și pielea pacienților cu CP prezintă depozite in situ de imunoreactanți

în membrana bazală epitelială. Locurile afectate de obicei includ mucoasa orală (mai ales gingia) și conjunctiva; alte locuri care pot fi afectate includ mucoasa nazofaringelui, a laringelui, a esofagului, mucoasa genitală și rectală. Leziunile cutanate (prezente la aproximativ 1/3 dintre bolnavi) tind să predomine pe scalp, față, trunchiul superior și în general constau în câteva eroziuni diseminate sau flictene în tensiune pe o bază eritematoasă sau urticariană. Mai puțin obișnuit, leziunile cutanate se prezintă sub forma câtorva flictene care apar în mod repetat pe aceleași locuri de pe cap și gât; aceste leziuni se pot eventual cicatriza și pot să nu se asocieze cu afectarea mucoasei. CP este tipic o afecțiune cronică și progresivă. Complicații serioase pot apare ca o consecință a leziunilor oculare, laringiene sau esofagiene. Conjunctivita erozivă poate să dea naștere la diminuarea sacului conjunctival, simblefaron, ankiloblefaron, entropion, opacități corneene și (în cazurile severe) orbire. Similar, leziunile erozive ale laringelui pot produce răgușeală, durere și pierdere tisulară, care dacă nu este diagnosticată și tratată poate duce la distrucția completă a căilor respiratorii. Leziunile esofagiene pot conduce la stenoză și/sau stricturi care pot expune bolnavii la risc de aspirație.

Biopsiile țesuturilor lezate arată în general veziculobule subepiteliale și un infiltrat leucocitar cu mononucleare. La biopsiile leziunilor incipiente pot fi văzute neutrofile și eozinofile; leziunile mai evoluate pot demonstra un infiltrat sărac în leucocite și fibroză. Microscopia cu imunofluorescență directă a țesutului perilezional demonstrează, în mod tipic, depozite de IgG, IgA și/sau C3 în membrana bazală, epitelială a acestor bolnavi. Deoarece mulți dintre acești bolnavi nu prezintă autoanticorpi circulanți anti-membrană bazală testarea pielii perilezionale este importantă din punct de vedere diagnostic. Deși CP a fost considerată odată ca o entitate nozologică simplă, acum este privită în mare parte ca o boală fenotipică ce se poate dezvolta ca o consecință a unei reacții autoimune împotriva unei varietăți de molecule diferite din membrana bazală epitelială (de ex., antigenele pemfigoidului bulos, laminina 5 sau alte antigene care trebuie să fie complet definite). Tratamentul CP este în mare parte dependent de locurile de suferință. Datorită complicațiilor potențial severe, implicațiile oculare, laringiene și/sau esofagiene necesită un tratament sistemic agresiv cu dapsonă, prednison sau ultimul în combinație cu alți agenți imunosupresori (de ex., azatioprina sau ciclofosfamida). Formele mai puțin severe ale bolii pot fi tratate cu glucocorticoizi topici sau intralezionali.

BOLI SISTEMICE AUTOIMUNE CU CARACTERE CUTANATE MARCATE

DERMATOMIOZITA Manifestările cutanate ale dermatomiozitei (vezi capitolul 315) sunt deseori distincte, dar uneori ele pot să semene cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES) (vezi capitolul 312.), sclerodermie (vezi capitolul 314), sau cu alte boli ale țesutului conjunctiv parțial suprapuse (overlapping connective tissue disease) (vezi capitolul 314). Extensia și severitatea bolii cutanate pot sau nu să se coreleze cu extensia și severitatea miozitei. Bolnavii cu implicații musculare severe pot avea modificări tegumentare minore, în timp ce bolnavii cu implicații tegumentare importante pot avea boală musculară ușoară. Manifestările cutanate ale dermatomiozitei sunt similare dacă boala apare la copil sau la vârstnic, cu excepția faptului că în cazul dematomiozitei copilului calcificarea țesutului subcutan este o sechelă tardivă frecventă.

Semnele cutanate de dermatomiozită pot precede sau urma dezvoltarea miozitei cu săptămâni sau ani. Au fost relatate și cazuri fără afectare musculară (adică dermatomyositis sine myositis). Cea mai comună manifestare este o colorție roșu-purpurie a pleoapelor superioare, uneori asociată cu descuamare (eritem „heliotrop“) și edem periorbital. Eritemul de pe obraji și de pe nas, într-o distribuție în „fluture“, poate să se asemene cu erupția din LES. Plăci eritematoase violacee descuamate sunt comune pe toracele antero-superior, ceafă, scalp și pe suprafețele de extensie ale brațelor, picioarelor și mâinilor. Eritemul și scuamele pot fi în mod particular proeminente pe coate, genunchi și articulațiile interfalangiene, pe fața lor dorsală. Aproximativ o treime dintre bolnavi au papule plate, violacee pe fața dorsală a articulațiilor interfalangiene, care sunt patognomonice pentru dermatomiozită (semnul lui Gottron sau papulele lui Gottron). Aceste leziuni pot contrasta cu eritemul și scuamele de pe dosul degetelor la unii bolnavi cu LES care cruță pielea de pe articulațiile interfalangiene. Telangiectazia periunghială poate fi marcată și un eritem reticulat sau dantelat poate fi asociat cu descuamarea fină pe suprafețele de extensie ale coapselor și membrelor superioare. Alți bolnavi, în specaial cei cu boală de lungă durată, dezvoltă zone de hipopigmentare, hiperpigmentare, atrofie ușoară și telangiectazie, cunoscute ca *poikiloderma vasculare atrophicans.* Poikiloderma este rară atât în LES cât și în sclerodermie și astfel poate servi ca un semn clinic care distinge dermatomiozita de aceste două boli. Totuși, modificările cutanate pot fi similare în sclerodermie și dermatomiozită și pot include îngroșarea și împăstarea pielii mâinilor (sclerodactilie), ca și fenomenul Raynaud. Totuși, prezența bolii musculare severe, papulele lui Gottron, eritemul heliotrop și poikiloderma servesc la identificarea acestor bolnavi ca având dermatomiozită. Biopsia tegumentară a leziunilor eritematoase și scuamoase ale dermatomiozitei poate evidenția numai o ușoară inflamație nespecifică, dar câteodată poate exprima modificări identice cu cele din LES, incluzând atrofia epidermică, degenerarea hidropică a keratinocitelor bazale, edem al dermului superior și un ușor infiltrat celular mononuclear. Microscopia cu imunofluorescență directă a leziunilor pielii este de obicei negativă. Tratamentul trebuie să fie îndreptat spre boala sistemică. În puținele cazuri în care se dorește un tratament cutanat adiacent, glucocorticoizii topici sunt uneori folositori. Acești bolnavi trebuie să evite expunerea la radiații ultraviolete și să folosească măsuri fotoprotectoare, cum ar fi cremele antisolare.

LUPUSUL ERITEMATOS Manifestările cutanate ale lupusului eritematos (LE) (vezi capitolul 312) pot fi împărțite în tipurile acut, subacut și cronic (adică LE discoid). *LE cutanat acut* se caracterizează prin eritemul nasului și al eminențelor malare, cu un aspect de „fluture“. Acest eritem are deseori un debut brusc însoțit de edem și scuame fine și se corelează cu afectările sistemice. Bolnavii pot avea o suprafață mare a feței afectată, ca și eritem și descuamare a suprafețelor de extensie ale membrelor și ale toracelui superior. Aceste leziuni acute, care sunt uneori pasagere, durează de obicei zile și sunt deseori asociate cu exacerbări ale bolii sistemice. Biopsiile de piele ale leziunilor acute pot arăta numai un infiltrat dermic cu rare celule mononucleare și edem dermic. În unele cazuri, infiltratele celulare perivasculare și ale foliculilor piloși sunt notabile, la fel ca și degenerarea hidropică a celulelor bazale ale epidermului. Microscopia cu imunofluorescență directă a leziunilor pielii evidențiază frecvent depozite de imunoglobulină și complement în zona membranei bazale epidermice. Tratamentul țintește controlarea bolii sistemice; în acest caz, și în alte forme de LE, fotoprotecția este foarte importantă.

Lupus eritematos cutanat subacut (SCLE) se caracterizează printr-o erupție extinsă fotosensibilă necicatriceală. Aproximativ jumătate dintre acești bolnavi au LES în care afectările severe renale și ale sistemului nervos central sunt neobișnuite. SCLE se poate prezenta ca o erupție papuloscuamoasă care semănă cu psoriazisul sau leziuni anulare care seamănă cu cele văzute în eritemul multiform. În formele papuloscuamoase, papule discrete eritematoase apar pe spate, torace, umeri, suprafețele de extensie ale brațelor și dosul mâinilor, dar sunt neobișnuite pe față, suprafețele de flexie ale brațelor și sub talie. Papulele

ușor scuamoase tind să fuzioneze în plăci mari, unele cu aspect reticulat. Forma inelară implică unele zone și începe, de asemenea, ca o papulă eritematoasă, dar tinde să se dezvolte ca o leziune ovală, circulară sau policiclică. Leziunile SCLE sunt mai răspândite dar au o tendință mai mică pentru cicatrizare decât o au leziunile LE discoid. Biopsia de piele evidențiază un infiltrat dens cu celule mononucleare în jurul foliculilor piloși și vaselor sanguine din dermul superficial, combinat cu degenerarea hidropică a celulelor bazale ale epidermului. Microscopia cu imunofluorescență directă a leziunilor pielii evidențiază depozite de imunoglobuline în zona membranei bazale epidermice la aproape jumătate dintre cazuri. Majoritatea bolnavilor cu SCLE au anticorpi anti-Ro. Tratamentul local este de obicei fără succes și mulți bolnavi necesită tratament cu antimalarice aminoquinolinice. Terapia orală cu doze mici de glucocorticoizi este uneori necesară; măsuri fotoprotectoare contra radiațiilor ultraviolete B și A sunt foarte importante.

Lupusul eritematos discoid (DLE) se caracterizează prin leziuni discrete, majoritatea deseori pe față, scalp sau urechea externă. Leziunile sunt papule sau plăci eritematoase cu o scuamă aderentă, groasă, care obstruează foliculii piloși (dopuri foliculare). Când scuama este îndepărtată, fața ei aderentă va arăta mici excrescențe care corespund deschiderii foliculilor piloși și seamănă cu cuiele de tapițer. Acest fapt este relativ specific pentru DLE. Leziunile de lungă durată dezvoltă atrofie centrală, cicatrizare și hipopigmentare dar deseori ele au la periferie margini eritematoase și uneori ridicate. Aceste leziuni persistă ani și tind să se extindă încet. Numai 5-10% dintre bolnavii cu DLE corespund criteriilor pentru SLE ale Asociației Americane pentru Reumatism. Totuși, leziunile discoide tipice sunt frecvent văzute la bolnavii cu SLE. Biopsia leziunilor DLE arată hiperkeratoză, dopuri foliculare și atrofia epidermului. Joncțiunea dermo-epidermică evidențiază degenerări hidropice ale keratinocitelor bazale și un infiltrat cu celule monoucleare în jurul foliculior piloși și al vaselor sanguine. Microscopia cu imunofluorescență directă demonstrează depozite de imunoglobuline și complement în zona membranei bazale la aproximativ 90% dintre cazuri. Tratamentul este concentrat asupra controlului bolii cutanate locale și constă în principal din fotoprotecție și glucocorticoizi topic sau intralezional. Dacă terapia locală este ineficientă, pot fi indicate antimalaricele aminoquinolinice.

SCLERODERMIA ȘI MORFEEA Modificările pielii în sclerodermie (vezi capitolul 314) încep de obicei la mâini, picioare și față, cu episoade de edem recurent necompresibil. Scleroza pielii începe distal la degete (sclerodactilie) și se extinde proximal, de obicei însoțită de rezorbția osului la vârful degetului, care poate prezenta ulcerații ștanțate, cicatrici stelate sau arii de hemoragie. În cele din urmă, degetele se micșorează în dimensiune și devin ca un cârnăcior și pentru că unghiile sunt de obicei neafectate ele se pot curba peste extremitatea vârfului degetului. Sunt prezente de obicei telangiectazii periunghiale, dar eritemul periunghial este rar. În cazurile avansate, extremitățile au ratatinări, contracturi și calcinosis cutis. Afectarea feței include o frunte netedă, fără riduri, pielea nasului întinsă, încrețirea țesuturilor din jurul gurii, riduri periorale radiale. Telangiectaziile întrețesute sunt deseori prezente, în principal pe față și mâini. Pielea afectată este indurată, netedă și aderentă la structurile subiacente; hiperpigmentarea și hipopigmentarea sunt de asemenea prezente. Fenomenul Raynaud, adică albire indusă de frig, cianoză și hiperemie reactivă, este prezent la aproape toți bolnavii cu sclerodermie și poate precede cu mulți ani dezvoltarea sclerodermiei. Combinația de calcinosis cutis, fenomen Raynaud, anomalii de motilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie a fost numită *sindromul CREST.* Anticorpii anticentromer sunt prezenți la un foarte mare procentaj de bolnavi cu sindromul CREST dar numai la o mică minoritate de bolnavi cu sclerodermie. Biopsia de piele evidențiază îngroșarea dermului și omogenizarea benzilor de colagen. Microscopia cu imunofluorescență directă a leziunilor pielii este de obicei negativă.

Morfeea, care este numită și *sclerodermie localizată*, se caracterizează prin îngroșarea și scleroza localizată a pielii, de obicei interesând adulții tineri și copiii. Morfeea începe ca plăci colorate care devin sclerotice, dezvoltă o hipopigmentare centrală având o margine eritematoasă. În majoritatea cazurilor, bolnavii au una sau câteva leziuni și boala este numită *morfeea localizată.* La unii bolnavi, leziunile cutanate diseminate pot apărea fără afectare sistemică. Această formă se numește *morphea generalizată.* Majoritatea bolnavilor cu morfee nu au autoanticorpi. Biopsiile de piele de morfee nu se deosebesc de cele din sclerodermie. Sclerodermia lineară este o formă limitată de boală, care prezintă o distribuție lineară, ca o bandă, și tinde să afecteze straturile profunde și superficiale ale pielii. Sclerodermia și morfeea sunt de obicei destul de rezistente la tratament medicamentos. Din această cauză, pentru prevenirea anchilozelor articulare și pentru menținerea funcției este folosită fizioterapia care este deseori utilă.

Fasciita difuză cu eozinofile este o entitate clinică care se poate confunda uneori cu sclerodermia. Ea are de obicei un debut brusc cu tumefiere, indurare și eritem la extremități, frecvent succedând unui exercițiu fizic important. Porțiunile proximale ale extremităților (brațe, antebrațe, coapse, gambe) sunt mai des afectate decât mâinile și picioarele. Când pielea este indurată, ea nu este aderentă ca în sclerodermie. Aceste modificări ale pielii sunt însoțite de eozinofilie periferică, de creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și uneori de hipergamaglobulinemie. Biopsiile profunde ale zonelor afectate ale pielii arată o inflamație și îngroșare a fasciei profunde ce acoperă mușchiul. Se găsește de obicei un infiltrat inflamator compus din eozinofile și celule mononucleare. Bolnavii cu fasciită cu eozinofile par a avea un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței medulare sau a altor anomalii hematologice. Evoluția fasciitei cu eozinofile este incertă, dar mulți bolnavi răspund favorabil la tratamentul cu prednison în doze de 40-60 mg/zi.

Sindromul eozinofilie-mialgie, o suferință relatată în număr cu valoare epidemică în 1989 și în relație cu ingestia de triptofan care se prepara de o singură companie în Japonia, este o tulburare multisistemică caracterizată prin mialgii severe și eozinofilie absolută în asociere cu combinații variate de artralgii, simptome pulmonare și edem periferic. Într-o fază mai tardivă (adică 3-6 luni după simptomele inițiale) acești bolnavi deseori dezvoltă modificări tegumentare localizate de tip sclerodermie, pierdere ponderală și/sau neuropatie (vezi capitolul 314). Cauza precisă a acestui sindrom, care poate semăna cu alte stări sclerotice tegumentare, este necunoscută. Totuși, agregarea cazurilor sugerează că impuritatea sau contaminarea în prelucrarea triptofanului este probabilă.

BIBLIOGRAFIE

ANHALT GJ et al: Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 323:1729, 1990

BRAVERMAN IM: Connective tissue diseases, in *Skin Signs of Systemic Disease*. Philadelphia, Saunders, 1981

FINE JD: Management of acquired bullous skin disease. N Engl J Med 333:1475, 1995

GAMMON WR et al: Epidermolysis bullosa acquisita–A pemphigoid-like disease. J Am Acad Dermatol 11:820, 1984

HALL RP: Dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol 99:873, 1992

KATZ SI et al: Dermatitis herpetiformis: The skin and the gut. Ann Intern Med 93:857, 1980

KORMAN N: Pemphigus. J Am Acad Dermatol 18:1219, 1988

SHORNICK JK: Herpes gestationis. J Am Acad Dermatol 17:539, 1987

SHULMAN LE: Diffuse fasciitis with eosinophilia: A new syndrome. Arthritis Rheum 20(Suppl):205, 1977

STANLEY JR: Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. Adv Immunol 53:291, 1992

YANCEY KB: Adhesion molecules. II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. J Invest Dermatol 104:1008, 1995

312

Bevra Hannahs Hahn

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

DEFINIȚIE ȘI PREVALENȚĂ Lupusul eritematos sistemic este o boală de cauză necunoscută în care țesuturile și celulele sunt distruse de autoanticorpii patogeni și complexele imune. 90% din cazurile de boală sunt la femei, de obicei la vârsta procreației, dar pot fi afectați de asemenea copiii, bărbații și vârstnicii. În Statele Unite prevalența LES în mediu urban variază între 15 până la 50 cazuri la 100 000 locuitori; este mai frecventă la negrii decât la albi. Populațiile hispanice și asiatice sunt de asemenea susceptibile la boală.

PATOGENIE ȘI ETIOLOGIE LES rezultă din distrugerea tisulară determinată de subseturi patogenice de autoanticorpi și complexe imune. Răspunsul imun anormal include 1) hiperactivitate policlonală și antigen specifică a limfocitelor T și B și 2) reglare inadecvată a acestei hiperactivități. Aceste răspunsuri imune anormale rezultă probabil din interacțiunea dintre gene susceptibile și mediu. Argumentele pentru predispoziția genetică includ creșterea concordanței pentru boală la gemenii monozigoți (24 până la 58%) comparativ cu cei dizigoți (0 până la 6%), o frecvență de 10 până la 15% a pacienților cu mai mult de un membru al familiei afectat și corelațiile anumitor gene, [în special ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a IIa și clasa a IIIa] cu boala și anumiți autoanticorpi. C4AQO, o alelă deficientă de clasa a III-a care nu mai codifică suficient o proteină C4A, este cel mai frecvent marker genetic asociat cu LES la multe grupuri etnice (găsit la 40 până 50% din pacienți comparativ cu 15% la lotul de control sănătos). Cei mai mulți indivizi cu deficiențe homozigote ale fracțiilor inițiale de complement dezvoltă LES sau boli asemănătoare lupusului. Anumite haplotipuri extinse, cum ar fi B8, DR3, DQw2, C4AQO, predispun la LES în unele populații. Asocieri ale unei singure gene apar între HLA clasa a IIa (în special DQ_{beta}) și autoanticorpii care definesc subseturi clinice de lupus. De exemplu, titruri înalte de IgG anti-ADN sunt asociate cu nefrita lupică și cu DQB1* 0201, *0602 și *0302 moștenite fie cu DR2 sau DR3. Anticorpii anti Ro/La (SS-A/SS-B) sunt asociați cu dermatita din lupusul subacut cutanat și cu anumite gene DQA și DQB moștenite cu DR3 (ocazional DR2). Anticoagulantul lupic, corelat clinic cu tromboza, se asociază cu DQB*0301, *0302, *0303 și *0602 moștenite cu DR4 sau DR7. Genele susceptibile DQA sau DQB din fiecare grup au în comun secvențe de aminoacizi care pot determina abilitatea de a produce un anumit anticorp particular. Studiile familiale sugerează că gene nelegate de HLA conferă de asemenea susceptibilitate la boală și că femeile sunt mai predispuse decât bărbații să prezinte manifestări autoimune ale genotipurilor lor. Cu cât există mai multe gene susceptibile, cu atât riscul relativ pentru LES este mai mare; pentru cei mai mulți indivizi sunt necesare cel puțin trei sau patru gene diferite.

Factorii de mediu care determină LES sunt în general necunoscuți, cu excepția ultravioletelor (UV)-B (și uneori UV-A). Mai mult de 70% din pacienți sunt fotosensibili. Au mai fost implicați și alți factori ca ingestia unei salate (alfalfa sprouts) și chimicale ca hidrazine. Cercetările pentru o boală indusă viral/retroviral au fost neconcludente. Deși unele medicamente pot induce o boală asemănătoare lupusului sunt diferențe notabile, clinice și de autoanticorpi, între lupusul indus medicamentos și lupusul spontan. Sexul feminin reprezintă sigur un factor de susceptibilitate întrucât prevalența bolii la femei la vârsta procreației este de șapte până la nouă ori mai mare decât la bărbați, în timp ce raportul femei:bărbați este de 3:1 în perioada pre și postmenopauză. Metabolismul hormonilor estrogeni și androgeni poate fi anormal la pacienții cu lupus. Hormonii sexuali pot de asemenea influența toleranța imună. Răspunsul imun anormal se referă la producerea susținută de autoanticorpi și complexe imune. Nu au fost identificate gene pentru imunoglobuline care să codifice exclusiv pentru autoanticorpii patogeni, deși anumite regiuni V ale genelor (în special V_H) par să fie folosite preferențial și probabil există o selecție clonală a celulelor B secretoare de anticorpi cu aviditate înaltă față de autoantigene. Pe cele mai multe modele de lupus la șoareci, intervenția celulei T este decisivă în declanșarea bolii; toate fenotipurile celulelor CD4+CD8-, CD4-CD8+ și CD4-CD8- sunt necesare pentru producția de autoanticorpi, în LES de la om și șoarece. Anomaliile care permit celulelor T și B autoreactive, hiperactivate, să domine spectrul imun în LES uman și la șoarece sunt multiple și includ defecte ale toleranței, apoptozei, rețelei idiotipice, clearence-ului complexelor imune, generării celulelor reglatorii și a producției de autoanticorpi care pot afecta cantitatea și funcțiile celulelor vii. Structura antigenelor care stimulează producerea de autoanticorpii este în investigații. Unele sunt sigur derivate din self (nucleosomii, ribonucleoproteine, antigene de la suprafața eritrocitelor și limfocitelor), altele pot fi din mediu extern și mimează selful (de exemplu componente ale virusului stomatitei veziculare imită peptide ale antigenului Sm). Unii autoanticorpi induc boala prin reacție directă cu antigenele lor, cum sunt cei direcționați împotriva antigenelor de suprafața ale eritrocitelor sau trombocitelor. Alții se pot atașa membranelor celulare [cum este membrana bazală glomerulară (MBG)] prin încărcare cationică sau datorită reacției încrucișate cu constituienții tisulari (de exemplu unii anticorpi anti-ADN reacționează cu laminina din MBG). Distrugerea tisulară apare dacă acești anticorpi pot fixa complementul în momentul cuplării cu antigenul. Alterarea funcției celulare după legarea anticorpilor de membrane poate apare și independent de activarea complementului. Autoanticorpii caracteristici pentru LES sunt menționați în tabelul 312-1.

În concluzie, unii indivizi sunt predispuși genetic pentru LES. Sub influența a multiple gene, adesea declanșat de factori de mediu și puternic influențat de sex, pot apare diferite sindroame clinice care reprezintă criteriile de diagnostic ale LES. Etiologia acestor sindroame este complexă și probabil diferă de la pacient la pacient.

MANIFESTĂRI CLINICE La debut, LES poate interesa numai un organ (alte manifestări apar mai târziu) sau poate fi multisistemic. Manifestările clinice sunt notate în tabelul 312-2; acelea care reprezintă criteriile pentru diagnosticul LES ale Asociației Americane pentru Reumatism (actualul Colegiu American pentru Reumatism) sunt prezentate în tabelul 312-3. Autoanticorpii sunt detectați de la debutul bolii. Severitatea bolii variază de la ușoară și intermitentă la persistentă și fulminantă. Cei mai mulți pacienți prezintă perioade de exacerbare cu perioade de relativă acalmie. Remisiuni adevărate cu absența simptomelor și care nu necesită terapie apar până la 20% din cazuri. Simptomele generale predomină de obicei și includ oboseală, stare de rău general, febră, anorexie și pierdere ponderală.

Manifestări musculoscheletale Aproape toți pacienții prezintă artralgii și mialgii; cei mai mulți dezvoltă artrite intermitente. Durerea este adesea disproporționată față de semnele fizice reprezentate de tumefacții simetrice fuziforme ale articulațiilor [cel mai frecvent articulațiile interfalangiene proximale (IFP) și metacarpofalangiene (MCF) ale mâinii, pumnii și genunchii], edemațierea difuză a mâiniilor și picioarelor și tenosinovite. Deformările articulare sunt neobișnuite, 10% din pacienți dezvoltând deformări în gât de lebădă a degetelor și a extremității ulnare a articulațiilor MCF. Eroziunile sunt rare; apar noduli subcutanați. Miopatia poate fi inflamatorie (în timpul perioadelor de activitate ale bolii) sau secundară tratamentului (hipopotasemia, miopatia glucocorticoidă, miopatia hidroxiclorochinică). Necroza ischemică a osului este

o cauză frecventă a durerii de şold, genunchi sau umăr, la pacienţii trataţi cu glucocorticoizi.

Manifestări cutanate Rash-ul malar („în fluture“) este o erupţie eritematoasă fixă, plată sau în relief pe obraji şi piramida nazală, adesea interesând bărbia şi urechile. Este fotosensibil. Cicatricile sunt absente, pot apare telangiectazii. O erupţie eritematoasă maculopapulară mai difuză, predominant pe zonele expuse la soare, este de asemenea întâlnită şi indică boala activă. Alopecia este de obicei limitată dar poate fi şi extinsă; părul se regenerează în leziunile din LES dar nu şi în leziunile lupusului eritematos discoid (LED). LED se întâlneşte la aproximativ 20% din pacienţii cu LES şi poate fi desfigurant, întrucât leziunile prezintă atrofie centrală şi cicatrice cu pierderea definitivă a apendicilor. Leziunile din LED sunt circulare şi caracterizate printr-o margine în relief eritematoasă, cicatrici, obstrucţii foliculare şi telangiectazii. Se întâlnesc la nivelul scalpului, urechilor, feţei şi a ariilor expuse la soare de pe braţe, spate şi torace. Numai 5% din pacienţii cu LED dezvoltă ulterior LES. Mai puţin frecvent, leziunile tegumentare includ urticarie, bule, eritem multiform, leziuni asemănătoare cu cele din lichenul plan şi paniculite („lupus profundus“).

Pacienţii cu lupus eritematos cutanat subacut (LECS) reprezintă o categorie distinctă cu dermatite extensive recurente. Artritele şi oboseala sunt frecvente; nu se întâlneşte afectarea sistemului nervos central şi cea renală. Unii pacienţi nu prezintă anticorpi antinucleari (AAN). Cei mai mulţi au anticorpi anti-Ro(SS-A) sau anti-ADN monocatenar (mc) şi sunt HLA DR3, -DQw1, sau –DQw2. Leziunile tegumentare sunt fotosensibile şi pot fi inelare sau leziuni papuloscuamoase psoriaziforme pe braţe, trunchi şi faţă; ele devin hipopigmentate dar nu lasă cicatrici.

Pacienţii cu LES, LED sau LECS pot prezenta leziuni tegumentare vasculitice. Acestea includ purpură, noduli subcutanaţi, infarcte la nivelul patului unghial, ulcere, vasculită urticariană, paniculită şi gangrenă la nivelul degetelor. Sunt frecvente la pacienţii cu LES ulceraţii superficiale, puţin dureroase, la nivelul gurii şi nasului.

Manifestări renale Cei mai mulţi pacienţi cu LES prezintă depozite de imunoglobuline în glomeruli, dar numai jumătate au nefrită manifestă clinic, definită prin proteinurie. În stadiile incipiente ale bolii cei mai mulţi pacienţi sunt asimptomatici, deşi unii pot dezvolta edeme şi sindrom nefrotic. Examenul de urină arată hematurie, cilindrurie şi proteinurie. Cei mai mulţi pacienţi cu nefrită mezangială sau proliferativă focală uşoară (vezi discuţiile din Patologie de mai jos) menţin o funcţie renală bună. Pacienţii cu nefrită difuză proliferativă fac insuficienţă renală în absenţa tratamentului. Deoarece nefritele severe necesită tratament imunosupresor agresiv cu doze mari de glucocorticoizi şi agenţi citotoxici în timp ce formele uşoare nu necesită acest tratament, biopsia renală ar putea furniza informaţii care determină tactica terapeutică. Pacienţii a căror funcţie renală se deteriorează rapid şi au sediment urinar activ, necesită tratament prompt, agresiv; biopsia nu este necesară decât dacă nu răspund la tratament. Totuşi pacienţii cu o creştere lentă a creatininei serice >265µmol/l (>3mg/dl) pot prezenta la biopsie un procent ridicat de glomeruli sclerotici; este puţin probabil ca aceştia să răspundă la terapia imunosupresoare şi sunt candidaţi pentru dializă şi transplant. Pacienţii cu anomalii urinare persistente, titru crescut de anti ADN-ds şi/sau hipocomplementemie au riscul de a dezvolta nefrite severe; biopsia renală poate orienta tratamentul.

Sistemul nervos În LES poate fi interesată orice regiune a creierului, meningele, măduva spinării, nervii cranieni şi periferici. Interesarea sistemului nervos central (SNC) poate fi unică sau multiplă şi adesea apare când sunt semne de activitate ale LES şi la nivelul altor organe. Cea mai frecventă manifestare este disfuncţia cognitivă uşoară. Cefaleea este frecventă şi poate fi de tip migrenă sau nespecifică. Pot apare convulsii de orice tip. Manifestări mai puţin frecvente includ psihoza, sindroame organice cerebrale, infarcte focale, tulburări extrapiramidale, disfuncţie cerebeloasă, disfuncţie hipotalamică cu secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (ADH), pseudotumori cerebrale, hemoragie subarahnoidiană, meningită aseptică, mielită transversă, nevrită optică, paralizie de nervi cranieni şi neuropatie periferică senzitivomotorie. Se întâlneşte frecvent depresia şi anxietatea, raportate de obicei ca fiind în cadrul bolii cronice şi nu a LES activ.

Tabelul 312-1

Autoanticorpii la pacienţii cu LES

	Incidenţa %	Antigen detectat	Semnificaţie clinică
Anticorpi antinucleari	98	Multipli antigeni nucleari	Substraturile de celule umane sunt mai sensibile decât cele murine.Teste repetate negative fac diagnosticul de LES improbabil
Anti-ADN	70	ADN (ds)	Anti-ADN ds sunt relativ specifici pentru boală; cei anti-ADNss nu sunt. Titruri crescute se asociază cu nefrita şi activitatea clinică
Anti-Sm	30	Proteine complexate cu 6 specii de ARN nucelar mic	Specific pentru LES
Anti-RNP	40	Proteine complexate cu U_1 ARN	Titruri înalte se întâlnesc în sindroame cu semne de polimiozită, lupus, sclerodermie şi boală mixtă de ţesut conjunctiv. Dacă sunt prezenţi la pacienţii cu LES fără anti-ADN, riscul de nefrită este mic.
Anti-Ro(SS-A)	30	Proteine complexate cu y_1- y_5 ARN	Asociaţi cu sindromul Sjogren, lupusul subacut cutanat, deficienţa moştenită de C‘, lupusul cu AAN negativi, lupusul la bătrâni, lupusul neonatal,cu bloc congenital atrioventricular. Poate produce nefrită
Anti-La(SS-B)	10	Fosfoproteine	Asociaţi întotdeauna cu anti-Ro. Riscul pentru nefrită este mic dacă sunt prezenţi.Se asociază cu sindromul Sjogren
Antihistone	70	Histone	Mai frecvenţi în lupusul indus medicamentos (95%) decât în cel spontan
Antifosfolipide	50	Fosfolipide	Trei tipuri – anticoagulantul lupic (AL), anticardiolipina (aCL) şi reacţie VDRL fals pozitivă. AL şi aCL (în special titruri crescute de IgG) se asociază cu tromboza, avorturile spontane, trombocitopenia şi boală valvulară cardiacă
Antieritrocit	60	Eritrocite	O proporţie mică din aceşti pacienţi dezvoltă hemoliză
Antitrombocit		Suprafaţa trombocitelor	Asociat cu trombocitopenia
Antilimfocit	70	Suprafaţa limfocitelor	Probabil asociaţi cu leucopenia şi anomalii ale funcţiei celulei T
Antineuronal	60	Suprafaţa neuronală şi a limfocitului	În unele studii titruri crescute de IgG se corelează cu lupusul difuz SNC
Anti-P ribozomal	20	Proteina P ribozomală	În unele studii, anticorpii din ser se corelează cu psihoza sau depresia datorită LES cu afectare SNC

Tabelul 312-2

Manifestările clinice ale LES

		Procentul de pacienți pozitivi în cursul bolii
Sistemice		95
Oboseală, astenie, febră, anorexie, grețuri, scădere ponderală		
Musculoscheletice		95
Artralgii/mialgii	95	
Poliartrite neerozive	60	
Deformări la nivelul mâinii	10	
Miopatii/miozită	40/5	
Osteonecroză ischemică	15	
Cutanate		80
Rash malar	50	
Rash discoid	15	
Fotosensibilitate	70	
Ulcerații orale	40	
Alte erupții – maculopapulare, urticariene, buloase, lupus subacut cutanat	40	
Alopecie	40	
Vasculite	20	
Paniculite	5	
Hematologice		85
Anemie (din boli cronice)	70	
Anemia hemolitică	10	
Leucopenie(<4000/mm³)	65	
Limfopenie (<1500/ mm³)	50	
Trombocitopenie (<100000/ mm³)	15	
Anticoagulant circulant	10-20	
Splenomegalie	15	
Limfadenopatie	20	
Neurologice		60
Disfuncție cognitivă	50	
Sindroame organice cerebrale	35	
Psihoză	10	
Crize comițiale	20	
Cefalee	25	
Alte afectări SNC (vezi text)	15	
Neuropatie periferică	15	
Cardiopulmonare		60
Pleurită	50	
Pericardită	30	
Miocardită	10	
Endocardită (Libman- Sachs)	10	
Pleurezie	30	
Pneumonie lupică	10	
Fibroză interstițială	5	
Hipertensiune pulmonară	<5	
SDRA/hemoragie	<5	
Renale		50
Proteinurie>500mg/24h	50	
Cilindrii celulari	30	
Sindrom nefrotic	25	
Insuficiență renală	5-10	
Gastrointestinale		45
Nespecifice (anorexie, grețuri, dureri ușoare, diaree)	30	
Vasculită cu sângerare sau perforație	5	
Ascită	<5	
Enzime hepatice anormale	40	
Tromboze		15
Venoase	10	
Arteriale	5	
Avorturi		30 (din sarcini)
Oculare		15
Vasculită retiniană	5	
Conjunctivită/ episclerită	10	
Sindrom sicca	15	

Diagnosticul de laborator al lupusului cu localizare la nivelul SNC poate fi dificil. Electroencefalograma este anormală la aproximativ 70% din pacienți și de obicei evidențiază anomalii focale și difuze. În lichidul cefalorahidian (LCR) se înregistrează creșterea nivelului proteinelor la 50% din pacienți, iar celulele mononucleare sunt crescute la 30% dintre pacienți; benzi oligoclonale, creșterea sintezei de Ig și anticorpi antineuronali pot fi de asemenea întâlnite. Puncția lombară trebuie efectuată ori de câte ori simptomele SNC ar putea fi rezultatul unei infecții, în special la pacienții imunodeprimați. Tehnicile de tomografie computerizată (TC) și angiogramele sunt foarte probabil pozitive când sunt prezente deficite focale neurologice, fiind mai puțin utile în cazul manifestărilor difuze. Rezonanța magnetică este cea mai sensibilă tehnică radiografică de detectare a modificărilor din LES; modificările sunt adesea nespecifice. Măsurătorile de laborator ale activității bolii adesea nu se corelează cu manifestările neurologice. Problemele neurologice (cu excepția deficitelor ca urmare a unor infarcte mari) de obicei se ameliorează cu terapie imunosupresoare și /sau cu timpul; recurențele sunt observate la aproximativ o treime din pacienți.

Tabelul 312-3

Criteriile din 1982 pentru clasificarea lupusului eritematos sistemic

1. Rash malar	Eritem fix, plat sau reliefat pe eminențele malare
2.Lupus discoid	Plăci eritematoase în relief cu cruste cheratozice aderente și obstrucții foliculare; pot fi prezente cicatrici atrofice
3.Fotosensibilitate	
4.Ulceratii orale	Includ ulcerațiile orale sau nazofaringiene observate de medic
5.Artrite	Artrite neerozive, afectând două sau mai multe articulații periferice caracterizate prin tumefiere, durere sau exudat
6.Serozita	Pleurita sau pericardită afirmată pe ECG sau frecătura pericardică sau evidențierea lichidului pericardic
7.Afectare renală	Proteinurie peste 0,5 g/zi sau mai mare decât 3 + sau cilindrii celulari
8.Afectare neurologică	Convulsii fără alte cauze sau psihoză fără alte cauze
9.Afectare hematologică	Anemie hemolitică sau leucopenie (mai puțin de 4000/µl sau limfopenie (mai puțin de 1500/µl) sau trombocitopenie (mai puțin de100.000/µl) în absența medicamentelor ce o pot induce
10.Anomalii imunologice	Preparate pozitive pentru celule LE sau anticorpi anti ADN dc sau anti-Sm sau VDRL fals pozitiv
11.Anticorpi antinucleari	Titru anormal de anticorpi antinucleari (AAN), determinați prin imunofluorescență sau orice altă tehnică echivalentă, în orice moment, în absența medicamentelor cunoscute a induce AAN

Dacă sunt prezente patru din aceste criterii în orice moment pe parcursul bolii, diagnosticul de lupus sistemic poate fi pus cu o specificitate de 98% și o sensibilitate de 97%

SURSĂ: Criteriile publicate de EM Tan și colab.în Arthritis Rheum 25:1271,1982

Sistemul vascular Tromboza vaselor de orice mărime poate constitui o problemă majoră. Deși vasculita poate produce tromboză, există tot mai multe date că anticorpii antifosfolipide (anticoagulantul lupic, anticardiolipină) sunt asociați cu producerea de trombi fără inflamație. În plus, modificările vasculare degenerative după ani de expunere a vaselor sanguine la complexe imune circulante și hiperlipidemia ca urmare a terapiei cu glucocorticoizi predispun pacienții cu lupus la boală coronariană degenerativă. Astfel la unii pacienți tratamentul anticoagulant este mai indicat decât cel imunosupresor.

Manifestări hematologice Anemia bolii cronice se întâlnește la cei mai mulți pacienți cu lupus activ. Hemoliza apare într-o proporție mică la acei pacienți cu test Coombs pozitiv; răspunde de obicei la doze mari de glucocorticoizi; cazurile rezistente pot beneficia de splenectomie. Leucopenia (de obicei limfopenia) este frecventă dar se asociază rar cu infecții recurente și nu necesită tratament. Trombocitopenia ușoară este frecventă; trombocitopenia severă cu sângerare și purpură apare la 5% dintre pacienți și poate fi tratată cu doze mari de glucocorticoizi.

Ameliorarea pe termen scurt poate fi obținută prin administrarea de gammaglobulină intravenos. Dacă trombocitele nu se refac la niveluri acceptabile în 2 săptămâni, poate fi luată în discuție adăugarea de agenți citotoxici și /sau splenectomia.

Anticoagulantul lupic (AL) aparține unei familii de anticorpi antifosfolipide. Prezența lui este recunoscută după prelungirea timpului parțial de tromboplastină și lipsa de corectare a acestuia după adăugare de plasmă normală. Testele cu sensibilitate mai mare includ timpul Russell cu venin de viperă și testul fosfolipidelor neutre cu creier de iepure. Anticorpii anti cardiolipină (aCL) sunt detectați prin tehnica de imunoabsorbție legată de enzime (enzyme-linked immunosorbent assays -ELISA). Manifestările clinice ale AL și aCL includ trombocitopenia, tromboze recurente arteriale și venoase, avorturi recurente și valvulopatii cardiace. Dacă AL se asociază cu hipoprotrombinemia sau trombocitopenia pot apare sângerări. Mai rar apar anticorpi anti factori de coagulare (VIII, IX); ei produc sângerări. Sindroamele hemoragipare răspund de obicei la glucocorticoizi; sindroamele trombotice nu răspund la glucocorticoizi.

Sistem cardiopulmonar Pericardita este cea mai frecventă manifestare a lupusului cardiac; revărsatele lichidiene pot apare și duc rareori la tamponadă; pericardita constrictivă este rară. Miocardita poate induce aritmii, moarte subită și sau insuficiență cardiacă. Insuficiența valvulară (deobicei aortică sau mitrală) este o sechelă neobișnuită a endocarditei Libman Sachs și poate fi o sursă de emboli cerebrali; acest sindrom se asociază probabil cu anticorpii antifosfolipide. Infarctele de miocard sunt de obicei urmarea bolii degenerative, deși pot fi și reuzultatul vasculitei.

Pleurezia și revărsatele pleurale sunt manifestări obișnuite ale LES. Pneumonia lupică determină febră, dispnee, și tuse. Examenul radiologic arată infiltrate fugace și/ sau arii de atelectazie; acest sindrom răspunde la glucocorticoizi. *Totuși cea mai frecventă cauză de infiltrate pulmonare la pacienții cu LES este infecția.* Pneumonia interstițială ducând la fibroză apare ocazional; faza inflamatorie răspunde la tratament; fibroza însă nu. Hipertensiunea pulmonară este o manifestare gravă și neobișnuită. Manifestările pulmonare rare cu mortalitate crescută includ sindromul de detresă respiratorie și hemoragia masivă intraalveolară.

Sistem gastrointestinal Simptomele gastrointestinale (GI) frecvente includ greață, diaree și discomfort abdominal. Simptomele pot fi urmarea unei peritonite lupice și pot vesti un episod acut. Vasculita intestinului este cea mai periculoasă manifestare exprimată prin durere acută abdominală cu caracter de crampă, vărsături și diaree. Poate apare perforația intestinului și de regulă necesită intervenție chirurgicală imediată. Pacienții cu pseudoobstrucții au dureri abdominale; examenul radiologic arată anse dilatate ale intestinului subțire care poate fi edematos; intervenția chirurgicală trebuie evitată dacă nu este prezentă o obstrucție francă.Terapia glucocorticoidă este utilă pentru toate aceste sindroame GI. Unii pacienți au tulburări de motilitate similare celor din sclerodermie; ei nu beneficiază de steroizi. Pancreatita acută poate apare și poate fi severă, fiind rezultatul LES activ sau al terapiei cu glucocorticoizi sau azatioprină. Nivelurile crescute ale amilazei reflectă pancreatita, inflamația glandelor salivare sau macroamilazemia. Valorile crescute ale transaminazelor serice sunt obișnuite la pacienții cu LES activ, dar nu se asociază cu leziuni hepatice semnificative; se normalizează pe măsură ce boala este tratată.

Manifestări oculare Vasculita retiniană este o manifestare serioasă; orbirea poate apare în câteva zile și trebuie instituită o imunosupresie agresivă. Examinarea arată îngustarea arteriolelor retiniene și prezența corpiilor citoizi (exudate albe) adiacenți vaselor. Alte manifestări includ conjunctivita, episclerita, nevrita optică și sindromul sicca.

PATOLOGIE **Leziunile cutanate** Leziunile LES acut, LED și LESC prezintă modificări histopatologice similare reprezentate prin degenerescența stratului bazal al epidermei, ruperea joncțiunii dermo-epidermice (JDE) și infiltrate mononucleare în jurul vaselor și apendicilor în dermul superior. În LED predomină obstrucția foliculară și hipercheratoza. În LES activ sunt observate depozite de Ig și C‘ la JDE în tegumentul lezional la 80 până la 100% din cazuri și doar în 50%, în tegumentul neafectat; proporția este mai scăzută în timpul remisiunii. Numai 50% din leziunile LESC sunt pozitive pentru depunerea de Ig și C‘. Depunerea de Ig la JDE nu este specifică pentru LES. Leziunile vasculitice deobicei evidențiază angeită leucocitoclastică.

Leziuni renale Glomerulonefrita (GN) este determinată de depunerea de complexe imune, circulante sau formate in situ, în mezangiu sau MBG. Biopsia renală ar trebui luată în considerare când rezultatele ar putea influența atitudinea terapeutică. Informații privind localizarea depozitelor imune, aspectul histologic al distrugerilor renale, gradul de activitate și cronicitatea leziunilor sunt toate utile în stabilirea prognosticului și selectarea tratamentului adecvat. În formele ușoare de GN, cu probabilitate mică să inducă insuficiență renală, depozitele de Ig sunt localizate în mezangiu și examenul histologic nu evidențiază modificări sau proliferare mezangială. Dacă Ig și C‘ sunt depozitate în afara mezangiului în capilarele MBG prognosticul se înrăutățește. Modificările histologice care trebuiesc tratate cu imunosupresie agresivă includ GN focală proliferativă, membranoproliferativă și difuză proliferativă (vezi capitolul 275). Poate apare progresia de la leziunile focale la cele difuze. Modificările membranoase fără proliferare sunt neobișnuite dar au un prognostic mai bun decât GN proliferativă. Indicii de activitate și cronicitate indică severitatea și reversibilitatea leziunilor. *Leziunile active reversibile* asociate cu risc crescut de progresie către insuficiența renală sunt necroza glomerulară, semilunele celulare epiteliale, trombii hialini, infiltrate inflamatorii interstițiale și vasculita necrozantă. *Modificările ireversibile puțin probabil să răspundă la imunosupresie* și sunt asociate extrem de frecvent cu insuficiența renală incluzând scleroza glomerulară, semilunele fibroase, fibroza interstițială și atrofia tubulară. La pacienții cu indice crescut de cronicitate tratamentul lupusului trebuie să fie determinat de manifestările extrarenale.

DATE DE LABORATOR Diagnosticul de LES este confirmat de prezența anticorpilor antinucleari (tabelul 312-1). Anticorpii antinucleari (AAN) reprezintă cel mai bun test screening. Dacă substratul pentru test conține nuclei umani (WIL- 2 sau celule HEP- 2) mai mult de 95% din pacienții cu lupus vor fi pozitivi. Un test AAN pozitiv nu este specific pentru LES; AAN apar și la unii indivizi normali (de obicei în titru scăzut); frecvența crește cu vârsta. Alte boli autoimune, infecții virale, procese inflamatoare cronice și anumite medicamente induc AAN. Astfel, un test pozitiv susține diagnosticul de LES, dar este nespecific; un test negativ face diagnosticul puțin probabil, dar nu imposibil. Anticorpii anti-ADN dublu catenar (ADNds) și anti-Sm sunt relativ specifici pentru LES; alți anticorpi prezentați în tabelul 312-1 nu sunt specifici. Totuși determinarea profilului complet al autoanticorpilor pentru fiecare pacient ajută la stabilirea subsetului clinic de boală. Titruri serice crescute de AAN și anti-ADNds și niveluri scăzute ale complementului de obicei reflectă activitatea bolii, în special la pacienții cu nefrită. Titrul complementul hemolitic funcțional total (CH_{50}) reprezintă cea mai sensibilă apreciere a activității complementului deși, în aceeași măsură, dă cele mai multe erori. Nivelurile cantitative de C3 și C4 sunt utilizate pe scară largă. Valori foarte scăzute ale CH_{50} cu valori normale ale C3 sugerează o deficiență moștenită a componentelor complementului, care se asociază frecvent cu LES și negativitate pentru AAN.

Anomaliile hematologice includ anemia (de obicei normocromă normocitară și ocazional hemolitică), leucopenia,

limfopenia și trombocitopenia. Viteza de sedimentare a eritrocitelor se corelează cu activitatea bolii la unii pacienți.

Sumarul de urină și creatinina serică trebuie efectuat periodic la pacienții cu LES. În nefrita activă examenul de urină evidențiază de obicei proteinurie, hematurie și cilindrii granulari sau celulari. Proteinuria măsurată pe 24 ore crește în timpul perioadelor de activitate. (De urmărit discuția din subcapitolul „Patologie“ pentru descrierea biopsiei renale).

SARCINA Fertilitatea este normală la pacientele cu LES, dar se întâlnesc frecvent avorturi spontane și nou-născuți morți (10 până la 30%), în special la femeile cu AL și/sau aCL. Tratamentul femeilor cu pierderi fetale anterioare și anticorpi anticardiolipină este controversat. Opțiunile sunt: nici o intervenție, doze mici de aspirină până în ultima lună, doze mici de aspirină asociate glucocorticoizilor zilnici în doze mari și de două ori pe zi heparină subcutan în doze anticoagulante; sunt argumente care susțin fiecare abordare.

Sarcina are efecte variate pe activitatea LES. Boala se agravează într-o proporție mică, în special în primele 6 săptămâni postpartum. Dacă sunt absente manifestările renale sau cardiace și activitatea LES este controlată, sarcina poate fi dusă la termen în siguranță la cele mai multe paciente, cu nașterea de copii normali. Glucocorticoizii (exceptând dexametazona și betametazona) sunt inactivați de enzimele placentare și nu produc anomalii fetale; ei trebuie folosiți pentru suprimarea activității bolii. Lupusul neonatal, produs prin transmisia anticorpilor materni anti- Ro prin placentă, constă din erupție tegumentară și (rar) bloc atrioventricular permanent. Se poate întâlni de asemenea trombocitopenie tranzitorie datorită anticorpilor antiplachetari materni.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Asociația Americană pentru Reumatism a publicat criteriile pentru LES (tabelul 312-3). Când există patru manifestări, oricare de pe listă, se stabilește diagnosticul de LES. Boala la debut limitată la câteva sisteme este mai dificil de clasificat; pot trece ani pentru un pacient până să fie îndeplinite criteriile. Bolile cu care LES poate fi confundat includ artrita reumatoidă, variate forme de dermatită, boli neurologice ca epilepsia, scleroza multiplă și tulburări de ordin psihiatric, boli hematologice ca purpura trombocitopenică idiopatică. Multe boli autoimune prezintă date similare astfel încât clasificarea exactă poate fi dificilă. Boala mixtă de țesut conjunctiv are trăsături de LES, artrită reumatoidă, polimiozită și sclerodermie, acompaniate de titruri crescute de de anticorpi anti-RNP (capitolul 314); pacienții au o incidență scăzută a nefritei și a manifestărilor SNC și o incidență crescută a manifestărilor pulmonare și evoluția bolii spre sclerodermie. Posibilitatea unui lupus indus medicamentos trebuie avută întotdeauna în vedere. Figura 312-1 prezintă un algoritm pentru diagnosticul LES.

LUPUSUL INDUS MEDICAMENTOS Multe medicamente pot determina un sindrom asemănător lupusului printre care procainamida, hidralazina, izoniazida, clorpromazina, D-penicilamina, practolol, metildopa, chinidina, interferon α și posibil hidantoina, ethosuximide și contraceptivele orale. Sindromul este rar cu toate medicamentele expuse, cel mai frecvent întâlnindu-se la procainamidă și hidralazină.

Există o predispoziție genetică pentru lupusul indus medicamentos, determinată în parte de rata acetilării medicamentului. Procainamida induce AAN la 50 până la 75% din indivizi în câteva luni; hidralazina induce AAN în 25-30% din cazuri. 10 până la 20% din indivizii cu AAN pozitivi dezvoltă simptome asemănătoare lupusului. Cele mai frecvente sunt manifestările sistemice și artralgiile; poliartrita și pleuropericardita apare în 25-50% din cazuri. Manifestările renale și SNC sunt rare.

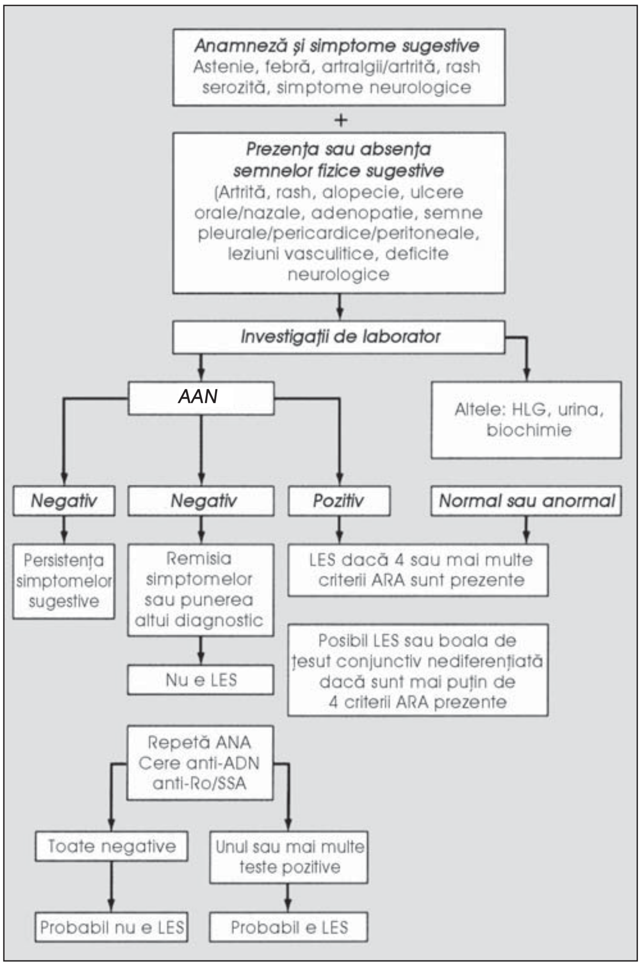


FIGURA 312-1 Algoritm pentru diagnosticul LES. AAN, anticorpi antinucleari; ARA, Asociația Americană pentru Reumatism; BȚC, boală de țesut conjunctiv; HC, Hemogramă completă; * Tirul AAN>1:80

Toți pacienții au AAN și cei mai mulți au anticorpi antihistone. Anticorpii anti-ADNds și hipocomplementemia se întâlnesc rar, ceea ce reprezintă un criteriu important în diferențierea lupusului indus medicamentos de lupusul idiopatic. Se poate întâlni anemia, leucopenia, AL, aCL, trombocitopenia, crioglobuline, factor reumatoid, VDRL fals pozitiv și test Coombs direct pozitiv. Prima măsură terapeutică este întreruperea administrării medicamentului incriminat; la cei mai mulți pacienți simptomele se ameliorează în câteva săptămâni. Dacă simptomele sunt severe se indică o cură scurtă (2 până la 10 săptămâni) de glucocorticoizi. Rar simptomele persistă mai mult de 6 luni; AAN pot persista ani. Cele mai multe din medicamentele cunoscute a induce lupus se pot administra în siguranță la pacienții cu LES idiopatic.

PROGNOSTIC Supraviețuirea pacienților cu LES este de 90 până la 95% la 2 ani, de 82 până la 90% la 5 ani, de 71 până la 80% la 10 ani și de 63 până la 75% la 20 ani. Următorii factori se asociază în multiple studii cu un prognostic sever: (mortalitate de aproximativ 50% în 10 ani) valori crescute ale creatininei serice (>1,4 mg/dl), hipertensiunea, sindromul nefrotic (proteinurie în 24 ore >2,6g), anemia, hipoalbuminemia și hipocomplementemia în momentul diagnosticului și starea socioeconomică precară. Alți factori care se asociază cu prognostic rezervat în unele studii dar nu în toate include trombocitopenia, afectarea serioasă a SNC, anticorpii antifosfolipide și altă rasă decât cea Caucaziană. Invaliditatea la pacienții cu LES este frecventă. Totuși 20% dintre pacienți prezintă o remisiune a bolii (cu o durată medie de 5 ani) indiferent de severitatea bolii în momentul diagnosticului. Aproximativ 50% dintre aceștia rămân în remisiune pentru decade și probabilitatea remisiunii crește cu fiecare decadă de la stabilirea diagnosticului. Evenimentele

tromboembolice reprezintă cauze frecvente de deces în a doua decadă.

TRATAMENT

Nu există tratament curativ în LES. Remisiunile complete sunt rare. Astfel, pacientul și medicul trebuie să adopte o strategie terapeutică care 1) să controleze puseele acute severe de boală și 2) să stabilească strategii de întețînere în care simptomele să fie suprimate la un nivel acceptabil, de obicei cu prețul unor efecte adverse medicamentoase. Aproximativ 25% dintre pacienții cu LES prezintă forme ușoare de boală, fără manifestări care să pună viața în pericol, deși durerea și oboseala pot fi invalidante. Acești pacienți trebuie tratați fără glucocorticoizi. Artralgiile, artritele, mialgiile, febra și serozitele ușoare se pot ameliora cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) incluzând salicilații. Trebuie menționat că efectele adverse ale AINS manifestate prin creșteri ale transaminazelor serice, meningită aseptică și disfuncție renală sunt frecvente în LES. Dermatitele din LES, astenia, artritele pot răspunde la antimalarice. Doze de 400mg de hidroxiclorochină zilnic pot ameliora leziunile tegumentare în câteva săptămâni. Efectele adverse sunt rare și includ toxicitate retiniană, rash, miopatie și neuropatie. Examinări oftalmologice regulate trebuie efectuate cel puțin anual, deoarece toxicitatea retiniană apare prin cumularea dozelor. Alte terapii pentru eritemul facial includ creme protectoare pentru soare (este recomandat FP>15), glucocorticoizi topici sau administrați intralezional, chinacrină, retinoizi și dapsonă. Studii recente arată că doze orale zilnice de dihidroepiandrosteron (DHEA) pot scădea activitatea bolii la pacienții cu forme ușoare de LES. Glucocorticoizii sistemici trebuie rezervați pentru pacienții cu boală invalidantă care nu au răspuns la tratamentele menționate.

Manifestările severe cu potențial letal ale LES și care răspund la imunosupresoare trebuie tratate cu doze mari de *glucocorticoizi* (1 până la 2 mg/Kg pe zi). Când boala este activă, glucocorticoizii trebuie administrați în mai multe prize la 8 sau 12 ore. După ce boala este controlată, tratamentul se administrează într-o singură doză dimineața; aceasta trebuie apoi redusă imediat ce manifestările clinice ale bolii o permit. Ideal, pacienții ar trebui să fie trecuți treptat la o terapie alternantă, cu o singură doză matinală administrată la două zile, a unui glucocorticoid cu acțiune scurtă (prednison, prednisolon, metilprednisolon) pentru a minimaliza efectele adverse. Este posibil ca în zilele fără steroid boala să se reactiveze, situație în care trebuie reluată administrarea zilnică cu cea mai mică doză unică dovedită a suprima manifestările bolii. Pacienții cu boală lupică acută, incluzându-i pe cei cu GN proliferativă, pot fi tratați cu „pulsuri“ de metilprednisolon, 1000mg intravenos 3 până la 5 zile, urmate de glucocorticoizi în doza de întreținere zilnică sau alternantă. Puseele de boală sunt controlate mai rapid prin această modalitate de abordare, dar este neclar dacă se modifică și evoluția bolii pe termen lung.

Efectele nedorite ale terapiei cronice cu glucocorticoizi includ habitus cushingoid, creștere ponderală, hipertensiune, infecții, fragilitate capilară, acnee, hirsutism, accelerarea osteoporozei, osteonecroză ischemică, cataractă, glaucom, diabet zaharat, miopatii, hipokaliemie, menstruații neregulate, iritabilitate, insomnie și psihoză. Dozele de prednison de 15 mg zilnic (sau mai puțin) date înainte de amiază, de obicei nu suprimă axul hipotalamo-hipofizar. Unele efecte adverse pot fi minimalizate; hiperglicemia, hipertensiunea, edemele și hipokaliemia trebuie tratate; infecțiile trebuie să fie identificate și tratate precoce; imunizările cu vaccin gripal și pneumococic sunt sigure și pot fi administrate dacă boala este stabilă. Pentru reducerea riscului de osteoporoză la cei mai mulți pacienți se suplimentează doza de calciu (1000mg zilnic); la cei cu calciurie >120 mg în 24 ore se poate adăuga vitamina D 50.000 unități de o dată până la trei ori pe săptămână (monitorizare pentru hipercalcemie). Terapia de substituție cu estrogeni (TSE) se va lua în discuție la menopauză. Sunt discuții în ceea ce privește posibilitatea ca contraceptivele orale sau TSE să determine acutizări ale bolii la unii pacienți; aceste terapii trebuie interzise pacienților cu istoric de tromboze. Calcitonina și bifosfonații sunt de asemenea utili pentru prevenirea și tratarea osteoporozei.

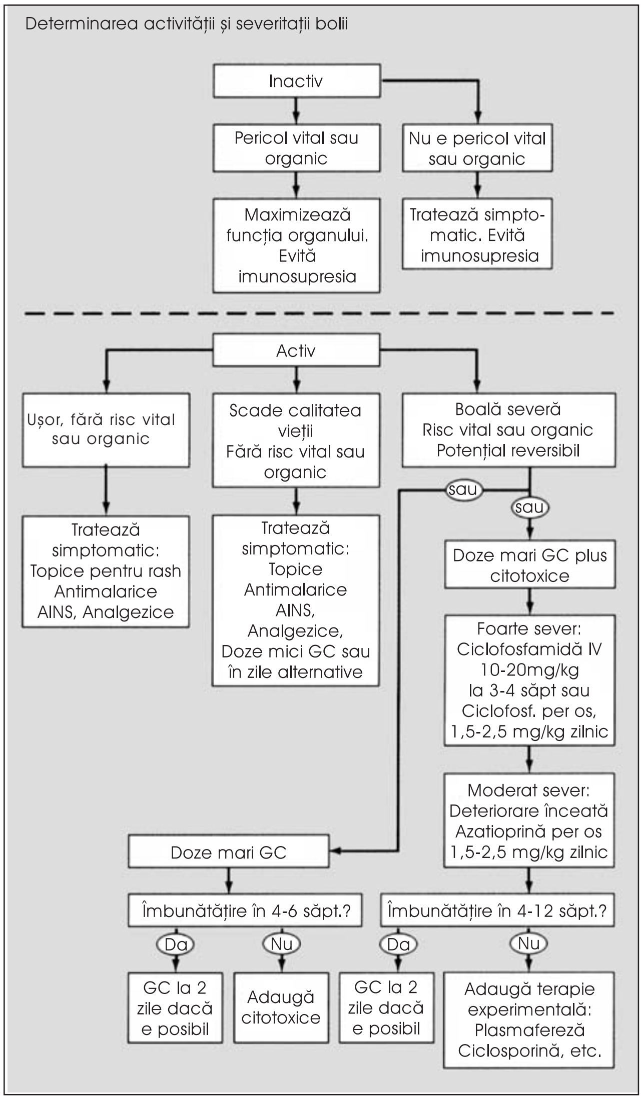


FIGURA 312-2 Algoritm pentru diagnosticul LES. GC, glucocorticoizi; Doze mari GC, metilprednisolon 1000mg/zi, IV x 3, apoi oral, 1-2 mg/kg/zi prednison, sau 1-2 mg/kg/zi prednison oral.

Folosirea *agenților citotoxici* (azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida) în LES este probabil benefică pentru controlul bolii active, reducerea frecvenței puseelor de boală și reducerea necesarului de steroid. Pacienții cu nefrită lupică fac mai rar insuficiență renală dacă sunt tratați cu combinații de glucocorticoizi și ciclofosfamidă; azatioprina ca al doilea drog este mai puțin benefică dar este totuși eficientă. Totuși supraviețuirea generală nu diferă, probabil din cauză că insuficiența renală conduce mai degrabă la dializă sau transplant decât la deces. Efectele adverse nedorite ale agenților citotoxici sunt reprezentate de supresia măduvei osoase, creșterea numărului infecțiilor cu germeni oportuniști cum ar fi herpes zoster, insuficiență ovariană ireversibilă, hepatotoxicitate (azatioprina), toxicitate la nivelul vezicii urinare (ciclofosfamida), alopecie și risc crescut de malignitate. Azatioprina este cel mai puțin toxic medicament; dozele

orale recomandate sunt de 2 până la 3mg/kg pe zi. Ciclofosfamida este cel mai eficace dar și cel mai toxic medicament. Dozele pentru pulsterapia intravenoasă (10 până la 15 mg/kg) o dată la fiecare 4 săptămâni au o toxicitate mai scăzută pentru vezica urinară decât dozele orale zilnice, dar pot produce supresie medulară severă. Ciclofosfamida se poate de asemenea administra zilnic, oral (1,5 –2,5 mg/kg/zi). După ce activitatea bolii a fost controlată timp de câteva luni se poate reduce doza și chiar este potrivită o administrare discontinuă. Figura 312-2 prezintă algoritmul pentru tratamentul LES.

Unele manifestări ale LES nu răspund la imunosupresie, cum ar fi tulburările de coagulare, unele anomalii comportamentale și GN în faza finală. Pentru prevenirea trombozelor se recomandă terapia anticoagulantă; administrarea cronică de warfarină în doze relativ mari (cu menținerea INR între 2,5-3) este eficientă pentru prevenirea trombozelor arteriale și venoase la pacienții cu sindrom antifosfolipidic; efectele aspirinei și heparinei asupra trombozei arteriale nu sunt clare. Drogurile psihoactive pot fi folosite acolo unde este necesar. GN membranoasă „pură“ poate să nu răspundă la imunosupresie; poate fi încercat un tratament câteva săptămâni și dacă nu se obține o ameliorare evidentă acesta se întrerupe. În cele mai multe studii, supraviețuirea pacienților cu lupus supuși dializei sau după transplant este similară cu cea a pacienților cu alte forme de glomerulonefrită.

Au fost studiate mai multe terapii experimentale, printre care plasmafereza însoțită de ciclofosfamidă intravenos, ciclosporina, gamaglobuline intravenos, iradiere limfatică totală, DHEA, anticorpi anti-limfocite T și administrarea de molecule care întrerup al doilea semnal al limfocitelor T activate sau blochează citokinele proinflamatoare sau care stimulează limfocitul B.

BIBLIOGRAFIE

ARNETT FC: The genetic basis of lupus erythematosus, in *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th ed, D Wallace, BH Hahn (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996

BALOW JE et al: Lupus nephritis. Ann Intern Med 106:79, 1987

BOUMPAS DT et al: Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 1: Renal, neuropychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. Ann Intern Med 122:940, 1995

BOUMPAS DT et al: Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. Ann Intern Med 123:42, 1995

CALLEN JP: Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. Dermatol Clin 8:355, 1990

EBLING FM, HAHN BH: Pathogenic subsets of antibodies to DNA. Int Rev Immunol 5:79, 1989

GINZLER E, SCHORN AK: Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 14:67, 1988

KIMBERLY RP: Glucocorticoids. Curr Opin Rheumatol 6:273, 1994

NAKAMURA RM, TAN EM: Update on autoantibodies to intracellular antigens in systemic rheumatic diseases. Clin Lab Med 12:1, 1992

NOSSENT HC et al: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: Patient and graft survival and disease activity. Ann Intern Med 114:183, 1991

SAMMARITANO LR, GHARAVI AE: Antiphospholipid antibody syndrome. Clin Lab Med 12:41, 1992

THEOFILOPOULOS AN: The basis of autoimmunity: Part I. Mechanisms of aberrant self-recognition. Part II. Genetic predisposition. Immunol Today 16:90, 150, 1995

313 *Peter E. Lipsky*

ARTRITA REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă (AR) este o boală cronică multisistemică de cauză necunoscută. Deși există o varietate de manifestări sistemice, trăsătura caracteristică a AR este sinovita inflamatorie persistentă, afectând de obicei articulațiile periferice într-o distribuție simetrică. Potențialul inflamației sinovialei de a induce distrucții ale cartilajului și eroziuni osoase și modificări ulterioare în integritatea articulației reprezintă marca bolii. În ciuda potențialului său distructiv, evoluția AR poate fi destul de variabilă. Unii bolnavi pot prezenta numai o suferință oligoarticulară de durată scurtă cu leziuni articulare minime, în timp ce alții pot avea o poliartrită progresivă continuă cu insuficicență funcțională marcată.

EPIDEMIOLOGIE ȘI GENETICĂ Prevalența AR este de aproximativ 0,8% din populație (între 0,3 și 2,1%); femeile sunt afectate de aproximativ trei ori mai frecvent decât bărbații. Prevalența crește cu vârsta și diferențele între sexe scad în grupul de vârstă înaintată. AR este observată pe tot globul și afectează toate rasele. Totuși, incidența și severitatea par să fie mai mici în Africa rurală subsahariană și la negrii din Caraibe. Debutul este cel mai frecvent în a patra și a cincea decadă de viață, 80% dintre toți bolnavii dezvoltând boala între 35 și 50 de ani. Incidența AR este de peste 6 ori mai mare la femeile de 60-64 de ani comparativ cu femeile în vârstă de 18-29 de ani.

Studiile familiale indică o predispoziție genetică. De exemplu, AR severă este întâlnită cu o frecvență de aproximativ patru ori mai mare decât cea prevăzută, la rudele de gradul întâi ale bolnavilor ce prezintă autoanticorpul factor reumatoid; aproximativ 10% dintre bolnavii cu AR vor avea o rudă de gradul întâi suferindă. Totuși, gemenii monozigoți au o probabilitate de cel puțin patru ori mai mare să fie concordanți pentru AR decât gemenii dizigoți, care au un risc de a dezvolta AR similar cu descendenții care nu sunt gemeni. Aproximativ 15-20% dintre gemenii monozigoți sunt concordanți pentru AR, ceea ce implică faptul că alți factori decât cei genetici joacă un important rol etiopatogenic. Unul dintre factorii genetici majori ai etiologiei AR este produsul genei HLA-DR4 a complexului major de histocompatibilitate clasa a II-a. 70% dintre bolnavii cu AR clasică sau definită exprimă HLA-DR4 în comparație cu 28% dintre indivizii de control. O asociere cu HLA-DR4 a fost notată la multe populații, inclusiv albii nordamericani și europeni, indienii Chippewa, japonezi și populația născută în India, Mexic, America de Sud și China sudică. La un număr de grupuri, ce includ evreii din Israel, indienii din Asia și indienii Yakima din America de Nord nu este o asociere între dezvoltarea AR și HLA-DR4. La acești indivizi, este o asociere între AR și HLA-DR1 la primele două grupuri și cu HLA-Dw16 la ultimul. Analiza moleculară a antigenelor HLA-DR a oferit o vedere în interiorul acestor date aparent disparate. Molecula HLA-DR este compusă din două lanțuri, un lanț α nepolimorfic și un lanț β foarte polimorfic. Variațiile alelice în molecula HLA-DR reflectă diferențele în aminoacizii lanțului β, cu modificările majore de aminoacizi în cele trei porțiuni hipervariabile ale moleculei. Fiecare dintre moleculele HLA-DR care este asociată cu AR are aceeași sau o foarte similară secvență de aminoacizi în cea de a treia regiune hipervariabilă a lanțului β al moleculei (tabelul 313-1). Astfel, lanțurile β ale moleculelor HLA-DR asociate cu AR, incluzând HLA-Dw4 (DRβ_1*0401), HLA-Dw14 (DRβ_1*0404), HLA-Dw15 (DRβ_1*0405), HLA-DR1 (DRβ_1*0101) și HLA-Dw16 (DRβ_1*1402), conțin aceiași aminoacizi de la poziția 67 la 74, cu excepția unei singure modificări a unui aminoacid bazic (arginină $\rightarrow$ lizină) în poziția 71 a HLA-Dw4. Toate celelalte lanțuri β au modificări de aminoacizi în această regiune care alterează fie încărcătura lor fie hidrofobicitatea. Aceste rezultate arată că o secvență particulară de aminoacizi

în cea de a treia regiune hipervariabilă a moleculei HLA-DR este un element genetic major care transmite susceptibilitatea la AR, indiferent dacă ea apare la HLA-DR4, HLA-Dw16 sau HLA-DR1. S-a apreciat că riscul dezvoltării AR la o persoană cu HLA-Dw4 (DRβ_1*0401) sau HLA-Dw14 (DRβ_1*0404) este de 1 la 35 sau respectiv 1 la 20, în timp ce prezența ambelor alele oferă persoanei un risc și mai mare. Lipsa asocierii HLA-DR4 cu AR la unele populații este explicată prin numărul mare de membri ai familiei DR4 găsit în populație. Familia HLA-DR4 este o familie strâns înrudită, moleculele definite serologic incluzând HLA-Dw4, -Dw10, -Dw13 și -Dw15. Diferiții membri ai familiei de molecule HLA-DR predomină în diverse grupuri etnice. Astfel, între albii nordamericani HLA-DR4-pozitivi, HLA-Dw4 și HLA-Dw14 sunt cei mai frecvenți, în timp ce HLA-Dw15 este mai frecvent la japonezi și la chinezii din sud. Fiecare dintre acestea este asociată cu AR. Din contră, HLA-Dw10, care nu este asociată cu AR și conține modificări neconservative de aminoacizi în pozițiile 70 și 71 ale lanțului β, este foarte obișnuită la evreii din Israel. Cu toate acestea HLA-DR4 nu este asociat cu AR la aceste populații. La anumite grupuri de bolnavi nu apare o asociere clară între epitopii înrudiți cu HLA-DR4 și AR. Astfel, aproape 75% dintre bolnavii americani de origine africană cu AR nu au acest element genetic. Totuși este o asociere cu HLA-DR10 (DRβ_1*1001) la bolnavii spanioli și italieni.

Gene adiționale la complexul HLA-D pot de asemenea să transmită o susceptibilitate față de AR. Anumite alele HLA-DR, ce includ HLA-DR5 (DRβ_1*1101), HLA-DR2 (DRβ_1* 1501), HLA-DR3 (DRβ_1*0301) și HLA-DR7 (DRβ_1*0701) pot proteja împotriva dezvoltării AR prin aceea că ele tind să fie întâlnite cu o frecvență mai mică la bolnavii cu AR decât la martori. În plus alelele HLA-DQ, DQβ_1*0301, DQβ_1* 0302 și DQβ_1*0501, care sunt frecvent legate de HLA-DR4 sau -DR1, au fost de asemenea asociate cu AR. Manifestările de boală au fost de asemenea asociate cu fenotipul HLA. Astfel, boala precoce agresivă și manifestările extra-articulare sunt mai frecvente la bolnavi cu DRβ1*0401 sau DRβ1*0404 și boala mai lent progresivă la DRβ1*0101. Prezența DRβ1*0401 și DRβ1*0404 par să crească riscul pentru forma agresivă de boală articulară și extraarticulară. S-a estimat că genele HLA reprezintă numai o parte a susceptibilității la AR. Contribuie de asemenea și gene din afara complexului HLA. Acestea includ gene care controlează expresia receptorului pentru antigen al celulei T și pentru lanțurile ușor și greu ale imunoglobulinelor.

Factorii genetici de risc nu explică integral incidența AR, sugerând că factori de mediu joacă de asemenea un rol în etiologia bolii. Acest fapt este scos în evidență de studii epidemiologice în Africa care au indicat că clima și urbanizarea au un impact major asupra incidenței și severității AR la grupuri cu același fond genetic.

În afara asocierii între dezvoltarea AR cu gene ale MCH, o predispoziție genetică pare să fie în dezvoltarea unor reacții toxice induse de medicamentele folosite în tratamentul AR. De exemplu, prezența alelei HLA-DR3 (DRβ_1*0301) este puternic asociată cu dezvoltarea efectelor locale față de terapia cu aur, incluzând proteinuria, trombocitopenia și poate erupția cutanată. În mod similar, prezența acestei alele pare să predispună la dezvoltarea proteinuriei după terapie cu D-penicilamină. În general, nu s-au remarcat asocieri între tipul HLA și răspunsul la tratament.

ETIOLOGIE Cauza AR rămâne necunoscută. S-a sugerat că AR ar putea fi o manifestare a răspunsului la un agent infecțios la o gazdă cu susceptibilitate genetică. Datorită distribuției în toată lumea a AR, s-a sugerat că dacă un agent infecțios este implicat, acesta trebuie să fie ubicuitar. S-a sugerat un număr de agenți cauzali, inclusiv *Mycoplasma,* virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, parvovirusuri și virusul rubeolic, dar argumente convingătoare că acești agenți infecțioși sau alții provoacă AR nu au apărut. Procesul prin care un agent infecțios ar putea induce o artrită inflamatorie cronică cu o distribuție caracteristică rămâne de asemenea o problemă controversată. O posibilitate este că există o infecție persistentă a structurilor articulare sau retenția unor produse microbiene în țesutul sinovial care generează un răspuns inflamator cronic. În mod alternativ, microorganismul sau răspunsul la microorganism ar putea induce un răspuns imun față de componentele articulare prin alterarea integrității sale și prin evidențierea unor peptide antigenice. În acest sens, s-a demonstrat reactivitatea față de colagenul de tip II și față de proteinele de șoc termic. Altă posibilitate este aceea că microorganismul infectant ar putea sensibiliza gazda la determinanți pentru reactivitate încrucișată exprimați în articulație ca rezultat al „mimetismului molecular". O dovadă recentă a similitudinii între produsele unor bacterii gram-negative și însăși molecula HLA-DR susține această posibilitate. În cele din urmă, produsele unor microorganisme infectante ar putea induce boala. Recent, lucrările s-au concentrat asupra rolului posibil al „superantigenelor" produse de către un număr de microorganisme, ce includ stafilococi, streptococi și *M. arthritidis.* Superantigenele sunt proteine care au capacitatea a se lega de moleculele HLA-DR în particular de segmentul Vβ al receptorului heterodimeric al celulei T și să stimuleze celulele T specifice care exprimă produsele genei Vβ (vezi capitolul 305). Rolul superantigenului în etiologia AR rămâne speculativ.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ Cele mai precoce leziuni ale sinovitei reumatoide par să fie lezarea microvasculară și o creștere a numărului celulelor sinoviale. Natura insultei cauzatoare a acestui răspuns este necunoscută. Apoi, un număr crescut de celule sinoviale este observat odată cu infiltrarea perivasculară cu celule mononucleare. Odată cu continuarea procesului, sinoviala devine edematoasă și protruzionează în cavitatea articulară ca vilozități.

Examinarea la microscopie optică dezvăluie o constelație caracteristică de caracterecare ce include hiperplazia și hipertrofia celulelor sinoviale; modificări vasculare focale sau segmentare, incluzând leziuni microvasculare, tromboză și neovascularizație; edem; și infiltrație cu celule mononucleare, deseori adunate în agregate în jurul micilor vase sanguine. Celulele endoteliale ale sinovialei reumatoide au aspectul celulelor endoteliale înalte ale venulelor (HEV) din organele limfatice și au fost modificate de expunerea la citokine pentru a facilita intrarea celulelor în țesuturi. Celulele endoteliale ale sinovialei reumatoide exprimă valori crescute de mole-

Tabelul 313-1

Secvența aminoacizilor a celei de-a treia regiuni hipervariabile a lanțului β al alelelor HLA-DR asociate cu artrita reumatoida

HLA-DR	Lanț β	Aminoacizi* 67	68	69	70	71	72	73	74	Asociate cu artrita reumatoidă
DR4/Dw4	β_1*0401	L	L	E	Q	K	R	A	A	+
DR4/Dw14	β_1*0404	-	-	-	-	R	-	-	-	+
DR4/Dw15	β_1*0405	-	-	-	-	R				+
DR1	β_1*0101	-	-	-	-	R	-	-	-	+
Dw16	β_1*1402	-		-	-	R	-	-	-	+
DR4/Dw10	β_1*0402	I	—	-	D	E	-	-		-
DR4/Dw13	β_1*0403	-	-	-	-	R	-	-	E	-

* Codul cu o litera al aminoacizilor

cule de adeziune variate implicate în acest proces. Deși acest tablou patologic este tipic pentru AR, el poate fi văzut de asemenea într-o varietate de alte artrite cronice inflamatorii. Colecțiile de celule mononucleare sunt variabile în compoziție și dimensiune. Celula infiltrantă predominantă este limfocitul T. Celulele T CD4+ depășesc pe cele CD8+ și se găsesc frecvent în strânsă vecinătate cu macrofagele și celulele dendritice HLA-DR+. Un număr crescut de populații separate de celule T care exprimă receptorul celulei T de tip γδ au fost de asemenea găsite în sinovială, deși ele rămân o populație minoră aici și rolul lor în artrita reumatoidă nu a fost definit. Populația majoră a celulelor T în sinoviala reumatoidă este compusă din celule T CD4+ cu memorie, care formează majoritatea celulelor agregate în jurul venulelor postcapilare. Celulele CD8+ sunt răspândite în tot țesutul. Ambele populații exprimă antigenul de activare precoce CD69. În afară de acumularea de celule T, sinovita reumatoidă se caracterizează de asemenea prin infiltrarea cu un mare număr de celule B care se diferențiază local în plasmocite producătoare de anticorpi. Aceste celule produc atât imunoglobuline policlonale cât și autoanticorpul factor reumatoid care finalizează în formarea locală de complexe imune. În cele din urmă, fibroblastele sinoviale din AR își marchează activarea prin aceea că ele produc un număr de enzime cum sunt colagenaza și catepsinele care pot degrada componente ale matricei articulare. Aceste fibroblaste activate sunt în mod special evidente în stratul marginal și la interfața cu osul și cartilajul. Osteoclastele sunt de asemenea evidente la locurile eroziunilor osoase.

Sinoviala reumatoidă se caracterizează prin prezența unui număr de produse de secreție ale limfocitelor, macrofagelor și fibroblastelor activate. Producția locală a acestor citokine și chemokine pare să fie responsabilă de multe dintre manifestările clinice și anatomopatologice ale AR. Aceste molecule efectoare includ pe cele care derivă din limfocitele T ca interleukina (IL) 2, interferonul γ (IFNγ), IL-6, IL-10, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), factorul de necroză tumorală α (TNFα) și factorul transformant al creșterii β (TGFβ); cei cu originea în macrofagele activate, incluzând IL-1, TNFα, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, CSF macrofagic, factorul de creștere derivat din plachete, factorul de creștere asemănător insulinei și TGFβ; la fel ca alții secretați în sinovială de alte tipuri celulare ca fibroblastul și celulele endoteliale, incluzând IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF și CSF macrofagic. Activitatea acestor citokine și chemokine pare să răspundă de multe caractere ale sinovitei reumatoide, incluzând inflamația țesutului sinovial, inflamația lichidului sinovial, proliferarea sinovială și lezarea cartilajului și osului, la fel ca și manifestările sistemice din AR. În plus față de producția de molecule efectoare care propagă procesul inflamator, sunt produși factori locali care tind să încetinească inflamția, incluzând inhibitori specifici ai acțiunii citokinelor și citokine suplimentare, ca TGFβ, care inhibă multe dintre caracterele sinovitei reumatoide inclusiv activarea și proliferarea celulelor T și diferențierea celulelor B și migrarea celulelor la locurile inflamației.

Aceste date au sugerat că progresia AR este un eveniment mediat imunologic, deși stimulul originar de inițiere nu a fost caracterizat. Un punct de vedere este acela că procesul inflamator din țesuturi este condus de celulele T CD4+ ce infiltează sinoviala. Argumente pentru aceasta numără: (1) predominanța celulelor T CD4+ în sinovială; (2) creșterea receptorilor solubili IL-2, un produs al celulelor T activate, în sânge și în lichidul sinovial la bolnavii cu AR activă; și (3) ameliorarea bolii prin extragerea celulelor T prin drenarea canalului toracic, prin limfafereză periferică sau suprimarea funcției lor prin medicamente, ca ciclosporina. În plus asocierea AR cu anumite alele HLA-DR ale căror singure funcții cunoscute sunt de a constitui repertoarul celulelor T CD4+ în timpul ontogeniei în timus și să lege și să prezinte peptidele antigenice celulelor T CD4+ la periferie, implicând puternic rolul celulelor T CD4+ în patogenia bolii. În fine bolnavii cu AR stabilită care sunt infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) s-a arătat de asemenea că se ameliorează, deși această observație nu a fost constant observată. Limfocitele T produc un număr de citokine, incluzând IFNγ și GM-CSF, care pot conduce la activarea macrofagelor și de asemenea la creșterea expresiei moleculelor HLA. În plus, limfocitele T produc o multitudine de citokine care provoacă prolifereareа și diferențierea celulelor B în celule formatoare de anticorpi și de aceea pot să promoveze stimularea celulelor B locale. Producția rezultantă de imunoglobuline și factor reumatoid poate duce la formarea de complexe imune cu activarea consecutivă a complementului și exacerbarea procesului inflamator prin producerea de anafilatoxine C3a și C5a și a factorului chemotactic C5a. Inflamația tisulară este evocatoare pentru tipul de reacție de hipersensibilitate tardivă ce apare ca răspuns la antigene solubile sau microorganisme, deși a devenit clar că numărul celulelor T producătoare de citokine ca IFNγ este mai mic decât cel găsit la reacțiile de tip hipersensibilitate tardivă. Este încă neclar dacă persistența activității celulelor T reprezintă un răspuns la persistența antigenului exogen sau la autoantigene modificate ca imunoglobulinele, colagenul sau o proteină de șoc termic. Alternativ, ar putea reprezenta capacitatea de răspuns persistent la celule autologe activate cum s-ar putea întâmpla ca rezultat al infecției cu virus Epstein-Barr sau ca un răspuns persistent la un antigen străin sau superantigen în țesutul sinovial. În cele din urmă, inflamația reumatoidă ar putea reflecta stimularea persistentă a celulelor T de către antigenele derivate din sinovială care reacționează încrucișat cu determinanți introduși în timpul unei expuneri trecute la antigene străine sau microorganisme infecțioase.

Paralel cu inflamația cronică a țesutului sinovial este un proces inflamator acut în lichidul sinovial. Lichidul sinovial exudativ conține mai multe leucocite polimorfonucleare decât celule mononucleare. Un număr de mecanisme joacă un rol în stimularea exudării lichidului sinovial. Complexele imune produse local pot activa complementul și genera anafilatoxine și factori chemotactici. Producerea locală de către fagocitele mononucleare de factori ca IL-1, TNFα și leucotriena B_4 ca și produsele activării complementului, pot stimula celulele endoteliale ale venulei postcapilare să devină mai eficiente în fixarea celulelor circulante, în timp ce TNFα, IL-8, C5a și leucotriena B_4 stimulează migrarea leucocitelor polimorfonucleare în sinovială. În plus mediatorii vasoactivi ca histamina produsă de mastocitele care infiltrează sinoviala reumatoidă pot de asemenea ușura trecerea celulelor inflamatorii în lichidul sinovial. În final efectele vazodilatatorii ale prostaglandinei E_2 produsă local pot de asemenea ușura intrarea celulelor inflamatorii la locul inflamației. Odată fiind în lichidul sinovial leucocitele polimorfonucleare pot ingera complexele imune, cu producere de metaboliți de oxigen reactivi și alți mediatori inflamatori adăugându-se suplimentar mediului inflamator.

Citokinele și chemokinele produse local ca TNFα, IL-8 și GM-CSF pot să stimuleze leucocitele polimorfonucleare în mod suplimentar. Producția unor mari cantități ale produselor metabolismului acidului arahidonic pe căile ciclooxigenază și lipooxigenază de către celule în lichidul sinovial și țesuturi accentuează mai mult semnele și simptomele inflamației.

Mecanismul precis prin care se produce distrugerea cartilajului și osului nu a fost complet lămurit. Deși lichidul sinovial conține un număr de enzime potențial capabile să degradeze cartilajul, majoritatea distrucțiilor se produc în vecinătatea sinovialei inflamate sau a panusului, care se întinde acoperind cartilajul articular. Acest țesut vascular de granulație este compus din fibroblaști care proliferează, mici vase de sânge și un număr variabil de celule mononucleare și produce o mare cantitate de enzime degradative, inclusiv colagenază

și stromelizină, care pot facilita lezarea țesuturilor. Citokinele IL-1 și TNFα joacă un rol important prin stimularea celulelor panusului pentru a produce colagenază și alte proteaze neutre. Aceleași două citokine activează de asemenea condrocitele in situ, stimulându-le să producă enzime proteolitice care pot degrada cartilajul local. În cele din urmă, aceste două citokine pot contribui la demineralizarea locală a osului prin activarea osteoclastelor. Prostaglandina E_2 produsă de fibroblaste și macrofage poate de asemenea contribui la demineralizarea osului. Calea finală comună a eroziunii osului implică probabil activarea osteoclastelor prezente în număr mare în aceste locuri. Manifestările sistemice ale AR pot fi atribuite eliberării din sinovială a moleculeor inflamatorii efectoare. Acestea includ IL-1, TNFα și IL-6 care sunt responsabile de multe dintre manifestările unei AR active, inclusiv stare generală alterată, oboseală și nivele crescute de reactanți ai fazei acute a inflamației. Importanța TNFα în producerea acestor manifestări este amplificată de o promptă ameliorare a simptomelor ce urmează unei administrări a anticorpilor monoclonali față de TNFα la bolnavii cu AR. În plus, complexele imune produse în sinovială și care pătrund în circulație pot să fie responsabile de alte caractere ale bolii, cum este vasculita sistemică.

După cum se vede în figura 313-1, patologia AR se dezvoltă pe toată durata acestei boli cronice. Cele mai precoce evenimente par a fi un răspuns inflamator nespecific inițiat de un stimul necunoscut. Ulterior este indus un răspuns inițial și poate specific al celulelor T CD4+, ceea ce amplifică și perpetuează inflamația. Prezența celulelor T activate poate induce o stimulare policlonală a celulelor B și producere locală de factor reumatoid. Pe măsură ce se produc leziunile tisulare sunt evidențiate autoantigene suplimentare și natura răspunsului celulei T se lărgește odată cu recrutarea la locul inflamației a clonelor suplimentare de celule T CD4+. În cele din urmă, ca rezultat al expunerii persistente la mediul inflamator, funcția fibroblastelor sinoviale este alterată și ele pot dobândi potențial destructiv care nu mai necesită stimulare de la celulele T sau de la macrofage. Caracterele importante ale acestui model includ următoarele: (1) evenimentele patologice variază cu timpul în această boală cronică; (2) timpul necesar pentru progresia de la o etapă la alta poate varia la diferiți bolnavi; (3) odată stabilite, evenimentele patogenice majore operante la un pacient oarecare pot varia în momente diferite. Aceste considerații au implicații importante cu privire la tratamentul corespunzător.

MANIFESTĂRI CLINICE **Debut** În mod caracteristic AR este o poliartrită cronică. La aproximativ două treimi dintre bolnavi, ea începe insidios cu oboseală, anorexie, slăbiciune generalizată și simptome vagi musculoscheletice până la apariția evidentă a sinovitei. Acest prodrom poate persista pentru săptămâni sau luni și întârzie diagnosticul. Simptomele specifice apar de obicei gradat, când mai multe articulații, mai ales cele ale mâinilor, pumnului, genunchiului și piciorului sunt afectate

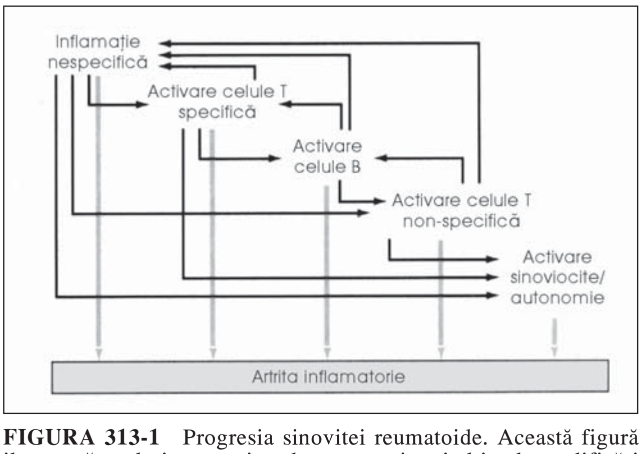


FIGURA 313-1 Progresia sinovitei reumatoide. Această figură ilustrează evoluția mecanismelor patogenice și ultimele modificări patologice implicate în dezvoltarea sinovitei reumatoide

într-o modalitate simetrică. La aproximativ 10% dintre indivizi, debutul este mai acut cu o dezvoltare rapidă a poliartritei, deseori însoțită de semne generale care includ febra, limfadenopatia și splenomegalia. La aproximativ o treime dintre bolnavi, simptomele pot fi inițial limitate la una sau câteva articulații. Deși tiparul implicării articulare poate rămâne asimetric la puțini bolnavi, tiparul simetric este mai tipic.

Semne și simptome ale bolii articulare Durerea, tumefierea și sensibilitatea la atingere pot fi slab localizate la început la articulații. Durerea în articulațiile afectate, agravată de mișcare, este cea mai comună manifestare a AR stabilite. Ea corespunde ca tipar implicării articulare dar nu se corelează întotdeuna cu gradul inflamației aparente. Redoarea generalizată este frecventă și este de obicei mai mare după o perioadă de inactivitate. Redoarea matinală de peste peste o oră este aproape un caracter invariabil al artritei inflamatorii și poate servi la deosebirea de alte afectări articulare neinflamatorii. Observații recente sugerează totuși că prezența redorii matinale poate să nu deosebească definitoriu artritele neinflamatorii de cele inflamatorii deoarece se întâlnește de asemenea frecvent la acestea din urmă. Majoritatea bolnavilor vor manifesta simptome generale ca slăbiciune, fatigabilitate ușoară, anorexie și pierdere ponderală. Deși febra spre 40°C apare ocazional creșterea de temperatură peste 38°C este neobișnuită și sugerează prezența unei probleme intercurente cum este infecția.

Clinic, inflamația sinovialei provoacă tumefiere, sensibilitate și limitarea mișcării. Căldura este de obicei prezentă la examinare, în special la articulațiile mari ca genunchiul, dar eritemul este rar. Durerea se naște predominant din capsulă, care este aprovizionată abundent cu fibre ale durerii și este în special sensibilă la întindere sau distensie. Tumefierea articulară este urmarea acumulării de lichid sinovial, hipertrofiei sinovialei și îngroșării capsului articulare. La început mișcarea este limitată de durere. Articulația inflamată este de obicei ținută în flexie ca să mărească volumul articular și să diminue distensia capsulei. Mai târziu anchiloza fibroasă sau osoasă sau contractura țesuturilor moi conduce la deformări fixe.

Deși inflamația poate afecta orice articulație diartrodială, AR provoacă cel mai frecvent artrite simetrice cu implicări caracteristice ale unor articulații specifice ca articulațiile interfalangiene proximale și metacarpofalangiene. Articulațiile interfalangiene distale sunt rareori implicate. Sinovita articulațiilor pumnului este un caractere aproape constant al AR și poate duce la limitarea mișcării, deformare și compresia nervului median (sindrom de tunel carpian). Sinovita articulației cotului deseori conduce la contracturi în flexie care se pot dezvolta timpuriu în cadrul bolii. Articulația genunchiului este afectată în mod obișnuit cu hipertrofie sinovială, exudat cronic și laxitate ligamentară frecventă. Durerea și tumefierea din spatele genunchiului pot fi cauzate de extensia unei sinoviale inflamate în spațiul popliteu (chist Baker). Artrita antepiciorului, gleznelor și articulațiilor subtalare pot produce durere severă la mers ca și un număr de deformări. Implicarea axială este limitată de obicei la coloana cervicală superioară. Implicarea coloanei lombare nu se observă și durerea lombară nu poate fi atribuită inflamației reumatoide. Uneori, inflamația articulaților sinoviale și a burselor coloanei cervicale superioare conduce la subluxație atlantoaxială. Aceasta de obicei se prezintă ca durere occipitală dar rareori poate duce la compresia măduvei spinării.

Odată cu persistența inflamației, apare o varietate de deformări caracteristice. Acesea pot fi atribuite unui număr de evenimente patologice care includ laxitatea structurilor tisulare moi de susținere; distrucția sau slăbirea ligamentelor, tendoanelor și capsulei articulare; distrucția cartilajului; dezechilibru muscular; și forțe fizice necontracarate asociate cu folosirea articulațiilor afectate. Deformările caracteristice ale mâinii includ (1) deviația radială a pumnului cu deviere ulnară a

degetelor deseori cu subluxații palmare ale falangelor proximale (deformări în „Z“), (2) hiperextensia articualțiilor interfalangiene proximale, cu flexie compensatorie a articulațiilor interfalangiene distale (deformare în gât de lebădă), (3) deformare în flexie a articulațiilor interfalangiene proximale și extensia articulațiilor interfalangiene distale (deformare în butoieră) și (4) hiperextensia primei articulații interfelangiene și flexia primei articulații metacarpofalangiene cu pierderea consecutivă a mobilității policelui și a ciupitului. Deformări tipice se pot dezvolta de asemenea la picior incluzând eversia călcâiului (articulație subtalară), subluxație plantară a capetelor metatarsiene, lărgirea labei anterioare, halux valgus și deviere laterală și subluxație dorsală a degetelor piciorului.

Manifestări extraarticulare AR este o boală sistemică cu o varietate de manifestări extraarticulare. Deși acestea apar frecvent, nu toate au o semnificație clinică. Totuși, uneori ele pot fi semnul principal de activitate a bolii și sursă de morbiditate și necesită tratament per se. De regulă aceste manifestări apar la indivizi cu un titru ridicat autoanticorpi față de componenta Fc a imunoglobulinei G (factori reumatoizi).

Nodulii reumatoizi apar la 20-30% dintre bolnavii de AR. Ei sunt găsiți de obicei pe structurile periarticulare, suprafețele de extensie, sau alte suprafețe supuse presiunii mecanice, dar ei se pot dezvolta și în alte locuri inclusiv în pleură și meninge. Localizările comune includ bursa olecraniană, ulna proximal, tendonul lui Achille și occiput. Nodulii variază în dimensiune și consistență și rareori sunt simptomatici, dar uneori se rup posttraumatic și se infectează. Ei se găsesc aproape invariabil la indivizi cu factor reumatoid seric. Histologic, nodulii reumatoizi consistă dintr-o zonă centrală de material necrotic ce include fibre de colagen, filamente necolagenice și resturi celulare; o zonă medie de macrofage dispuse în palisadă care exprimă antigene HLA-DR; și o zonă exterioară de țesut de granulație. Examinarea nodulilor recenți a sugerat că evenimentul inițial poate fi o vasculită focală.

Astenia clinică și atrofia mușchilor scheletici sunt comune. Atrofia musculară poate fi evidentă în săptămâni de la debutul AR și de obicei este cel mai vizibilă la musculatura din jurul articulațiilor afectate. Biopsia musculară poate arăta atrofia fibrelor de tipul II și necroza fibrei musculare cu sau fără infiltrat celular mononuclear.

Vasculita reumatoidă (vezi capitolul 319) care poate afecta aproape orice organ, este văzută la bolnavii cu AR severă și cu titru mare de factor reumatoid seric. Vasculita reumatoidă este foarte neobișnuită la americanii de origine africană. În forma ei cea mai agresivă, vasculita reumatoidă poate provoca polineuropatie și mononevrită multiplex, ulcerații cutanate și necroză dermică, gangrenă a degetelor și infarcte viscerale. Deși această vasculită diseminată este foarte rară, formele limitate nu sunt neobișnuite, în special la bolnavi albi cu titruri înalte de factor reumatoid. Boala neurovasculară care se prezintă fie ca o neuropatie sensitivă distală ușoară sau ca mononevrită multiplex poate fi singurul semn de vasculită. Vasculita cutanată de obicei se prezintă ca buchete de pete maronii în patul unghial, repliul unghial și pulpa degetelor. Se pot dezvolta de asemenea ulcere ischemice mai mari, în special la extremitățile inferioare. A fost relatat infarct de miocard secundar vasculitei reumatoide, ca și interesări vasculitice ale pulmonilor, intestinului, ficatului, pancreasului, ganglionilor limfatici și testiculelor. Vasculita renală este rară.

Manifestările pleuropulmonare, care sunt observate mai adesea la bărbat, includ boala pleurală, fibroza interstițială, nodulii pleuropulmonari, pneumonii și arterită. Pleurita este evidențiată în mod obișnuit la necropsie, dar boala asimptomatică în timpul vieții este rară. În mod tipic, lichidul pleural conține glucoză la nivel foarte scăzut în absența unei infecții. Complementul în lichidul pleural este de asemenea scăzut în comparație cu nivelul seric când acestea sunt raportate la concentrația proteică totală. Fibroza pulmonară poate produce insuficiență a capacității de difuziune a pulmonilor. Nodulii pulmonari pot apare unici sau în buchete. Atunci când ei apar la indivizi cu pneumoconioză, se poate dezvolta un proces fibrotic nodular difuz (sindromul Caplan). Uneori, nodulii pulmonari se pot excava și produce pneumotorax sau fistulă bronhopleurală. Rareori apare hipertensiune pulmonară secundară obliterării vascularizației pulmonare. În plus față de boala pleuropulmonară, se poate dezvolta obstrucția căilor aeriene superioare prin artrită cricoaritenoidiană sau noduli laringieni.

Boala cardiacă evidentă clinic atribuită procesului reumatoid este rară, dar marca unei pericardite asimptomatice este prezentă la autopsie la 50% dintre bolnavi. Lichidul pericardic are un nivel scăzut de glucoză și este frecvent asociat cu prezența lichidului pleural. Deși pericardita este de obicei asimptomatică, în situații rare poate apare moarte prin tamponadă cardiacă. De asemenea poate apare pericardită cronică constrictivă.

AR are tendința de a nu afecta sistemul nervos central în mod direct, deși vasculita poate induce neuropatie periferică. *Manifestările neurologice* pot de asemenea fi produse prin subluxații atlantoaxiale sau ale coloanei vertebrale medii. Compresiunea nervoasă secundară sinovitei proliferative sau deformărilor articulare pot produce neuropatii ale nervilor median, ulnar, radial (ramura interosoasă), sau tibial anterior.

Procesul reumatoid afectează *ochiul* la mai puțin de 1% dintre bolnavi. Bolnavii afectați au de obicei o boală de lungă durată și noduli. Cele două manifestări principale sunt episclerita care este de obicei ușoară și tranzitorie și sclerita care interesează straturi mai profunde ale ochiului și reprezintă o stare inflamatorie mai severă. Histologic, leziunea este similară nodulului reumatoid și poate duce la subțierea și perforarea globului (scleromalacia perforans). 15-20% dintre persoanele cu AR pot dezvolta sindromul Sjögren însoțit de keratoconjunctivitis sicca.

Sindromul Felty consistă din AR cronică, splenomegalie, neutropenie și uneori anemie și trombocitopenie. Este mai frecvent la indivizi cu suferință îndelungată. Acești bolnavi au titruri ridicate de factor reumatoid, noduli subcutanați și alte manifestări ale bolii reumatice sistemice. Sindromul Felty este foarte neobișnuit la americanii de origină africană. El se poate dezvolta după regresia inflamației articulare. Complexele imune circulante sunt deseori prezente și există dovada consumului de comlement. Leucopenia este o neutropenie selectivă cu un număr de leucocite polimorfonucleare mai mic de 1500/microlitru și uneori mai puțin de 1000 celule/microlitru. Examinarea măduvii osoase evidențiază de obicei hipercelularitate cu o sărăcie de neutrofile mature. Totuși măduva osoasă poate fi normală, hiperactivă, sau hipoactivă; se poate vedea oprire în maturare. S-a sugerat că hipersplenismul poate fi una dintre cauzele leucopeniei, dar splenomegalia nu este invariabil prezentă și splenectomia nu corectează întotdeauna anomalia. Marginalizarea excesivă a granulocitelor produsă de anticorpii față de aceste celule, activarea complementului, sau fixarea complexelor imune pot contribui la granulocitopenie. Bolnavii cu sindromul Felty au o frecvență crescută de infecții de obicei asociate cu neutropenia. Creșterea susceptibilității la infecții este în relație cu funcția deficitară a leucocitelor polimorfonucleare și cu scăderea numărului de celule.

Osteoporoza secundară suferinței reumatoide este comună și poate fi agravată de terapia glucocorticoidă. Tratamentul cu glucocorticoizi poate induce o pierdere semnificativă de masă osoasă, în special la începutul terapiei, chiar când sunt folosite doze mici. Osteopenia afectează atât osul juxtaarticular cât și oasele lungi, la depărtare de articulația interesată. AR este asociată cu o scădere moderată a masei osoase medii și o creștere moderată a riscului de fractură. Masa osoasă pare să fie afectată negativ și de insuficiența funcțională și de inflamația activă mai ales în etapele precocoe ale evoluției bolii.

AR la bătrâni Incidența AR continuă să crească peste vârsta de 60 de ani. S-a sugerat că AR la bătrâni poate avea un prognostic mai grav și se manifestă printr-o mai mare persistență a activității bolii, printr-o deterioare frecventă vizibilă radiografic, printr-o implicare sistemică mai frecventă și printr-un declin funcțional mai rapid. Boala agresivă este în mare parte limitată la acei bolnavi cu titru ridicat de factor reumatoid. Din contră, bolnavii în vârstă care dezvoltă AR fără titru crescut de factor reumatoid (boală seronegativă) au în general o boală mai puțin severă deseori autolimitată.

DATE DE LABORATOR Nu există un test specific pentru diagnosticul AR. Totuși, factorii reumatoizi, care sunt autoanticorpi care reacționează cu porțiunea Fc a IgG, sunt prezenți la mai mult de două treimi dintre adulții bolnavi. Testele larg utilizate detectează în mare măsură factorii reumatoizi de tip IgM. Prezența factorului reumatoid nu este specifică pentru AR. Factorul reumatoid este prezent la 5% dintre persoanele sănătoase. Frecvența factorului reumatoid în populația generală crește cu vârsta și 10-20% dintre indivizii peste 65 ani au un test pozitiv. În plus, un număr de condiții în afara AR sunt asociate cu prezența factorului reumatoid. Acestea includ lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, boli hepatice cronice, sarcoidoza, fibroza pulmonară interstițială, mononucleoza infecțioasă, hepatita B, tuberculoza, lepra, sifilisul, endocardita bacteriană subacută, leishmanioza viscerală, schistosomiaza și malaria. In plus factorul reumatoid poate apare tranzitoriu la indivizii normali după vaccinare sau transfuzii și de asemenea pot fi găsiți la rudele indivizilor cu AR.

Prezența factorului reumatoid nu stabilește diagnosticul de AR, dar poate reprezenta o semnificație prognostică pentru că bolnavii cu titruri mari, tind să aibe o boală progresivă și mai severă cu manifestări extraarticulare. Factorul reumatoid este constant găsit la bolnavii cu noduli sau vasculită. Valoarea predictivă a prezenței factorului reumatoid în determinarea diagnosticului de AR este este redusă. Sub o treime dintre bolnavii neselectați cu un test pozitiv pentru factorul reumatoid au AR. Testul nu este folositor ca o procedură de triaj, dar poate fi folosit pentru confirmarea diagnosticului la indivizi cu un tablou clinic sugestiv și dacă este prezent la titru mare să indice bolnavii cu risc pentru o boală sistemică severă.

Anemia normocromă, normocitară este frecvent prezentă în AR activă. S-a considerat că reflectă eritropoieza ineficientă; în măduva osoasa se găsesc mari depozite de fier. In general anemia și trombocitoza se corelează cu activitatea bolii. Numărul de celule albe este de obicei normal, dar poate fi prezentă o leucocitoză medie. Leucopenia poate de asemenea să existe fără tabloul complet al sindromului Felty. Eozinofilia când este prezentă, reflectă de obicei o boală sistemică severă.

Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută la aproape toți bolnavii cu AR. Nivelurile unor alți reactanți ai fazei acute a inflamației, incluzând ceruloplasmina și proteina C reactivă sunt de asemenea crescute și în general aceste creșteri se corelează cu activitatea bolii și cu probabilitatea unei lezări articulare progresive.

Analiza lichidului sinovial confirmă prezența artritei inflamatorii, deși niciunul dintre rezultate nu este specific. Fluidul este de obicei turbid, cu vâscozitate redusă, conținut proteic crescut și cu glucoza în concentrație ușor scăzută sau normală. Numărul de globule albe variază între 5 și 50.000 celule/microlitru; leucocitele polimorfonucleare domină. Numărul globulelor albe ale lichidului sinovial peste 2000 celule/microlitru cu mai mult de 75% leucocite polimorfonucleare este puternic caracteristic pentru artrita inflamatorie deși nu are valoare diagnostică pentru AR. Complementul hemolitic total, C3 și C4 sunt puternic diminuate în lichidul sinovial în raport cu concentrația de proteine totale, ca rezultat al activării căii clasice a complementului de către complexele imune produse local.

EVALUARE RADIOGRAFICĂ La începutul bolii, radiografiile articulațiilor afectate de obicei nu sunt de folos în stabilirea diagnosticului. Ele evidențiază numai ceea ce este vizibil la examenul fizic, adică, tumefierea țesuturilor moi și lichidul articular. În timpul progresiei bolii anomaliile devin mai pronunțate dar niciuna dintre datele radiografice nu are valoare diagnostică pentru AR. Diagnosticul, totuși este susținut de un tipar caracteristic de anomalii, ce includ tendința spre o implicare simetrică. Osteopenia juxtaarticulară poate deveni aparentă în săptămâni de la debut. Pierderea cartilajului articular și eroziunile osoase se dezvoltă după luni de activitate susținută. Valoarea radiografiei este de a determina extensia distrucției cartilajului și eroziunea osului produse de boală, în special când se monitorizează impactul terapiei cu medicamente modificatoare de boală sau intervenție chirurgicală. Alte modalități de a vizualiza oasele și articulațiile incluzând scintigrama osoasă cu ^{99m}Tc bifosfonat și rezonanța magnetică, pot fi capabile să detecteze modificările inflamatorii precocce care nu sunt aparente la radiografia standard dar sunt rareori necesare la evaluarea de rutină a bolnavilor cu AR.

EVOLUȚIE CLINICĂ ȘI PROGNOSTIC Evoluția AR este destul de variabilă și dificil de prezis la pacientul individual. Majoritatea bolnavilor manifestă activitate de boală persistentă dar fluctuantă, însoțită de un grad variabil de anomalii articulare și incapacitate funcțională. După 10-12 ani doar mai puțin de 20% dintre bolnavi nu prezintă elemente de invaliditate sau anomalii articulare. Un număr de caractere sunt corelate cu o probabilitate mai mare de a dezvolta anomalii articulare sau invaliditate. Acestea includ prezența a mai mult de 20 articulații inflamate, viteză de sedimentare a hematiilor mult crescută, argumente radiografice cu eroziuni osoase, prezența de noduli reumatoizi, titruri înalte de factor reumatoid seric, existența unei insuficiență de funcție, inflamație persistentă, debutul la vârstă înaintată, prezența unor alte boli, o stare socioeconomică sau nivel educațional inferioare, sau prezența HLA-DRβ1*0401 sau -DRβ*0404. Prezența uneia sau mai multora dintre acestea implică prezența unei boli mai agresive cu o probabilitate mai mare de dezvoltare a unor anomalii articulare progresive sau invaliditate. Bolnavii care nu au aceste caractere au mai mult o boală mai blândă cu o progresie mai înceată a anomaliilor articulare și a invalidității. Tiparul debutului bolii nu pare să prezică dezvoltarea invalidității. Aproximativ 15% dintre bolnavii cu AR vor avea un proces inflamator de scurtă durată care se remite fără invalidități majore. Acestor indivizi tind să le lipsească caracterele mai sus menționate asociate unei boli mai agresive.

Mai multe caractere ale bolnavilor cu AR par a avea o semnificație prognostică. Remisiuni ale activității bolii apar mult mai probabil în primul an. Femeile albe tind să aibe mai multe sinovite persistente și mai multe boli progresiv erozive decât bărbații. Persoanele care se prezintă cu titruri mari de factor reumatoid, proteină C reactivă și haptoglobină au de asemenea un prognostic mai rău ca și indivizii cu noduli subcutani și prezența radiografică de eroziuni în momentul evaluării inițiale. Deși activitatea susținută a bolii peste durata de un an prevestește o evoluție nefavorabilă, rata progresiei anomaliilor articulare nu este constantă; cea mai rapidă progresie are loc în primii șase ani de boală și cu o rata mai înceată după aceea. Intr-adevăr, rata progresiei leziunilor articulare este mai mare în timpul primului an de observație în comparație cu al doilea și al treile an. În trei ani de boală, 70% dintre bolnavi vor avea unele manifestări radiografice ale lezării articulare; peste 50% dintre aceste persoane prezintă dovezi de eroziuni în primul an de boală. Articulațiile piciorului sunt afectate mai frecvent decât articulațiile mâinii. În ciuda scăderii cu timpul a ratei leziunii progresive articulare, invaliditatea funcțională care se dezvoltă precoce în timpul bolii continuă să se înrăutățească cu aceeași rată, deși cea mai rapidă rată de pierdere funcțională apare în primii doi ani de boală.

Speranța medie de viață a bolnavilor cu AR este micșorată cu 3-7 ani. Din creșterea de 2,5 ori a ratei mortalității, AR însăși este un element contribuabil de 15-30%. Creșterea ratei mortalității pare să fie limitată la bolnavii cu boală articulară mai severă și poate fi atribuită în mare parte infecției și sângerării gastrointestinale. Terapia medicamentoasă poate de asemenea să joace un rol în creșterea ratei mortalității observată la acești indivizi. Factorii corelați cu moarte precoce includ invaliditatea, durata sau severitatea bolii, folosirea glucocorticoizilor, vârsta la debut și statusul socioeconomic sau educațional scăzut.

DIAGNOSTIC Intervalul mediu de la debutul bolii până la punerea diagnosticului este de 9 luni. Acesta este deseori în legătură cu natura nespecifică a simptomelor inițiale. Diagnosticul de AR este cu ușurință pus la persoane cu boală tipică stabilită. La majoritatea bolnavilor, boala își exprimă elementele clinice caracteristice în 1-2 ani de la debut. Tabloul clinic cu poliartrită inflamatorie, simetrică, bilaterală implicând articulațiile mici și mari la membrele superioare și inferioare cu protejarea scheletului axial exceptând coloana cervicală sugerează diagnosticul. Caracterele constituționale ce indică natura inflamatorie a bolii cum ar fi redoarea matinală, susțin diagnosticul. Punerea în evidență nodulilor subcutani este un element ajutător de diagnostic. În plus, prezența factorului reumatoid, a lichidului sinovial inflamator cu creșterea numărului de leucocite polimorfonucleare și date radiografice de demineralizare a osului juxtaarticular și eroziuni ale articulațiilor afectate susțin diagnosticul.

Diagnosticul este ceva mai dificil la începutul evoluției când numai simptomele constituționale sau artralgiile intermitente sau artrita cu distribuție asimetrică pot fi prezente. Înaintea stabilirii diagnosticului poate fi necesară o perioadă de observație. Diagnosticul definitiv de AR depinde în mare parte de elementele clinice caracteristice și de excluderea altor procese inflamatorii. Date izolate, ca un test pozitiv pentru factor reumatoid sau o viteză de sedimentare crescută, în special la persoanele în vârstă cu dureri articulare nu trebuie să fie folosite ca argumente pentru AR.

În 1987, Colegiul American de Reumatologie a elaborat criteriile revizuite pentru clasificarea artritei reumatoide (tabelul 313-2). Aceste criterii demonstrează o sensibilitate de 91-94% și o specificitate de 89% când sunt folosite la clasificarea bolnavilor cu AR în comparație cu subiecți de control cu alte boli reumatice în afara AR. Deși aceste criterii au fost elaborate ca un mijloc de clasificare a bolii în scopuri epidemiologice, ele sunt utile ca repere pentru stabilirea diagnosticului. Totuși, imposibilitatea de aplicare a acestor criterii în etapele precoce ale bolii, nu exclude diagnosticul.

Tabelul 313-2

Criteriile pentru clasificarea artritei reumatoide revizuite în 1987

1. Recomandari pentru clasificare
   a. Sunt necesare patru pâna la sapte criterii pentru a considera ca un pacient are artrita reumatoida
   b. Bolnavii cu două sau mai multe diagnostice clinice nu sunt excluși
2. Criterii*
   a. Redoare matinală: Redoare în și în jurul articulațiilor durând o oră înaintea îmbunătățirii maxime.
   b. Artrita la mai mult de trei zone articulare: Cel puțin trei zone articulare observate simultan de medic cu tumefierea țesuturilor moi sau lichid articular, nu numai creștere exagerată osoasă. 14 zone articulare posibile implicate sunt articulațiile de partea dreaptă sau stângă interfalangienele proximale, metacarpofalangiene, pumn, cot, genunchi, gleznă și metatarsofalangiene.
   c. Artrita articulațiilor mâinii: Artrita pumnului, a articulației metacarpofalangiene sau a articulației interfalangiene proximale.
   d. Artrita simetrică: Implicare simultană a acelorași arii articulare de ambele părți ale organismului
   e. Noduli reumatoizi: Noduli subcutanați pe proeminențele osoase, suprafețele de extensie sau regiunile juxtaarticulare observați de medic
   f. Factor reumatoid seric: Demonstrarea unor valori anormale de factor reumatoid seric prin orice metodă ale cărei rezultate au fost pozitive la sub 5% dintre subiecții normali de control
   g. Modificări radiografice: Modificări tipice de AR pe radiografiile posteroanterioare de mână și pumn care trebuie să includă eroziuni sau decalcificări osoase localizate certe, în, sau mai marcat, adiacent articulațiilor implicate.

* Criteriile a-d trebuie să fie prezente de cel putin 6 săptămâni. Criteriile b-e trebuie să fie observate de medic

SURSĂ: Arnet et al

℞ TRATAMENT

Principii generale Scopurile terapiei AR sunt (1) îndepărtarea durerii, (2) reducerea inflamației, (3) protejarea structurilor articulare, (4) menținerea funcției și (5) controlul implicațiilor sistemice. Deoarece etiologia AR este necunoscută, patogenia este speculativă și mecanismele de acțiune ale multor agenți terapeutici folosiți sunt nesigure, terapia rămâne empirică. Nicio intervenție terapeutică nu este curativă și toate trebuie să fie privite ca paliative, țintind îndepărtarea semnelor și simptomelor bolii. Diversele tratamente folosite sunt îndreptate spre suprimarea nespecifică a procesului imunologic în speranța ameliorării simptomelor și prevenirii alterării progresive a structurilor articulare.

Tratamentul bolnavilor cu AR implică o abordare interdisciplinară, cu încercarea de rezolvare a diverselor probleme cu care acești bolnavi se confruntă, cu interacțiuni funcționale sau psihosociale. O varietate de modalități fizioterapice poate fi folositoare pentru reducerea simptomelor AR. Repausul ameliorează simptomele și poate fi o componentă importantă a programului terapeutic global. În plus, atelele puse pentru a reduce mișcările nedorite ale articulațiilor inflamate pot fi folositoare. Exercițiul făcut pentru menținerea forței musculare și a mobilității articulare fără exacerbarea inflamației articulare este de asemenea un aspect important al regimului terapeutic. O diversitate de instrumente ortopedice și de asistență pot fi utile pentru a susține și a menține axialitatea articulațiilor deformate pentru a reduce durerea și a ameliora funcția. Educația bolnavului și a familiei reprezintă o componentă importantă a planului terapeutic de a ajuta ca cei implicați să devină conștienți de impactul potențial al bolii și să facă corecțiile corespunzătoare în stilul de viață pentru a crește ameliorarea și a scădea solicitarea articulațiilor.

Tratamentul medicamentos implică patru abordări generale. Prima este folosirea aspirinei și a altor medicamente antiinflamatori nesteroidiene (AINS) și a analgezicelor simple pentru a controla semnele și simptomele procesului inflamator local. Acești agenți sunt rapid eficace în atenuarea semnelor și simptomelor, dar ei par a exercita doar un efect minim asupra progresiei bolii. A doua linie terapeutică implică folosirea orală a glucococrticoizilor în doze mici. Deși acești agenți au fost larg folosiți pentru a suprima semnele și simptomele inflamației, date recente sugerează că glucocorticoizii administrați oral în doze mici pot de asemenea întârzia dezvoltarea și progresia eroziunilor osoase. A treia linie de agenți include o varietate de agenți care au fost clasificați ca medicamente antireumatice cu acțiune lentă sau care modifică boala. Acești agenți par a avea capacitatea de a scădea la bolnavii tratați nivelele crescute de reactanți de fază acută și prin aceasta sunt socotiți că modifică capacitățile distructive ale bolii. Alți agenți sunt medicamentele imunosupresive și citotoxice care s-a arătat că ameliorează procesul patologic la unii bolnavi. A patra abordare implică folosirea intraarticulară a glucocorticoizilor care poate asigura o ușurare pasageră când terapia sistemică medicamentoasă a eșuat în rezolvarea inflamației. O abordare finală care poate fi luată în seamă când terapia standard a eșuat în controlul activității bolii,

implică o varietate de terapii experimentale ce includ combinații ale medicamentelor antireumatice ce modifică boala (disease-modifying antirheumatic drugs = DMARDs) și a altor agenți experimentali. Recent, substituind acizii grași esențiali alimentari 6-omega din carne cu acizii grași 3-omega, cum este acidul eicosapentaenoic găsit în unele uleiuri de pește, s-a obținut o ameliorare a simptomelor bolnavilor cu AR. În tratamentul AR s-a pretins a fi eficace o varietate de abordări netradiționale, ce includ dieta, extractele de animale și plante, vaccinuri, hormoni și preparate topice de diverse tipuri. Multe dintre acestea sunt costisitoare și niciunul nu s-a arătat să fie eficace. Totuși, credința în eficacitatea lor asigură folosirea lor în continuare de către unii bolnavi.

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene În afara aspirinei, acum sunt mai multe AINS disponibile pentru tratamentul AR. Ca un rezultat al capacității acestor agenți de a bloca activitatea enzimei ciclooxigenază și prin aceasta producerea de prostaglandine, prostaciclină și tromboxani, ele au proprietăți analgezice, antiinflamatorii și antipiretice. În plus acești agenți pot exercita și alte efecte. Ei sunt cu toții asociați cu un spectru larg de efecte toxice locale. Unele, ca iritația gastrică, azotemia, disfuncția plachetară și exacerbarea rinitei alergice și astmului sunt în legătură cu inhibiția activității ciclooxigenazei, în timp ce multe altele ca erupția, anomalii ale funcției hepatice și depresia medulară ar putea să nu fie. Persoanele vârstnice sub terapie diuretică pot avea un risc crescut pentru unele efecte toxice. Niciun AINS nu s-a arătat a fi mai eficace ca aspirina în tratamentul AR. Totuși aceste medicamente neaspirinice sunt asociate cu o incidență mai mică a intoleranței gastrointestinale. Niciun AINS mai nou nu pare să aibe avantaje terapeutice semnificative față de agenții disponibili. În plus, niciun agent nou nu are un avantaj consistent asupra celorlalți în ceea ce privește incidența sau severitatea manifetărilor toxice. Date recente indică că două enzime separate, ciclooxigenaza 1 și 2 sunt responsabile de metabolismul inițial al acidului arahidonic spre mediatori inflamatorii diverși. Prima este un element constitutiv prezent în multe celule și țesuturi, incluzând stomacul și plachetele în timp ce ultima este indusă specific în răspunsul la stimuli inflamatorii. Inhibiția ciclooxigenazei 2 este responsabilă de multe efecte antiinflamatorii ale AINS și inhibarea ciclooxigenazei 1 induce multe dintre mecanismele toxicității. Cum AINS obișnuite inhibă ambele enzime, beneficiul terapeutic și toxicitatea sunt întrețesute. Mai nou, se dezvoltă inhibitori specifici de ciclooxigenază 2 care promit beneficii terapeutice cu o toxicitate mai mică.

MEDICAMENTE ANTIREUMATICE CARE MODIFICĂ BOALA Experiența clinică a conturat un număr de agenți care par a avea capacitatea de a modifica evoluția AR. Acest grup de agenți include sărurile de aur, D-penicilamina, antimalaricele și sulfasalazina. În ciuda lipsei unei similitudini chimice sau farmacologice, acești agenți au din punct de vedere practic un număr de caracteristici comune. Ei exercită efecte directe nespecifice antiinflamatorii și analgezice minime și deci AINS trebuie administrate în mod continu, cu excepția puținelor cazuri când ele induc o remisiune. Apariția beneficiului de la terapia DMARD este de obicei întârziată cu săptămâni sau luni. Până la două treimi dintre bolnavi ao o oarecare înbunătățire clinică ca rezultat al terapiei cu oricare dintre acești agenți, deși inducerea unei adevărate remisiuni este neobișnuită. În plus față de ameliorarea clinică, deseori este o ameliorare serologică a activității bolii și titrurile de factor reumatoid, de proteină C reactivă și viteza de sedimentare a hematiilor scad frecvent. În ciuda acestor date, sunt argumente minime că DMARD întârzie în cele din urmă dezvoltare eroziunilor osoase sau ușurează vindecarea.

Fiecare dintre aceste medicamente are o toxicitate importantă și de aceea monitorizarea cu grijă a bolnavului este necesară. Care DMARD trebuie să fie drogul de primă alegere rămâne o problemă controversată și trialurile nu au demonstrat un avantaj important al unuia față de altul. Toxicitatea diferitelor medicamente devine astfel importantă în determinarea drogului de primă alegere. Răspunsul insufucient sau apariția fenomenului de toxicitate la un medicament nu exclude posibilitatea de răspuns la altul. De exemplu un procentaj similar de bolnavi cu AR care nu au răspuns la aur vor răspunde la D-penicilamină când este dată ca un al doilea medicament modificator de boală.

Nu au apărut criterii caracteristice ale bolnavilor care să prezică capacitatea de răspuns la vreun DMARD. Pe lângă aceasta, deși indicațiile pentru inițierea terapiei cu unul dintre acești agenți nu sunt bine definite, recent există tendințe de a se începe tratamentul cu DMARD în stadiul precoce de evoluție a bolii.

Metotrexatul, antagonist al acidului folic dat în doze mici intermitente, 7,5-20 mg o dată pe săptămână, este DMARD frecvent utilizat în prezent. Majoritatea reumatologilor recomandă folosirea metotrexatului ca DMARD inițial, în special la indivizii cu elemente de AR agresivă. Observațiile recente au documentat eficacitatea metotrexatului și au indicat că debutul acțiunii sale este mai rapid ca al altor DMARD și că bolnavii tind să rămână pe terapie cu metotrexat mai mult timp decât cu alte DMARD din cauza unor răspunsuri clinice mai bune și cu o mai mică toxicitate.Trialurile de lungă durată au indicat că metotrexatul nu induce remisiuni ci mai curând suprimă simptomele în timp ce este administrat. Îmbunătățirea maximă este observată după 6 luni de tratament, cu o ameliorare mică după aceea. Efectele toxice cele mai importante includ discomfort gastrointestinal, ulcerații orale, anomalii ale funcției hepatice ce par să fie dependente de doză și reversibile și fibroză hepatică ce poate fi insidioasă, necesitând biopsie hepatică pentru detectarea ei în stadiile sale incipiente. Pneumonia indusă de medicament a fost de asemenea relatată. Biopsia hepatică este recomandată la indivizii ci anomalii ale funcției hepatice persistente sau repetitve. Administrarea simultană de acid folic sau folinic poate diminua frecvența unor astfel de efecte secundare.

TERAPIA CU GLUCOCORTICOIZI Terapia sistemică cu glucocorticoizi poate constitui terapia simptomatică efectivă la bolnavii cu AR. Prednisonul în doză mică, sub 7,5 mg/zi, a fost recomandat ca terapie suplimentară folositoare pentru controlul simptomelor. Mai mult, observații recente sugerează că terapia cu doze mici de glucocorticoizi poate întârzia progresia eroziunilor osoase. Pulsurile lunare cu glucocorticoizi în doză mare pot fi folositoare la unii bolnavi și poate grăbi răspunsul când este inițiată o terapie cu DMARD.

TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ Drogurile imuunosupresive azatioprina și ciclofosfamida au fost dovedite a fi eficace în tratamentul AR și își exercită efectele în mod similar celorlalte DMARD. Totuși acești agenți par să nu fie mai eficiente ca alte DMARD. Mai mult ei provoacă o serie de efecte secundare toxice și ciclofosfamida pare să predispună bolnavul la dezvoltarea unor tumori maligne. Prin urmare acești agenți sunt rezervați pentru bolnavii la care terapia cu DMARD a eșuat în mod evident. Uneori, boala extraarticulară ca vasculita reumatoidă poate necesita o terapie imunosupresivă citotoxică.

Trialuri recente au sugerat că și ciclosporina poate fi de asemenea eficace în tratamentul AR. Deși terapia cu doze mari poate induce o imbunătățire rapidă, se asociază frecvent cu fenomene toxice renale și gastrointestinale. Dozele mai mici de ciclosporină, sub 5 mg/kg/zi, par totuși să provoace o îmbunătățire semnificativă dar mai lentă în activitatea bolii cu mai puține efecte toxice care sunt reversibile cu reducerea dozelor. În plus folosirea concomitentă a metotrexatului și ciclosporinei pot realiza efecte benefice. În

prezent ciclosporina nu este aprobată pentru a fi folosită în tratamentul AR.

CHIRURGIE Chirurgia joacă un rol în tratamentul bolnavilor cu articulații lezate sever. Deși artroplastiile și înlocuirea totală a articulației poate fi făcută la un număr de articulații, procedurile de succes sunt înlocuirea șoldurilor, genunchilor și umerilor. Scopurile reale ale acestor proceduri sunt îndepărtarea durerii și reducerea invalidității. Chirurgia reconstructivă a mâinii duce la unele ameliorări cosmetice și ceva beneficiu funcțional. Sinovectomia deschisă sau artroscopică poate fi utilă la unii bolnavi cu monoartrită persistentă, mai ales la genunchi. Deși sinovectomia poate oferi o îndepărtare pe termen scurt a simptomelor, nu pare să întârzie distrucția osoasă sau să modifice istoria naturală a bolii. În plus tenosinovectomia precoce la articulația pumnului poate preveni ruptura de tendoane.

ABORDAREA BOLNAVULUI CU AR O abordare a tratamentului medical a bolnavului cu artrită reumatoidă este descrisă în figura 312-2. Principiile care fundamentează grija pentru acești bolnavi reflectă variabilitatea bolii, natura persistentă a inflamației și potențialul ei de a produce invaliditate, relația între inflamația susținută și eroziunea osoasă și nevoia de reevaluare frecventă a bolnavului pentru răspunsul simptomatic la terapie, progresia invalidității și lezarea articulației și efectele secundare ale tratamentului. La debutul bolii este dificil de prevăzut evoluția naturală a bolii unui pacient luat individual. Prin urmare, abordarea obișnuită este să se încerce ameliorarea simptomelor bolnavului cu AINS. Unii bolnavi pot prezenta o boală ușoară care nu necesită o terapie suplimentară.

În unele momente ale evoluției pacienților, posibilitatea inițierii terapiei cu DMARD și/sau glucocorticoizi oral în doze mici este benefică. La bolile agresive, aceasta poate surveni mai precoce, deseori în primele 3 luni de la diagnostic, în timp ce la bolile cu evoluție lentă pot să nu necesite o astfel de terapie timp de mai mulți ani. Dezvoltarea eroziunilor osoase sau a modificărilor radiografice ale pierderii cartilajului reprezintă date evidente ale potențialului distructiv a procesului inflamator și indică nevoia de terapie DMARD. Celelalte indicații, cum s-a subliniat mai sus, includ durere persistentă, tumefiere articulară, sau insuficiență funcțională, sunt totuși mult mai subiective. Decizia de a începe utilizarea DMARD și/sau glucocorticoterapie orală în doze mici necesită experiență și capacitatea de a evalua tumefierea articulară și activitatea funcțională și toleranța la durere a bolnavului și perspectiva unei terapii exacte. În acest context, bolnavul bine informat trebuie să joace un rol activ în decizia de a începe DMARD și/sau terapie glucocorticoidă la doze mici, după o revedere minuțioasă a potențialului terapeutic și toxic al diverelor medicamente.

Dacă un bolnav răspunde la DMARD, terapia este continuată cu monitorizare atentă pentru evitarea toxicității. Toate DMARD au un efect supresiv și prin aceasta necesită o administrare îndelungată. Chiar cu o terapie benefică, injectarea locală de glucocorticoizi poate fi necesară pentru a diminua inflamația ce poate persista la un număr limitat de articulații. În plus, AINS pot fi necesare pentru a atenua simptomele. Chiar după ce inflamația a fost total remisă, simptomele din pierderea cartilajului și boal articulară degenerativă simultană sau deformările pot necesita un tratament adițional. Chirurgia poate fi de asemenea necesară pentru ușurarea durerii sau diminuarea insufucienței funcționale secundare deformării. Numai când bolnavii au o boală inflamatorie persistentă sau manifestări articulare severe este nevoie de medicamente citotoxice imunosupresoare sau se justifică proceduri experimentale. Recent, pentru tratamentul bolnavilor cu AR s-a sugerat o alternativă de abordare. Aceasta implică inițierea unei terapii cu agenți multipli, precoce în evoluția bolii în încercarea de a controla inflamația, urmată de menținerea unuia sau a mai multor agenți după cum este nevoie de a controla activitatea bolii. Eficiența unei astfel de terapii alternative nu a fost încă bine dovedită.

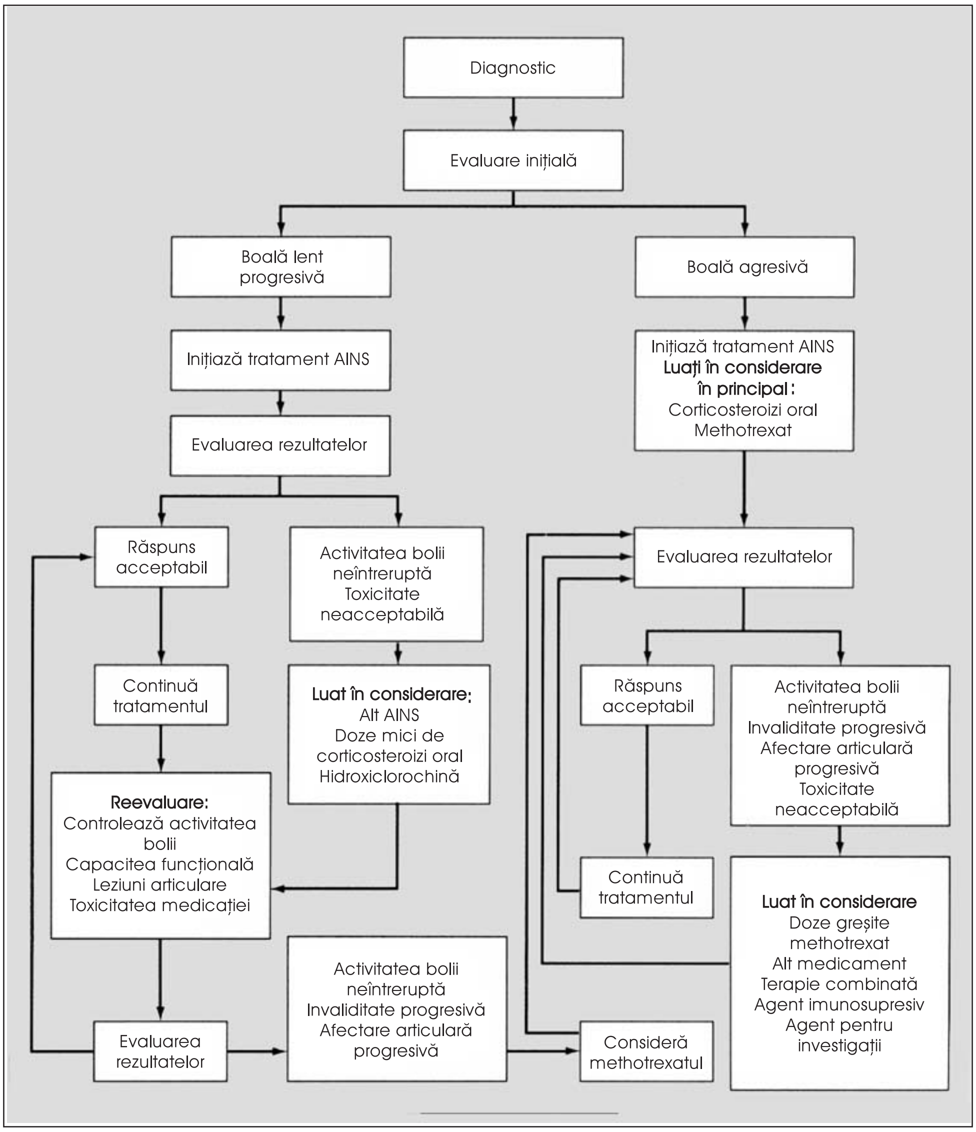


FIGURA 313-2 Algoritm pentru tratamentul medical al artritei reumatoide *(prin amabilitatea Centrului Medical de Sudvest al Universității din Texas, Biroul de Educație Continuă.)*

BIBLIOGRAFIE

ALBANI S et al: Positive selection in autoimmunity: Abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. Nature Med 1:448, 1995

Arnett FC et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31:315, 1988

BROOKS PM, DAY RO: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Differences and similarities. N Engl J Med 324:1716, 1991

CASH JM, KLIPPEL JH: Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 330:1368, 1994

CHAN KA et al: The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 37:814, 1994

CUSH J, LIPSKY PE: Cellular basis for rheumatoid inflammation. Clin Orthop 265:9, 1991

DEODHAR AA et al: Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 38:1204, 1995

ELLIOTT MJ et al: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 344:1105, 1994

FELSON DT et al: The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 37:1487, 1994

HARRIS ED JR: Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 322:1277, 1990

JAWAHEER D et al: „Homozygosity" for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. Arthritis Rheum 37:681, 1994

KAVANAUGH AF, LIPSKY PE: Gold, penicillamine, antimalarials and sulfasalazine, on *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2d ed, JI Gallin et al (eds). New York, Raven Press, 1992, pp 1083-1101

KIRWAN JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 333:142, 1995

KREMER JM et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. Arthritis Rheum 37:316, 1994

MCDANIEL DO et al: Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (Epitope). Ann Intern Med 123:181, 1995

MORGAN SL et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 121:833, 1994

TUGWELL P et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 333:137, 1995

VAN DER HEIDE A et al: Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 38:1466, 1995

VAN DER HEIJDE DMFM et al: Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 35:26, 1992

VAN SCHAARDENBURG D, BREEDVELD FC: Elderly-onset rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 23:367, 1994

WEYAND CM et al: Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 95:2120, 1995

ZVAIFLER NJ, FIRESTEIN GS: Pannus and pannocytes: Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 37:783, 1994

314

Bruce C. Gilliland

SCLEROZA SISTEMICĂ (SCLERODERMIA)

DEFINIȚIE Scleroza sistemică (SS) este o afecțiune multisistemică de cauză necunoscută caracterizată prin fibroza pielii, a vaselor sanguine și a organelor viscerale incluzând tractul gastrointestinal, plămânii, inima și rinichii (tabelul 314-1). Gradul interesării pielii și organelor interne variază de la pacient la pacient. Se pot identifica două subtipuri chiar dacă uneori există oarecare suprapunere între ele (tabelul 314-2). Un subtip este definit ca *sclerodermia difuză cutanată* și se caracterizează printr-o îngroșare rapidă, simetrică a tegumentului extremităților proximale și distale, a feței și trunchiului. Acești pacienți prezintă un risc crescut de afectare

Tabelul 314-1

Clasificarea sclerodermiei/ sclerozei sistemice și a afecțiunilor asemănătoare sclerodermiei

Scleroza sistemică
- Boală cutanată limitată
- Boală cutanată difuză
- Fără scleroderma
- Boală de țesut conjunctiv nediferențiată
- Sindroame de suprapunere (overlap)

Sclerodermia localizată
- Morfeea
- Sclerodermia liniară
- *En coup de sabre*

Afecțiuni asemănătoare sclerodermiei induse chimic
- Sindromul uleiului toxic
- Boala indusă de clorura de vinil
- Fibroza indusă de bleomicină
- Fibroza indusă de pentazocin
- Fibroza indusă de hidrocarburi aromate
- Sindromul eozinofilie – mialgie

Alte boli asemănătoare sclerodermiei
- Scleroderma adultorum Buschke
- Scleromixedemul
- Boala cronică grefă contra gazdă
- Fasceita cu eozinofile
- Scleroza digitală în diabet
- Amiloidoza primară și amiloidoza asociată cu mielomul multiplu

precoce în evoluția bolii a rinichiului și a altor viscere. Celălalt subtip este *sclerodermia cutanată limitată* definită prin îngroșarea simetrică a tegumentului, limitată la nivelul extremității distale și a feței. Acest subtip prezintă frecvent trăsături ale *sindromului CREST,* un acronim pentru calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazii. Prognosticul în sclerodermia cutanată limitată este mai bun exceptând cazurile rare care dezvoltă hipertensiune arterială pulmonară sau ciroză biliară, după mulți ani. Scleroza sistemică a organelor viscerale se poate întâlni și în absența afectării tegumentare, situație în care se discută de *scleroza sistemică sine scleroderma.* Supraviețuirea este determinată de severitatea afectării viscerale, în special de interesarea inimii, plămânului și /sau a rinichiului.

Sclerodermia se poate de asemenea întâlni ca o formă localizată limitată la piele, țesut subcutanat și mușchi și fără interesare sistemică. Cele două forme localizate sunt morfeea care apare sub forma unor plăci tegumentare indurate, unice sau multiple și sclerodermia liniară care interesează o extremitate sau fața. Sclerodermia liniară a unei jumătăți a frunții și scalpului

Tabelul 314-2

Subseturile sclerozei sistemice

	Difuză	**Limitată***
Afectare tegumentară	Extremități distale și proximale, față, trunchi	Distal până la cot, față
Fenomen Raynaud	Debutul cu cel mult 1 an sau chiar concomitent cu modificările tegumentare	Poate precede afectarea tegumentară cu ani
Afectare organică	Pulmonară (fibroză interstițială); renală (criză hipertensivă renovasculară); gastrointestinală; cardiacă	Gastrointestinală; Hipertensiune arterială pulmonară după 10-15ani de boală la mai puțin de 10% din pacienți; ciroză biliară
Capilarele patului unghial	Dilatație și reducere	Dilatație fără reducere semnificativă
Anticorpi antinucleari	Antitopoizomerază I	Anticentromer

* Se referă și la sindrom CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazie)

produce o desfigurare *en coup de sabre* și se poate asocia cu hemiatrofia feței de aceași parte.

SS se întâlnește de asemenea în asociere cu alte boli de țesut vasculo-conjunctiv. Termenul de sindrom de suprapunere „overlap syndrome“, se folosește pentru descrierea unor astfel de pacienți. Boala de țesut conjunctiv nediferențiată este un termen care a fost sugerat pentru pacienții care nu prezintă criteriile de diagnostic pentru nici una din bolile de țesut conjunctiv. *Boala mixtă de țesut conjunctiv* (BMȚC) este un sindrom caracterizat prin trăsături clinice de lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică, polimiozită, poliartrită reumatoidă și titruri foarte mari de anticorpi circulanți față de antigene ribonucleoproteice nucleare; va fi discutată mai târziu în acest capitol.

EPIDEMIOLOGIE SS are o distribuție generală și afectează toate rasele. Debutul bolii este neobișnuit în copilărie și la bărbații tineri. Incidența bolii crește cu vârsta atingând maximul în a treia și a patra decadă. Femeile sunt afectate de aproximativ trei ori mai frecvent decât bărbații și chiar mai des în periada activă hormonal (raportul poate fi de 15:1). SS este mai frecventă și severă la femeile negre tinere. Incidența anuală a fost estimată la 14,1 cazuri la un milion de locuitori, date bazate pe un studiu de 20 ani efectuat în Allegheny Country, Pennsylvania. Prevalența SS a fost raportată între 19 și 75 la 100.000 locuitori. O prevalență foarte mare a SS a fost raportată recent în Oklahoma, la americanii nativi Choctaw. Prevalența a fost de 472 la 100.000 locuitori, care este cea mai mare găsită vreodată în vreun grup etnic. Atât incidența cât și prevalența ar putea fi subestimate deoarece pacienții cu boală cu debut precoce și atipic ar putea fi scăpați din supraveghere. Rolul eredității nu este clarificat. Au fost raportate mai multe exemple de familii cu SS și de asemenea identificarea altor boli de țesut conjunctiv și autoanticorpi la rudele unor pacienți cu SS sugerează o predispoziție genetică. Totuși creșterea incidenței anticorpilor antinucleari la soții pacienților cu SS sugerează rolul unui factor de mediu. Studii imunogenetice nu au arătat asocieri puternice între complexul major de histocompatibilitate și susceptibilitatea la SS. Unele studii au arătat o asociere a SS cu HLA-DR1, -DR2, DR3 și -DR5. Alelele nule C4A și HLA-DQA2 au fost raportate de unii investigatori ca fiind markeri pentru susceptibilitatea la boală. O relație mai strânsă a fost găsită între anumite tipuri de HLA și apariția autoanticorpilor specifici la pacienții cu SS. S-a demonstrat că anticorpii anticentromer sunt asociați cu HLA-DR1, -DR4 și -DR5, iar anticorpii antitopoizomerază cu HLA-DR5. Ambele tipuri de autoanticorpi par să fie strâns asociate cu alelele HLA-DQB1.

Mai mulți factori de mediu au fost asociați cu apariția SS și a bolilor asemănătoare sclerodermiei. SS pare să fie mai frecventă la minerii care au lucrat în minele de cărbuni și aur, în special la cei cu expunere prelungită, sugerând că pulberea de siliciu poate fi un factor predispozant. Muncitorii expuși la policlorură de vinil pot dezvolta fenomen Raynaud, acroosteoliză, leziuni tegumentare asemănătoare celor din sclerodermie și anomalii capilare la nivelul patului unghial, similare cu cele observate în SS. Acești muncitori pot dezvolta de asemenea fibroză hepatică și angiosarcom. Dezvoltarea sclerodermiei a fost asociată cu expunerea la clorură de vinil, rășini epoxice și hidrocarburi aromatice cum ar fi benzina și toluenul. În 1981 în Spania a fost raportată o boală multisistemică semănând cu sclerodermia care a apărut după ingestia de ulei industrial în locul celui comestibil (ulei de rapiță). Au fost afectate aproximativ 20.000 de persoane. Pacienții au dezvoltat inițial pneumonie interstițială, eozinofilie, artralgii, artrite și miozită urmate de contracturi articulare, îngroșare tegumentară, fenomen Raynaud, hipertensiune pulmonară, sindrom sicca și resorbția falangelor distale. Scleroza extensivă a dermului și a țesutului subcutanat a fost observată la pacienții care au primit pentazocin, un agent analgezic nonnarcotic. Bleomicina, un agent anticanceros produce noduli fibrotici tegumentari, hiperpigmentare lineară, alopecie, gangrena degetelor și fibroză pulmonară afectând în special lobii inferiori. Sclerodermia și alte boli de țesut conjunctiv au fost raportate la femeile care aveau implante de silicon la nivelul sânilor. În prezent nu este încă dovedit că femeile cu aceste implanturi au risc mai mare de a face sclerodermie sau alte boli de tesut conjunctiv. Totuși poate apare fibroza localizată în jurul zonei de implant. Apariția unei îmbolnăviri asemănătoare sclerodermiei a fost asociată cu ingestia unor produse ce conțin L-triptofan și este cunoscut ca *sindromul-eozinofilie mialgie* (vezi mai jos și capitolul 315).

PATOGENIE Trăsătura dominantă a SS este supraproducția și acumularea de colagen și alte proteine ale matricei extracelulare în tegument și alte organe. În timp ce patogenia SS urmează să fie elucidată în viitor, dezvoltarea bolii implică mecanisme imunologice, alterări vasculare și activarea fibroblaștilor.

Un eveniment precoce în SS care precede fibroza este reprezentat de alterarea vasculară implicând arterele mici, arteriolele și capilarele din tegument, tractul gastrointestinal, rinichi, inimă și plămâni. Fenomenul Raynaud, simptomul inițial al SS la majoritatea pacienților, reprezintă expresia clinică a reglării anormale a fluxului sanguin ca urmare a injuriei vasculare. Injuria celulelor endoteliale și a laminei bazale apare precoce și este urmată de îngroșarea intimei, îngustarea lumenului și eventual obliterarea vasului. Pe măsură ce alterările vasculare progresează, patul microvascular din tegument și din alte zone este diminuat, producând o ischemie cronică. Alterarea vasculară poate fi observată la nivelul patului unghial prin capilaroscopie care arată reducerea capilarelor cu dilatarea și torsionarea celor restante. În tegument capilarele restante pot să prolifereze și să se dilate ducând la telangectazii vizibile.

Au fost propuse mai multe mecanisme care să explice injuria endotelială la pacienții cu SS. În serul unor pacienți a fost identificat un factor citotoxic endotelial, secretat de celulele T activate, care degradează tipul IV de colagen. Acest factor denumit granzim A este o proteinază serică și poate fi responsabilă de distrugerea laminei bazale. Serul unor pacienți mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi, îndreptată împotriva celulelor endoteliale umane. Anticorpii circulanți antiendoteliali, prezenți la unii pacienți pot sta la baza unui alt mecanism pentru injuria celulară. Factorul de necroză tumorală poate induce atât lezarea endotelială cât și stimularea fibrozei. Vasoconstricția din SS contribuie de asemenea la alterarea endotelială printr-o afectare a reperfuziei ducând la fibroză și ocluzie vasculară. Factorii care reglează tonusul vascular favorizează vasoconstricția. Endotelina 1, un factor vasoconstrictor eliberat din celulele endoteliale după expunerea la frig, este crescută la pacienții cu SS. S-a demonstrat de asemenea că endotelina 1 stimulează fibroblaștii și celulele musculare netede. Acțiunea vasoconstrictoare a acestui factor este contracarată în mod normal de factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF, oxid nitric) secretat de asemenea de celulele endoteliale. Creșterea normală compensatorie a EDRF nu a fost observată la unii pacienți cu SS sugerând o sinteză insuficientă a acestuia. O deficiență a neuropeptidelor vasodilatatorii ca urmare a alterărilor sistemului nervos senzorial poate contribui la o stare ce favorizează vasoconstricția.

Lezarea celulei endoteliale este reflectată de niveluri crescute de factor VIII/von Willebrand, în serul multor pacienți, dar nu al tuturor paciențiilor cu SS. Legarea factorului von Willebrand de subendoteliu mediază activarea plachetară cu eliberarea de factori care alterează permeabilitatea vasculară, ducând la edem. Trombocitele activate eliberează de asemenea factor de creștere derivat din trombocite (PDGF), care este chemotactic și mitogen pentru celulele musculare netede și

fibroblaști și factor de transformare al creșterii β (TGFβ) care stimulează sinteza de colagen a fibroblastului. Acești factori și alte citokine stimulează fibroza intimală iar trecerea lor prin endoteliul lezat ar putea explica fibroză adventiceală și perivasculară. Alterarea endoteliului, alături de deficitul de factor activator al plasminogenului tisular, crește coagularea intravasculară și poate duce, când se extinde, la anemie hemolitică microangioapatică observată la acei pacienți cu risc pentru insuficiența renală acută.

Datele existente arată că imunitatea mediată celular joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei. Infiltratele mononucleare perivasculare și difuze constând din celule T și monocite au fost găsite în zonele tegumentare aparent normale macroscopic, adiacente ariilor de fibroză tegumentară. Celulele T din aceste infiltrate sunt în majoritate celule T helper (CD4+). Niveluri crescute de interleukină circulantă (IL) 2, de receptori IL-2, de antigene CD4+ și adenin deaminază sunt găsite la pacienții cu SS, indicând activarea celulelor T helper. S-a demonstrat că prezența unor valori crescute de IL-2 circulantă și de receptori IL-2 în stadiile precoce ale SS se asociază cu progresia bolii. IL-4 și IL-6 au fost de asemenea detectate în serul pacienților cu cu SS. IL-4 este produsă de celulele T activate și de mastocite și stimulează proliferarea fibroblastului și sinteza de colagen (vezi capitolul 305). De asemenea intensifică aderarea celulei T la endoteliu. IL-6 este produsă de mai multe celule printre care fibroblaști, celule T și B, celule endoteliale. Unul din rolurile ei este inducerea de IL-2 și IL-2R care sunt implicate în activarea imună din SS. Raportul celulelor T CD4+/CD8+ este crescut în sângele periferic al pacienților cu SS datorită creșterii numărului celulelor T CD4+ și al scăderii numărului celulelor TCD8+. Laminina și colagenul de tip IV, componente ale membranei bazale endoteliale induc în vitro transformarea limfocitelor de la pacienții cu SS sugerând că ținta imunității mediate celular poate fi endoteliul. Interacțiunea celulei T cu celulele endoteliale este mediată de un grup de molecule cunoscute ca selectine (E-selectina și P-selectina) și molecule de adeziune incluzând molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) și molecula de adeziune a celulei vasculare 1 (VCAM-1) (vezi capitolul 305). A fost demonstrată în stadiile precoce ale SS o corelație între expresia serică, tegumentară și endotelială a ICAM-1, VCAM-1, P-selectina și activitatea bolii. Creșterea nivelurilor de IL-1 circulantă și de factor de necroză tumorală la pacienții cu SS indică activarea în vivo a monocitelor. S-a demonstrat că aceste două citokine stimulează fibroblastul. Un argument suplimentar privind implicarea imunității mediate celular în patogenia SS este reprezentat de apariția leziunilor asemănătoare sclerodermiei la pacienții cu boală grefă contra gazdă (GVHD) după transplant de măduvă osoasă și pe modele experimentale murine ale GVHD cronice, condiții cunoscute a fi asociate cu celule T activate. Mastocitele pot fi deasemenea implicate în dezvoltarea fibrozei. Un număr crescut de mastocite este găsit în derm atât la nivelul tegumentului indemn cât și a celui afectat. Se menționează degranularea mastocitelor la nivelul tegumentului care ulterior devine fibrozat. Interacțiunea cu celulele T poate fi un mecanism care contibuie la degranularea mastocitelor având ca rezultat eliberarea de produși care stimulează sinteza de colagen a fibroblastului. Eliberarea de histamină din mastocite poate de asemenea contribui la edemul observat în stadiile precoce ale bolii.

Anomaliile imunității umorale sunt de asemenea prezente la pacienții cu SS. Anticorpii antinucleari se găsesc la aproximativ 95% dintre pacienți (vezi mai jos „Date de laborator“), putând fi prezenți și anticorpii față de colagen IV și laminina. Rolul acestor anticorpi în patogenia SS nu este până în prezent cunoscut.

Mecanisme reglatoare controlează creșterea fibroblastului și sinteza de colagen, fibronectină și glicozaminoglicani. Comparați cu fibroblaștii persoanelor normale, fibroblaștii din SS par să aibă o reglare aberantă a creșterii. Când fibroblaștii

din zonele tegumentare afectate de SS sunt recoltați și cultivați în vitro ei continuă să producă cantități de colagen în exces. Colagenul este biochimic normal, iar proporția dintre tipul I și tipul III este aceeași ca în tegumentul normal. Fibroblaștii de la pacienții cu SS par să fie într-o stare de activare permanentă, cel mai posibil ca rezultat al stimulării de către citokine. Aceste celule activate se crede că reprezintă o subpopulație largă de fibroblaști care au moștenit un număr crescut de gene ale matricei. Studiile au arătat existența unei subpopulații de fibroblaști în SS care produc de două până la trei ori mai mult colagen decât alte celule din același țesut. Fibroblaștii exprimând niveluri crescute de ARN mesager pentru tipul I și III de colagen au fost evidențiați prin hibridizare in situ, în mod particular în jurul vaselor sanguine dermice din zonele tegumentare afectate din SS. Un număr mic de fibroblaști exprimă niveluri crescute de ARN mesager pentru tipul VI și VII de colagen. Tipul VII de colagen este în mod normal găsit în zona dermo-epidermică a membranei bazale și este componenta majoră a fibrilelor fixate care acționează pentru a stabiliza atașarea membranei bazale de dermul subiacent. La pacienții cu SS tipul VII de colagen este găsit peste tot în derm și poate explica prezența zonelor de tegument strâns indurate. Receptorii pentru PDGF se găsesc pe fibroblaștii din SS care provin nu numai din ariile afectate dar și din zonele de tegument aparent normale macroscopic. Fibroblaștii persoanelor sănătoase nu prezintă acești receptori. S-a arătat că TGFβ reglează expresia acestor receptori pe fibroblaștii din SS dar nu și pe celulele normale și împreună cu PDGF stimulează proliferarea fibroblastului. Macrofagele și fibroblaștii au capacitatea de a secreta PDGF și TGFβ, iar celule T activate eliberează TGFβ.

Fibroblaștii pot activa celulele T pentru a elibera citokine care stimulează fibroza. S-a demonstrat că fibroblaștii pacienților cu SS au o expresie crescută a unei molecule de adeziune, ICAM-1, care se leagă de integrine specifice pe celulele T. Această legătură permite interacțiunea dintre receptorul pentru antigen al celulei T, moleculele de clasa a IIa și antigenul de pe fibroblaști și are ca rezultat activarea celulei T și eliberarea de citokine. Celulele T pot fi de asemenea activate prin interacțiunea lor cu moleculele matricei extracelulare incluzând colagenul, fibronectina și laminina.

Au fost identificate anomalii cromozomiale la peste 90% dintre pacienții cu SS. Aceste anomalii dobândite includ rupturi ale cromatidelor, fragmente acentrice și cromozomi inelari și sunt găsite în aproximativ 30% din celulele mitotice. Un factor de rupere cromozomială a fost găsit în serul bolnavilor cu SS și al rudelor de gradul I ale acestora. Semnificația acestor anomalii cromozomiale este necunoscută.

PATOLOGIE Tegument La nivelul tegumentului, un epiderm subțire acoperă benzi compacte de colagen paralele cu acesta. Prelungiri de colagen digitiforme se extind de la derm la țesutul subcutanat și leagă tegumentul de țesutul subiacent. Prelungirile demice sunt atrofiate. În stadiile precoce ale bolii se identifică un număr crescut de celule T, monocite, plasmocite și mastocite, în special în dermul profund al zonelor tegumentare afectate.

Tractul gastrointestinal În cele două treimi inferioare ale esofagului modificările histologice constau din subțierea mucoasei și creșterea cantității de colagen în lamina proprie, submucoasă și seroasă. Gradul de fibroză este mai mic decât în tegument. Atrofia muscularei la nivelul esofagului și în porțiunile afectate ale tractului gastrointestinal este mai pronunțată decât procesul de înlocuire fibroasă. Sunt prezente adesea ulcerații ale mucoasei și se pot datora fie SS, fie esofagitei peptice supraadăugate. Musculatura striată în treimea superioară a esofagului este relativ indemnă. Modificări similare celor descrise pot fi întâlnite peste tot de-a lungul tractului gastroin-

testinal, în special în porțiunea a doua și a treia a duodenului, în jejun și la nivelul intestinului gros. Atrofia intestinului gros poate duce la dezvoltarea diverticulilor cu bază largă de implantare. În stadiile tardive ale bolii, porțiunile interesate ale tractului gastrointestinal se dilată. Este prezentă de asemenea și infiltrarea cu limfocite și plasmocite în lamina proprie.

Plămânul În afectările pulmonare sunt observate fibroza interstițială difuză, îngroșarea membranei alveolare și fibroză peribronșică. Fibroza pulmonară este însoțită de proliferarea epiteliului bronhiolar. Rupturi ale septurilor produc mici chiste și arii de emfizem bulos. Arterele pulmonare mici și arteriolele prezintă îngroșare intimală, fragmentarea fibrelor elastice și hipertrofie musculară; aceste modificări se pot întâlni și în absența fibrozei interstițiale și produc hipertensiune pulmonară.

Sistem musculoscheletic Sinoviala pacienților cu artrită este similară cu cea observată în stadiile precoce ale poliartritei reumatoide și evidențiază edem cu infiltrare cu limfocite și plasmocite. O trăsătură caracteristică este prezența unui strat gros de fibrină care tapetează sinoviala și pătrunde în interiorul ei. Ulterior în evoluția bolii sinoviala devine fibroasă. Depozite de fibrină se localizează pe suprafețele tecilor tendinoase și pe fascia de acoperire putând să ducă la apariția de cracmente ce se pot auzi la mobilizarea tendoanelor.

Modificările histologice ale miopatiei primare constau din infiltrate limfocitare interstițiale și perivasculare, degenerarea fibrelor musculare și fibroză interstițială. Arteriolele pot fi îngroșate și capilarele pot fi reduse ca număr. Date patologice și electrofiziologice sugerând polimiozita mușchilor proximali sunt prezente la câțiva pacienți care sunt considerați a avea un sindrom de suprapunere (overlap syndrom) a SS cu polimiozita.

Inima Modificările cardiace constau din degenerarea fibrelor miocardice și arii neregulate de fibroză interstițială, mai pronunțată în jurul vaselor sanguine. Fibroza interesează de asemenea sistemul de conducere ducând la tulburări de conducere atrioventriculare și aritmii. Peretele arterelor coronare mai mici poate fi îngroșat. Unii pacienți pot prezenta pericardita fibrinoasă și lichid pericardic.

Rinichi Afectarea renală se găsește la mai mult de jumătate din pacienți și constă din hiperplazie intimală a arterelor interlobulare, necroză fibrinoidă a arteriolelor aferente, incluzând rețeaua glomerulară și îngroșarea membranei bazale glomerulare. Se pot întâlni mici infarcte corticale și glomeruloscleroză. Modificarea patologică renală este adesea greu de deosebit de cea observată în hipertensiunea malignă. Adeseori, leziuni vasculare renale pot fi prezente și în absența hipertensiunii. Studiile prin imunofluorescență ale rinichiului au arătat IgM, componente ale complementului și fibrinogen în pereții vaselor afectate. Studiile renale angiografice la pacienții cu SS pot arăta constricția arterelor interlobulare, aspect care simulează vasospasmul arterelor digitale observat în fenomenul Raynaud. Fenomenul Raynaud indus de frig s-a demonstrat că scade fluxul sanguin renal.

Alte organe Afectarea primară hepatică nu este frecventă. Ciroza biliară primitivă se întâlnește la unii pacienți, în special la cei cu formă limitată cutanată de SS. Poate apare și fibroza glandei tiroide în prezența sau absența tiroiditei autoimune. Îngroșarea membranei periodontale cu înlocuirea laminei dura este demonstrată radiografic ca o lărgire a spațiului periodontal și poate duce rar la pierderea dinților.

MANIFESTĂRI CLINICE (Vezi tabelul 314-3) **Fenomenul Raynaud** Scleroza sistemică de obicei debutează insidios; primele simptome sunt frecvent fenomenul Raynaud și degetele tumefiate. 95% din pacienți prezintă fenomen Raynaud care este definit ca o vasoconstricție episodică a arterelor mici și arteriolelor de la nivelul degetelor de la mâini și picioare și uneori de la nivelul vârfului nasului și lobului urechii. Episoadele sunt declanșate de expunerea la frig, vibrații sau stări emoționale. Pacienții prezintă paloare și/sau cianoză urmată de eritem în perioada de revenire. Paloarea și/sau cianoza se asociază de obicei cu răcirea și amorțirea degetelor de la mâini și/sau picioare iar eritemul cu durere și furnicături. Nu toți pacienții prezintă cele trei faze. Un istoric de paloare la nivelul degetelor este cel mai sugestiv pentru prezența fenomenului Raynaud. Fenomenul Raynaud poate precede modificările tegumentare cu câteva luni sau chiar ani la acei pacienți care vor dezvolta forma limitată cutanată a SS. În forma difuză cutanată a SS modificările tegumentare tipice sunt observate în primul an de la debutul fenomenului Raynaud. După 2 sau mai mulți ani de fenoman Raynaud puțini dintre pacienții care au doar acest simptom vor face ulterior SS.

Manifestări tegumentare În fazele precoce ale bolii degetele și mâinile sunt edemațiate. Edemul poate de asemenea interesa antebrațele, picioarele, membrele inferioare și fața. În general extremitățile inferioare sunt cruțate. Această fază edematoasă poate dura câteva săptămâni, luni sau chiar mai mult. Edemul poate sau nu lăsa godeu și este însoțit de eritem. Modificările tegumentare încep distal, la extremități și progresează proximal. Tegumentul devine gradat ferm, îngroșat și în cele din urmă strâns aderent de țesutul subcutan subiacent (faza indurativă). La pacienții cu sclerodermie difuză cutanată, modificările tegumentare se generalizează fiind afectate inițial extremitățile și apoi față și trunchiul, într-un interval care variază de la luni la câțiva ani. Progresia rapidă a acestor modificări în decurs de 2 până la 3 ani se asociază cu un risc crescut de afectare viscerală, îndeosebi plămân, inimă și rinichi. De asemenea, în SS difuză cutanată modificările tegumentare ating un vârf în 3 până la 5 ani și apoi urmează o ameliorare lentă. Pe de altă parte, pacienții cu sclerodermie cutanată limitată au de obicei o progresiune mai lentă a modificărilor tegumentare, care sunt restânse la degete sau extremitatea distală și la față și pot continua să se agraveze. În ambele subseturi de SS îngroșarea pielii este deobicei mai mare la extremitatea distală. După mai mulți ani de evoluție a bolii, tegumentul se poate înmuia și poate reveni la grosimea normală sau devine subțire și atrofic.

La nivelul extremităților, tegumentul aderent la nivelul degetelor limitează treptat extensia completă și pot apare contracturi în flexie. Pot apare ulcerații care sunt prezente la nivelul pulpei degetelor, proeminențelor osoase cum sunt coatele, maleolele și la nivelul suprafețelor de extensie ale articulațiilor interfalangiene proximale ale mâinii. Aceste ulcerații se pot apoi suprainfecta. La nivelul pulpei degetelor apar cicatrici și pierdere de țesut moale. Uneori se poate întâlni

Tabelul 314-3

Manifestările clinice ale sclerozei sistemice

Manifestare clinică	Procentul pacienților cu manifestare clinică în cursul evoluției bolii: Limitată*	Difuză*
Fenomen Raynaud	95-100	90-95
Îngroșare tegumentară	98†	100
Calcinoză subcutanată	50	10
Telangiectazii	85	40
Artralgii/artrite	40	70
Miopatie	5	50
Dismotilitate esofagiană	80	80
Fibroză pulmonară	35	40
Hipertensiune arterială pulmonară izolată	<10	<1
Insuficiență cardiacă congestivă	<1	30
Afectare renală	<1	15

* Subseturile sclerozei sistemice difuză și limitată cutanat
† 2% sau mai puțini pacienți au SS fără scleroderma

și rezorbția falangei distale. Tegumentul de la nivelul extremităților, feței și trunchiului se pigmentează chiar fără expunere la soare. Pigmentarea tegumentelor se poate întâlni în vecinătatea vaselor sanguine superficiale și a tendoanelor. Pot apare și arii de hipopigmentare.Tegumentul devine uscat și aspru prin rărirea firelor de păr și a glandelor sudoripare și sebacee. Poate apare și uscăciunea mucoasei vaginale care poate determina dispareunie.

La unii pacienți, în special la cei cu forma limitată cutanată se formează depozite calcare în țesutul cutanat și subcutanat. Zonele frecvent implicate sunt țesutul periarticular, pulpa degetelor, bursa olecraniană și prepatelară și tegumentul suprafeței de extensie a antebrațului. Tegumentul supraiacent calcificării se poate fisura, cu eliminarea materialului calcic. Afectarea feței constă în pierderea pliurilor tegumentare și a expresiei feței precum și în microstomie care poate crea dificultăți în alimentație și în igiena dentară. Nasul capătă un aspect ascuțit ca al unui cioc de pasăre. Riduri apar în jurul gurii, perpendiculare pe buze. Mici telangiectazii se pot întâlni pe degete, față, buze, limbă și mucoasa bucală, după mai mulți ani. Ele sunt observate mai frecvent la pacienții cu SS cutanată limitată, dar pot fi observate și la pacienții cu SS difuză cutanată ce evoluează de mulți ani. Capilarele de la nivelul patului unghial pot fi dilatate, cu număr normal sau redus al acestora, indicând sclerodermia cutanată limitată. În sclerodermia cutanată difuză se întâlnește o dezorganizare a patului capilar cu capilare dilatate alternând cu zone în care capilarele au dispărut. Aceste modificări la nivelul capilarelor, observate prin capilaroscopie sau cu oftalmoscopul nu se găsesc la pacienții care prezintă doar fenomen Raynaud.

Manifestări musculoscheletale Mai mult de jumătate din pacienții cu SS acuză dureri, edeme și redoare la nivelul degetelor mâinilor și al genunchilor. Poate fi observată o poliartrită simetrică asemănătoare celei din artrita reumatoidă. În stadiile mai avansate ale bolii, pot fi palpate crepitații la mobilizarea articulațiilor, în special a genunchilor. Îngroșarea fibrotică extinsă a tecii tendinoase de la nivelul articulației pumnului poate produce un sindrom de tunel carpian. Slăbiciunea musculară este prezentă de obicei la pacienții cu afectare tegumentară severă și în cele mai multe cazuri este datorată atrofiei de neutilizare. Există o formă distinctă histologic de miopatie care însoțește SS și care nu este asociată cu anomalii ale enzimelor musculare. Puțini pacienți dezvoltă o miozită caracterizată prin slăbiciunea musculaturii proximale și creșteri ale enzimelor musculare, identică cu polimiozita (overlap syndrome). Pe lângă falangele distale rezorbția osoasă se poate întâlni la nivelul coastelor, claviculei și unghiului mandibulei.

Manifestări gastrointestinale Majoritatea pacienților cu ambele subseturi de SS au afectare gastrointestinală. Simptomele atribuite afectării esofagiene sunt prezente la mai mult de 50% dintre pacienți și includ senzație de plenitudine epigastrică, durere cu caracter de arsură în epigastru sau regiunea retrosternală și regurgitații cu conținut gastric. Aceste simptome, mai frecvente în decubit dorsal sau la aplecarea înainte a pacientului se datorează reducerii tonusului sfincterului gastroesofagian și dilatării esofagului distal. Poate apare frecvent esofagita peptică care poate duce la stricturi și îngustarea esofagului inferior. Mai rar apar sângerări. Metaplazia Barrett poate apare, dar dezvoltarea adenocarcinoamelor este neobișnuită. Disfagia în special la alimente solide se poate întâlni independent de celelalte simptome esofagiene și este datorată pierderii motilității esofagiene datorită disfuncției neuromusculare. Manometria sau cineradiografia arată reducerea sau dispariția undelor peristaltice în cele două treimi inferioare ale esofagului. Fenomenul Raynaud în absența unei boli de țesut conjunctiv este de asemenea asociat cu dismotilitate esofagiană. În stadiile tardive ale bolii se observă dilatația și atonia porțiunii inferioare a esofagului precum și refluxul gastroesofagian. Când este prezentă afectarea gastrică, examenul baritat arată dilatare, atonie și evacuare gastrică încetinită.

Hipomotilitatea intestinului subțire produce durere și meteorism abdominal, manifestări care pot sugera obstrucție intestinală sau ileus paralitic (pseudoobstrucție). Sindromul de malabsorbție cu pierdere ponderală, diaree și anemie este datorat proliferării bacteriene în intestinul aton sau posibil obliterării limfaticelor prin fibroză. Modificările radiografice ale porțiunii a doua și a treia a duodenului și ale jejunului includ dilatație, peristaltică scăzută și întârzierea evacuării bariului. Uneori se întâlnește pneumatoza intestinală, apărând sub forma unor chisturi radiotransparente sau benzi liniare în interiorul peretelui intestinului subțire. Prin ruptura acestor chisturi se poate produce un pneumoperitoneu benign. Afectarea colonului poate produce constipație cronică, prezența fecalelor putând determina episoade de obstrucție intestinală. Un segment de intestin aton poate fi la originea unei invaginări intestinale. Tranzitul baritat al intestinului gros poate evidenția dilatație, atonie și diverticuli cu bază largă de implantare. Laxitatea sfincterului anal poate determina incontinență sau rareori prolaps anal. Unii pacienți pot avea manifestări gastrointestinale de SS fără alte afectări organice și cu manifestări tegumentare reduse sau absente, situație în care se discută de SS sine scleroderma. Telangectaziile se pot produce și în stomac și intestin și pot fi sursa sângerărilor gastrointestinale.

Manifestări pulmonare Afectarea pulmonară este întâlnită la cel puțin două treimi din pacienții cu SS și reprezintă în prezent cauza deceselor din SS, înlocuind afectarea renală care de obicei poate fi tratată eficient. Cel mai frecvent simptom este dispneea de efort, însoțită adesea de o tuse seacă, neproductivă. Simptomele pot apare în absența fibrozei pulmonare, iar pacienții cu fibroză pulmonară pot fi relativ asimptomatici. Pot fi prezente raluri bazale bilaterale. Restricția mișcării toracelui datorată afectării extensive tegumentare se întâlnește rar. Pneumonia de aspirație poate apare ca urmare a refluxului gastric datorat atoniei esofagului inferior. Pneumonia de suprainfecție bacteriană sau virală constituie o complicație serioasă la pacienții cu fibroză pulmonară. Există o creștere a frecvenței carcinomului bronhogenic și alveolar la pacienții cu fibroză pulmonară. Probele funcționale respiratorii sunt frecvent anormale și evidențiază o reducere a capacității vitale și scăderea complianței pulmonare. Tulburarea schimburilor gazoase pulmonare este reflectată de scăderea capacității de difuziune și scăderea PO2 la efort. Aceste anomalii pot fi prezente chiar atunci când radiografia pulmonară este normală. Radiografia toracică poate arăta opacități liniare, difuze și aspect de fagure de miere localizate predominant în cele două treimi inferioare ale plămânului. Afectarea pulmonară poate fi detectată precoce prin tomografie computerizată cu rezoluție înaltă (HRCT) și lavaj bronhoalveolar (LBA). Evidențierea prin lavaj bronhoalveolar a unui număr crescut de celule, cele mai multe macrofage alveolare însoțite de neutrofile și eozinofile, arată prezența alveolitei. Tratamentul alveolitei cu medicamente ca ciclofosfamida, se crede că este mai eficient când alveolita este detectată precoce, deși acest fapt nu este dovedit. Un studiu controlat al efectului ciclofosfamidei la pacienții cu SS difuză cutanată cu alveolită activă, precoce este în derulare. În absența unei fibroze interstițiale difuze semnificative, o formă severă de hipertensiune pulmonară apare după mai mulți ani de evoluție a bolii, la pacienții cu sclerodermie cutanată limitată. Mai puțin de 10% dintre pacienți vor prezenta această complicație care este cauzată de îngustare și obliterare a arterelor pulmonare și arteriolelor prin fibroză intimală și hipertrofia mediei. Hipertensiunea pulmonară se manifestă prin accentuarea dispneei și prin apariția în final a insuficienței de cord drept. Sunt prezente deobicei semnele electrocardigrafice de hipertensiune pulmonară. Apariția hipertensiunii pulmonare face ca prognosticul să fie extrem de rezervat; durata medie a supraviețuirii este de 2 ani.

Manifestări cardiace Afectarea cardiacă primară în SS include pericardită cu sau fără lichid, insuficiență cardiacă, variate grade de bloc atrioventricular și aritmii. Majoritatea pacienților cu SS cutanată difuză au anomalii cardiace. Cardiomiopatia atribuită procesului de fibroză miocardică apare la mai puțin de 10% dintre pacienți, fiind afectați în special pacienții cu sclerodermie difuză cutanată. Studiul cu radioizotopi arată anomalii ale funcției ventriculului stâng datorate fibrozei miocardice. Vasospasmul indus de frig de la nivelul mâinilor produce defecte ale perfuziei miocardice cu thaliu. Aspectul patologic caracteristic de benzi contractate de necroză rezultă prin afectarea mușchiului cardiac și este cauzat de vasospasmul intermitent al vaselor coronare. Pacienții pot prezenta angină pectorală chiar când coronarografiile sunt normale. Pacienții pot de asemenea să dezvolte insuficiență ventriculară stângă secundară hipertensiunii arteriale sistemice sau cord pulmonar secundar hipertensiunii arteriale pulmonare.

Manifestări renale Insuficiența renală a constituit cauza principală de deces până la adoptarea unui tratament adecvat. Afectarea renală semnificativă se întâlnește mai ales la pacienții cu formă cutanată difuză a sclerodermiei. Un risc crescut pentru afectarea renală este prezent la acei pacienți care dezvoltă o îngroșare rapidă progresivă a tegumentului în primii 2-3 ani de evoluție a bolii. Afectarea renală este caracterizată prin hipertensiune malignă care progresează rapid spre insuficiență renală. Acești pacienți prezintă encefalopatie hipertensivă, cefalee severă, retinopatie, convulsii și insuficiență ventriculară stângă. Hematuria și proteinuria sunt urmate de oligurie și insuficiență renală. Mecanismul crizei hipertensive este activarea sistemului renină angiotensină. Înainte de apariția medicației antihipertensive eficiente, majoritatea pacienților decedau în decurs de 6 luni. Un număr mic de pacienți pot dezvolta afectare renală în absența hipertensiunii. Insuficiența renală poate apărea insidios, târziu în evoluția bolii, în formele cu hipertensiune ușoară sau moderată și proteinurie. La acești pacienți sau la cei cu boală renală clinic nerecunoscută, reducerea fluxului plasmatic renal, secundar insuficienței cardiace sau hipovolemiei prin diureză crescută poate precipita apariția crizei renale. Un indicator al insuficienței renale nemanifeste este anemia microangiopatică care poate apare la un pacient normotensiv. Prezența unui revărsat pericardic cronic poate reprezenta marca unei insuficiențe renale.

Alte manifestări Simptome de ochi uscați și/sau gură uscată sunt frecvent prezente la pacienții cu SS. Biopsia de la nivelul buzelor poate arăta infiltrat limfocitar al glandelor salivare minore caracteristic sindromului Sjögren sau fibroză intraglandulară sau periglandulară secundară SS. Anticorpii anti SS-A(Ro) și anti SS-B(La) se găsesc la acei pacienți cu rezultate ale biopsiei de buză sugestive pentru sindromul Sjögren și nu la cei cu fibroza glandei salivare.

Hipotiroidismul se întâlnește la un număr semnificativ de pacienți și se poate asocia cu titruri crescute de anticorpi antitiroidieni. Fibroza glandei tiroide poate fi întâlnită și poate apărea și în absența tiroiditei autoimune. Alte manifestări ale SS includ nevralgia de trigemen și impotența sexuală secundară scăderii turgescenței peniene. Acești bărbați au nivel seric normal de testosteron și gonadotrofine. Patogenia acestor perturbări s-a considerat a fi datorată anomaliilor vasculare și/sau ale sistemului nervos autonom. Ciroza biliară este observată ocazional la pacienții cu SS cutanată limitată.

DATE DE LABORATOR Viteza de sedimentare a hematiilor poate fi crescută. Anemia hipoproliferativă datorată inflamației cronice este cea mai frecventă cauză de anemie în SS. Anemia poate fi de asemenea cauzată de deficitul de fier secundar sângerărilor gastrointestinale. Proliferarea bacteriană datorată atoniei intestinului subțire poate produce anemie prin deficit de vitamina B 12 și/sau acid folic. Anemia hemolitică microangiopatică este cel mai adesea asociată afectării renale și este cauzată de prezența de fibrină intravascular, la nivelul arteriolelor renale. Hipergamaglobulinemia cu niveluri crescute de IgG este descoperită la aproximativ jumătate din pacienți. Factorul reumatoid, în titruri joase este întâlnit la 25% dintre pacienți. Anticorpii antinucleari, detectați prin folosirea unui substrat de celule de carcinom laringian uman (HEp-2) sunt prezenți la 95% din pacienți (tabelul 314-4). Anticorpii antinucleari cu specificitate mare pentru SS sunt antitopoizomerază 1 (Scl-70), antinucleolari și anticentromer. Antitopoizomeraza 1, denumită inițial anti-Scl-70, recunoaște enzima nucleară ADN topoizomeraza 1. Acești anticorpi sunt prezenți la 20% din pacienții cu SS și la aproximativ 40% din pacienții cu SS difuză cutanată. Ei se asociază cu afectarea difuză cutanată, boala pulmonară interstițială și alte afectări viscerale. O frecvență foarte mare a acestor anticorpi a fost raportată în asociere cu SS difuză cutanată la americanii nativi Choctaw. Ei sunt prezenți de asemenea și în alte boli sau în conjuncție cu anticorpii anticentromer. Anticorpii anticentromer reacționează cu antigene proteice localizate în regiunea kinetocorului cromozomului și sunt prezenți la 60 până la 80% din pacienții cu sclerodermie forma cutanată limitată sau la cei cu sindrom CREST. Anticorpii anticentromer sunt întâlniți doar la 10% din pacienții cu sclerodermie cutanată difuză și rar în alte boli de țesut conjunctiv. Ei au fost întâlniți ocazional la pacienții care prezentau doar sindrom Raynaud și pot indica dezvoltarea ulterioară a bolii cutanate limitate. Anticorpii antinucleolari sunt relativ specifici pentru SS și sunt prezenți la aproximativ 20 până la 30% dintre pacienți. Anumiți anticorpi antinucleolari au fost găsiți în asociere cu SS: anti-ARN polimeraza I, II și III sunt prezenți la pacienții cu forma cutanată difuză de SS care au o prevalență crescută a afectării renale și cardiace, anti-Th ribonucleoproteina (RNP) au fost găsiți la pacienții cu formă cutanată limitată și anti-PM- Scl cunoscuți înainte ca anti-PM1, pot fi găsiți la grupul de pacienți cu elemente suprapuse de SS cutanată limitată și polimiozită. *Anti-U_3 RNP (anti –fibrilarină) are de asemenea specificitate mare pentru SS și se poate asocia cu afectara musculoscheletală, afectarea intestinală și hipertensiune arterială pulmonară.* Anti-U_1 RNP este prezent la aproximativ 5 până la 10% din pacienții cu SS și la 95 până la 100% la acei pacienți cu manifestări ale bolii mixte de țesut conjunctiv (BMȚC). Titrurile acestor anticorpi în BMȚC sunt de obicei crescute (vezi mai jos). Anti-SS-A și/ sau anti-SS-B sunt prezenți la acei pacienți cu sindrom de suprapunere (overlap) și sindrom Sjögren.

DIAGNOSTIC Diagnosticul SS nu este dificil în prezența sindromului Raynaud, a leziunilor tegumentare tipice și a afectărilor viscerale. Deși fenomenul Raynaud poate fi primul simptom al SS, mulți pacienți prezentând doar fenomen Raynaud nu dezvoltă o boală de țesut conjunctiv. Alte cauze ale fenomenului Raynaud includ sindroamele de compresie toracică (sindromul scalenului anterior, al coastei cervicale), sindromul umăr-mână, traumatismele (vibrații transmise de ciocanul pneumatic sau alte dispozitive vibratorii), injurii prin expunere

Tabelul 314-4

Autoanticorpii în scleroza sistemică

Autoanticorpi	Asocieri clinice	Procente*
Antitopoizomerază 1	SS cutanat difuză	40
Anticentromer	SS cutanat limitată	60-80
Anti-ARN polimeraza I, II, III	SS cutanat difuză	5-40
Anti-Th RNP	SS cutanat limitată	14
Anti U1RNP	SS cutanat limitată	5-10
	Boala mixtă de țesut conjunctiv	95-100
Anti –PM/Scl	Overlap (SS, polimiozita)	25

* Procente aproximative pentru asocierea clinică predominantă.

anterioară la frig, expunere la clorură de vinil, crioglobuline circulante sau aglutinine la rece. Sclerodermia liniară și morfeea sunt forme localizate de sclerodermie care pot fi distinse clinic. În stadiile precoce ale bolii, SS poate fi confundată cu artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic sau polimiozita, în special când predomină afectarea articulară sau musculară. SS fără afectare cutanată ar trebui luată în discuție la pacienții cu fibroză pulmonară neexplicată, hipertensiune pulmonară, cardiomiopatie, blocuri atrioventriculare, disfagie sau sindrom de malabsorbție. Manifestări asemănătoare sclerodermiei, dar fără afectare viscerală mai pot fi întâlnite și în alte situații. Scleredemul (scleredema adultorum Buschke) se întâlnește în special la copii și este caracterizat prin indurația edematoasă, nedureroasă a feței, scalpului, gâtului, trunchiului și a unor porțiuni proximale ale extremităților. Afectarea mâinilor și picioarelor nu se întâlnește de obicei. Scleredemul poate fi asociat cu o infecție streptococică anterioară și este de obicei autolimitat, rezolvându-se în 6 până la 12 luni. Histologic se constată o acumulare de mucopolizaharide în derm și mușchiul scheletic. O entitate rară, scleromixedemul, se manifestă prin papule de culoare gălbuie sau roșu pal asociate cu îngroșarea tegumentară difuză care afectează fața și mâinile. În derm sunt prezente depozite de mucopolizaharide. La unii pacienți pot fi detectate depozite monoclonale de IgG. Pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent pot dezvolta scleroză digitală și contracturi. Amiloidoza primară și amiloidoza asociată cu mielomul multiplu poate afecta difuz tegumentul extremităților și fața, dând aspectul de sclerodermie. Biopsia va diferenția cele două entități.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC Evoluția SS este variabilă. Până la diferențierea bolii în subseturile cunoscute, aprecierea prognosticului în stadiile precoce este dificil de realizat. Pacienții cu sclerodermie cutanată limitată, în special cei cu anticorpi anticentromer, au un prognostic bun, cu excepția unui număr de pacienți, sub 10%, care după o evoluție de10-20 ani sau chiar mai mult, dezvoltă hipertensiune arterială pulmonară. Sindromul de malabsorbție și ciroza biliară primitivă sunt cauze de morbiditate și mortalitate la pacienți cu boală cutanată limitată. Pe de altă parte, prognosticul este în general nefavorabil la pacienții cu boală cutanată difuză, în special când debutul se produce la o vârstă înaintată. În plus bărbații au un prognostic nefavorabil. Afectarea renală și a altor organe poate apărea precoce în evoluția bolii, în special când se produce o îngroșare rapid progresivă și generalizată a tegumentului. Decesul se produce cel mai adesea prin afectare cardiacă, renală sau pulmonară. Progresele înregistrate în tratamentul crizei renale asociate cu dializa renală pentru acei pacienți cu insuficiență renală au crescut rata supraviețuirii la 10 ani, la 65% dintre pacienți. La pacienții cu boală cutanată difuză supraviețuirea la 10 ani este de aproximativ 55% iar în boala cutanată limitată de 75%.

Tegumentul se poate înmuia spontan după ani de boală. Regresia modificărilor tegumentare se face în ordinea inversă apariției acestora, începând cu trunchiul și continuând cu extremitățile proximale și apoi cu cele distale. Sclerodactilia și contracturile în flexie pot să persiste. Aspectul tegumenului poate reveni în final spre normal, deși cel mai adesea el poate fi atrofic.

Rx TRATAMENT

Deși SS nu poate fi vindecată, tratamentul poate ameliora simptomele și îmbunătățiii funcția organelor și sistemelor. Relația doctor pacient este extrem de importantă în îngrijirea pacienților care suferă de această boală cronică debilitantă. Odată pus diagnosticul de SS, pacientul și familia trebuie informați asupra bolii. Pacientul va primii explicații repetate și va fi liniștit în legătură cu boala. În funcție de severitatea bolii, pacientului îi va fi monitorizată tensiunea arterială, hemograma, examenul de urină, funcția renală și pulmonară.

Eficacitatea terapiei medicamentoase în SS este dificil de evaluat, din cauza variabilității evoluției și severității bolii. Multe medicamente au fost folosite în tratamentul SS fără un beneficiu consistent sau pe termen lung. În unele studii necontrolate s-a raportat că D-penicilamina reduce îngroșarea pielii și previne dezvoltarea afectărilor viscerale. Acest medicament interferă cu legarea inter- și intramoleculară a colagenului și este de asemenea imunosupresiv. Activitatea imunosupresoare poate de asemenea duce la scăderea producției de colagen. Penicilamina este mai bine tolerată când tratamentul se începe cu doze mici, de obicei 250 mg/zi, care se cresc progresiv la interval de 1-3 luni până la 1,5 g/zi dacă este tolerată. Deși unii pacienți pot tolera doze mai mari, cei mai mulți pacienți sunt menținuți la o doză între 0,5 și 1 g/zi. Pentru absorbția optimă este important ca medicamentul să fie administrat cu 1h înainte sau 2 h după masă. Medicamentul este destul de toxic; cele mai serioase complicații includ glomerulonefrita cu sindrom nefrotic, anemia aplastică, trombocitopenia și miastenia gravis. Alte efecte adverse sunt febra, eritemul, anorexia, greața și pierderea gustului. Pacienților li se va efectua lunar hemograma completă, inclusiv numărătoarea trombocitelor și examenul de urină. Azatioprina și alte imunosupresoare au fost folosite de asemenea în SS și trebuie rezervate pentru cazurile cu evoluție rapidă care pot amenința viața pacientului. Lipsesc studiile controlate. Încercările de tratament cu interferon γ recombinat, 5- fluorouracil și *fotochemoterapie extracorporeală* au arătat ameliorarea unor parametrii. Nu s-a demonstrat totuși clar printr-un studiu controlat, prospectiv existența unei terapii care să suprime sau să inducă regresia modificărilor patologice ale SS.

Terapia antiplachetară poate avea un rol benefic în tratamentul SS, cunoscându-se că produșii biologici ai trombocitelor pot afecta vasele sanguine. Doze mici de aspirină blochează formarea tromboxanului A_2, un puternic vasoconstrictor și agregant plachetar. De asemenea dipiridamolul 200-400 mg/zi, în mai multe prize scade aderarea plachetară în peretele vasului afectat. Deși folosirea acestor medicamente pornește de la un raționament terapeutic rezonabil, un studiu dublu orb pe doi ani nu a arătat vreun beneficiu din folosirea lor. Raportări ale unor efecte bune ale colchicinei sau clorambucilului nu au fost confirmate în studii controlate.

Glucocorticoizii sunt indicați la acei pacienți cu miozită inflamatoare sau pericardită. Doza inițială este de 40-60 mg/zi și este redusă în funcție de ameliorarea clinică. Ei nu trebuie folosiți pentru formele indolore primare ale afectării musculare din SS. Prednisonul în doză de 20-40 mg/zi poate reduce edemul din faza precoce edematoasă a afectării tegumentare. Altfel glucocorticoizii nu sunt indicați în terapia de lungă durată a SS. Doze mari de glucocorticoizi pot contribui la precipitarea insuficienței renale. În orice caz această asociere rămâne neclară.

Tratamentul fenomenului Raynaud urmărește controlul vasospasmului. Pacienții vor fi sfătuiți să poarte îmbrăcăminte călduroasă, mănuși și ciorapi, să nu fumeze, să reducă stresul și să evite folosirea unor medicamente ca amfetamina sau ergotamina. Beta blocantele accentuează fenomenul Raynaud. Creșterea temperaturii centrale a corpului induce vasodilatație periferică. Medicamentele care blochează vasoconstricția simpatică ca rezerpina, α-metildopa, fenoxibenzamina și prazosinul pot fi folositoare în tratamentul fenomenului Raynaud, dar efectele lor secundare reduc adesea folosirea lor. Blocantele canalelor de calciu ca nifedipina, diltiazemul pot fi folosite pentru ameliorarea fenomenului Raynaud, dar efectele lor secundare cum sunt fosfenele și palpitațiile le limitează utilizarea. Nifedipina cu eliminare lentă este mai bine tolerată; doza necesară controlării simptomelor

este de 30 mg/zi până la 60 sau 90 mg/zi. Ketanserinul, un antagonist oral serotoninic s-a dovedit de asemenea eficient. Studii cu iloprost, un analog de prostaciclină, au arătat scăderea frecvenței și severității fenomenului Raynaud, precum și vindecarea ulcerațiilor digitale la unii pacienți. Iloprost nu este încă aceptat în Statele Unite pentru folosirea pe cale generală. Pentoxifilinul poate ameliora perfuzia prin creșterea capacității de deformare a membranei hematiilor. Au fost de asemenea utilizate tehnici de feedback cu rezultate variabile pentru învățarea pacienților de a-și controla temperatura mâinilor. Blocarea ganglionului stelat poate fi utilă în ameliorarea temporară a durerii de la nivelul degetelor, produsă de ischemia severă. Simpatectomia chirurgicală aduce de obicei o ameliorare temporară, dar nu previne progresia leziunilor vasculare. Răspunsul la orice formă de terapie a sindromului Raynaud este limitat de gradul îngustărilor structurale existente la nivelul degetelor. Poate apare gangrena falangelor distale care necesită amputare chirurgicală.

S-a spus despre numeroase medicamente că ar produce regresiunea modificărilor tegumentare, dar aceasta nu a fost dovedită prin studii controlate. Aceste medicamente includ D-penicilamina, colchicina, acidul p-aminobenzoic și vitamina E. Uscăciunea pielii poate fi redusă evitând utilizarea prea frecventă a detergenților și prin aplicarea cu regularitate a unor crème hidratante și uleiuri. Exercițiul fizic regulat ajută la menținerea flexibilității extremităților și pliabilității pielii. Masajul pielii de câteva ori pe zi poate de asemenea fi benefic. Ulcerațiile de la nivelul pulpei degetelor pot fi evitate prin aplicarea unor protecții locale în formă de degetar. Utilizarea unor protecții ocluzive la nivelul unei ulcerații neinfectate, cum ar fi hydrocoloid duoDERM poate realiza vindecarea și protejarea degetelor. Ulcerațiile tegumentare trebuie ținute curate prin înmuiere sau prin debridare chimică sau chirurgicală. Medicamentele simpaticolitice sau unguentele cu nitroglicerină aplicate pe sau în jurul unei ulcerații pot ajuta la vindecarea ulcerației. Ulcerele infectate se tratează în mod obișnuit cu antibiotice local, uneori fiind necesară administrarea lor sistemică, în special când se ridică problema unei osteomielite subiacente. Apariția calcinozei nu poate fi prevenită și nici depozitele nu se dizolvă. Warfarina a fost menționată a reduce calcinoza la câtiva pacienți.

Pacienții cu esofagită de reflux vor primi mese mici și fracționate, antiacide între mese iar parte superioară a patului va fi ridicată. Pacienții vor fi sfătuiți să evite clinostatismul câteva ore după masă, să evite deasemenea cafeaua, ceaiul și ciocolata care reduc presiunea sfincterului esofagian inferior. Cimetidina, ranitidina sau alte noi blocante de H_2 pot fi eficiente. Omeprazolul, un inhibitor al pompei acide (proton) gastrice este eficient în tratamentul esofagitei erozive la unii pacienți. Metoclopramidul și cisapridul cresc motilitatea gastrointestinală, dar nu ameliorează semnificativ motilitatea esofagiană. Ambele cresc tonusul sfincterului esofagian inferior și pot fi utile la unii pacienți. Nifedipina și într-o mai mică măsură diltiazemul reduc tonusul sfincterului esofagian inferior favorizând refluxul esofagian. Pacienții care prezintă disfagie vor fi instruiți să mestece alimentele complet și să bea apoi lichide. Sindromul de malabsorbție datorat hipomotilității duodenale și proliferării bacteriene se poate ameliora prin administrarea intermitentă de antibiotice adecvate. Pacienții cu malabsorbție severă debilitantă pot beneficia de alimentație parenterală. Constipația datorată hipomotilității colonului se poate trata cu laxative și purgative ușoare. Simptomele articulare se tratează cu antiinflamatoare nesteriodiene. Doze mici de prednison (10mg/zi sau mai puțin) pot ameliora simptomele la acei pacienți care nu răspund la alte medicamente. Terapia fizică poate fi benefică pentru reducerea anchilozei care apare în SS.

La pacienții cu SS cutanată difuză, recunoașterea precoce a alveolitei așa cum este descrisă anterior (vezi manifestări pulmonare) necesită tratament care poate încetini sau preveni dezvoltarea fibrozei pulmonare. Ciclofosfamida a fost menționată în studii necontolate ca fiind benefică; în prezent sunt în derulare studii care sunt sub observația Colegiului American de Reumatologie. Rolul glucorticoizilor pentru prevenirea progresiei bolii pulmonare interstițiale nu este pe deplin lămurit, dar aceștia pot fi utili în stadiile precoce de boală. Fibroza pulmonară nu este reversibilă și de aceea tratamentul se adresează simptomelor sau complicațiilor. Infecția pulmonară se tratează prompt cu antibiotice. Hipoxia necesită administrarea unor concentrații joase de oxigen. Pacienții trebuie să primească vaccin polivalent pneumococic (Pneumovax) și imunizări anuale antigripale.

Pentru pacienții cu SS cutanată limitată care dezvoltă hipertensiune arterială pulmonară tratamentul nu este adecvat. Un blocant de canal de calciu cum este nifedipina scade rezistența arterială pulmonară, dar la cei mai mulți pacienți aceasta se produce doar pentru o perioadă scurtă de timp. Puțini pacienți supraviețuiesc mai mult de 5 ani. Transplantul inimă-plămân sau doar de plămân poate reprezenta o opțiune terapeutică la acei pacienți fără alte afectări sistemice semnificative. Este importantă recunoașterea primelor semne ale crizei renale hipertensive pentru a menține funcția renală și a prevenii encefalopatia hipertensivă. Afectarea renală este adesea însoțită de hipertensiune și proteinurie ușoară sau moderată. Uneori pacientul poate fi și normotensiv. Agenții antihipertensivi sunt adesea eficienți pentru scăderea valorilor tensionale și stabilizarea sau regresiunea insuficienței renale. Aceste medicamente includ propranolol, clonidina și minoxidilul. O eficiență deosebită prezintă inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, printre care captopril, enalapril și lisinopril. Dializa poate fi necesară la pacienții cu insuficiență renală progresivă. Unii pacienți prezină o revenire lentă a funcției renale după câteva luni, nemaifiind necesară dializarea lor în continuare. Pacienții de obicei nu sunt candidați pentru transplantul renal, din cauza altor manifestări sistemice ale SS.

Pacienții cu insuficiență cardiacă necesită o monitorizare atentă a administrării digitalicelor și diureticelor. Lichidul pericardic neinflamator poate regresa cu diuretice. Trebuie evitată obținerea unei diureze în exces care poate duce la scăderea fluxului renal, a debitului cardiac și la insuficiență renală.

BOALA MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV BMȚC este un sindrom de suprapunere (overlap) caracterizat prin combinarea unor manifestări clinice de lupus eritematos sistemic (LES) (vezi capitolul 312), SS, polimiozită (vezi capitolul 315) și artrită reumatoidă (vezi capitolul 313), asociate prezenței unor titruri foarte mari de autoanticorpi circulanți față de un antigen nuclear ribonucleoproteic (RNP). Acești anticorpi în titru mare, acum cunoscuți ca *anti-U_1* RNP reprezintă justificarea considerării BMȚC ca o entitate clinică distictă. BMȚC a constituit un semn de întrebare dacă este o boală distinctă, pentru cei care o considerau ca un subset de LES sau sclerodermie. Alții preferă să considere BMȚC ca o boală de țesut conjunctiv nediferențiată. BMȚC este întâlnită peste tot în lume și la toate rasele. Vârful debutului bolii este în a doua și a treia decadă, dar BMȚC este observată și la copii și vârstnici. Sunt afectate predominant femeile. Mecanismele patogenice ale BMȚC reflectă anomaliile care constituie acest sindrom.

Manifestări clinice Simptomele de debut ale BMȚC sunt cel mai adesea fenomenul Raynaud, tumefacția mâinilor, artralgii, mialgii și astenie. Uneori pacienții se pot prezenta cu un debut acut cu febră înaltă, polimiozită, artrite și manifestări neurologice ca nevralgie de trigemen și meningită aseptică. Manifestări variate ale bolilor de țesut conjunctiv care se întâlnesc în BMȚC se dezvoltă în luni și ani.

Degetele ca și mâna întreagă pot fi tumefiate, sclerodactilia dezvoltându-se ulterior. Modificările sclerodermale sunt de obicei limitate la extremitățile distale și uneori la față, protejând trunchiul. Pot apare telangiectazii și calcinoză. Unii pacienți au manifestări cutaneomucoase ale LES care cuprind clasicul eritem malar, fotosensibilitatea, leziuni discoide, alopecia și ulcerații orale nedureroase. Sunt neobișnuite manifestările cutanate tipice dermatomiozitei ca erupția eritematoasă pe fața dorsală a mâinii, la nivelul coatelor și genunchilor și periorbitală.

Frecvent pot apare durere articulară, redoare și tumefacții ale articulațiilor periferice. Se pot întâlni deformări ale mâinilor similare celor din artrita reumatoidă, dar de obicei fără eroziuni osoase. Ocazional se poate observa și o poliartrită distructivă. Mialgiile reprezintă un simptom frecvent. Unii pacienți au simptome tipice de polimiozită cu slăbiciunea musculaturii proximale, anomalii electromiografice, niveluri crescute ale enzimelor musculare și modificări inflamatorii pe biopsia musculară.

Aproximativ 85% din pacienți au afectare pulmonară, care este asimptomatică cel mai frecvent. Alterarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon poate fi singura anomalie. Pleurezia este întâlnită des, dar revărsatele pleurale mari sunt rar întâlnite. Unii pacienți au afectare interstițială pulmonară. Hipertensiunea arterială pulmonară este cea mai frecventă cauză de deces în BMȚC. Aproximativ 25% din pacienți dezvoltă boală renală. Glomerulonefrita membranoasă este cea mai frecventă și de obicei este ușoară, dar poate determina și sindrom nefrotic. Glomerulonefrita difuză proliferativă este neobișnuită în BMȚC, posibil datorită rolului protector jucat de titrurile crescute de anti-U_1 RNP. Criza renală secundară hipertensiunii renovasculare maligne care apare în sclerodermie este observată la puțini pacienți.

Afectarea gastrointestinală este observată la 70% dintre pacienți. Cele mai frecvente manifestări sunt afectarea motilității esofagiene, laxitatea sfincterului esofagian inferior și reflux gastroesofagian. Manifestările intestinale le mimează pe cele întâlnite în sclerodermie.

Pericardita se întâlnește la 30% dintre pacienți. Alte manifestări cardiace includ miocardită, aritmii, tulburări de conducere și prolaps de valvă mitrală. Alte manifestări clinice ale BMȚC includ nevralgia de trigemen, neuropatii periferice, meningită aseptică, limfadenopatii și sindrom Sjögren. Majoritatea pacienților au dezvoltat sau vor dezvolta în primii 5 ani de la prezentare criteriile clinice de diagnostic pentru una din bolile de țesut conjunctiv, cel mai adesea LES sau SS.

Date de laborator Anemia întâlnită în inflamația cronică este observată la majoritatea pacienților. Testul Coombs direct pozitiv este găsit la aproximativ 60% dintre pacienți, dar anemia hemolitică este neobișnuită. La unii pacienți se întâlnește leucopenie, trombocitopenie sau ambele. Hipergamaglobulinemia este frecventă și factorul reumatoid este prezent la 50% din pacienți. Toți pacienții, prin definiția BMȚC au anticorpi anti-U_1 RNP. Specificitatea acestor anticorpi este față de o proteină de 70kDa complexată la un ARN nuclear mic. Anticorpii anti-U_1 RNP sunt asociați cu HLA DR4 și nu cu -DR2 și -DR3 cum se întâlnește în LES. Un mimetism molecular între U_1 RNP și antigene retrovirale a fost demonstrat în unele laboratoare.

Rx TRATAMENT

Tratamentul BMȚC este același ca cel indicat pentru bolile de țesut conjunctiv care definesc sindromul. Mai mult de jumătate dintre pacienți au o evoluție favorabilă. Rata supraviețuirii peste 10 ani este de aproximativ 80% și variază în funcție de boala de țesut conjunctiv care se devoltă în cele din urmă.

FASCEITA CU EOZINOFILE Fasceita cu eozinofile este un sindrom asemănător sclerodermiei de cauză necunoscută caracterizat prin inflamație, urmată mai târziu de scleroza dermului, a țesutului subcutan și a fasciei profunde. Boala se întâlnește la adulți și cel mai adesea apare după eforturi fizice susținute. Pacienții nu prezintă fenomen Raynaud sau afectări ale organelor interne. Mai multe anomalii imunologice au fost asociate cu fasceita cu eozinofile, incluzând anemia aplastică, sindromul mielodisplazic și trombocitopenia. Boala debutează brusc cu tumefacția dureroasă simetrică a extremităților care este urmată rapid de indurația pielii și a țesutului subcutan. Pielea capătă un aspect zbârcit sau de piatră de râu. Sindromul de tunel carpian apare precoce în evoluția bolii, iar contracturile în flexie apar mai tardiv. Un oarecare grad de miozită este adesea prezent, dar nivelurile creatinkinazei sunt de obicei normale. O eozinofilie marcată se întâlnește în stadiile precoce ale bolii și ulterior scade. Niveluri crescute de IgG policlonal și compexe imune sunt adesea prezente în ser. Un examen bioptic care cuprinde simultan pielea, fascia și mușchiul superficial evidențiază infiltrație perivasculară cu histiocite, eozinofile, limfocite și plasmocite. Biopsiile efectuate mai târziu în cursul evoluției bolii evidențiază scleroză. Ameliorarea spontană și uneori remisiunea completă se întâlnesc după 2 până la 5 ani de evoluție a bolii. La unii pacienți boala este persistentă, în timp ce alții rămân cu contracturi în flexie. Administrarea de glucocorticoizi poate aduce ameliorarea simptomatologiei și scăderea eozinofiliei. A fost raportată ameliorarea bolii prin administrarea de cimetidină, blocant de receptori H_2.

SINDROMUL EOZINOFILIE – MIALGIE În 1989 raportările de pacienți cu modificări tegumentare asemănătoare sclerodermiei, mialgii și eozinofilie au crescut în mod simțitor. Majoritatea, dar nu toate cazurile, au fost asociate cu ingestia de L-triptofan prelucrat de o companie japoneză. L-triptofanul implicat în sindromul eozinofilie – mialgie (SEM) conținea urme de contaminare cu un produs identificat a fi un dimer al L-triptofanului, apărut în 1988 după efectuarea unor modificări în metoda de prelucrare a acestui produs. Nu s-a putut preciza cu exactitate dacă agentul etiologic a fost acest contaminant chimic sau vreo altă substanță rămasă neidentificată. *Produsele care conțin L-triptofan au fost retrase de pe piață în 1990.* Debutul SEM poate să fie brutal sau insidios. În fazele precoce ale bolii, manifestările clinice includ stare subfebrilă, oboseală, dispnee, tuse, artralgii/artrite, rash eritematos fugace, crampe musculare și mialgii severe. Pot fi prezente și infiltrate pulmonare. În următoarele 2-3 luni apar modificări tegumentare asemănătoare celor din sclerodermie. Unii pacienți dezvoltă o nefropatie periferică care poate persista. O polineuropatie de tip ascendent poate duce la paralizie și insuficiență respiratorie necesitând ventilație asistată. În acest sindrom a mai fost întâlnită și o disfuncție cognitivă cu reducerea memoriei și a concentrației. Miocardita și aritmiile cardiace apar la unii pacienți și un număr mic de pacienți pot dezvolta hipertensiune pulmonară. Aproximativ o treime din pacienți au manifestările întâlnite în fasceita cu eozinofile. EMS se aseamănă cel mai mult cu sindromul uleiului toxic; totuși fenomenul Raynaud nu se întâlnește și există o slabă prevalență a hipertensiunii pulmonare și a bolii tromboembolice. Numărul de eozinofile periferice este de peste 1000 celule/mm^3 la cei mai mulți pacienți. Datele histologice obținute prin biopsia de piele, fascie și muschi superficial sunt similare cu cele găsite în fasceita cu eozinofile. Manifestările clinice ale SEM pot persista și după întreruperea ingestiei de L-triptofan. SEM are o evoluție cronică și răspunsul la tratament este variabil. Tratamentul include glucocorticoizi, antimalarice de sinteză, imunosupresoare și plasmafereză. Prednisonul a fost eficient în faza inflamatoare acută a bolii la majoritatea pacienților și a dus la resorbția infiltratelor pulmonare, a edemelor periferice și la scăderea eozinofiliei. În fazele tardive ale bolii nici un

tratament nu și-a mai dovedit eficiența. Patogenia bolii este necunoscută. O urmărire a pacienților la 2 ani de la debutul bolii a arătat că cele mai multe simptome și semne fizice s-au rezolvat sau ameliorat cu excepția disfuncției cognitive care s-a agravat la aproximativ o treime din pacienți și a neuropatiei periferice care a rămas nemodificată.

BIBLIOGRAFIE

Arnett FC: HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). Int Rev Immunol 12:107, 1995

Bennett RM: Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes, in *Textbook of Rheumatology*, 4th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, p 1057

Black CM: The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick skin-thin hypotheses. J R Coll of Physicians Lond 29:119, 1995

Carpentier PH, Maricq HR: Microvasculature in systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Am 16:75, 1990

Hertzman PA et al: The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. Ann Intern Med 122:851, 1995

Kahaleh B, Matucci-Cerinic M: Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. Arthritis Rheum 38:1, 1995

Lakhanpal S et al: Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 17:221, 1988

Legerton CW III et al: Systemic sclerosis (scleroderma). Clinical management of its major complications. Rheum Dis Clin North Am 21:203, 1995

Leroy ED et al: Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subset and pathogenesis. J Rheumatol 15:202, 1988

MEDSGER TA JR: Systemic sclerosis (scleroderma), localized forms of scleroderma, and calcinosis, in *Arthritis and Allied Conditions*, 12th ed, DJ McCarty, WJ Koopman (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p 1253

Postlethwaite AE: Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. Int Rev Immunol 12:247, 1995

Seibold J: Scleroderma, in *Textbook of Rheumatology*, 4th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, p 1113

Sharp GC, Singsen BH: Mixed connective tissue disease, in *Arthritis and Allied Conditions*, 12th ed, DJ McCarty, WJ Koopman (eds), Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p 1213

Steen VD: Renal involvement in systemic sclerosis. Clin Dermatol 12:253, 1994

Steen VD et al: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. Arthritis Rheum 37:1290, 1994

Varga J, Bashey RI: Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. Int Rev Immunol 12:187, 1995

V'Azquez AD, Rothfield NF: Autoantibodies in systemic sclerosis. Int Rev Immunol 12:145, 1995

315

Rup Tandan

DERMATOMIOZITA ȘI POLIMIOZITA

Dermatomiozita și polimiozita sunt condiții ale unei presupuse etiologii autoimune în care mușchiul scheletic este lezionat de un proces inflamator nesupurativ dominat de infiltrat limfocitar. Termenul de *polimiozită* este aplicat când condiția respectă pielea și termenul de *dermatomiozită* când polimiozita este asociată cu rash cutanat caracteristic. O treime dintre cazuri se asociază cu variate boli ale țesutului conjunctiv cum este poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv și scleroza sistemică progresivă și o zecime cu o neoplazie. *Miozita cu corpi de incluziune* este o entitate clinico-patologică distinctă caracterizată prin prezența în mușchi a unor incluziuni vacuolate conținând tubulofilamente.

ETIOLOGIE Cauza precisă a acestor boli este necunoscută, dar interrelația dintre factori genetici ai gazdei, infecția virală a mușchiului și mecanisme autoimune este probabil implicată. Apariția familială a acestei boli și frecvența crescută la pacienți a antigenelor HLA-DR3 și DRw52 sugerează o fundamentală predispoziție genetică și imunologică. Miozita virală experimentală poate fi indusă la animale prin virusul coxsackie. O miopatie inflamatoare medie poate apare la oameni cu virusurile influenza și coxsackie. Totuși, mai multe observații electron-microscopice ale particulelor virus-like din fibrele musculare din dermatomiozită sau polimiozită nu au fost confirmate prin izolarea virusurilor sau demonstrarea creșterii titrurilor anticorpilor antivirali și boala nu a fost trecută la animale prin injectarea extractelor de mușchi scheletic. Fără îndoială, prezența anticorpilor serici față de mai multe ribonucleoproteine citoplasmatice implicate în translație [în special histidil tRNA sintetaza sau Jo-1 și particulă de recunoașrete a semnalului (PRS)] poate rezulta dintr-un răspuns imun la un virus modificat care servește ca un imunogen în polimiozită. Acești anticorpi probabil că reprezintă un fenomen de cross-reactivitate.

O boală mediată prin limfocite asemănătoare polimiozitei a fost raportată la animale de laborator injectate cu antigen muscular împreună cu adjuvant Freund (miozita alergică experimentală). Studiile imunohistochimice și de co-cultură musculară indică că necroza fibrei musculare în polimiozită și în miozita cu corpi de incluziune derivă probabil din activarea limfocitelor T CD8+ acompaniate de limfocite T CD4+ și macrofage prezente în infiltratele inflamatorii. În dermatomiozită, depunerea de imunoglobuline și complex de atac al membranei C_{5b-9} a fost demonstrată pe vasele sanguine musculare chiar în regiuni ale mușchiului minim implicate sau neafectate, sugerând că lezarea vaselor sanguine mediată umoral inițiază angiopatia care precede distrucția mușchiului. Calea finală pentru leziunea fibrei musculare în dermatomiozită poate fi stimularea celulelor B dependentă de celula T, cu rezultantă citotoxicitate mediată prin anticorpi. În miozita cu corpi de incluziune, acumularea amiloidului, filamente helicoidale pereche, și a mai multor altor proteine tipic observate la autopsie în secțiunile de creier ale pacienților cu boală Alzheimer, sugerează o oarecare suprapunere a mecanismelor patogenice în aceste boli.

CLASIFICARE O clasificare larg folosită a grupului dermatomiozită-polimiozită este prezentată în tabelul 315-1. Alte boli neobișnuit asociate cu polimiozita sunt sarcoidoza, miozita cu celule gigante asociată cu timom și miozita din infecțiile sistemice datorate virusurilor, toxoplasmei sau paraziților. O miozită infecțioasă focală datorată infecției streptococice sau stafilococice este văzută mai ales la tropice. Miozita nodulară focală este o variantă a polimiozitei în care arii focale de miozită cauzează mase musculare multifocale calde, adesea dureroase.

INCIDENȚĂ Estimările curente ale incidenței anuale ale miopatiilor inflamatoare sunt de aproximativ cinci cazuri per milion populație. Aceste estimări sunt probabil joase; totuși, incidența adevărată poate fi tot atât de mare ca doi până la trei per sută de mii.

MANIFESTĂRI CLINICE **Grupa I: Polimiozita idiopatică primară** Acest grup cuprinde aproximativ o treime din toate cazurile de miopatie inflamatoare. Ea este în mod obișnuit insidios progresivă pe săptămâni, luni și chiar ani. Rar boala este acută, producând slăbiciune musculară severă într-o perioadă de zile sau chiar rabdomioliză. Boala se poate dezvolta la orice vârstă. Femeile afectate depășesc ca număr bărbații 2:1.

La început, pacienții devin conștienți de slăbiciunea mușchilor extremităților proximale, în special șolduri și coapse, și prezintă dificultate în ridicarea din poziția stat pe vine sau pe genunchi și în urcarea sau coborârea scărilor. Când mușchii centurii umărului sunt afectați, plasarea unui obiect pe un raft înalt sau pieptănatul părului devine dificil. Ocazional, boala este mai restricționată, afectând numai gâtul, umărul sau mușchii cvadricepși. Durerea în fese, coapse și gambe este prezentă

în 10% dintre cazuri și rezistența la palpare în alte 20%. La majoritatea pacienților, boala este lipsită de durere. Simptome precoce de disfagie și slăbiciune a mușchilor flexori ai gâtului la un pacient cu o miopatie cronică sugerează diagnosticul de polimiozită.

Când pacientul este văzut prima dată, acolo pot fi slăbiciune a mușchilor trunchiului, centurilor pectorale și pelvice, brațelor superioare și coapselor, gâtului și faringelui. Mușchii oculari nu sunt aproape niciodată afectați, exceptând o asociere rară cu myasthenia gravis. Mușchii distali sunt cruțați în aproximativ 75% dintre cazuri. Atrofia musculară, contracturi și reflexe tendinoase diminuate sunt rare în miozita precoce și niciodată așa de pronunțate ca în distrofiile musculare și condițiile de denervare. Când reflexele sunt reduse disproporționat, carcinomul cu polimiozită și polineuropatie sau sindromul Lambert-Eaton trebuie să fie luate în considerație. Ocazional, reflexele pot fi paradoxal de vii în dermatomiozită-polimiozită, probabil datorită iritării receptorilor fusului muscular prin inflamație.

La prezentare, aproximativ 25% dintre pacienți au disfagie, aproximativ 5% au afectare respiratorie semnificativă și 5% au incapacitate la mers. Disfagia este dată de afectarea mușchilor striați ai faringelui și esofagului superior. Într-un anumit moment, în cursul evoluției bolii, anomaliile cardiace sunt observate la aproximativ 30% dintre cazuri; ele includ modificări electrocardiografice (EKG), aritmii și insuficiență cardiacă secundară miocarditei. Aproximativ jumătate dintre cazurile fatale au dovada patologică a bolii cardiace cu necroza fibrelor miocardice, de obicei numai cu reacție inflamatoare modestă. Frecvența infarctului miocardic poate fi crescută la aceia tratați pentru perioade lungi de timp cu corticoterapie. În puține cazuri există dispnee datorată pneumoniei limfocitate, bronhiolitei obliterative, edemului pulmonar sau fibrozei pulmonare. Artralgia, fenomenul Raynaud și, rar, febra joasă pot fi de asemenea prezente.

Grupa II: Dermatomiozita idiopatică primară Acest grup cuprinde chiar peste o treime din toate cazurile de miozită. Modificările pielii pot precede sau urma sindromului muscular și includ un eritem difuz sau localizat, erupție maculopapulară, dermatită eczematoidă crustoasă și, rar, dermatită exfoliativă. Rashul clasic colorat liliachiu (heliotrop) este pe pleoape, baza nasului, obraji (distribuție butterfly), frunte, piept, coate, genunchi și fața dorsală a articulațiilor metacarpo-falangiene, în jurul patului unghial. Pruritul poate fi supărător în unele cazuri. Leziunile cutanate pot fi discrete și ușor de trecut cu vederea. Edemul periorbital este frecvent mai ales în cazurile acute. Leziunile cutanate pot uneori să se ulcereze. Calcificările cutanate pot apare în special la copii.

Rashul tipic și miozita permit un diagnostic de dermatomiozită și astfel de cazuri pot fi plasate în această categorie (grupa II, tabelul 315-1) dacă sunt idiopatice și în grupele III, IV și V dacă există alte caracteristici și anume neoplazie, vasculită la copii și o boală stabilită a țesutului vasculo-conjunctiv. Acolo trebuie să fie o preocupare pentru o neoplazie de fond la pacienți de peste 40 ani cu dermatomiozită.

Grupa III: Polimiozita sau dermatomiozita cu neoplazie Acest sindrom care cuprinde aproximativ 8% dintre toate cazurile de miozită este categorizat separat, deși modificările de mușchi și piele sunt indistinctibile de acelea din alte grupe. Neoplazia, totuși, este neobișnuită în miozita văzută la copii și în asociere cu o boală a țesutului conjunctiv. Neoplazia poate precede sau urma debutul miozitei cu până la 2 ani. Incidența neoplaziei este mai crescută la pacienți de peste 40 ani și este în mod particular crescută la pacienți de peste 60 ani; de aceea, la astfel de pacienți o completă istorie și examinare clinică (incluzând sânul, organele genitale și rectul) trebuie să fie suplimentată de o hemoleucogramă completă, profil biochimic, electroforeză a proteinelor serice și imunofixare, screening pentru antigenul carcinoembrionar, analiza urinii pentru sânge și citologie, mostre ale scaunului pentru hemoragii oculte, radioscopie pulmonară, spută pentru citologie și examen computer tomografic osos pentru o neoplazie de fond. Această căutare relativ ieftină acoperă majoritate neoplaziilor; tehnici radiologice indirecte de screening sunt costisitoare și nefolositoare în îmbunătățirea scopului. Cele mai comune neoplazii sunt cele de plămân, ovar, sân, tract gastointestinal și bolile limfoproliferative. Miozita este un sindrom paraneoplazic a cărui cauză se poate afla într-un status imun alterat, antigene cross-reactive între tumoră și mușchi sau o infecție virală ocultă a mușchiului.

Tabelul 315-1

Clasificarea Polimiozitei-Dermatomiozitei

Grupa I	Polimiozita idiopatică primară
Grupa II	Dermatomiozita idiopatică primară
Grupa III	Dermatomiozita (sau polimiozita) asociată cu neoplazie
Grupa IV	Dermatomiozita (sau polimiozita) copilului asociată cu vasculită
Grupa V	Polimiozita sau dermatomiozita asociată cu alte boli ale țesutului vasculo-conjunctiv

SURSĂ: Clasificare sugerată de Bohan și colaboratori

Grupa IV: Polimiozita și dermatomiozita copilului asociată cu vasculită Această grupă cuprinde aproximativ 8 până la 20% dintre toate cazurile de miozită în serii diferite. Miopatia inflamatoare în copilărie este frecvent asociată cu afectarea pielii și dovada clinică sau histologică a vasculitei în piele, mușchi, tract gastrointestinal și alte organe. Degenerarea și pierderea capilarelor într-o distribuție perifasciculară apare în mușchii scheletici; adesea leziuni necrotice ale pielii și infarct ischemic al rinichilor, tractului gastrointestinal și, rar, al creierului pot fi observate. În consecință, unii autori au raportat rate de mortalitate de până la o treime în dermatomiozita copilului, deși majoritatea au găsit că prognosticul este mai bun decât în dermatomiozita-polimiozita adultului. Bazat pe date curente nu este clar dacă sau nu toate cazurile de miozită a copilului trebuie incluse în grupa IV. Calcificarea subcutanată este frecvent prezentă în dermatomiozita copilului.

Grupa V: Polimiozita sau dermatomiozita cu o boală a țesutului conjunctiv asociată Acest „overlap grup“ al miozitei cuprinde aproximativ o cincime dintre toate cazurile care apar în asociere cu mai multe boli ale țesutului conjunctiv. Scleroza sistemică progresivă, poliartrita reumatoidă, boala mixtă a țesutului conjunctiv (boală reumatologică de tip overlap) și lupusul eritematos sunt cele mai comune condiții asociate; poliarterita nodoasă și reumatismul articular acut sunt mai rar asociate. Criteriile pentru plasare în „overlap grup“ combină demonstrarea unor potrivite anomalii clinice și de laborator necesare pentru diagnosticul bolii de țesut conjunctiv împreună cu dovada clinică și de laborator a miozitei. Diagnosticul de miozită este adesea dificil la pacienți cu o boală a țesutului conjunctiv producând artrită cu slăbiciune musculară secundară (folosire inadecvată) cu atrofie a fibrelor de tip II. Mai mult, focare inflamatoare perivasculare sunt comune în mușchi în bolile țesutului conjunctiv. Demonstrarea creatinkinazei (CK) crescute, electromiografia (EMG) și biopsia musculară sunt adesea necesare pentru a face acest diagnostic. Deși pacienții în acest grup overlap în mod obișnuit răspund la terapie glucocorticoidă, prognosticul pentru refacerea funcției este mai modest decât în dermatomiozita-polimiozita pură. Disfagia la pacienții din grupa V cu scleroză sistemică progresivă este adesea datorată afectării musculaturii netede a treimii distale a esofagului.

Alte boli asociate cu miozită *Sarcoidoza și polimiozita* Mușchiul scheletic conține granuloame necazeoase cu celule gigante multinucleate tip Langhans la cel puțin o pătrime dintre pacienții cu sarcoidiză (capitolul 320). Polimiozita simptomatică este, totuși, neobișnuită. Mioblaste multinucleate pe cale de regenerare seamănă cu celulele gigante Langhans

și aceasta a dus la diagnosticul greșit în multe dintre cazurile raportate în literatură ca „miozită sarcoidotică." Polimiozita cu celule gigante sau granulomatoasă și miocardita, adesea asociate cu myasthenia gravis, au fost înregistrate la pacienți cu timom.

Miozita nodulară focală Un sindrom dezvoltat acut cu noduli inflamatori focali dureroși, adesea apărând secvențial în diferiți mușchi, a fost denumit *miozită nodulară focală*. Aspectul patologic și răspunsul la terapie sunt similare cu cele din polimiozita generalizată. Diagnosticul diferențial include, când afectarea este unică, o tumoră de mușchi (sarcom sau rhabdomiosarcom) sau fasciita proliferativă și miozită și, când afectarea este multiplă, infarcte musculare cum sunt cele care apar în poliarterita nodoasă.

Polimiozita infecțioasă Rare cazuri de polimiozită au fost găsite să rezulte din infecția cu patogeni cunoscuți cum sunt toxoplasma (capitolul 219), virusurile (capitolul 195) și spirochetele (boala Lyme). Screeningul pentru anticorpi va sugera diagnosticul în astfel de cazuri. Trichinoza poate fi confundată cu polimiozita idiopatică, mai ales dacă anamneza ingestiei cărnii de porc proaspătă sau negătită suficient nu se obține (vezi capitolul 221). Simptomele trichinozei sunt variabile și depind de încărcătura parazitară. Febra moderată, durerea musculară de grade variabile, edemul conjunctival și periorbital, oboseala sunt frecvente. Slăbiciunea este în general medie. Infestația puternică este adesea asociată cu simptome ale sistemului nervos central de delir, comă sau deficiențe neurologice focale. Afectarea miocardică este comună, manifestată prin tahicardie și modificări EKG. Diagnosticul se pune pe anamneza ingestiei cărnii de porc negătită suficient, eozinofilie importantă, un test cutanat pozitiv la antigenul *Trichinella* și pe apariția anticorpilor serici anti-*Trichinella* în cursul bolii. Uneori, diagnosticul nu este recunoscut până când un mușchi este biopsiat. Piomiozita, o inflamație supurativă a mușchiului datorată stafilococului sau streptococului, este văzută mai ales la tropice, dar a fost recent raportată și la pacienți cu SIDA. Prezentarea este aceea a unui abces difuz al mușchiului.

Miopatia din infecția cauzată de virusul imunodeficienței umane (HIV) Polimiozita apare în SIDA (vezi capitolul 308). Ea poate fi manifestarea de prezentare a bolii sau poate fi dată de terapia cu zidovudină (AZT) care inhibă DNA polimeraza gamma și probabil replicarea mitocondrială a DNA. Scăderea ponderală mai mare de 10% a greutății corporale de bază cu diaree cronică asociată sau slăbiciune caracterizează sindromul consumptiv al HIV; o miopatie, printre alte cauze, poate sta la baza acestei entități. CK serică crescută, dovada EMG de miopatie și necroza fibrei musculare cu sau fără infiltrate inflamatoare apar în miopatia din SIDA. Rabdomioliza poate apare la pacienții infectați cu HIV, posibil legată de folosirea medicamentelor (cum este didanozina sau sulfonamidele), sau, în stadiile tardive, ca parte a infecției oportunistice în mușchi (cum este *Staphilococcus aureus*), a toxemiei sau tulburărilor electrolitice severe. Antigenele HIV sunt prezente în macrofage asociate cu infiltrate inflamatoare musculare, dar sunt absente în fibrele musculare. Miopatia inflamatoare asociată infecției precoce cu HIV, în mod obișnuit, răspunde la glucocorticoizi. Miopatia AZT este legată de doză și în mod obișnuit se îmbunătățește după întreruperea medicamentului sau reducerea dozei. Anomalii mitocondriale structurale și funcționale sunt în mod obișnuit asociate cu miopatia cu AZT.

Polimiozita apare de asemenea la pacienți prezentând spectrul bolilor asociate cu infecția cu virus limfotropic T uman tip I, în special în insulele Caraibe și Japonia. Aproape toți astfel de pacienți prezintă alte manifestări neurologice, cum este mielopatia sau neuropatia. Răspunsul la glucocorticoizi este în mod obișnuit modest.

Miozita cu corpi de incluziune Caracteristicile clinice ale acestei boli tipic sporadică, dar rar familială, sunt similare cu acelea ale polimiozitei idiopatice cronice, exceptând aceea că debutul este la un pacient mai vârstnic, afectarea musculară focală și distală sunt mai frecvente și durata bolii este mai lungă. Afectarea precoce și proeminentă a degetelor sau flexorilor antebrațului și extensorilor piciorului este caracteristică. Biopsia musculară arată infiltrate inflamatoare interstițial și ocazional perivascular, necroză și regenarare a fibrelor musculare, dar în asociere există „vacuole rimmed" în fibre care se colorează pozitiv cu roșu de Congo, ca și amiloidul. Inflamația este rar văzută în boala familială. Microscopia electronică arată filamente paramixovirus-like de 15 până la 18 nm în nuclei și sarcoplasmă. Imunohistochimia arată acumulări anormale de proteină beta-amiloid, α1-antichimotripsină, tau fosforilat, apolipoproteină E și ubiquitin în interiorul fibrelor musculare vacuolate. Natura infiltratului inflamator și mecanismul lezionării fibrei musculare sunt probabil similare cu cele din polimiozită. Studii de imunocitochimie și hibridizare in situ sugerează că o legătură etiologică raportată anterior cu virusul oreionului pare improbabilă. Această boală răspunde, de obicei, slab la terapia cu glucocorticoizi și imunosupresoare; totuși, unii pacienți se pot ameliora după tratament intravenos cu imunoglobuline. Prognosticul este acela al unei boli cronice cu pierderea salvării pe o perioadă de 5 până la 10 ani de la prezentare.

Miozita eozinofilică Această boală rară reprezintă probabil o manifestare a spectrului sindromului hipereozinofilic. Există un numă de subtipuri. Debutul subacut al durerii musculare și slăbiciunii musculare, CK serică crescută, caracteristicile miopatice pe EMG și apariția unei miozite cu un infiltrat inflamator eozinofilic sunt caracteristice. Unii pacienți pot răspunde la glucocorticoizi, metotrexat sau leukaferesis.

Sindromul eozinofilie-mialgie Un sindrom care este mai comun la femei a fost asociat cu ingestia unui aminoacid esențial, L-triptofan. Febră, rash, artralgie, tuse, dispnee și edeme sunt asociate în mod obișnuit cu eozinofilie (mai mare de 1000 celule per microlitru), neuropatie periferică și miozită cu infiltrat de limfocite și eozinofile dispus endomisial, perimisial și fascial. 1,1'-Ethylidenebis (triptofan), un produs final de contaminare a prelucrării unor încărcături de L-triptofan, a fost incriminat. Leziune musculară mediată imun prin celule T citotoxice singulare sau cu macrofage de acompaniament au fost raportate.

Fasciita eozinofilică Această boală este caracterizată prin tumefiere dureroasă și îngroșare a pielii extremităților, limitare a mișcării datorată contracturii și slăbiciune musculară medie. Se observă viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută, eozinofilie periferică, hipergammaglobulinemie și CK moderat crescută. EMG poate arăta caracteristici miopatice. Histologic există o îngroșare marcată și infiltrare a fasciei profunde cu celule mononucleare și eozinofile, o oarecare afectare a epimisiumului și perimisiumului și degenerare musculară variabilă. Majoritatea pacienților răspund la tratament cu glucocorticoizi.

Perimiozita recurentă eozinofilică Boala se caracterizează prin durere recurentă și arii sensibile la nivelul gâtului sau extremităților inferioare, dar fără slăbiciune musculară. O rată de sedimentare crescută și eozinofilie sunt frecvente, CK serică este adesea crescută și histologic există un infiltrat eozinofilic al perimisumului. Răspunsul la glucocorticoizi este de obicei bun.

INVESTIGAȚII PARACLINICE În toate formele de polimiozită pot fi nivele serice crescute ale enzimelor prezente în mușchiul scheletic, cum este CK, aldolaza, transaminaza glutamic oxalacetică, lacticodehidrogenaza și transaminaza piruvat glutamică. Gradul de creștere scade de la prima până la ultima în această serie de enzime și modelul este opus aceluia văzut în boala de ficat. Rata de sedimentare a eritrocitelor este crescută la aproximativ două treimi dintre cazuri. Testele

pentru factorul reumatoid circulant sunt pozitive în mai puțin de jumătate și pentru anticorpi antinucleari în aproximativ trei pătrimi dintre cazuri. Majoritatea altor investigații hematologice sunt normale. Mai mulți autoanticorpi par să fie asociați cu grupe clinic distincte de pacienți. Anticorpii anti-Jo-1 sunt mai comuni în polimiozită, în special la pacienți cu boală pulmonară interstițială și anticorpii anti-nRNP sunt adesea asociați cu polimiozita văzută în lupusul eritematos. Alți anticorpi văzuți la pacienți cu dermatomiozită și polimiozită în asociere cu boli ale țesutului conjunctiv includ anti-Scl-70 (scleroza sistemică progresivă), anti-Sm (lupusul eritematos), anti-Ro și anti-La (sindromul Sjogren și lupusul eritematos) și anti-ENA (boala mixtă a țesutului conjunctiv). Mioglobina poate fi găsită în urină când distrucția musculară este acută și extensivă; rar, polimiozita acută cauzează sindromul complet al rabdomiolizei și miglobinuriei. În aproximativ 40% dintre cazuri EMG arată o activitate inserțională marcat crescută (iritabilitate musculară) împreună cu triada miopatică tipică a potențialelor de acțiune ale unității motorii care sunt de amplitudine joasă, sunt polifazice și au o refacere precoce anormală. În alte 40% dintre cazuri numai modificări miopatice sunt prezente. ECG este anormală la aproximativ 5 până la 10% dintre cazuri în momentul prezentării. Întrucât procesul patologic din miozită este insular, metoda diagnostică mai importantă este însoțită de obținerea unei biopsii din doi mușchi afectați clinic și prin secțiuni seriate din piele a tuturor mostrelor. Rezonanța magnetică poate servi pentru a identifica zonele afectării musculare. Mușchii recent utilizați pentru EMG sau injecție intramusculară trebuie să fie evitați, deoarece aceste proceduri pot produce modificări inflamatoare și lezarea fibrei musculare, conducând la rezultate fals pozitive. În aproximativ două treimi dintre cazuri, biopsiile vor demonstra modificări patologice tipice de miozită, dar în ciuda urmării recomandărilor de mai sus, aproximativ 10% dintre cazuri au biopsie musculară normală.

Patologia mușchiului scheletic Modificările principale din mușchi constau în infiltrate cu celule inflamatoare (limfocite, macrofage, plasmocite și rare eozinofile și neutrofile) și distrucția fibrelor musculare cu o reacție fagocitară. Infiltratul celular inflamator perivascular (de obicei perivenular) este caracteristica polimiozitei. Infiltratul inflamator interstițial este de asemenea o caracteristică proeminentă a bolii, dar grade mai mici ale sale pot fi văzute în alte condiții ca o reacție secundară (de exemplu distrofia fascioscapulohumerală și distrofia musculară Becker). Dovada degenerării fibrei musculare și regenerării este aproape invariabil prezentă. Multe dintre fibrele musculare reziduale sunt mici, cu număr crescut de nuclei sarcolemali.Fie degenerarea fibrelor musculare, fie infiltratul celulelor inflamatoare pot predomina în orice mostră de biopsie prelevată. Modificările vaselor sanguine și atrofia perifasciculară sunt mai proeminente în dermatomiozita copilului decât în dermatomiozita și polimiozita adultului. Pierderea capilarelor datorată necrozei celulei endoteliale apare în mod particular la periferia fasciculelor și poate explica atrofia perifasciculară. Alte caracteristici includ reduplicarea membranei bazale capilare și prezența incluziunilor tubulare în interiorul celulelor endoteliale. Atrofia fibrelor musculare de tip II și infarctele musculare pot de asemenea fi găsite. Vasculita este de asemenea văzută în polimiozita sau dermatomiozita asociată cu boli ale țesutului conjunctiv.

DIAGNOSTIC Pacienții cu dermatomiozită care au rash cutanat caracteristic, slăbiciune musculară, modificări EMG și creșterea CK serice pot să nu necesite o biopsie musculară pentru confirmarea diagnosticului. În cazul polimiozitei idiopatice, totuși, un diagnostic ferm trebuie să fie bazat pe prezența tabloului clinic tipic, o EMG tipică, creșterea CK serice și o biopsie musculară diagnostică. Toate patru dintre aceste criterii sunt necesare pentru siguranța diagnosticului, întrucât modificări inflamatoare pot apare ocazional în alte miopatii (de exemplu distrofia musculară fascioscapulohumerală) și în alte boli ale țesutului conjunctiv fără slăbiciune musculară. Totuși, în mai puțin de o treime dintre cazurile de polimiozită *toate* aceste criterii sunt îndeplinite. Poate fi în mod particular dificil a obține o biopsie musculară diagnostică datorită caracterului insular al bolii. Astfel, o schemă terapeutică cu glucocorticoizi trebuie să fie administrată când investigarea completă a unui pacient cu disfuncție semnificativă permite un diagnostic de „polimiozită posibilă“, de obicei datorită unei biopsii musculare fără valoare diagnostică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Tabloul clinic al rashului cutanat și slăbiciunii musculare proximale sau difuze are puține cauze altele decât dermatomiozita. Totuși, slăbiciunea musculară proximală fără afectarea pielii poate fi dată de multe condiții altele decât polimoizita și necesită investigarea detailată pentru a stabili diagnosticul corect.

Slăbiciunea musculară progresivă subacută sau cronică Aceasta poate fi dată de condiții de denervare ca atrofii musculare spinale sau scleroză laterală amiotrofică (capitolul 370). Semne de neuron motor central în ultima asociate cu slăbiciunea musculară ajută pentru stabilirea diagnosticului. Distrofiile musculare cum sunt acelea ale lui Duchenne și Becker și tipurile fascioscapulohumeral și extremități-centuri pot apare similare cu polimiozita (capitolul 383). Totuși, distrofiile musculare, de obicei, se dezvoltă mai lent (pe perioade de ani mai mult decât pe perioade de săptămâni sau luni); rar sunt prezente după vârsta de 30 ani; de obicei cruță mușchii faringieni, posteriori ai gâtului și deltoizi până tardiv în cursul bolii; pot afecta selectiv alți mușchi, cum sunt biceps și brachioradialis, precoce în cursul bolii. Fără îndoială, la puțini pacienți poate fi dificil, chiar cu o biopsie musculară, în a distinge polimiozita cronică de o distrofie musculară rapid progresivă. Aceasta este în mod particular adevărat pentru distrofia musculară fascioscapulohumerală unde infiltratul inflamator celular interstițial este în mod obișnuit găsit precoce în cursul bolii. Asemenea cazuri dubioase trebuie totdeauna să fie puse pe o schemă adecvată de terapie glucocorticoidă. Distrofia miotonică produce un facies caracteristic cu ptoză, miopatie facială, pierderea mușchiului temporalis și miotonia mișcării de apucare (capitolul 383). Unele miopatii metabolice, incluzând boala de stocaj a glicogenului datorată deficienței de carnitină și carnitin palmiltransferaza, produce crampe la mișcare, rabdomioliză și slăbiciune musculară; diagnosticul se bazează pe studiile biochimice ale biopsiei musculare (capitolul 383). Boala de stocaj a glicogenului datorată deficitului de acid maltază de asemenea necesită biopsie musculară pentru diagnostic. Miopatiile endocrine cum sunt acelea datorate hipercorticosteroidismului, hiper- și hipotiroidismului și hiper- și hipoparatiroidismului necesită investigații de laborator adecvate pentru diagnostic. Pierderea mușchiului la un pacient cu un neoplasm de bază poate fi polimiozită adevărată, dar ea poate fi dată de o stare de pierdere de proteine (cașexia), o neuropatie paraneoplazică sau atrofia fibrelor de tip II.

Slăbiciunea musculară cu oboseală marcată indusă de efort Oboseală fără pierdere mare de masă musculară poate fi dată de boli ale joncțiunii neuromusculare incluzând myasthenia gravis sau sindromul Lambert-Eaton. Studii de stimulare nervoasă repetitivă și EMG single-fiber ajută la diagnosticarea acestor condiții (capitolul 382).

Slăbiciunea musculară acută Aceasta poate fi cauzată de o neuropatie acută cum este aceea datorată sindromului Guillain-Barré sau a unei neurotoxine. Când s-a combinat cu crampe musculare dureroase, rabdomioliză și mioglobinurie, aceasta poate fi dată de boli metabolice incluzând unele dintre bolile de stocaj a glicogenului cum este deficiența de palmitiltransferază (boala McArdle), deficiența de carnitin palmitiltransferază și deficiența de mioadenilat deaminază. Alcoolicii cronici pot dezvolta o miopatie dureroasă cu mioglobinurie după o beție puternică sau se pot prezenta cu o miopatie

acută nedureroasă, care estre complet reversibilă, sau pot prezenta o creștere asimptomatică de CK serică și mioglobină. Slăbiciunea musculară acută cu mioglobinurie poate apare în hipokaliemia severă prelungită datorată pierderii de potasiu sau în hipofosfatemia și hipomagnezemia, adesea observate la alcoolicii cronici și la pacienții care primesc hiperalimentație parenterală prin sondă naso-gastrică. O miopatie acută necrotică cu mioglobinurie poate rar să însoțească hiper- și hiponatremia.

Miopatiile induse de droguri Rabdomioliza și mioglobinuria au fost asociate cu ingurgitarea de amfotericină B, acid ε-aminocaproic, fenfluramină, heroină și fenciclidină. O miopatie hipokaliemică predominantă poate rezulta prin folosirea prelungită a diureticilor, carbenoxolonei și azatioprinei. Penicilamina a fost raportată că produce o miozită. Folosirea clofibratului, cimetidinei, clorochinei, colchicinei, carbimazolului, ciclosporinei, emetinei, gemfibrozilului, hormonului de creștere, ketoconazolului, leuprolidului, lovastatinului, fenitoinei, provastatinului, tretinoinului și, recent, a AZT a fost asociată cu o miopatie. Miopatiile toxice, de obicei, au o patologie diferită de polimiozită și necesită o anamneză atentă a drogurilor folosite pentru diagnostic. În alte cazuri investigația nu evidențiează etiologia și acestea pot fi datorate unei adevărate polimiozite acute autoimune sau unui defect metabolic încă nedescoperit.

Durerea la mobilizare și sensibilitatea musculară Pacienții cu durere musculară și slăbiciune musculară discretă sau absentă pot fi socotiți a fi nevrotici sau isterici. Un număr de condiții incluzând *polymialgia rheumatica* (capitolul 319) și boli artritice ale articulațiilor adiacente intră în diagnosticul diferențial al polimiozitei. Biopsia musculară, fie este normală, fie dezvăluie atrofie a fibrelor de tip II, dar în polymialgia rheumatică biopsia de arteră temporală poate arăta arterita cu celule gigante (capitolul 319). *Fibrosita* și *fibromialgia* sunt sindroame care intră frecvent în diagnosticul diferențial al polimiozitei. Pacienții se plâng de sensibilitate musculară focală sau difuză, durere și slăbiciune, care este adesea dificil de diferențiat de durerea articulară. La alți pacienți pot exista semne minore ale unei boli vasculo-conjunctive cum este o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor, anticorpi antinucleari sau factor reumatoid și ocazional există ușoară creștere a CK serice. Biopsia musculară arată ocazional puține celule inflamatoare interstițiale. Unde există un „trigger point" focal biopsia poate arăta infiltrat inflamator al țesutului conjunctiv. Rar acest sindrom evoluează către polimiozită francă și prognosticul este de aceea mai benign decât acela al polimiozitei (vezi mai jos). Mulți astfel de pacienți au un oarecare răspuns la antiinflamatoare nesteroidiene, deși majoritatea continuă să aibă acuze indolente. *Sindromul oboselii cronice* care poate urma unei infecții virale se poate prezenta cu oboseală debilitantă, febră, durere în gât, limfadenopatie dureroasă, mialgii, artralgii, tulburări de somn și durere de cap (capitolul 384). Prezența altor caracteristici cognitive și de comportament, cum sunt afectarea memoriei și concentrației, depresia și iritabilitatea precum și o biopsie musculară normală ajută de obicei la diagnostic.

Rx TRATAMENT

(Vezi figura 315-1) Glucocorticoizii în doze mari reprezintă tratamentul acceptat în dermatomiozita-polimiozita severă, deși nu există un studiu controlat pentru a dovedi eficiența sa. Prednisonul este în general început cu o doză de 1 până la 2 mg/kg corp pe zi (60 până la 100 mg/zi pentru adulți). Îmbunătățirea poate începe în cursul unei perioade de 1 până la 4 săptămâni, deși la unii pacienți tratamentul poate necesita să fie continuat până la 3 luni înainte ca îmbunătățirea să apară. Când îmbunătățirea este observată, doza zilnică poate fi redusă cu 5 mg la fiecare 4 săptămâni. Testarea manuală repetată a musculaturii și determinări ale CK serice trebuie să fie efectuate pentru siguranța că miozita nu recade. La aproximativ 40 mg/zi pragul este schimbat gradat la 80 mg la două zile cu scopul de a reduce incidența efectelor adverse ale glucocorticoizilor. Există unele dovezi că folosirea glucocorticoizilor în posologie alternă de la început poate fi eficientă, mai ales la pacienți cu boală medie. Adulții cu dermatomiozită-polimiozită acută cu evoluție la subacută tind să se îmbunătățească mai rapid decât aceia cu polimiozită cronică; copiii de asemenea răspund în majoritatea cazurilor.

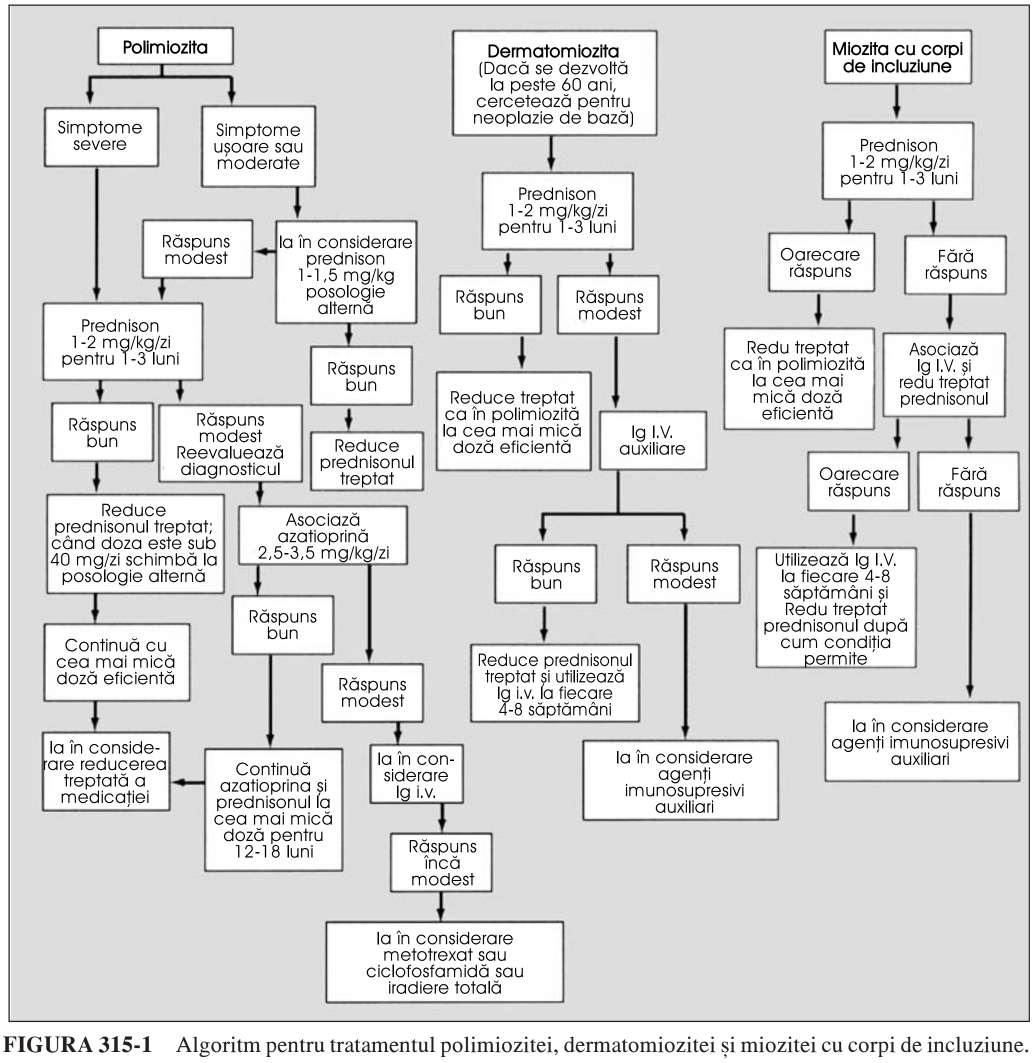


FIGURA 315-1 Algoritm pentru tratamentul polimiozitei, dermatomiozitei și miozitei cu corpi de incluziune.

Dacă doza este redusă prea rapid sau la un nivel prea jos, recăderea va apare, necesitând reîntoarcerea la doze mari. Terapia cu prednison poate să fie continuată pentru mai mulți ani, dar o încercare trebuie făcută la fiecare an pentru a scoate această terapie la pacienți care sunt clinic stabili cu scopul de a determina dacă boala este încă activă.

Drogurile citotoxice trebuie să fie încercate când răspunsul la glucocorticoizi este inadecvat după 1 până la 3 luni sau când recăderile sunt frecvente. Folosirea combinată a glucocorticoizilor și a unui drog citostatic, de obicei, permite utilizarea unor doze mai mici de glucocorticoizi. Azatioprina (2,5 până la 3,5 mg/kg per zi în doze divizate) este cel mai comun drog citotoxic utilizat în această boală; studii preliminare au arătat un beneficiu al azatioprinei ca terapie adjuvantă la pacienți tratați cu glucocorticoizi. Scopul terapiei cu azatioprină este de a scădea cantitatea de limfocite totale la aproximativ 750/μl, cu menținerea nivelului hemoglobinei peste 12 g/dl, a cantității totale de leucocite peste 3000/μl și a cantității de plachete peste 125 000/μl. Numărătorile sanguine periodice sunt necesare pentru a monitoriza terapia cu droguri citotoxice. Studii necontrolate au arătat un oarecare beneficiu cu metotrexat, ciclofosfamidă și ciclosporină. Metotrexatul este eficient la doze care nu produc limfopenie (doză obișnuită peste 0,5mg/kg corp per săptămână obținută prin creșterea lentă de la o doză inițială de 10 mg). Într-un studiu mic, controlat, terapia cu imunoglobulină administrată intravenos (Ig IV) în doză mare (0,4g/kg zilnic pentru 5 zile consecutiv) produce îmbunătățire la pacienți cu dermatomiozită rezistentă la steroizi și probabil trebuie să fie folosită în cazuri severe sau refractare. Raportări anecdotice au sugerat că Ig IV poate de asemenea să fie eficientă în polimiozita rezistentă la alte forme de terapie. Iradierea totală a fost cu succes folosită la unii pacienți cu boală refractară la glucocorticoizi și imunosupresoare, dar studiile pe termen lung și controlate sunt lipsite de această terapie potențial periculoasă. Un studiu controlat al plasmaferezei și leukaferezei într-un număr mic de pacienți cu dermatomiozită-polimiozită rezistentă la glucocorticoizi nu a arătat un beneficiu față de placebo-fereza. Repaosul la pat a fost recomandat în faza acută a bolii, dar este periculos pe termen lung. Mijloacele de fizioterapie și reabilitare sunt importante în tratamentul pe termen lung al pacienților cu dermatomiozită-polimiozită.

Pacienții de peste 40 ani, în special aceia cu dermatomiozită, trebuie să fie urmăriți îndeaproape pentru posibilitatea bolii neoplazice. Dacă o leziune neoplazică este găsită, ea trebuie să fie tratată, întrucât slăbiciunea musculară poate dispare dacă neoplasmul este iradicat. Totuși, un răspuns la glucocorticoizi poate, de obicei, să fie obținut chiar la pacienți cu dermatomiozită-polimiozită asociată cu o neoplazie

Monitorizarea nivelelor serice de CK în cursul reducerii terapiei imunosupresive este de folos, întrucât o creștere a nivelului ei indică în general o recădere clinică incipientă. Nivelele de CK nu sunt folosite pentru a monitoriza răspunsul inițial la prednison, pentru că prednisonul reduce nivelele de CK independent de orice efect pe procesul de boală.

Efectele adverse ale terapiei glucocorticoide zilnice în doze mari (vezi capitolul 332) sunt relativ comune la pacienții tratați pentru polimiozită și pot limita terapia. Totuși, acestea pot fi minimalizate prin folosirea adecvată a terapiei alterne și folosirea judicioasă a suplimentărilor de calciu, vitamina D și blocanți ai receptorilor H2. Când pacienții care au fost stabili pe o doză statică de prednison dezvoltă slăbiciune musculară crescută, aceasta poate fi datorată fie unei recăderi a miozitei, fie miopatiei glucocorticoide. O EMG, măsurarea CK serice și, rar, biopsia musculară pot ajuta în a diferenția aceste două condiții dacă modificările de miozită sunt prezente. Adesea, totuși, singura cale de a distinge între aceste două condiții este de a reduce lent doza de prednison; dacă miopatia glucocorticoidă este cauza slăbiciunii, ea se va îmbunătăți pe măsură ce doza este redusă; dacă o recădere a miozitei este responsabilă de aceasta, slăbiciunea va crește cu reducerea dozei.

Efectele adverse ale drogurilor citostatice includ supresia măduvei, alopecia, afectări ale tractului gastro-intestinal, leziuni ale testiculelor și ovarelor, infecții și potențial pentru neoplazie.

PROGNOSTIC Rata mortalității globale a indivizilor cu dermatomiozită-polimiozită este de aproximativ patru ori decât a populației generale; moartea este, de obicei, datorată complicațiilor pulmonare, renale și cardiace. Femeile, negrii și aceia afectați sever la prezentare sau tratați după întârzieri lungi au un prognostic prost. Rezultat nefavorabil este de asemenea văzut la pacienți cu disfagie semnificativă, boală a țesutului conjunctiv sau cancer asociat și anticorpi serici față de Jo-1 și SRP. Dovadă din câteva serii sugerează că pacienții văzuți în centre de referință terțiară pot avea rezultat mai puțin favorabil când s-au comparat cu pacienți văzuți în spitale comunitare mai mici, probabil pentru că ei reprezintă o populație cu boală mai severă care răspunde mai puțin la tratament. Fără îndoială, rata generală de supraviețuire la 5 ani este 75% și este mai mare decât la copii. Majoritatea pacienților se ameliorează cu terapia. Mulți au o refacere funcțională completă, deși o oarecare slăbiciune a umerilor și șoldurilor, de obicei neinvalidantă, rămâne la încheierea tratamentului. Recăderea poate apare în orice moment. Glucocorticoizii nu trebuie să fie întrerupți prea curând, pentru că recăderea care poate urma este adesea mai dificil de tratat decât prezentarea inițială. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu această boală se refac și pot întrerupe tratamentul pe o perioadă de 5 ani după debutul simptomelor; aproximativ 20% au încă boala activă necesitând terapie continuă. Cele 30% rămase au boală inactivă, dar cu slăbiciune musculară reziduală.

BIBLIOGRAFIE

Bohan A et al: A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine 56:255, 1977

Callen JP: Relationship of cancer to inflammatory muscle diseases. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. Rheum Dis Clin North Am 20(4):943, 1994

Carpenter S, Karpati G: *Pathology of Skeletal Muscle*. New York, Churchill Livingstone, 1984, pp 515-592

Chariot P et al: Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. Neurology 44:1692, 1994

Cherin P, Herson S: Indications for intravenous gammaglobulin therapy in inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:50, 1994

Dalakas MC: How to diagnose and treat the inflammatory myopathies. Semin Neurol 14:137, 1994

Dalakas MC et al: A controlled trial of high dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 329:1993

Devere R, Bradley WG: Polymyositis: Its presentation, mortality, and morbidity. Brain 98:637, 1975

Engel AG et al: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, 2d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1335-1383

Garlepp MJ, Mastaglia FL: Inclusion body myositis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:251, 1996

Griggs RC et al: Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 38:705, 1995

Hohlfeld R, Engel AG: The immunobiology of muscle. Immunol Today 15:269, 1994

Joffe MM et al: Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med 94:379, 1993

Martin RW et al: The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Ann Intern Med 113:124, 1990

Mckenzie R, Straus SE: Chronic fatigue syndrome. Adv Intern Med 40:119, 1995

Sigurgeirsson B et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: A population-based study. N Engl J Med 326:363, 1992

Targoff IN: Immune manifestations of inflammatory muscle disease. Rheum Dis Clin North Am 20(4):857, 1994

316

Haralampos M. Moutsopoulos

SINDROMUL SJÖGREN

DEFINIȚIE Sindromul Sjögren este o boală cronică autoimună, lent progresivă, caracterizată prin infiltrația limfocitară a glandelor exocrine ce determină xerostomie și uscăciune oculară (xeroftalmie). Aproximativ o treime din pacienți prezintă manifestări sistemice. Un număr mic dar semnificativ de pacienți pot dezvolta limfoame maligne. Boala poate apare singură (sindrom Sjögren primitiv) sau în asociere cu alte boli reumatice autoimune (sindromul Sjögren secundar) (tabelul 316-1).

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Boala afectează predominant femeile de vârstă mijlocie (raportul femei:bărbați este de 9:1), deși poate fi întâlnită la toate vârstele, inclusiv în copilărie. Prevalența sindromului Sjögren primar este de aproximativ 0,5 până la 1%. în plus, 30% din pacienții cu boli reumatice autoimune prezintă sindrom Sjögren secundar.

PATOGENIE Sindromul Sjögren este caracterizat de infiltrația limfocitară a glandelor exocrine și hiperreactivitatea limfocitelor B, ilustrată de autoanticorpii circulanți. Acest din urmă proces este acompaniat de o expansiune oligo-monoclonală a celulelor B, care este caracterizată de prezența în ser și în urină a lanțurilor ușoare monoclonale și a crioprecipitatelor monoclonale de imunoglobuline.

Serul bolnavilor cu sindrom Sjögren conține deseori un număr de autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigene nespecifice de organ, cum ar fi imunoglobulinele (factorii reumatoizi) și antigenele nucleare și citoplasmatice extractabile (Ro/SS-A, La/SS-B). Autoantigenul Ro/SS-A conține trei lanțuri polipeptidice (52, 54 și 60-kDa) conjugate cu ARN, în timp ce proteina 48-kDa La/SS-B este legată de ARN III polimeraza transcriptoare. Prezența autoanticorpilor față de antigenele Ro/SS-A și La/SS-B în sindromul Sjögren, este asociată cu un debut precoce, durată mai lungă a bolii, hipertrofia glandelor salivare, infiltrare limfocitară severă a glandelor salivare minore și unele manifestări extraglandulare cum ar fi limfadenopatie, purpură și vasculită.

Studiile fenotipice și funcționale au arătat că celulele care infiltrează predominant glandele exocrine afectate sunt celulele T helper/inductoare cu caracteristici de celule cu memorie. Atât limfocitele infiltrante T cât și cele B sunt activate, fapt demonstrat de producția de imunoglobuline cu activitate de autoanticorpi, eliberare spontană de interleukină 2, precum și expresia pe suprafața celulelor T a markerilor de activare cum ar fi moleculele HLA de clasa II și antigenul asociat funcției limfocitare 1. Macrofagele și celulele NK (natural killer = nativ „ucigașe“) sunt rareori detectate în infiltrate, în timp ce celulele epiteliale ale glandelor afectate au o expresie inadecvată de molecule de clasa II și au mesaje pentru protooncogena *c-myc* și citokinele proinflamatorii. Toate aceste fenomene sugerează că celulele epiteliale ale glandelor exocrine din sindromul Sjögren se comportă ca celule prezentatoare de antigen și studii recente indică faptul că un retrovirus poate fi inițiatorul proceselor autoimune.

Studiile imunogenetice au demonstrat că HLA-B8, -DR3 și – DRw52 sunt prevalente la pacienții cu sindrom Sjögren primitiv, comparativ cu populația normală de control. Analiza moleculară a genelor HLA de clasa II a relevat că pacienții cu sindrom Sjögren, indiferent de originea lor etnică, sunt semnificativ asociați cu alelele HLA-DQA$_1$*0501.

MANIFESTĂRI CLINICE Majoritatea pacienților cu sindrom Sjögren au simptome legate de diminuarea funcției lacrimale și salivare. La majoritatea pacienților, sindromul primar are o evoluție lentă și benignă. Manifestarea inițială poate fi uscăciunea mucoaselor sau simptome nespecifice și după 8 sau 10 ani distanță de la simptomele inițiale boala să se dezvolte deplin.

Tabelul 316-1

Asocierea sindromului Sjögren cu alte boli autoimune
Poliartrita reumatoidă
Lupusul eritematos sistemic
Sclerodermia
Boala mixtă de țesut conjunctiv
Ciroza biliară primitivă
Vasculite
Hepatita cronică activă

Principalul simptom oral din sindromul Sjögren este uscăciunea (xerostomia). Acesta este descris ca dificultatea de a înghiți alimentele solide, incapacitatea de a vorbi cursiv, o senzație de arsură, creșterea numărului de carii dentare și dificultăți în portul protezelor dentare.

Examenul fizic arată o mucoasă orală uscată, eritematoasă și vâscoasă. Apare atrofia papilelor filiforme de pe fața dorsală a limbii, iar saliva din glandele salivare majore este puțină și tulbure. Mărirea parotidei sau a celorlalte glande salivare majore apare la două treimi din bolnavii cu sindrom Sjögren primitiv dar este neobișnuită la cei cu sindrom secundar. Testele diagnostice includ sialometria, sialografia și scintigrafia. Biopsia de glande salivare labiale minore permite confirmarea histopatologică a infiltrației limfocitare focale.

Afectarea oculară este cea de-a doua manifestare majoră a sindromului Sjögren. Pacienții se plâng de obicei de uscăciunea ochilor cu o senzație de nisip sub pleoape. Alte simptome sunt arsuri, acumularea unor filamente groase în comisura internă, scăderea secreției lacrimale, roșeață, mâncărime, oboseală oculară și fotosensibilitate crescută. Aceste simptome sunt atribuite distrucției epiteliului conjunctival cornean și bulbar, definită ca keratoconjunctivita sicca. Evaluarea diagnostică a keratoconjunctivitei sicca include măsurarea fluxului lacrimal prin testul Schirmer și a compoziției salivare, precum și prin timpul de apariție a secreției lacrimale și conținutul în lizozim al lacrimilor. Examinarea cu lampa cu fantă a corneei și conjunctivei după colorația rose Bengal relevă ulcerații corneene punctiforme și filamente atașate de epiteliul cornean.

Interesarea altor glande exocrine apare cu o frecvența mai mică și include scăderea secreției mucoase glandulare a tractului respirator superior și inferior care produce uscăciune nasului, faringelui și traheei (xerotrachea) și diminuarea secrețiilor glandelor exocrine ale tractului gastrointestinal care conduce la atrofia mucoasei esofagiene, gastrită atrofică și pancreatită subclinică. Dispareunia datorată uscăciunii organelor genitale externe și uscăciunea pielii pot de asemenea să apară.

Manifestările extraglandulare (sistemice) sunt întâlnite la o treime din pacienții cu sindrom Sjögren (tabelul 316-2), în timp ce la pacienții cu sindrom Sjögren asociat cu poliartrită reumatoidă sunt foarte rare. Acești pacienți se plâng cel mai adesea de fatigabilitate, subfebrilitate, mialgii și artralgii. Majoritatea pacienților cu sindrom Sjögren primitiv prezintă

Tabelul 316-2

Incidența manifestărilor extraglandulare în sindromul Sjögren primitiv

Manifestarea clinică	Procentul
Artralgii/artrite	60
Fenomene Raynaud	37
Adenopatii	14
Afectare pulmonară	14
Vasculite	11
Afectare renală	9
Afectare hepatică	6
Limfoame	6
Splenomegalie	3
Neuropatie periferică	2
Miozită	1

Tabelul 316-3

Criteriile diagnostice ale sindromului Sjögren*

Criteriul	Definiție
1. Simptome oculare	Uscăciune oculară zilnică mai mult de 3 luni, senzație recurentă de nisip în ochi sau utilizarea substituenților de lacrimi mai des de 3 ori pe zi
2. Simptome orale	Senzație zilnică de uscăciune bucală mai mult de 3 luni, tumefacția recurentă sau persistentă a glandelor salivare sau utilizarea lichidelor pentru a ajuta înghițirea alimentelor solide
3. Semne oculare	Test Schirmer pozitiv (<5 mm în 5 min) sau un scor roz Bengal ≥ 4 după sistemul de notare van Bijsterveld
4. Histopatologie	Scor 1 la biopsia unei glande salivare minore
5. Afectarea glandelor salivare	Rezultate pozitive într-unul din următoarele teste: scintigrafie salivară, sialografie parotidiană, flux salivar (≤1.5 mL în 15 min)
6. Autoanticorpi	Autoanticorpi față de Ro(SS-A) sau La(SS-B), anticorpi antinucleari sau factori reumatoizi

* Sindrom Sjögren probabil: trei criterii prezente
Sindrom Sjögren definit: patru sau mai multe criterii prezente

cel puțin un episod de artrită neerozivă în cursul bolii. Manifestările de afectare pulmonară sunt frecvente dar rareori importante din punct de vedere clinic, cea mai comună fiind pneumopatia interstițială difuză subclinică. Afectarea renală include nefrita interstițială manifestată clinic prin hipostenurie și disfuncție tubulară renală cu sau fără acidoză și sindrom Fanconi. Acidoza netratată poate conduce la nefrocalcinoză. Glomerulonefrita este o manifestare rareori întâlnită care apare la pacienții cu lupus eritematos asociat cu sindrom Sjögren. Vasculita afectează vasele de calibru mic și mediu. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt purpura, urticaria recurentă, ulcerațiile cutanate, glomerulonefrita și mononevrita multiplex.

S-a sugerat că sindromul Sjögren primitiv asociat cu vasculita prezintă afectarea multifocală, recurentă și progresivă a sistemului nervos, cu manifestări ca hemipareze, miopatie transversă, deficit senzorial, convulsii și leziuni motorii. Meningita aseptică și scleroza multiplă au fost de asemenea raportate la acești pacienți.

Limfoamele și macroglobulinemia Waldenström sunt manifestări binecunoscute în sindromul Sjögren. Majoritatea limfoamelor au la origine celule B. Pseudolimfoamele sau limfoamele tipice trebuie întotdeauna avute în vedere în cazul hipertrofiei persistente a glandelor salivare majore, limfadenopatiei, nodulilor pulmonari, adenopatiei hilare sau mediastinale. Organele parenchimatoase, ca plămânii sau tractul gastrointestinal pot fi afectate.

Limfoamele pot apare la pacienții cu sindrom Sjögren după mai mulți ani de evoluție aparent benignă și sunt întâlnite mai des la cei cu afectare sistemică.

Testele de laborator de rutină relevă o anemie ușoară normocromă, normocitară. O viteză de sedimentare a hematiilor crescută poate fi întâlnită la 70% din pacienți.

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Un studiu european multicentric a stabilit criteriile de diagnostic în sindromul Sjögren (tabelul 316-3), care au fost validate și prezintă o specificitate și sensibilitate înaltă. Algoritmul de diagnostic este prezentat în figura 316-1.

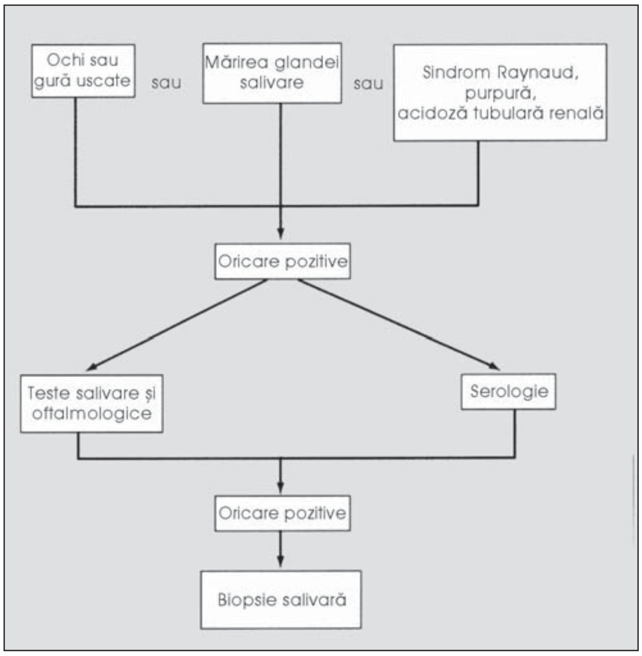


FIGURA 316-1 Algoritmul de diagnostic al sindromului Sjögren

Diagnosticul diferențial al sindromului Sjögren include alte entități care pot cauza uscăciune bucală și oculară sau hipertrofia glandei parotide (tabelul 316-4). Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi capitolul 308) și sarcoidoza (vezi capitolul 320) pot produce un tablou clinic greu de diferențiat de sindromul Sjögren (tabelul 316-5).

Rx TRATAMENT

Sindromul Sjögren rămâne încă o boală incurabilă. De aceea, tratamentul sindromului Sjögren este centrat pe ameliorarea simptomelor și limitarea leziunilor locale determinate de xerostomie și keratoconjunctivita sicca prin substituirea secrețiilor deficitare.

Sindromul sicca este tratat cu lichide de substituție cât de des este necesar. Pentru a înlocui secrețiile lacrimale deficitare există mai multe preparate oftalmice disponibile

Tabelul 316-4

Diagnosticul diferențial al sindromului sicca

Xerostomia	Uscăciune oculară	Hipertrofia bilaterală a glandei parotide
Infecții virale	Inflamație	Infecții virale
Medicamente	Sindrom Stevens-Johnson	Oreion
Psihoterapeutice	Pemphigus	Gripă
Parasimpatolitice	Conjunctivite cronice	Epstein-Barr
Antihipertensive	Blefarite cronice	Virus Coxsackie A
Psihogenă	Sindrom Sjögren	Cytomegalovirus
Iradiere	Toxice	HIV
Diabet zaharat	Arsuri	Sarcoidoză
Traumatisme	Droguri	Amiloidoză
Sindrom Sjögren	Suferințe neurologice	Sindrom Sjögren
	Afectarea funcției glandei lacrimale	Cauze metabolice
	Afectarea funcției pleoapelor	Diabetul zaharat
	Diverse	Hiperlipoproteinemie
	Traumatisme	Pancreatită cronică
	Hipovitaminoză A	Ciroză hepatică
	Anomalii de clipire	Cauze endocrine
	Cicatrici ale pleoapelor	Acromegalia
	Cornee anestetică	Hipofuncție gonadală
	Iregularități ale epiteliului	

Tabelul 316-5

Diagnosticul diferențial al sindromului Sjögren cu infecția HIV

Infecția HIV și sindromul sicca	Sindromul Sjögren	Sarcoidoza
Predominant la bărbați tineri	Predominent la femeile de vârstă mijlocie	Necaracteristic
Lipsa autoanticorpilor față de Ro/SS-A și/sau La/SS-B	Prezența autoanticorpilor	Lipsa autoanticorpilor față de Ro/SS-A și/sau La/SS-B
Infiltrația limfocitară a glandelor salivare cu limfocite CD8+	Infiltrația limfocitară a glandelor salivare cu limfocite CD4+	Granulomatoza glandelor salivare
Asocierea cu HLA-DR5	Asocierea cu HLA-DR3 sau –DRw52	Necunoscută
Teste serologice pozitive pentru HIV	Teste serologice negative pentru HIV	Teste serologice negative pentru HIV

(Tearisol; Liquifilm; 0,5% metilceluloză; Hypo Tears). în cazurile severe, pacienții trebuie să le folosească la intervale de 30 de minute. Dacă apare ulcerația corneană, sunt recomandate pansamente oculare și unguente cu acid boric. Unele medicamente care accentuează hipofuncția salivară cum ar fi diureticele, antihipertensivele și antidepresivele trebuie evitate. Uscăciunea vaginală poate fi tratată cu gel cu acid propionic.

Bromhexinul (48 mg/zi) și pilocarpina (5 mg de 3 ori pe zi) administrate oral par a îmbunătăți manifestările sicca.

Hidroxiclorochina (200 mg/zi) este utilă pentru artralgii, corectează parțial hipergamaglobulinemia și scade nivelul anticorpilor de tip IgG față de antigenul La/SS-B și VSH-ul.

Glucocorticoizii (1 mg/kg/zi) sau alți agenți imunosupresori (de ex. ciclofosfamida) sunt indicați pentru tratamentul manifestărilor extraglandulare, mai ales când există interesări renale sau pulmonare severe și vasculită sistemică.

BIBLIOGRAFIE

Moutsopoulos HM: Autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol 72:162, 1994

Moutsopoulos HM: What would I do if I had Sjogren's syndrome. Rheumatol Rev 2:17, 1993

Moutsopoulos HM: New developments in Sjogren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 3:815, 1991

Talal N et al: *Sjogren's syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Berlin, Springer, 1987

Tambur AR et al: Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjogren's syndrome: A study of Israeli and Greek non-Jewish patients. Hum Immunol 36:235, 1993

Tzioufas AG, Moutsopoulos HM: Sjogren's syndrome, in *Connective Tissue Diseases*. JJF Belch, RB Zurier (eds). London, Chapman and Hall, 1995

Vitali C et al: Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome: Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 36:340, 1992

317

Joel D. Taurog, Peter E. Lipsky

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ, ARTRITA REACTIVĂ ȘI SPONDILARTROPATIILE NEDIFERENȚIATE

Spondilartropatiile sunt un grup de boli care au în comun anumite manifestări clinice și asocierea cu alelele HLA B27. Sunt incluse în acest grup spondilita anchilozantă, sindromul Reiter, artrita reactivă, artrita și spondilita psoriazică, artrita și spondilita enteropatică, spondilartropatia juvenilă și spondilartropatia nediferențiată. Similitudinea manifestărilor clinice și predispoziția genetică sugerează un mecanism patogenic comun al acestor afecțiuni. Definițiile specifice și criteriile diagnostice pentru situațiile individuale vor fi prezentate în secțiunile ulterioare ale acestui capitol.

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie de cauză necunoscută, care afectează în primul rând scheletul axial; articulațiile periferice și structurile extraarticulare pot fi de asemenea afectate. Boala debutează frecvent în a doua sau a treia decada de viață; prevalența este de aproximativ trei ori mai mare la bărbați decât la femei. Este considerată prototipul spondilartropatiilor. Denumirile mai vechi ale spondilitei anchilozante sunt *boala Marie – Strümpell* sau *boala Bechterew.*

Epidemiologie Există o strânsă corelație între SA și antigenul de histocompatibilitate HLA B27, răspândirea bolii în lume urmând cu aproximație prevalența acestui antigen în populație (vezi capitolul 306). La caucazienii nord americani, prevalența generală a HLA B27 este de 7% și aproximativ 90% din pacienții cu SA au moștenit acest antigen. Asocierea cu HLA B27 este independentă de severitatea bolii.

În studiile populaționale, 1-2% dintre adulții cu HLA B27 au SA. În schimb în familiile pacienților cu SA, prevalența bolii este de 10-20% printre rudele adulte de gradul I care au moștenit B27. Rata concordanței la gemenii monozigoți este estimată la 50%. Aceste date indică faptul că atât factorii genetici cât și factorii de mediu au un rol în patogenia bolii și că factorii genetici probabil includ genele alele asociate HLA B27. SA este puternic asociată cu bolile inflamatorii intestinale (BII) incluzând colita ulceroasă și boala Chrohn. BII sunt un factor de risc pentru SA independent de HLA B27, deși 50 până la 75% din pacienții care au atât SA cât și BII sunt B 27 pozitivi. → ***Vezi de asemenea capitolul 286.***

Patologie Sacroileita este una din manifestările precoce ale SA. Leziunea inițială constă din țesut de granulație subcondral conținând limfocite, plasmocite, mastocite, macrofage și condrocite. De obicei cartilajul iliac, mai subțire, este erodat înaintea celui sacrat care este mai gros. Marginile sclerotice ale articulațiilor erodate neregulat sunt înlocuite gradat de regenerarea fibrocartilajului și apoi de osificare. În final articulația poate fi în totalitate obliterată. Aceste modificări evolutive sunt evidente radiologic (vezi mai jos).

La nivelul coloanei vertebrale leziunea inițială constă din prezența țesutului de granulație la joncțiunea dintre inelul fibros al discului cartilaginos și marginea corpului vertebral. Fibrele periferice ale inelului fibros sunt erodate și în final înlocuite cu țesut osos formând începutul unei excrescențe osoase denumite *sindesmofit,* care se dezvoltă apoi prin osificare encondrală continuă, unind în final corpii vertebrali adiacenți. Progresia ascendentă a acestui proces dă aspectul de „coloană de bambus" observat radiografic. Alte leziuni ale coloanei vertebrale includ osteoporoza difuză, erodarea corpilor vertebrali la marginea discului, vertebre „pătrate" și inflamația și distrucția graniței între disc și corpul vertebral. Artrita inflamatorie a articulațiilor interapofizare este frecventă, cu erodarea cartilajului de către panus, procesul fiind adesea urmat de anchiloza osoasă.

Artrita periferică în SA constă din hiperplazie sinovială, infiltrare limfoidă și formare de panus, fiind absente vilozitățile sinoviale exuberante, depozitele de fibrină, ulcerațiile și aglomerările de plasmocite observate în artrita reumatoidă (vezi capitolul 313). Eroziunile cartilaginoase centrale datorate

proliferării țesutului de granulație subcondral sunt frecvente în SA și rare în artrita reumatoidă.

Enteza, locul de inserție al tendoanelor sau ligamentelor pe os, constituie o altă țintă frecventă a procesului patologic din SA, în special cea localizată în jurul coloanei vertebrale sau la nivelul pelvisului. Entezita se caracterizează prin leziuni inflamatorii, erozive care în final se pot osifica.

Uveita acută anterioară (irita) apare la aproximativ 20% din pacienții cu SA. Au fost studiate histologic puține cazuri, dar nici unul în stadiul precoce. După atacuri recurente irisul prezintă modificări inflamatorii nespecifice, cicatrici, hipervascularizație și multe macrofage încărcate cu pigment.

Insuficiența aortică apare într-un număr mic de cazuri. Se produce o îngroșare a cuspelor valvei aortice și a aortei în apropierea sinusului Valsalva, cu țesut cicatricial adventiceal dens și proliferare fibroasă intimală. Țesutul cicatriceal se poate extinde în septul ventricular producând bloc atrioventicular.

Leziuni inflamatorii microscopice ale colonului și valvei ileocecale au fost identificate la 25-50% din pacienții cu SA, chiar și la cei care nu prezentau manifestări clinice evidente de boală inflamatorie intestinală. Nefropatia cu IgA a fost raportată cu frecvență crescută.

PATOGENIE Patogenia SA este incomplet cunoscută. Un număr de trăsături ale bolii incluzând nivelul seric crescut de IgA și reactanții fazei acute, histologia inflamatorie și asocierea strânsă cu HLA B27 implică mecanismele mediate imun. Nu a fost identificat nici un eveniment specific sau agent exogen care să declanșeze boala deși unele trăsături comune cu artrita reactivă și boala inflamatorie intestinală sugerează că ar putea fi implicate bacteriile enterice. Titruri serice crescute de anticorpi față de anumite bacterii enterice, în special *Klebsiella pneumoniae* sunt întâlnite frecvent la pacienții cu SA. Mai mult, au fost evidențiate interrelații antigenice între HLA B27 și anumite bacterii enterice, dar nu se cunoaște încă dacă acești factori sunt implicați în patogenia SA. Faptul că HLA B27 joacă un rol direct, este dovedit prin aceea că șoarecii transgenici pentru B27 dezvoltă spontan spondilită împreună cu colită, artrită periferică și alte leziuni caracteristice ale spondilartopatiilor (vezi mai jos).

MANIFESTĂRI CLINICE Simptomele bolii sunt frecvent observate târziu în adolescență sau la adultul tânăr; debutul după 40 ani este neobișnuit. Simptomul inițial este durerea surdă cu debut insidios, simțită profund în regiunea lombară inferioară sau gluteală, însoțită de redoare matinală cu durată de câteva ore, care se ameliorează cu mișcarea și revine după perioade de inactivitate. La câteva luni după debut durerea devine persistentă și bilaterală. Sunt frecvente exacerbările nocturne ale durerii, obligând pacientul să se ridice din pat și să efectueze mișcări.

La unii pacienți durerile osoase declanșate de palpare pot însoți durerea de spate sau redoarea, în timp ce la alții această sensibilitate dureroasă poate fi simptomul dominant. Localizările frecvente sunt joncțiunea costovertebrală, procesele spinoase, crestele iliace, marele trohanter, tuberozitatea ischiatică, tuberculii tibiali și călcâiele. Rareori, durerea toracică poate fi simptomul cu care se prezintă pacientul. Artrita de șold și umeri (articulațiile „centurilor“) apare la 25-35% din pacienți, în multe cazuri precoce în cursul evoluției bolii. Artrita articulațiilor periferice, altele decât șold și umeri, frecvent asimetrică, este întâlnită la aproximativ 30% din pacienți și poate să apară în orice stadiu de boală. Durerea și redoarea gâtului prin afectarea coloanei cervicale este, frecvent, o manifestare tardivă. Unii pacienți se prezintă cu simptome constituționale ca febră, anorexie, pierdere ponderală, sau transpirații nocturne.

SA are adesea un debut juvenil în țările în curs de dezvoltare. La acești pacienți domină artritele periferice și entezita, simptomele axiale survenind spre sfârșitul adolescenței.

Cea mai frecventă manifestare extraarticulară este uveita acută anterioară, care poate precede spondilita. Atacurile sunt tipic unilaterale și au tendință la recurență, producând durere, fotofobie și lăcrimare excesivă. Insuficiența aortică, ce determină uneori insuficiență cardiacă congestivă apare la un procent redus de pacienți și, ocazional, precoce în evoluția bolii. Până la jumătate din pacienți au inflamație la nivelul colonului sau ileonului. Aceasta este frecvent asimptomatică, dar 5-10% din pacienții cu SA vor dezvolta BII tipică.

La debutul bolii examenul fizic reflectă procesul inflamator. Cele mai specifice examene reflectă pierderea mobilității coloanei cu limitarea flexiei anterioare, laterale și a extensiei coloanei lombare și limitarea expansiunii cutiei toracice. Scăderea mobilității nu este proporțională cu gradul anchilozei osoase, putând fi datorată și spasmului muscular secundar durerii și inflamației. Durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace poate fi provocată fie prin presiune directă, fie prin manevre care solicită articulația, dar aceste tehnici sunt imprecise pentru diferențierea sacroileitei inflamatorii. În plus sunt prezente frecvent dureri declanșate de palpare în zonele osoase cu sensibilitate crescută descrise mai sus și în zona cu contractură a musculaturii paravertebrale.

Testul Schober este o metodă utilă de apreciere a flexiei coloanei lombare. Pacientul stă în picioare cu călcâiele apropiate și se marchează două puncte pe coloană la 5 cm dedesubtul și la 10 cm deasupra joncțiunii lombosacrate (identificată prin trasarea unei linii orizontale între spinele iliace posterosuperioare). Pacientul execută apoi o flexie maximală și se măsoară distanța dintre cele două puncte. Distanța dintre cele două puncte crește cu 5 cm sau mai mult în cazul unei mobilități normale a coloanei și cu mai puțin de 4 cm în cazul unei mobilități lombare scăzute. Expansiunea toracică se măsoară ca diferența între un inspir maximal și un expir maximal forțat în spațiul patru intercostal la bărbați sau dedesubtul sânilor la femei. Expansiunea toracică normală este de 5 cm sau mai mult.

Limitarea mișcărilor sau durerea la mobilizarea șoldurilor sau a umerilor sunt prezente dacă aceste articulații sunt afectate. Este necesar un examen atent pentru evidențierea procesului inflamator la nivelul articulațiilor periferice. În stadiile precoce ale bolii simptomele pot fi ușoare și nespecifice, iar examenul fizic poate fi complet normal.

Evoluția bolii este extrem de variabilă, de la pacient cu redoare ușoară și semne radiografice echivoce de sacroileită până la pacient cu anchiloza totală a coloanei și artrită severă bilaterală de șold, posibil însoțită de artrită periferică și manifestări extrarticulare. În stadiile precoce ale bolii durerea tinde să fie persistentă și apoi devine intermitentă cu perioade de exacerbare alternând cu perioade de acalmie. În cazurile severe, netratate, cu evoluția spondilitei către formarea de sindesmofite, postura pacientului suferă modificări caracteristice. Dispare lordoza lombară și apare atrofia fesieră. Se accentuează cifoza toracală. Dacă coloana cervicală este afectată apare flectarea anterioară a gâtului. Afectarea șoldului cu anchiloză produce contracturi în flexie compensate prin flexia genunchiului. Progresia bolii poate fi urmărită prin măsurarea înălțimii pacientului, a expansiunii toracelui, prin testul Schober și prin distanța occiput – perete, pacientul stând în poziție verticală cu călcâiele și spatele lipite de perete. Unii indivizi etalează semne fizice sugestive de SA avansată, fără să fi prezentat vreodată simptome semnificative.

Debutul bolii în adolescență se corelează cu un prognostic prost și cu afectarea mai frecventă și mai severă a șoldului. La femei boala progresează mai puțin frecvent către anchiloza totală a coloanei, deși există date care arată o prevalență crescută a anchilozei cervicale izolate și a artritelor periferice. În țările industrializate, artritele periferice (distal de șold și umeri) apar în general la aproximativ 25% din pacienți, frecvent ca o manifestare tardivă, în timp ce în țările în curs de dezvoltare prevalența este mai mare, cu debut tipic precoce în evoluția bolii.

Cea mai serioasă complicaţie a afectării coloanei vertebrale este fractura, care poate apare chiar şi în urma unui traumatism minor pe o coloană rigidă, osteoporotică. Coloana cervicală este cel mai frecvent afectată şi aceasta poate duce la tetraplegie. Sindromul de coadă de cal şi fibroza progresivă a lobului superior pulmonar sunt complicaţii rare ale unei SA cu evoluţie îndelungată. Prevalenţa insuficienţei aortice şi a tulburărilor de conducere, incluzând blocul atrioventicular de gradul trei, creşte o dată cu progresia bolii. Prostatita a fost raportată a avea o incidenţă crescută la bărbaţii cu SA. Amiloidoza este rar întâlnită (vezi capitolul 309). În ciuda persistenţei afecţiunii, majoritatea pacienţilor cu SA sunt capabili să ducă o viaţă aproape normală. Doar în situaţii neobişnuite boala pare să scurteze viaţa, aceasta fiind rezultatul traumatismelor coloanei vertebrale, a complicaţiilor tratamentului reprezentate de hemoragiile digestive superioare sau a insuficienţei aortice, a insuficienţei respiratorii sau a nefropatiei din amiloidoză.

DATE DE LABORATOR Nu există un test de laborator cu valoare diagnostică pentru SA. În cele mai multe grupuri etnice HLA B27 este prezent la aproximativ 90% din pacienţii cu SA. Majoritatea pacienţilor cu boală activă prezintă creşterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor şi creşterea nivelului proteinei C reactive. Poate fi prezentă o anemie uşoară normocromă, normocitară. Pacienţii cu boală severă pot prezenta valori crescute ale fosfatazei alcaline. Nivelurile serice de IgA sunt frecvent crescute. Factorul reumatoid şi anticorpii antinucleari sunt constant absenţi, cu excepţia unei boli coexistente fără relaţie cu SA. Lichidul sinovial de la nivelul articulaţiilor inflamate în SA nu prezintă diferenţe notabile faţă de cel din alte boli inflamatorii articulare. În cazurile cu limitarea expansiunii cutiei toracice, scăderea capacităţii vitale şi creşterea capacităţii funcţionale reziduale sunt frecvente, dar măsurătorile fluxului aerian sunt normale şi funcţia ventilatorie este de obicei bine menţinută.

DATE RADIOGRAFICE Sacroileita demonstrată radiografic este de obicei prezentă în SA. Cele mai precoce modificări în articulaţiile sacroiliace evidenţiate pe radiografia standard sunt voalarea marginilor corticale ale osului subcondral urmate de eroziuni şi scleroză. Progresiunea eroziunilor duce la „pseudolărgirea" spaţiului articular; când apare fibroza şi apoi anchiloza osoasă articulaţiile se şterg radiografic. Modificările şi progresia leziunilor sunt de obicei simetrice. În formele uşoare pot fi necesari ani până la evidenţierea fără echivoc a modificărilor sacroiliace pe radiografie. Tomografia computerizată (CT) şi rezonanţa magnetică pot evidenţia modificările într-un stadiu mai precoce decât radiografia simplă, dar rolul acestor tehnici pentru diagnosticul de rutină nu s-a stabilit încă. Modificările radiologice ale articulaţiilor sacroiliace apar în general înaintea altor localizări vertebrale. La nivelul coloanei lombare, progresiunea bolii duce la rectitudinea determinată de pierderea lordozei şi scleroză reactivă cauzată de osteita marginilor anterioare ale corpurilor vertebrale, cu eroziuni ulterioare ducând în final la aspectul de vertebre „pătrate". Osificarea progresivă a straturilor superficiale ale inelului fibros duce la formarea de sindesmofite marginale, vizibile pe radiografia simplă ca punţi osoase ce leagă succesiv corpii vertebrali anterior şi lateral.

DIAGNOSTIC Diagnosticul precoce al SA înaintea apariţiei deformărilor ireversibile poate fi dificil de stabilit. În mod curent sunt folosite pentru diagnostic pe scară largă criteriile New York (1984) modificate. Acestea sunt următoarele: 1) istoric de durere inflamatorie de spate, 2) limitarea mişcărilor coloanei lombare în plan sagital şi frontal, 3) limitarea expansiunii cutiei toracice, raportată la valorile standard pentru vârstă şi sex şi 4) sacroileita definită radiologic. După aceste criterii, prezenţa radiografică a sacroileitei plus unul din celelalte trei criterii este suficientă pentru diagnosticul de SA definită.

Mai multe studii au identificat existenţa unei populaţii importante de indivizi HLA B27 pozitivi cu simptome sugestive de SA, dar la care lipseşte sacroileita definită radiografic. Urmăriţi în timp, majoritatea acestor pacienţi au prezentat ulterior modificări radiografice. Aceasta indică faptul că, criteriul diagnostic bazat pe modificările observate pe radiografia simplă poate fi adesea mai puţin sensibil pentru diagnosticul stadiilor precoce de SA. Prezenţa HLA B27 nu este nici necesară nici suficientă pentru diagnostic, dar determinarea HLA B27 poate fi utilă pentru pacienţii care nu prezintă încă sacroileită vizibilă radiografic.

SA trebuie diferenţiată de numeroase alte cauze de durere lombară joasă, unele dintre aceste fiind cu mult mai frecvente decât SA. Durerea inflamatoare de coloană din SA se distinge de obicei prin următoarele cinci criterii: 1) debut sub 40 ani, 2) debut insidios, 3) durată mai mare de 3 luni înainte de a-şi pune problema unui consult medical, 4) redoare matinală şi 5) ameliorarea cu exerciţiul sau activitatea. Cele mai frecvente cauze de durere lombară în afara SA, sunt mai degrabă de natură mecanică sau degenerativă decât de cauză inflamatorie şi nu prezintă caracterele descrise. Mai puţin frecvente, bolile metabolice, infecţioase şi maligne care pot determina durere lombară trebuie de asemenea diferenţiate de SA.

Calcificarea importantă şi osificarea ligamentelor paraspinoase apare în *hiperostoza scheletală idiopatică difuză* (HSID). Deşi HSID este adesea catalogată ca o variantă de artroză, articulaţiile diartrodiale nu sunt afectate. Calcificarea şi osificarea ligamentelor apare de obicei cel mai evident la nivelul ligamentului anterior vertebral şi crează aspectul de „ceară prelinsă" pe marginea anterioară a corpurilor vertebrale. Totuşi o zonă radiotransparentă poate fi observată între osul nou depozitat şi corpul vertebral, diferenţiind HSID de osteofitele marginale din spondiloză. Spaţiile intervertebrale sunt păstrate iar articulaţiile sacroiliace şi apofizare sunt normale ajutând la diferenţierea HSID de spondiloză şi respectiv SA.

HSID se întâlneşte la adulţii de vârstă medie şi la bătrâni şi este mai frecventă la bărbaţi decât la femei. De obicei pacienţii sunt asimptomatici sau pot prezenta redoare matinală. Modificările radiografice sunt de regulă mult mai severe decât ar putea fi prezise de simptomele uşoare determinate de HSID.

TRATAMENT

Nu există un tratament definitiv pentru SA. Un obiectiv important al tratamentului este participarea conştiincioasă a pacientului la un program de exerciţii în scopul menţinerii posturii funcţionale şi păstrării mobilităţii. Se cunoaşte că exerciţiul creşte mobilitatea şi îmbunătăţeşte funcţia. Mulţi pacienţi necesită administrarea de agenţi antiinflamatori cu scopul ameliorării simptomatologiei pentru a fi capabili să-şi desfăşare programul de exerciţii. Nu se cunoaşte în prezent dacă există un agent terapeutic care să modifice progresiunea bolii.

Numeroase antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi-au dovedit eficienţa în reducerea durerii şi a redorii matinale a SA şi sunt frecvent folosite. Indometacinul este eficient în preparate de 75 mg cu eliberare lentă administrat o dată sau de două ori pe zi. Deşi fenilbutazona în doze de 200-400 mg/zi a fost considerată de mai mulţi autori ca cel mai eficient agent în SA, folosirea ei în SUA este restrânsă la pacienţii cu boală severă, a căror simptome nu răspund bine la alţi agenţi, datorită potenţialului crescut al efectelor adverse severe cum ar fi anemia aplastică şi agranulocitoza. Cercetări recente sugerează că sulfasalazina[1] în doze de 2-3 g/zi este utilă în reducerea simptomelor articulare, la fel ca şi în ameliorarea testelor inflamatorii de laborator. Unele studii nu au demonstrat un beneficiu al acesteia pe artritele axiale, iar efectele ei pe progresia naturală a bolii nu sunt dovedite. Artritele periferice răspund de asemenea la metotrexat[1],

[1] Azotriopina, metotrexatul şi sulfasalazina nu au fost aprobate, până la data publicării cărţii, de către FDA.

un antagonist al acidului folic. Nu s-a dovedit că ar avea un rol terapeutic în SA sărurile de aur, penicilamina, agenții imunosupresori sau glucocorticoizii sistemici. Ocazional administrarea de glucocorticoid intralezional sau intraarticular poate fi benefică la pacienții cu entezopatii persistente sau sinovite care nu răspund la agenții antiinflamatori. Studii recente au sugerat că un beneficiu simptomatic poate fi obținut prin injectarea de glucocorticoizi, ghidată de CT, în articulația sacroiliacă.

Cea mai frecventă indicație de intervenție chirurgicală la pacienții cu SA este artrita severă de șold, a cărei durere și redoare sunt adesea spectaculos ameliorate după artroplastia totală de șold. Un număr mic de pacienți pot beneficia din corecția chirurgicală a deformărilor prin flexia extremă de la nivelul coloanei sau a subluxației atlantoaxiale.

Atacurile de irită sunt de obicei controlate eficient prin administrare locală de glucocorticoizi în asociere cu agenți midriatici. Boala cardiacă coexistentă poate necesita implantare de pacemaker sau înlocuirea valvei aortice.

ARTRITA REACTIVĂ ȘI SPONDILARTROPATIA NEDIFERENȚIATĂ

Artritele reactive (ARe) se referă la artritele acute nepurulente, complicații ale unei infecții cu orice localizare în organism. În ultimii ani termenul a fost utilizat în special pentru spondilartropatiile apărute ca urmare a infecțiilor enterale sau urogenitale și întâlnite predominant la indivizi cu antigen de histocompatibilitate HLA B27. Se include în această categorie constelația de manifestări clinice cunoscute adesea sub denumirea de *sindrom Reiter.* Alte forme de artrită reactivă care nu sunt asociate cu HLA B27 și care reprezintă un spectru diferit al datelor clinice cum este reumatismul articular acut, sunt discutate în alt capitol (vezi capitolul 236).

ISTORIC Asocierea artritei acute cu episoade de diaree sau uretrită a fost recunoscută de secole. În timpul primului și celui de-al doilea Război Mondial, un număr mare de cazuri au atras atenția asupra triadei artrită, uretrită și conjunctivită care au devenit cunoscute ca sindromul Reiter, adesea apărând în asociere cu leziuni cutaneo-mucoase.

Identificarea speciilor bacteriene capabile să inducă sindromul clinic și descoperirea că până la trei sferturi dintre pacienți posedă antigenul HLA B27 au condus la formularea conceptului de ARe ca fiind un sindrom clinic apărut la un organism gazdă cu susceptibilitate genetică și inițiat de un agent etiologic specific. Manifestări clinice similare au putut fi declanșate de o infecție enterală cu un germene din speciile *Shigella, Salmonella, Yersinia* și *Campylobacter* sau de o infecție genitală cu *Chlamydia trachomatis*, fiind posibilă și implicarea altor agenți. Deși se poate spune că sindromul Reiter prezintă o parte din manifestările clinice ale ARe, în special cele induse de *Shigella* și *Chlamydia,* în prezent termenul este mai mult de interes istoric. Întrucât cei mai mulți pacienți cu spondilartropatie nu au trăsăturile clinice ale sindromului Reiter, a devenit obișnuit să se folosească termenul de *artrită reactivă*, indiferent dacă este evidențiat sau nu agentul declanșator. Intenția în acest acest capitol este ca folosirea termenului de ARe să fie restrânsă la acele cazuri de spondilartopatie în care există cel puțin dovada legăturii cu o infecție în antecedente. Pacienții cu manifestări clinice de ARe care nu au dovada unei infecții în antecedente și nici manifestările clasice ale sindromului Reiter vor fi considerați a avea *spondilartropatie nediferențiată,* despre care se discută la sfârșitul acestui capitol.

EPIDEMIOLOGIE Ca și SA, ARe se întâlnește predominant la indivizii care au moștenit gena B27; în cele mai multe studii 60-85% din pacienți sunt B27 pozitivi. În infecțiile epidemice cu bacterii artritogene, de exemplu *S. flexneri*, s-a estimat că ARe apar la aproximativ 20% din indivizii B27 pozitivi, expuși. În familiile cu cazuri multiple de SA sau ARe s-a spus că cele două sunt „specii adevărate“ (breed true) adică sunt găsite neobișnuit împreună în aceeași familie, fiind neobișnuită asocierea acestor două condiții într-o familie. Dacă aceasta este cauzată de factori genetici sau de mediu nu se știe. Boala este mult mai frecventă la indivizi între 18 și 40 ani, dar poate apare atât la copiii peste 5 ani cât și la vârstnici.

Raportul între sexe pentru ARe urmând unei infecții enterale este 1:1, în timp ce pentru ARe postveneriană predomină sexul masculin. Prevalența generală și incidența ARe sunt dificil de apreciat datorită prevalenței variabile a infecțiilor declanșatoare și a factorilor de susceptibilitate genetică, în diferite populații. De exemplu în Olmsted County, MN incidența a fost estimată la 3,5 cazuri la 100000 locuitori pe an. Din contră, la o populație cu rată crescută a infecțiilor urogenitale și/sau gastrointestinale ca cea din mediu urban, cu bărbați homosexuali și bisexuali, prevalența poate ajunge la 1 la 1000.

O formă particulară, severă, de spondilartropatie periferică a fost descrisă la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 308). Cei mai mulți dintre acești pacienți sunt HLA B27 pozitivi, dar infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) per se nu este un factor de risc independent pentru spondilartropatie.

PATOLOGIE Histologia sinovialei este similară cu cea întâlnită în alte artropatii inflamatoare. Entezita este o manifestare clinică frecventă a ARe; histologia leziunilor este asemănătoare cu cea din SA. La nivelul colonului și ileonului la pacienții cu ARe postveneriană s-au evidențiat histopatologic, ocazional, modificări inflamatoare, dar mult mai rar decât în ARe postenterică. Leziunile tegumentare de keratoderma blenoragică, care este asociată în principal cu ARe dobândită venerian, sunt histologic nediferențiabile de leziunile psoriazice.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE Prima infecție bacteriană recunoscută a produce ARe a fost cea cu *S. flexneri.* O epidemie de shigeloză izbucnită în cadrul trupelor finlandeze în anul 1944 a provocat numeroase cazuri de ARe. Din cele patru specii de *Shigella, S. sonnei, S. boydii, S. flexneri* și *S. dysenteriae, S. flexneri* a fost cel mai frecvent implicată în cazurile de ARe atât sporadice cât și epidemice. *S. sonnei*, responsabilă pentru majoritatea cazurilor de shigeloză în SUA a fost rareori implicată în ARe.

Alte bacterii identificate ca declanșatoare pentru ARe includ mai multe specii de *Salmonella, Y. enterocolitica, C. jejuni* și *C. trachomatis.* Există dovada implicării și a altor microrganisme incluzând *Y. pseudotuberculosis, Clostridium difficile, Neisseria gonorrhoeae,* și *Ureoplasma urealyticum. Chlamydia pneumoniae,* un patogen respirator, a fost recent implicat în declanșarea ARe. Au fost raportate de asemenea numeroase cazuri de artrită acută precedate de infecții bacteriene, virale sau parazitare, dar rămâne de determinat dacă microrganismele menționate sunt factori declanșatori ai ARe. Nu se cunoaște dacă ARe se produce prin aceleași mecanisme patogenice, indiferent de agentul infecțios incriminat și de asemenea nu a fost complet elucidat mecanismul patogenic pentru nici una din bacteriile declanșatoare cunoscute. Cele mai multe, dacă nu toate din microorganismele care declanșază boala, au capacitatea de a ataca suprafețele mucoase, de a invada celulele gazdei și de a supraviețuii intracelular. Antigene de *Chlamydia, Yersinia, Salmonella și Shigella* au fost evidențiate pentru perioade lungi de timp după atacul acut, în sinoviala pacienților cu ARe. În cazul *C. trachomatis* prezența ADN și ARN microbian sugerează prezența de organisme viabile, în ciuda încercărilor nereușite de a se cultiva aceste microrganisme. Este astfel posibil ca boala să fie o formă de infecție cronică, mai degrabă decât numai „reactivă“. Celulele T, care răspund specific la antigenele organismului declanșator, sunt prezente în sinoviala inflamată dar nu și în sângele periferic al pacienților cu ARe. Aceste celule T sunt predominant CD4+ dar celulele TCD8+ citolitice, cu restricție

B27 față de antigene microbiene, au fost izolate în ARe indusă de *Yersinia* și *C. trachomatis*. Secreția de anticorpi față de *Yersinia*, *Salmonella* și în unele studii *C.trachomatis,* tinde să fie mai prelungită la pacienții care dezvoltă ARe declanșată de germenii menționați decât la indivizii cu infecție necomplicată. Rolul acestor variate răspunsuri imune în patogenia bolii nu este încă cunoscut.

Rolul HLA B27 rămâne să fie determinat. Șoarecii transgenici cu expresie crescută B27 dezvoltă spontan o boală inflamatorie cu multiple afectări sistemice care interesează intestinul, articulațiile periferice și axiale, tractul genital masculin și tegumentul și care seamănă cu modificările clinice și histologice întâlnite la om. Când însă, șoarecii B27, cresc într-un mediu fără germeni, nu dezvoltă inflamație articulară sau intestinală, dar pot dezvolta leziuni tegumentare și genitale. Aceste date sugerează că bacteriile sunt necesare, iar bacteriile de la nivelul intestinului sunt suficiente să inducă inflamația articulară în relație cu B27. Atât în boala întâlnită la om, cât și pe modelul experimental la șobolan, rămâne să se determine dacă procesul primar este un răspuns autoimun împotriva țesuturilor gazdei sau un răspuns imun impotriva antigenelor microorganismelor ce declanșează afecțiunea care au diseminat în țesuturile țintă, iar rolul specific al B27 rămâne să fie precizat.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice ale ARe constituie un spectru care merge de la monoartrită izolată, tranzitorie, până la o boală multisistemică severă. În majoritatea cazurilor un istoric atent va evidenția în antecedente prezența unei infecții cu 1-4 săptămâni înaintea debutului simptomelor bolii reactive. Totuși într-un număr mic de cazuri nu poate fi evidențiată, clinic sau paraclinic, prezența unei infecții în antecedente. În multe cazuri de artrită reactivă, după presupusă infecție veneriană, istoricul evidențiază un partener sexual nou, chiar în absența evidențierii paraclinice a infecției.

Simptomele generale sunt frecvente, incluzând oboseala, starea de rău general, febră și pierderea ponderală. Simptomele musculoscheletale debutează de obicei acut. Artrita este de obicei asimetrică și aditivă, cu prinderea de noi articulații într-o perioadă variind de la câteva zile la 1-2 săptămâni. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt cele ale membrelor inferioare, în special genunchiul, glezna, articulația subtalară, metatarsofalangiană și interfalangiană a halucelui, dar pot fi interesate de asemenea pumnul și degetele mâinii. Artrita este de obicei puțin dureroasă și acumularea de lichid nu este neobișnuită, în special la nivelul genunchiului. Dactilita sau „degetul în cârnăcior", o tumefacție difuză a unui deget sau a halucelui, este un semn distinctiv atât pentru ARe, cât și pentru artrita psoriazică (vezi capitolul 325). Tendinita și fasceita sunt leziuni caracteristice producând durere la nivelul multiplelor locurilor de inserție tendinoasă, în special la inserția tendonului achilian, a fasciei plantare și a inserțiilor de-a lungul scheletului axial. Durerea la nivelul coloanei sau a regiunii lombare joase este destul de frecventă și poate fi cauzată de inflamația inserțiilor, de spasmul muscular, de sacroileita acută sau, posibil, de artrita articulațiilor intervertebrale.

Leziunile urogenitale pot apărea oricând în evoluția bolii. La bărbați, uretrita poate fi supărătoare sau relativ asimptomatică și poate fi urmarea infecției declanșatoare sau rezultatul fazei reactive a bolii. Prostatita este frecvent întâlnită. Similar, la femei, cervicita sau salpingita pot fi cauzate fie de infecția declanșatoare, fie de procesul reactiv steril.

Afectarea oculară este frecventă, de la conjunctivită asimptomatică, tranzitorie, până la uveită anterioară agresivă care poate fi uneori refractară la tratament ducând la orbire.

Leziunile cutaneomucoase sunt frecvente. Ulcerațiile orale sunt superficiale, tranzitorii și, adesea, asimptomatice. Leziunea tegumentară caracteristică, *keratoderma blenorrhagica,* constă din vezicule care devin hiperkeratozice, în final formând o crustă înainte de a dispărea. Se întâlnesc cel mai frecvent pe palme și plante, dar pot apărea și în alte locuri. La pacienții cu infecție HIV aceste leziuni sunt adesea extrem de severe și extinse putând domina tabloul clinic (vezi capitolul 308). Leziunile la nivelul penisului, denumite *balanita circinată,* sunt frecvente; ele constau din vezicule care se rup repede și formează eroziuni superficiale nedureroase, iar la indivizii cu circumcizie pot forma cruste similare celor din keratoderma blenoragică. Modificările de la nivelul unghiilor sunt frecvente și constau în onicoliză, colorație gălbuie distală și/sau hipercheratoză subunghială.

Manifestări rare sau mai puțin frecvente ale ARe includ tulburări de conducere atrio-ventriculară, insuficiență aortică, leziuni ale sistemului nervos central și periferic și infiltrate pleuropulmonare.

Urmărirea bolnavilor pe termen lung sugerează că unele simptome articulare persistă la 30 până la 60% din pacienții cu ARe. Recurențele sindromului acut sunt frecvente, mai mult de 25% din pacienți sunt incapabili de muncă sau sunt obligați să-și schimbe ocupația datorită persistenței simptomelor articulare. Durerea cronică de călcâi constituie adesea un simptom supărător. Unele aspecte ale spondilitei anchilozante sunt, de asemenea, complicații frecvente (vezi mai jos). În unele studii, dar nu în toate, pacienții HLA B27 pozitiv au o evoluție nefavorabilă comparativ cu pacienții B27 negativ. Nu este cunoscut cum variază prognosticul în funcție de agentul declanșator. Totuși pacienții cu artrită indusă de *Yersinia* prezintă o cronicizare mai mică decât pacienții al căror episod inițial a fost urmarea unei shigeloze epidemice.

DATE DE LABORATOR ȘI RADIOLOGICE Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în timpul fazei acute a bolii. Poate fi prezentă o anemie moderată, iar reactanții fazei acute tind să fie crescuți. Lichidul sinovial prezintă caracterele unei inflamații nespecifice arătând un număr crescut ce leucocite cu predominanța neutrofilelor. În cele mai multe grupuri etnice 50 până la 75% din pacienți sunt B27 pozitivi, deși unele studii recente ale ARe urmând epidemiilor cu *Salmonella* au evidențiat o prevalența a HLA B27 de 30%, sau mai puțin. Deși nu este obișnuit ca infecția declanșatoare să persiste în locul inițial, la nivelul mucoasei infectate, până la debutul bolii reactive, uneori este posibil să se obțină culturi pozitive pentru diferite microorganisme, de exemplu în cazul bolii indusă de *Yersinia* sau *Chlamydia.* Poate fi prezentă dovada serologică a unei infecții recente, cum ar fi o creștere marcată a anticorpilor față de *Yersinia, Salmonella sau Chlamydia.*

În formele inițiale sau ușoare de boală, modificările radiologice pot fi absente sau limitate la osteoporoză juxtaarticulară. În boala persistentă cu evoluție îndelungată se pot vedea la nivelul articulațiilor afectate eroziuni marginale și pierderea spațiului articular. Periostita cu formare reactivă de os este caracteristică bolii, ca de altfel tuturor spondilartropatiilor. Pintenii la inserția fasciei plantare sunt frecvenți.

Sacroileita și spondilita pot fi observate ca sechele tardive. Față de SA, sacroileita este mai frecvent asimetrică și spondilita, mai degrabă decât ascensiunea simetrică, ascendentă de la nivelul segmentului lombar inferior, poate începe oriunde de-a lungul coloanei lombare. Sindesmofitele pot fi grosolane, plecând din mijlocul corpului vertebral, aspect rar întâlnit în SA. Progresia către anchiloza coloanei lombare, ca o sechelă a ARe, este rară.

DIAGNOSTIC Diagnosticul ARe este clinic, neexistând teste de laborator sau date radiologice cu valoare diagnostică. Diagnosticul trebuie luat în considerare la orice pacient cu artrită sau tendinită inflamatorie, asimetrică. Evaluarea unui astfel de pacient trebuie să includă o chestionare atentă cu privire la existența unui eveniment declanșator în antecedente, cum ar fi un episod de diaree sau disurie. La examenul fizic trebuie acordată atenție distribuției afectărilor articulare și tendinoase și posibilelor locuri de afectare extraarticulară

cum ar fi ochii, membranele mucoase, tegumentul, unghiile și sfera genitală. Aspirarea și analiza lichidului articular poate fi utilă pentru excluderea artritelor septice sau induse de cristale.

Deși tipizarea B27 nu este necesară pentru susținerea diagnosticului în cazurile clare, poate avea valoare prognostică în ceea ce privește severitatea, cronicitatea și tendința pentru spondilită și uveită. Mai mult, poate fi utilă pentru diagnosticul cazurilor atipice, un test pozitiv crește probabilitatea de ARe, iar un test negativ scade această probabilitate.

Este importantă diferențierea ARe de suferința gonococică diseminată, ambele cu punct de plecare venerian și asociate cu uretrita (vezi capitolul 150). Artrita gonococică și tenosinovita tind să intereseze în mod egal extremitățile superioare și inferioare, în timp ce în ARe simptomele predomină la nivelul extremităților inferioare. Durerea de spate este frecventă în ARe, dar nu se găsește în artrita gonococică, în timp ce leziunile tegumentare veziculare caracteristice bolii gonococice diseminate nu se întâlnesc în ARe. O cultură gonococică pozitivă la nivelul uretrei sau a colului uterin nu exclude diagnosticul de ARe; totuși culturi pozitive pentru gonococ din sânge, leziuni tegumentare sau sinovială, stabilesc diagnosticul de boală gonococică diseminată. Uneori singura modalitate de a distinge cele două afecțiuni o reprezintă răspunsul la antibioterapie.

ARe are multe date în comun cu artropatia psoriazică incluzând asimetria artritelor, tendința pentru „degetul în cârnăcior" și afectare unghială, asocierea cu uveita și leziuni tegumentare similare histologic (vezi capitolul 325). Artrita psoriazică prezintă însă un debut gradat, afectează în principal extremitățile superioare și este mai puțin asociată cu periartrita. Artrita psoriazică nu se asociază cu ulcerații bucale, uretrită sau simptome intestinale. Deși artropatia psoriazică prezintă unele modificări radiologice distincte care nu se întâlnesc în ARe, acestea se evidențiază doar târziu în evoluția bolii și sunt de mic ajutor pentru diagnostic. Doar spondilita psoriazică, nu și artritele periferice, se asociază cu B27, aproximativ 50% din pacienți fiind pozitivi. Uneori pacienți, deobicei B27 pozitivi, urmăriți pentru manifestări interpretate ca episoade tipice de ARe, dezvoltă ulterior artrită tipică psoriazică persistentă, astfel că cele două identități sunt greu de distins.

Spondilartropatia nediferențiată sau simplu „spondilartropatia" este diagnosticată la pacienții care nu fac dovada unei infecții în antecedente care ar putea declanșa ARe și care nu întrunesc criteriile pentru SA, dar care au manifestări clinice ale acestor boli.

Rx TRATAMENT

Cei mai mulți pacienți cu ARe beneficiază în anumite limite de AINS, deși rar simptomele artritei acute sunt ameliorate complet, iar unii pacienți nu răspund deloc. Indometacinul în doze divizate de 75-150 mg/zi reprezintă tratamentul de primă intenție. Pot fi încercate și alte AINS, dintre acestea fenilbutazona 100mg, de trei patru ori pe zi, fiind medicamentul de ultimă încercare, folosit numai în cazuri severe, refractare, datorită potențialelor efecte adverse severe.

Este neclar dacă antibioticele au rol în tratamentul ARe. Un studiu controlat a sugerat că administrarea prelungită a unei tetracicline retard poate grăbi recuperarea unei ARe induse de *Chlamydia*, dar rezultatele ulterioare au fost mai puțin încurajante și terapia pentru alți agenți bacterieni

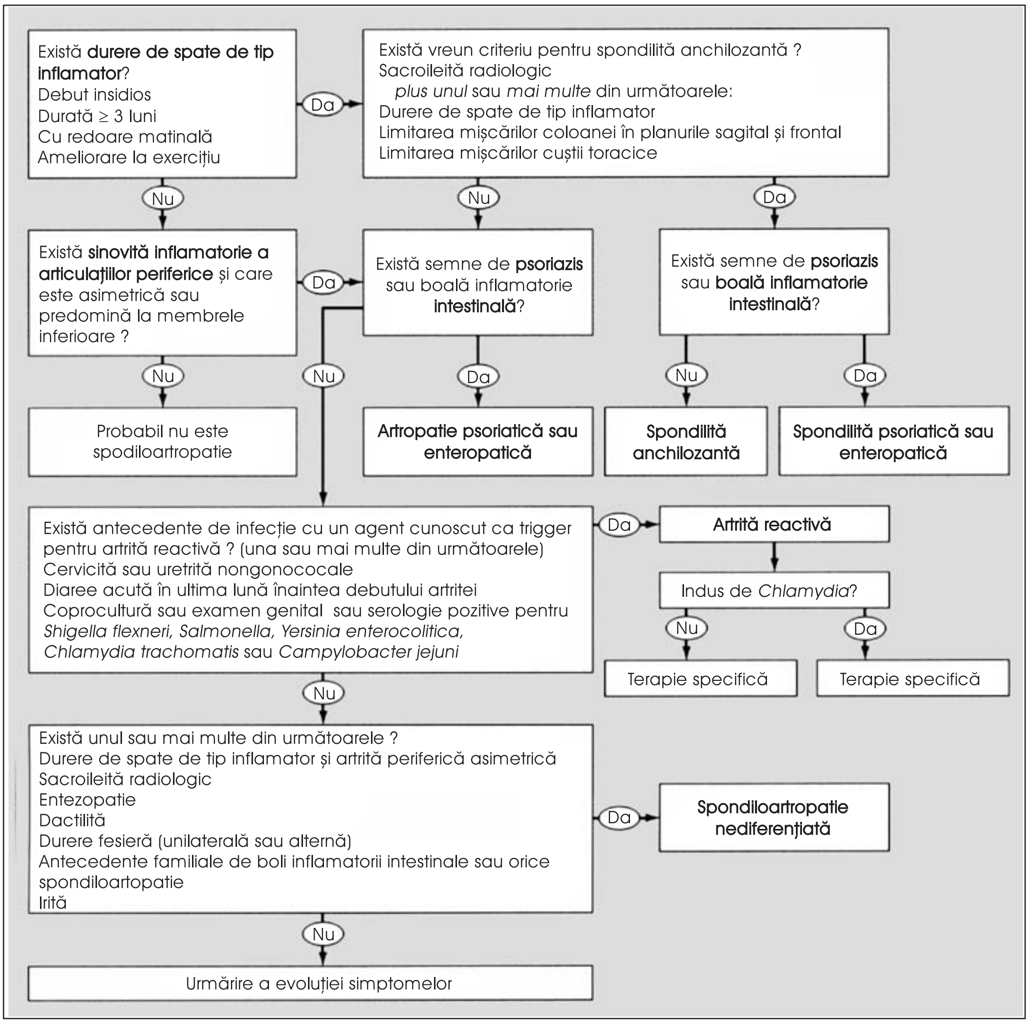


FIGURA 317-1 Algoritm pentru diagnosticul spondilartropatiilor

declanșatori ai ARe a arătat un beneficiu mic sau absent. Totuși este dovedit că un tratament antibiotic prompt și adecvat al unei uretrite induse de chlamydia poate preveni artrita reactivă ulterioară.

Două studii recente multicentrice au sugerat că sulfasalazina, până la 3 gr/zi în doze divizate, poate fi benefică la pacienții cu ARe persistentă. Pacienții cu simptome severe refractare la terapia cu AINS și sulfasalazină pot răspunde la agenți imunosupresivi ca azatioprina 1-2 mg/kg/zi sau metotrexat 7,5-15 mg/săptămână. Glucocorticoizii sistemici nu sunt folosiți de rutină, dar pot fi utili în mobilizarea unui pacient sever afectat, imobilizat la pat. Antimalaricele, sărurile de aur și penicilamina nu sunt utile în tratamentul ARe.

Tendinitele și alte leziuni entezice pot beneficia uneori de administrarea intralezională de glucocorticoizi. Uveita necesită tratament agresiv cu glucocorticoizi pentru prevenirea sechelelor. Leziunile tegumentare în mod obișnuit necesită doar tratament simptomatic. La pacienții cu HIV și ARe, mulți dintre aceștia având leziuni tegumentare severe, acestea în special, răspund la tratament sistemic cu zidovudină (vezi capitolul 308). Complicațiile cardiace sunt tratate convențional; tratamentul complicațiilor neurologice este simptomatic.

Pacienții trebuie educați cu privire la natura bolii și a factorilor care predispun la recurențe. Tratamentul în întregime include sfătuirea pacienților să evite bolile transmise sexual și expunerea la germeni patogeni intestinali, ca și folosirea terapiei fizice adecvate, sfaturi profesionale și supraveghere continuă pe termen lung pentru eventuale complicații cum ar fi spondilita anchilozantă.

SPONDILARTROPATIILE NEDIFERENȚIATE ȘI CU DEBUT JUVENIL

Nu este neobișnuit pentru clinicieni să întâlnească pacienți, de obicei adulți tineri, care nu au boală inflamatorie intestinală sau psoriazis, cărora le lipsește în antecedente dovada unei infecții declanșatoare și nu au triada clasică a sindromului Reiter sau nu întrunesc criteriile de spondilită anchilozantă, care, cu toate acestea prezintă anumite trăsături ale uneia sau mai multor spondilartropatii discutate mai sus. De exemplu un pacient poate prezenta sinovită inflamatorie a unui genunchi, tendinită achiliană și dactilita unui deget („deget în cârnăcior“). Este astăzi normal să consideri un astfel de pacient ca având o *spondilartropatie nediferențiată* sau simplu *spondilartropatie*. Alți termeni pentru această condiție au inclus *oligoartrită seronegativă, oligoartrită nediferențiată* și demodatul *sindrom Reiter incomplet*. Posibil unii sau cei mai mulți dintre acești pacienți au ARe în care infecția declanșatoare a rămas nedetectată. În alte cazuri pacientul dezvoltă ulterior boală inflamatorie intestinală sau psoriazis sau procesul întrunește în cele din urmă criteriile spondilitei anchilozante. Aproximativ jumătate din pacienții cu spondilartropatie nediferențiată sunt HLA B27 pozitivi și asfel absența B27 nu este utilă pentru stabilirea sau excluderea diagnosticului.

În *spondilartropatia cu debut juvenil*, care începe cel mai adesea la băieți între 7 și 16 ani, oligoartrita asimetrică, predominant la niveul membrelor inferioare și entezita fără alte manifestări extraarticulare, reprezintă modul tipic de prezentare. Prevalența B27 în aceste condiții, care au fost denumite *sindromul SEA* (seronegativă, entezopatie, artropatie), este aproximativ de 80%. Mulți dintre acești pacienți continuă să dezvolte spondilită anchilozantă tipică târziu în adolescență sau când devin adulți.

Tratamentul spondilartropatiei nediferențiate este similar cu al celorlalte spondilartropatii, AINS și terapia fizică formând baza tratamentului. Cărțile de pediatrie trebuie consultate pentru informații asupra tratamentului spondilartropatiei cu debut juvenil. Un algoritm pentru diagnosticul spondilartropatiei la adulți este prezentat în Figura 317-1.

BIBLIOGRAFIE

CALIN A and TAUROG JD (eds): *The Spondyloarthritides*. Oxford, Oxford University Press, 1997
DOUGADOS M et al: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthrapathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 38:618, 1995
GALL V: Exercise in the spondyloarthropathies. Arthritis Care Res 7:214, 1994
LEIRISALO-REPO M: Are antibiotics of any use in reactive arthritis? APMIS 101:575, 1993
MIELANTS H et al: The evolution of spondyloarthropathy in relation to gut histology. J Rheumatol 22:2266, 1995
NANAGARA R et al: Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes: Suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. Arthritis Rheum 38:1410, 1995
TAUROG JD et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. J Exp Med 180:2359, 1994

318

Haralampos M. Moutsopoulos

SINDROMUL BEHÇET

DEFINIȚIE Sindromul Behçet este o boală multisistemică caracterizată prin ulcerații orale și genitale recurente și afectare oculară. Recent au fost propuse criteriile de diagnostic acceptate pe plan internațional (tabelul 318-1).

PREVALENȚĂ, PATOGENIE ȘI PATOLOGIE Boala este larg răspândită pe glob. Prevalența sindromului Behçet variază de la 1:10 000 în Japonia la 1:500 000 în America de Nord și Europa. Afectează în principal adulții tineri, bărbații prezentând forme mai severe decât femeile.

Etiologia și patogenia acestui sindrom rămân obscure; este considerată o boală autoimună deoarece vasculita este principala leziune patologică, iar autoanticorpii circulanți împotriva membranei mucoasei bucale se găsesc la aproximatic 50% din cazuri. S-a raportat un caracter familial al bolii și la pacienții din țările Mediteranei de est și din Japonia boala este asociată cu aloantigenii HLA B5 și DR5.

MANIFESTĂRI CLINICE Prezența ulcerațiilor orale este condiția *sine qua non* pentru diagnostic. Ulcerațiile sunt deobicei dureroase, superficiale sau profunde, cu o bază centală necrotică galbenă, apar izolat sau în grupuri și sunt localizate oriunde în cavitatea bucală. Ulcerațiile persistă 1 până la 2 săptămâni și se vindecă fără a lăsa cicatrici. Ulcerațiile genitale se aseamănă cu cele orale.

Leziunile tegumentare include foliculite, eritem nodos, exantem asemănător acneei și mai rar vasculită. Răspunsul inflamator al pielii la orice zgârietură sau injectarea de ser fiziologic intradermic (testul patergiei) este o manifestare comună și specifică.

Afectarea oculară este cea mai de temut complicație deoarece aceasta poate progresa rapid către orbire. Boala oculară este de regulă prezentă la debutul bolii, dar poate apărea și în anii următori. În unele cazuri ale sindromului, în afară de irită, pot fi văzute uveită posterioară, ocluzii ale vaselor retiniene și nevrită optică. Hypopionul considerat patognomonic pentru sindromul Behçet este de fapt o manifestare rară.

Artrita din sindromul Behçet nu este deformantă și afectează genunchii și gleznele.

Tabelul 318-1

Criteriile de diagnostic ale bolii Behçet
Ulcerații orale recurente plus 2 din următoarele:
Ulcerații genitale recurente
Leziuni oculare
Leziuni tegumentare
Testul patergiei

Trombozele venoase superficiale sau profunde se întâlnesc la o pătrime din pacienți. Embolia pulmonară este o complicație rară. Vena cavă superioară este uneori obstruată producând un tablou clinic dramatic. Afectarea arterelor nu este frecventă și se prezintă sub formă de aortită sau anevrism arterial periferic și tromboză arterială. Vasculita arterei pulmonare care se manifestă cu dispnee, tuse, durere toracică, hemoptizii și infiltrate pe radiografia toracică este raportată recent la 5% din pacienți.

Afectarea sistemului nervos central este mai frecventă în țările din nordul Europei și în Statele Unite. Cele mai frecvente leziuni sunt hipertensiunea intracraniană benignă, manifestări asemănătoare sclerozei multiple, afectarea piramidală și tulburări psihice.

Afectarea gastrointestinală este raportată la pacienții din Japonia și se manifestă prin ulcerații ale mucoasei intestinale.

Datele de laborator sunt în principal indici ai unei inflamații nespecifice, cum ar fi leucocitoza și creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor ca și a proteinei C reactive. Sunt prezenți de asemenea anticorpi anti mucoasă bucală.

Rx TRATAMENT

Severitatea sindromului se atenuează de obicei în timp. Cu excepția cazurilor care prezintă complicații neurologice, speranța de viață pare să fie normală și singura complicație serioasă este orbirea.

Tratamentul sindromului Behçet este simptomatic și empiric. Interesarea membranelor mucoase răspunde la aplicarea de glucocorticoizi topici sub formă de pastă sau spălături bucale. Tromboflebita se tratează cu aspirină 500mg/zi și dipiridamol 150 mg/zi. Colchicina sau α-interferonul pot fi benefice pentru artrita sindromului. Uveita și afectarea sistemului nervos central necesită terapie sistemică cu glucocorticoizi (prednison 1 mg/kg/zi) și azatioprină 2-3 mg/zi sau ciclosporină 5-10 mg/kg/zi.

BIBLIOGRAFIE

HAMURGUDAN V et al: Systemic interferon α2b treatment in Behcet's syndrome. J Rheumatol 21:1098, 1994
INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE: Criteria of diagnosis of Behçet's disease. Lancet 335:1078, 1990
MASUDA K et al: Double masked trial of cyclosporin in Behçet's disease. Lancet 1:1093, 1989
PAPIRIS SA, MOUTSOPOULOS HM: Rare rheumatic disorders: Behçet's disease. Baillieres Clin Rheumatol 7:173, 1993
RAZ I et al: Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. Chest 95:585, 1989
YAZICI H et al: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med 322:281, 1990
YAZICI H: Behçet's syndrome, in *Rheumatology*. JH Klippel, PA Dieppe (eds). London, Mosby, 1995

319 SINDROAMELE VASCULITICE

Anthony S. Fauci

DEFINIȚIE *Vasculita* este un proces clinicopatologic caracterizat prin inflamația și lezarea vaselor sanguine. Lumenul vascular este de obicei compromis și aceasta duce la ischemia țesuturilor irigate de vasele implicate. Din acest proces poate rezulta un grup larg și hetereogen de sindroame, deoarece pot fi implicate vase sanguine de orice tip, mărime și localizare. Vasculita și consecințele ei pot fi manifestarea primară sau unică a bolii; în mod alternativ vaculita poate fi o componentă secundară a unei alte boli primare. Vasculita poate fi limitată la un singur organ ca pielea sau poate implica simultan mai multe sisteme de organe.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE În general majoritatea sindroamelor vasculitice sunt considerate a fi mediate, cel puțin în parte, de mecanisme imunopatologice (vezi tabelul 319-1). Totuși, argumentul pentru acest efect este în cea mai mare parte indirect și poate reflecta un epifenomen al adevăratei cauze. Vasculita este în general integrată în categoria mai largă a *bolii complexelor imune* care include boala serului și unele dintre bolile țesutului conjunctiv al căror prototip este lupusul eritematos sistemic (vezi capitolul 312). Deși depunerea complexelor imune în peretele vascular este cel mai larg acceptat mecanism patogenic al vasculitelor, rolul cauzal al complexelor imune nu a fost stabilit în mod clar la majoritatea sindroamelor vasculitice. Nu este nevoie ca complexele imune circulante să se depună în vasele sanguine pentru a apare vasculita și la mulți bolnavi cu vasculită activă nu s-au demonstrat complexe imune circulante sau depuse. Antigenul actual conținut în complexele imune a fost numai rareori identificat în sindroamele vasculitice. În acest sens antigenul hepatitei B a fost identificat atât în circulație cât și în complexele imune depuse la un subset de bolnavi cu vasculită sistemică, cel mai notabil în grupul poliarteritei nodoase (vezi mai jos). Crioglobulinemia mixtă esențială a fost asociată cu infecția cu virusul hepatitic C și cu virionii hepatitei C, iar complexe antigen-anticorp cu virus hepatitic C au fost identificate în crioprecipitatele acestor bolnavi. În plus, a fost relatată o asociere între infecția persistentă cu parvovirus B19 și anumite vasculite ce includ granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă și boala Kawasaki; totuși mecanismele patogenice aferente acestor asociații nu sunt clare.

Mecanismele leziunii tisulare în vasculita mediată de complexe imune se aseamăna cu cele descrise în boala serului. În acest model, complexele antigen-anticorp sunt formate în exces de antigen și sunt depozitate în pereții vaselor, a căror permeabilitate a fost crescută de amine vasoactive ca histamina, bradikinina și leucotrienele eliberate din trombocite sau mastocite ca rezultat al mecanismelor declanșate de IgE. Depunerea complexelor duce la activarea componentelor complementului, în particular C5a, care este puternic chemotactic pentru neutrofile. Aceste celule infiltrează apoi peretele vascular, fagocitează complexele imune și eliberează enzimele lor

Tabelul 319-1

Mecanisme potențial patogenice ale lezării vaselor sanguine în sindroamele vasculitice

MECANISMELE IMUNOPATOGENICE
Formarea in situ sau depunerea complexelor imune în peretele vascular
Leziuni vasculare mediate de anticorpi împotriva citoplasmei neutrofilelor (ANCA)
Leziune directă mediată de anticorpi prin anticorpi îndreptați împotriva celulelor endoteliale sau a altor componente tisulare
Citotoxicitate celulară mediată de anticorpi îndreptată împotriva țesutului vascular
Limfocite T citotoxice îndreptate împotriva componentelor vasculare
Formarea granuloamelor în peretele vascular sau adiacent vaselor sanguine
Mecanisme induse de citokine (de ex.:IL-1 TNFα): exprimarea pe celulele endoteliale a moleculelor de adeziune pentru leucocite; stimularea celulelor endoteliale pentru producerea de citokine; efecte procoagulante; amorsarea neutrofilelor pentru degranulare indusă de ANCA
MECANISME NEIMUNOPATOGENICE
Infiltrarea peretelui vascular sau a țesutului înconjurător cu agenți microbieni
Invazia directă a peretelui vascular de către celule neoplazice
Mecanisme neidentificate

intracitoplasmatice, care lezează peretele vascular. În timp ce procesul devine subacut sau cronic, celule mononucleare infiltrează peretele vascular. Numitorul comun al sindromului care rezultă este compromiterea lumenului vascular cu modificări ischemice în țesuturile irigate de vasul afectat.

În plus față de mecanismele clasice ale vasculitelor mediate de complexe imune și alte mecanisme imunopatogenice pot fi implicate în lezarea vaselor. Dintre acestea, cele mai marcate sunt hipersensibilitatea tardivă și leziunea imună mediată celular, cum se vede în aspectul histopatologic al vasculitelor granulomatoase. Totuși complexele imune singure pot induce răspunsuri granulomatoase. Celulele endoteliale vasculare pot exprima molecule HLA clasa II după activare prin citokine, cum ar fi interferonul γ (IFNγ). Aceasta permite acestor celule să participe la reacțiile imunologice cum este interacțiunea cu limfocitele T CD4+ într-un mod similar macrofagelor prezentatoare de antigen. Celulele endoteliale pot secreta interleukina (IL)-1 care poate activa limfocitele T și poate iniția sau propaga in situ procesul imunologic în vasul sanguin. În plus, IL-1 și factorul de necroză tumorală α (TNFα) sunt inductori puternici ai moleculelor de adeziune ELAM-1 (endothelial-leucocyte adhesion molecule 1) și VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), care pot amplifica adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale în peretele vaselor sanguine. Alte mecanisme ca citotoxicitatea celulară directă sau anticorpi îndreptați împotriva componentelor vasculare sau citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi au fost sugerate la unele tipuri de leziuni vasculare. Totuși nu sunt argumente convingătoare pentru a susține contribuția cauzală a acestora la patogenia oricăruia dintre sindroamele vasculitice recunoscute.

Anticorpii citoplasmatici antineutrofile (ANCA) ANCA sunt anticorpii îndreptați împotriva anumitor proteine ale citoplasmei neutrofilelor. Ei sunt prezenți într-un procentaj mare la bolnavii cu vasculită sistemică, mai ales cu granulomatoza Wegener, ca și la bolnavii cu glomerulonefriă necrotizantă și cu semilune (crescents). Ei sunt importanți pentru diagnosticul și clasificarea granulomatozei Wegener și a altor vasculite sistemice (vezi secțiunile asupra bolilor individuale). În funcție de diversele ținte ale anticorpilor sunt două categorii majore de ANCA. Termenul de ANCA citoplasmatici (c) se referă la tiparul de colorare citoplasmatic granular difuz, observat la microscopia cu imunofluorescență când anticorpii serici se fixează pe neutrofilele indicatoare. Antigenul major c-ANCA este proteinaza-3, o serin proteinază neutră de 29kDa, prezentă în granulele azurofile ale neutrofilului. Peste 90% dintre bolnavii cu granulomatoză Wegener tipică și glomerulonefrită activă au un titru pozitiv c-ANCA. Termenul de ANCA perinuclear (p) se referă la localizarea mai mult perinucleară sau la tiparul nuclear de colorare a neutrofilului indicator. Ținta majoră pentru p-ANCA este enzima mieloperoxidază; elastaza este o țintă neobișnuită pentru p-ANCA. S-a constatat că p-ANCA apare în procente variate la bolnavii cu poliarterită nodoasă, sindromul Churg-Strauss, sindromul poliangeitelor parțial suprapuse (polyangiitis overlap syndrome), glomerulonefrita cu semilune (crescents) și sindromul Goodpasture, ca și la unii bolnavi cu granulomatoza Wegener caracteristică.

Nu este clar de ce bolnavii cu aceste sindroame vasculitice dezvoltă ANCA, în timp ce ANCA sunt rari în alte boli inflamatorii. Oricum, există un număr de observații în vitro asupra prezenței ANCA, care sugerează mecanisme posibile prin care acești anticorpi pot contribui la patogenia sindroamelor vasculitice. Când neutrofilele sunt în stare de repaus, proteinaza-3 se află în granulele azurofilice ale citoplasmei, aparent inaccesibile anticorpilor serici. Totuși când neutrofilele sunt activate de TNFα sau IL-1, proteinaza-3 este transferată în membrana celulară unde poate interacționa cu ANCA extracelulari. Neutrofilele sunt apoi degranulate și produșii reactivi ai oxigenului elaborați pot produce leziuni tisulare. Celulele endoteliale își pot de asemenea transloca proteinaza-3 citoplasmatică la membrana celulară după activare prin TNFα, IL-1 sau IFNγ devenind astfel susceptibile la interacțiunea cu ANCA și conducând posibil spre o leziune tisulară prin citotoxicitate mediată de complement sau citotoxicitate celulară mediată de anticorpi. În ciuda atractivității acestor date în vitro, nu există o dovadă hotărâtoare că ANCA sunt direct implicați în patogenia sindroamelor vasculitice și ei pot fi prezenți pur și simplu ca un epifenomen; de fapt un număr de observații clinice și de laborator sunt împotriva unei legături patogenice primare. Bolnavii pot avea vasculită în absența ANCA; mărimea absolută a titrurilor de anticorpi nu se corelează bine cu activitatea bolii și bolnavii cu vasculită, în special cu granulomatoză Wegener, pot continua să aibe în remisiune titruri ridicate de ANCA pentru perioade de ani. Astfel rolul lor în patogenia vasculitei sistemice rămâne o problemă deschisă.

Nu se știe de ce unii indivizi dezvoltă vasculită ca răspuns la anumiți stimului antigenici, iar alții nu. Totuși este probabil că un număr de factori sunt implicați în expresia fundamentală a sindromului vasculitic. Aceștia includ predispoziția genetică și mecanismele reglatoare asociate cu răspunsul imun la anumiți antigeni. Când complexele imune sunt implicate în procesul patogenic, capacitatea sistemului reticulo-endotelial de a epura complexele circulante din sânge, mărimea și proprietățile fizico-chimice ale complexelor imune, gradul relativ de turbulență a fluxului sanguin, presiunea hidrostataică intravasculară în diferite vase și integritatea preexistentă a endoteliului vascular explică probabil de ce numai unele tipuri de complexe imune produc vasculită și de ce procesul vasculitic este selectiv numai pentru anumite vase la un bolnav luat individual.

CLASIFICAREA SINDROAMELOR VASCULITICE

O caracteristică majoră a sindroamelor vasculitice ca grup este faptul că există o foarte mare heterogenitate, în același timp cu o considerabilă suprapunere a lor. Aceasta a condus la dificultatea și la confuzia cu privire la categorisirea acestor boli. Schema de clasificare din tabelul 319-2 ține seama de această heterogenitate și suprapunere și va servi ca matrice pentru evidențierea faptului că anumite sindroame sunt predominant sistemice în natură și aproape invariabil conduc la disfuncții organice ireveresibile și chiar la deces, dacă nu

Tabelul 319-2

Clasificarea sindroamelor vasculitice
I. Vasculite sistemice necrotizante
A. Poliarterita nodoasă (PAN)
1. Clasică
2. Poliangeita microscopică
B. Angeita alergică și granulomatoasă Churg-Strauss
C. Sindromul poliangeitelor parțial suprapuse
II. Granulomatoza Wegener
III. Arterita temporală
IV. Arterita Takayasu
V. Purpura Henoch-Schönlein
VI. Vasculite predominant cutanate (vasculite prin hipersensibilizare)
A. Stimuli exogeni dovediți sau suspectați
1. Vasculite induse medicamentos
2. Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului
3. Vasculite asociate bolilor infecțioase
B. Antigene endogene probabil implicate
1. Vasculite asociate neoplaziilor (mai ales neoplasmele limfoide)
2. Vasculite asociate bolilor țesutului conjunctiv
3. Vasculite asociate altor boli de fond
4. Vasculite asociate deficiențelor congenitale ale sistemului complementului
VII. Alte sindroame vasculitice
A. Boala Kawasaki
B. Vasculita izolată a sistemului nervos central
C. Trombangeita obliterantă (boala Buerger)
D. Sindromul Behçet
E. Alte vasculite

sunt tratate, în timp ce altele sunt de obicei localizate la piele și rareori determină o disfuncție ireversibilă a organelor vitale. Caracterele distinctive și de suprapunere ale bolilor din tabelul 319-2, care justifică această clasificare schematică, vor fi discutate mai jos.

Abordarea pacientului

Dată fiind natura heterogenă a sindroamelor vasculitice, examinarea unui bolnav cu vasculită suspectată trebuie să urmeze o serie de trepte progresive care stabilesc diagnosticul de vasculită, determină (unde este posibil) categoria de sindrom vasculitic (tabelul 319-2) și determină tiparul și gradul de activitate al bolii. Această informație trebuie apoi să fie utilizată la determinarea alegerii opțiunilor terapeutice (figura 319-1). Această abordare este de importanță considerabilă deoarece mai multe sindroame vasculitice necesită o terapie agresivă cu glucocorticoizi și agenți imunosupresori, în timp ce alte sindroame se vindecă de obicei spontan și necesită numai un tratament simptomatic. Vasculita este deseori suspectată pe tabloul clinic și de laborator (vezi mai jos sindroamele individuale). În funcție de categoria individuală de vasculită, măsurarea titrului ANCA poate fi utilă din acest punct de vedere. Totuși, un diagnostic de sindrom vasculitic nu trebuie să fie pus și nici tratatamentul nu trebuie sa fie inițiat pe baza unui test ANCA pozitiv singur. Diagnosticul definitiv de vasculită este pus pe biopsia țesutului implicat. Producția de biopsii „oarbe“ de organe, cu nici o dovadă subiectivă sau obiectivă a implicării, este foarte scăzută și trebuie să fie evitată. Când sindroame ca poliarterita nodoasă clasică, arterita Takayasu sau sindromul poliangeitelor parțial suprapuse sunt bănuite, trebuie să fie realizată angiograma organelor suspicionate a fi afectate. Totuși, angiograma nu trebuie să fie făcută de rutină când bolnavii se prezintă cu vasculită cutanată localizată fără nici o indicație clinică de implicare viscerală.

Constelația datelor clinice, de laborator, bioptice și radiografice permite de obicei o categorisire corespunzătoare de sindrom specific și tratamentul, dacă este necesar, trebuie să fie inițiat în concordanță cu această informație (vezi mai jos sindroamele individuale). Dacă un antigen nociv care declanșează vasculita este recunoscut, el trebuie să fie îndepărtat, acolo unde este posibil. Dacă sindromul dispare nu trebuie să fie luată nici o măsură suplimentară. Dacă activitatea bolii continuă, trebuie să fie inițiat tratamentul. Dacă vasculita este asociată cu o boală de fond, ca infecția, neoplasmul sau o boală a țesutului conjunctiv, trebuie tratată boala de fond. Dacă sindromul se rezolvă, nu mai trebuie luată nici o altă măsură. Dacă sindromul nu se rezolvă sau dacă nu se recunoaște o boală de fond și vasculita persistă, tratamentul trebuie să fie inițiat în funcție de categoria sindromului vasculitic. Opțiunile terapeutice vor fi discutate după sindroamele individuale și principiile terapeutice vor fi comentate la sfârșitul acestui capitol.

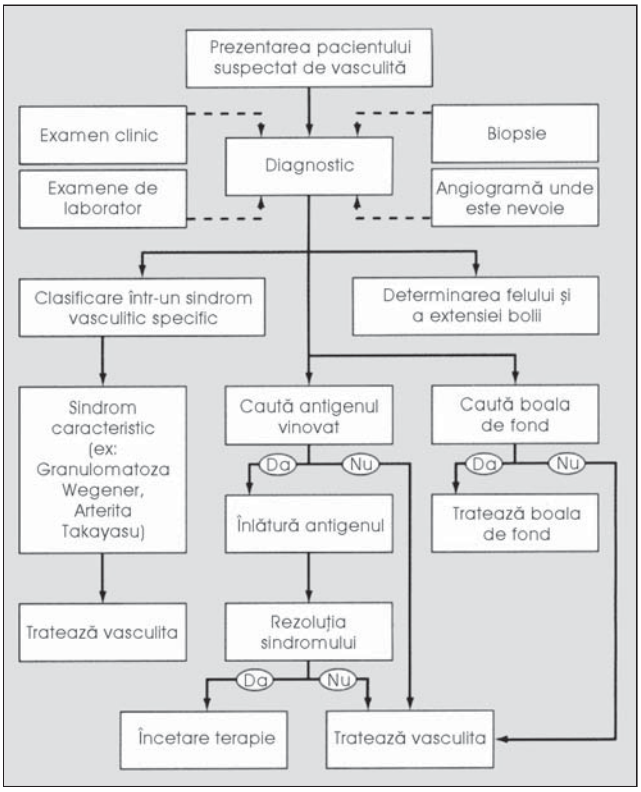


FIGURA 319-1 Algoritmul abordării bolnavului cu suspiciune diagnostică de vasculită

VASCULITE NECROZANTE SISTEMICE

POLIARTERITA NODOASĂ **Definiție** *Poliarterita nodoasă clasică* (PAN) a fost descris în 1866 de Kussmaul și Maier. Este o vasculită necrotizantă multisistemică a arterelor musculare medii și mici în care implicarea arterelor viscerale și renale este carcteristică. PAN clasică nu implică arterele pulmonare, deși vasele bronșice pot fi afectate; granuloamele, eozinofilia semnificativă și diateza alergică nu sunt părți ale sindromului clasic. Termenul de *poliangeită microscopică* (poliarterită microscopică) a fost introdus în literatură de Davson în 1948. Conferința de consens asupra nomenclaturii vasculitelor sistemice din 1992, de la Chapel Hill a adoptat oficial termenul pentru a sublinia o vasculită necrotizantă cu puține sau fără complexe imune (pauci-imună) ce afectează vasele mici (capilare, venule sau arteriole). Deoarece arterita necrotizantă afectând arterele mici și medii poate fi de asemenea prezentă, ea are aceleași caractere cu PAN clasică, cu excepția faptului că glomerulonefrita este foarte frecventă în poliangeita microscopică și deseori apare și capilarită pulmonară.

Incidență și prevalență Este dificil de stabilit o incidență corectă a acestei boli din cauza faptului că multe rapoarte asupra PAN au inclus, de fapt, atât PAN clasică, cât și poliangeita microscopică împreună cu alte vasculite înrudite. Ambele boli sunt mai puțin frecvente dar PAN clasică este considerată a fi mult mai rară decât poliangeita microscopică. Vârsta medie a debutului este, în rapoartele despre PAN, de 48 ani și raportul bărbați/femei este 1,6/1.

Fiziopatologie și patogenie Leziunea vasculară în PAN clasică este o inflamație necrotizantă a arterelor musculare mici și medii. Leziunile sunt segmentare și tind să implice ramificațiile și bifurcațiile arterelor. Ele se pot dezvolta circumferențial și implică și venele adiacente. Totuși implicarea venulelor nu este observată în PAN clasică și, dacă este prezentă, sugerează poliangeită microscopică sau sindromul poliangeitelor parțial suprapuse (vezi mai jos). În fazele acute ale bolii, polinuclearele neutrofile infiltrează toate straturile peretelui vascular și ariile perivasculare, ceea ce duce la proliferarea intimală și la degenerarea peretelui vascular. Celulele mononucleare infiltrează zona în timp ce leziunea progresează spre stadiile subacut și cronic. Necroza fibrinoidă a vaselor duce la compromiterea lumenului, la tromboză, infarcte ale țesuturilor irigate de vasul implicat și, în unele cazuri, la hemoragie. Când leziunea se vindecă, are loc o depunere de colagen care poate duce la ocluzie suplimentară a lumenului vasului. Dilatații anevrismale, până la 1 cm mărime, de-a-lungul arterei afectate sunt caracteristice pentru PAN clasică. Granuloame și eozinofilie substanțială cu infiltrat eozinofilic tisular nu se găsesc în mod caracteristic și sugerează angeită alergică și granulomatoasă (vezi mai jos).

Sunt implicate multiple organe și elementele clinicopatologice reflectă gradul și localizarea implicării vasculare și modificările ischemice rezultante. Cum s-a menționat mai sus, arterele pulmonare nu sunt implicate în PAN clasică și implicarea arterelor bronșice este neobișnuită, în timp ce

capilarita pulmonară apare frecvent în poliangeita microscopică. Patologia rinichiului în PAN clasică este predominant cea a arteritei fără glomerulonefrită. Prin contrast, glomerulonefrita este foarte comună în poliangeita microscopică. La bolnavii cu hipertensiune semnificativă, caracterele patologice tipice de glomeruloscleroză pot fi văzute singure sau suprapuse peste leziunile de glomerulonefrită. În plus, sechelele patologice ale hipertensiunii pot fi găsite oriunde în organism.

Prezența serică a antigenului hepatitic B la aproximativ 20-30% dintre bolnavii cu vasculită sistemică, în special la cei de tipul PAN calsică, împreună cu izolarea complexelor imune circulante compuse din antigenul hepatitic B și imunoglobulină și demonstrarea prin imunofluorescență a antigenului hepatitic B, IgM și complement în pereții vasului sanguin, sugerează puternic rolul fenomenului imunologic în patogenia acestei boli. Hepatita cu virus C a fost raportată la aproximativ 5% dintre bolnavii cu PAN; totuși rolul său patogenic în vasculite este în prezent neclar. Leucemia cu celule păroase poate fi asociată cu PAN calsică; mecanismele patogenice ale acestei asocieri sunt neclare.

Manifestări clinice și de laborator Caracterul PAN clasică este constituit din semne și simptome nespecifice. Febra, pierderea ponderală și starea generală alterată sunt prezente la peste jumătate dintre cazuri. Bolnavii de obicei prezintă simptome vagi ca slăbiciune, stare generală alterată, cefalee, durere abdominală și mialgii. Acuzele specifice legate de implicarea vasculară a unui organ particular poate de asemenea să domine tabloul clinic de la debut ca și întreaga evoluție a bolii (tabelul 319-3). În PAN clasică, implicarea renală se manifestă în mod obișnuit ca modificări ischemice în glomeruli, în timp ce în glomerulonefrita din poliangeita microscopică leziunea renală este predominantă. Hipertensiunea poate fi în relație cu poliarterita renală și cu glomerulita și poate domina tabloul clinic. PAN clasic poate afecta orice organ; manifestările clinice legate de afectarea specifică de organ sunt redate în tabelul 319-3.

Pentru PAN clasică nu există nici un test diagnostic serologic. La peste 75% dintre bolnavi, numărul de leucocite este ridicat, cu o predominanță a neutrofilelor. Eozinofilia este rareori observată și când este prezentă la valori mari sugerează diagnosticul de angeită alergică și granulomatoasă. Poate fi evidențiată anemia bolii cronice și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor este aproape întotdeauna prezentă. Alte date de laborator reflectă implicarea particulară de organ. Hipergamaglobulinemia poate fi prezentă și pâna la 30% dintre pacienți au testul pentru antigenul de suprafață al hepatitei B pozitiv. Titrurile ANCA pozitive (de obicei tipul p-ANCA) sunt găsite în procentaje variate la bolnavi cu PAN clasică. Poliangeita microscopică este puternic asociată cu ANCA, care sunt de obicei de tip p-ANCA, dar c-ANCA au fost de asemenea identificați. Din contră, în granulomatoza Wegener ANCA sunt aproape întotdeauna de tip c-ANCA, ceea ce ajută la diferențierea granulomatozei Wegener de poliangeita microscopică când ambele prezintă un sindrom pulmonar-renal. Arteriograma poate demonstra anomalii caracteristice ca anevrisme ale arterelor musculare medii și mici ale rinichilor și organelor abdominale.

Diagnostic Diagnosticul PAN clasice este bazat pe demonstrarea elementelor caracteristice de vasculită pe materialul biopsic din organul implicat. În absența unui țesut pentru biopsie ușor accesibil, demonstrarea angiografică a vaselor implicate, în special a anevrismelor arterelor mici și medii ale vascularizației renale, hepatice și viscerale, este suficientă pentru punerea diagnosticului. Anevrismele vasculare nu sunt patognomonice pentru PAN clasică; mai mult, anevrismele nu este nevoie să fie întotdeauna prezente și datele angiografice pot fi limitate la segmente stenotice și la oblitereare vasculară. Biopsia organelor cu simptome, ca leziunile nodulare ale pielii, testicule dureroase și grupe musculare, aduc cele mai bogate date diagnostice, în timp ce biopsia oarbă a organelor fără simptome este frecvent negativă. Prezența vasculitei vaselor mici, mai ales în cadrul capilaritei pulmonare și a glomerulonefritei, deosebește poliangeita microscopică de PAN clasică.

Prognostic Prognosticul unei PAN clasice netratate, la fel ca și cel al poliangeitei microscopice, este nefavorabil. Evoluția clinică obișnuită este caracterizată printr-o deteriorare fulminantă sau în progresie continuă asociată cu acutizări intermitente. Decesul se produce de obicei prin insuficiență renală, prin complicații gastrointestinale, în particular infarcte intestinale și perforații și prin cauze cardiovasculare. Hipertensiunea netratabilă deseori conduce la disfuncții în alte organe ca rinichii, inima și sistemul nervos central, ducând la o morbiditate și mortalitate suplimentare. Rata de supraviețuire la 5 ani a bolnavilor netratați a fost raportată a fi de 13%, în timp ce terapia glucocorticoidă poate crește această cifră la peste 40%.

Tabelul 319-3

Manifestări clinice în funcție de organele implicate în PAN clasică

Organ	Procentul incidenței	Manifestări clinice
Rinichi	60	Insuficiență renală, hipertensiune
Schelet și mușchi	64	Artrite, artralgii, mialgii
Sistem nervos periferic	51	Neuropatie periferică, mononevrită multiplex
Tract gastrointestinal	44	Dureri abdominale, greață și vărsături, sângerare, infarct și perforație intestinală, colecistită, infarct hepatic, infarct pancreatic
Tegument	43	Erupție, purpură, noduli, infarcte cutanate, livedo reticularis, fenomen Raynaud
Cord	36	Insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, pericardită
Aparat urogenital	25	Durere testiculară, ovariană sau epididimară
Sistem nervos central	23	Accident vascular cerebral, modificări ale stării mentale, convulsii

SURSĂ: După Cupps și Fauci, p 29.

TRATAMENT

Rezultate terapeutice extrem de favorabile au fost raportate în PAN clasică cu combinații de prednison 1 mg/kg/zi și ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi (vezi granulomatoza Wegener pentru descrierea detaliată a schemei terapeutice). S-a raportat că această schemă duce la remisiuni de lungă durată la până la 90% din cazuri chiar după întreruperea terapiei. În plus, remisiuni de lungă durată au fost relatate în PAN asociată cu antigenemia cu virus hepatitic B, folosind un agent antiviral, vidarabina, în combinație cu plasmafereza cu sau fără glucocorticoizi. În tratamentul PAN asociat cu virusul hepatitei B au fost comunicate rezultate favorabile cu IFNα și plasmafereză. O atenție specială acordată terapiei hipertensiunii poate scădea morbiditatea și mortalitatea acută și tardivă, asociată cu complicații renale, cardiace și ale sistemului nervos central. Regimul terapeutic pentru poliangeita microscopică este similar celui pentru PAN clasică, mai ales dacă este prezentă glomerulonefrita.

ANGEITA ALERGICĂ ȘI GRANULOMATOASĂ (BOALA CHURG-STRAUSS) **Definiție** *Angeita alergică și granulomatoasă* a fost descrisă în 1951 de Churg și Strauss și este o boală caracterizată de o vasculită granulomatoasă a multor organe, în special pulmonul. În multe privințe este similară PAN clasice, cu excepția faptului că prima are o

mare frecvență a implicării pulmonare, este o vasculită a vaselor sanguine de tipuri și mărimi diferite (inclusiv vene și venule), cu formarea de granuloame intra- și extravasculare împreună cu infiltrat eozinofilic tisular și o puternică asociere cu un astm sever și eozinofilie periferică.

Incidență și prevalență Angeita alergică și granulomatoasă este o boală neobișnuită a cărei incidență exactă, fapt similar PAN calsice, este dificil de determinat datorită grupării diverselor tipuri de sindroame vasculitice în multele serii comunicate. Boala poate apare la orice vârstă cu excepția posibilă a copiilor. Vârsta medie a debutului este de 44 ani cu un raport bărbați/femei de 1,3/1.

Fiziopatologie și patogenie Vasculita care este caracteristică angeitei alergice și granulomatoase este similară celei din PAN clasică (vezi mai sus) cu unele excepții notabile. În plus față de arterele musculare mici și medii, capilarele, venulele și venele pot fi implicate în prima boală. Elementele histopatologice caracteristice ale angeitei alergice și granulomatoase sunt reacțiile granulomatoase care pot fi prezente în țesuturi sau chiar numai în pereții vaselor. Ele sunt de obicei asociate cu infiltrația eozinofilică a țesuturilor. Acest proces poate apare în orice organ al corpului, totuși, în contrast evident cu PAN clasică, implicarea pulmonară este predominantă, iar pielea, sistemul cardiovascular, rinichii, sistemul nervos periferic și tractul gastrointestinal sunt de asemenea implicate frecvent. Deși patogenia clară a acestei boli este incertă, asocierea ei puternică cu astmul, manifestările ei clinicopatologice care sugerează puternic fenomenul de hipersensibilitate și similitudinea cu PAN clasică, subliniază aberația fenomenelor imunologice.

Manifestări clinice și de laborator Bolnavii cu angeită alergică și granulomatoasă au manifestări nespecifice ca febră, stare generală alterată, anorexie, și pierdere în greutate, fenomene similare cu ale bolnavilor cu PAN clasică. În contrast cu ultima suferință, manifestările pulmonare în angeita alergică și granulomatoasă domină clar tabloul clinic cu atacuri astmatice severe și prezența unor infiltrate pulmonare. Boala cardiacă detectabilă clinic apare la aproximativ o treime dintre bolnavi. Implicarea cardiacă este găsită la necropsie în 62% dintre cazuri și este cauza decesului la 23% dintre bolnavi. Leziunile cutanate apar la aproximativ 70% dintre bolnavi și includ purpura, în plus față de nodulii cutanați și subcutanați. În afara datelor pulmonare caracteristice, implicarea multisistemică a bolii este destul de similară cu cea din PAN clasică (vezi mai sus); o excepție importantă este faptul că suferința renală în angeita alergică și granulomatoasă este mai rară și în general mai puțin severă decât cea din PAN clasică.

Analiza de laborator caracteristică la toți bolnavii cu angeită alergică și granulomatoasă este eozinofilia marcată care atinge niveluri mai mari de 1.000 celule/μL la peste 80% dintre bolnavi. Celelalte date de laborator sunt similare celor din PAN clasică și reflectă implicarea diferitelor organe. Angeita alergică și granulomatoasă se asociază cu p-ANCA.

Diagnostic Similar PAN clasice, diagnosticul angeitei alergice și granulomatoase este pus la biopsie, care demonstrează vasculită la un bolnav cu manifestări clinice caracteristice. Datele biopsice sunt distincte în ultima boală, în sensul că în vasculita granulomatoasă sunt tipice infiltrarea tisulară eozinofilică și eozinofilia periferică. Mai mult, implicarea pulmonară este extrem de frecventă și se manifestă de obicei prin astm sever asociat cu infiltrate pulmonare care pot fi pasagere.

Prognostic Prognosticul angeitei alergice și granulomatoase netratate este rezervat, cu o supraviețuire la 5 ani de 25%. Spre deosebire de PAN clasică, cauza decesului este mai probabil să fie determinată de afectare pulmonară sau cardiacă, în contrast cu implicarea renală sau gastrointestinală.

Rx TRATAMENT

S-a arătat că terapia glucocorticoidă crește supraviețuirea la 5 ani la mai mult de 50% dintre pacienți. La unii bolnavi boala poate fi destul de ușoară și se poate remite spontan sau după cure scurte de glucocorticoizi. În eșecurile glucocorticoterapiei sau la bolnavi care prezintă o boală multisistemică fulminantă, tratamentul de elecție este o schemă combinată de ciclofosfamidă cu prednison în administrare alternantă, care dă un procentaj foarte mare de remisiuni complete, similar celui din PAN clasică (vezi mai sus).

SINDROMUL POLIANGEITELOR PARȚIAL PUSE (POLYANGIITIS OVERLAP SYNDROME) Mulți bolnavi cu vasculită sistemică manifestă caracteristici clinicopatologice care nu se potrivesc perfect într-o clasificare, dar care au elemente ce se suprapun peste cele de PAN clasică, angeită alergică și granulomatoasă, granulomatoză Wegener, arterită Takayasu și peste cele ale grupului vasculitelor de hipersensibilizare. Acest subgrup a fost denumit ca un *sindrom cu poliangeite suprapuse parțial* și reprezintă o parte a grupului major de vasculite necrotizante sistemice. Această entitate a fost desemnată ca distinctă pentru a evita confuziile create de încercarea de a potrivi aceste sindroame parțial suprapuse într-un sindrom clasic vasculitic. Acest subgrup este într-adevăr o vasculită sistemică cu același potențial de determinare a unei disfuncții de organ ireversibile ca și în cazul altor vasculite necrotizante sistemice. Diagnosticul, considerațiile terapeutice, ca și prognosticul acestui subgrup, sunt similare celor din PAN clasică și din angeita alergică și granulomatoasă.

GRANULOMATOZA WEGENER

Definiție *Granulomatoza Wegener* este o entitate clinicopatologică distinctă caracterizată prin vasculită granulomatoasă a tractului respirator superior și inferior împreună cu glomerulonefrită. În plus pot apărea grade variabile de vasculită diseminată ce afectează arterele mici și venele.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Granulomatoza Wegener este o boală neobișnuită a cărei incidență reală este dificil de determinat. Este extrem de rară la negri în comparație cu albii; raportul bărbați/femei este 1:1. Boala poate fi văzută la orice vârstă; aproximativ 15% dintre bolnavi au mai puțin de 19 ani și numai rareori boala apare înainte de adolescență; vârsta medie a debutului este aproximativ 40 ani.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE Stigmatele histopatologice ale granulomatozei Wegener sunt vasculita necrotizantă a arterelor mici și venelor împreună cu formarea granuloamelor, care pot fi intravasculare sau extravasculare (figura 319-2). Implicarea pulmonară apare tipic ca infiltrate multiple, bilaterale, nodular-cavitare (figura 319-3), care evidențiază

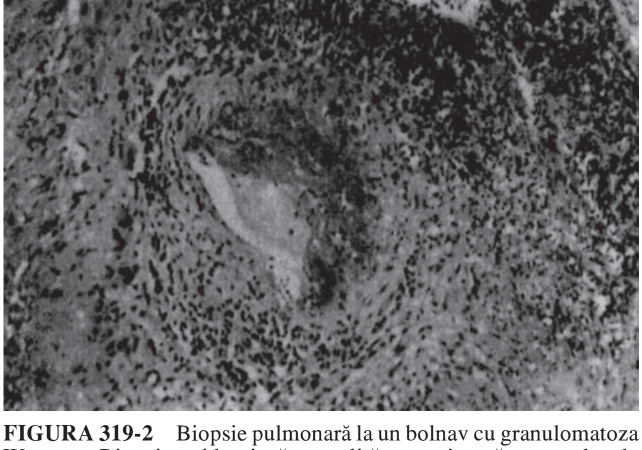


FIGURA 319-2 Biopsie pulmonară la un bolnav cu granulomatoza Wegener. Biopsia evidențiază vasculită necrotizantă a arterelor de calibru mediu din plămân. Se observă compromiterea lumenului vascular, necroza fibrinoidă a peretelui vascular și infiltratul cu mononucleare al peretelui vascular cu formarea precoce a granulomului.

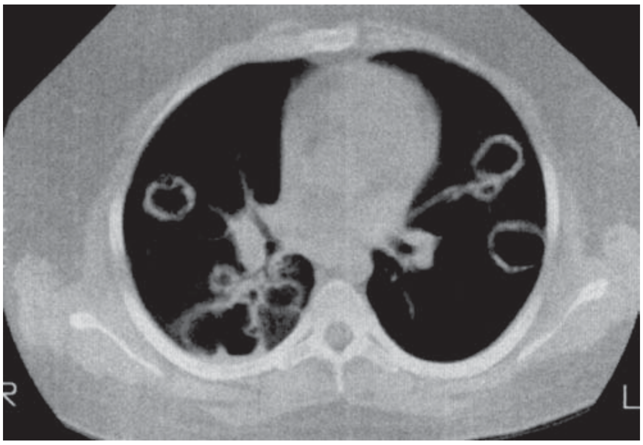


FIGURA 319-3 Tomografie computerizată a unui bolnav cu granulomatoza Wegener. Bolnavul a dezvoltat bilateral infiltrate cavitare multiple.

aproape invariabil la biopsie vasculită granulomatoasă tipică necrotizantă. Boala endobronșică, fie în forma ei activă, fie ca rezultat al cicatrizării fibroase, poate conduce la obstrucție cu atelectazie. Leziunile căilor aeriene superioare, mai ales cele ale sinusurilor și nazofaringelui, evidențiază în mod tipic inflamație, necroză și formare de granuloame cu sau fără vasculită.

În forma sa cea mai precoce, implicarea renală este caracterizată de o glomerulită segmentară și focală care poate evolua spre o glomerulonefrită rapid progresivă cu semilune. Formarea granuloamelor este evidențiată doar rareori la biopsia renală. În plus, față de triada clasică a tractului aerian superior și inferior și boală renală, virtual, orice organ poate fi afectat de vasculită, de granulom sau de ambele.

Imunopatogenia acestei boli este neclară, deși implicarea căilor aeriene superioare și a plămânilor sugerează un răspuns aberant al hipersensibilității la un antigen exogen sau chiar endogen care intră prin sau se află în căile aeriene superioare. Portajul nazal cronic de *Staphylococcus aureus* s-a relatat a fi asociat cu o rată mai mare de recidive a granulomatozei Wegener; totuși nu sunt dovezi ale rolului acestui microorganism în patogenia bolii.

Deși complexele imune circulante și depuse au fost demonstrate la unii bolnavi cu granulomatoza Wegener, nu sunt date convingătoare că complexele imune joacă un rol patogenic cauzal în această boală. Prezența granuloamelor cu multe celule multinucleate gigante bine definite, în special în țesutul pulmonar afectat, sugerează hipersensibilitate tardivă și/sau reacții la un corp străin. Totuși, lipsesc date directe pentru oricare dintre aceste mecanisme.

Un mare procent dintre bolnavii cu granulomatoză Wegener dezvoltă ANCA; c-ANCA sunt ANCA predominanți în această boală. Ca și în cazul altor categorii de vasculite, nu sunt argumente clare că ANCA joacă un rol primar în patogenia granulomatozei Wegener.

Lichidul de lavaj bronhoalveolar al bolnavilor cu granulomatoza Wegener activă conține un mare procent de neutrofile în comparație cu cel al altor boli pulmonare granulomatoase ca sarcoidoza, la care este remarcată creșterea numărului de limfocite (vezi capitolul 320). Semnificația patogenică a acestei deosebiri este neclară.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR Un bolnav tipic se prezintă cu acuze severe ale tractului respirator superior, ca dureri ale sinusurilor paranazale și secreții purulente sau sanguinolente cu sau fără ulcerații mucoase nazale (tabelul 319-4). Pot urma perforațiile septului nazal ducând la deformări ale nasului, nasul în șa. Poate apare otită medie seroasă ca rezultat al blocării trompei lui Eustachio.

Tabelul 319-4

Granulomatoza Wegener: frecvența manifestărilor clinice la 158 de bolnavi studiați în Institutele Naționale ale Sănătății

Manifestări	Procent la debutul bolii	Procent în timpul evoluției bolii
Rinichi		
Glomerulonefrită	18	77
Nas, gât și urechi	73	92
Sinuzită	51	85
Boală a nasului	36	68
Otită medie	25	44
Pierderea auzului	14	42
Stenoză subglotică	1	16
Dureri ale urechii	9	14
Leziuni ale gurii	3	10
Plămân	45	85
Infiltrate pulmonare	25	66
Noduli pulmonari	24	58
Hemoptizii	12	30
Pleurită	10	28
Ochi		
Conjunctivită	5	18
Dacriocistită	1	18
Sclerită	6	16
Proptoză	2	15
Dureri oculare	3	11
Pierderea vederii	0	8
Leziuni retiniene	0	4
Leziuni corneene	0	1
Irită	0	2
Alte*		
Artralgii/artrită	32	67
Febră	23	50
Tuse	19	46
Anomalii tegumentare	13	46
Pierdere ponderală (peste 10% din greutatea corpului)	15	35
Neuropatie periferică	1	15
Boala a sistemului nervos central	1	8
Pericardită	2	6
Hipertiroidism	1	3

* Sub 1% au fost implicate parotida, artera pulmonară, sânul sau tractul urogenital inferior (uretră, col, vagin, testicul).
SURSĂ: Hoffman et al., 1992.

Implicarea pulmonară poate să se manifeste ca infiltrate asimptomatice sau poate să fie exprimată clinic prin tuse, hemoptizie, dispnee și discomfort toracic. Este prezentă la 85-90% dintre bolnavi. Stenoza subglotică, urmare a unei boli active sau cicatrizante, apare la aproximativ 16% dintre bolnavi și poate conduce la o obstrucție aeriană severă.

Implicarea oculară (52% dintre bolnavi) se poate întinde de la o conjunctivită ușoară la dacriocistită, episclerită, sclerită, sclerouveită granulomatoasă, vasculita vaselor ciliare și leziuni prin formațiuni retroorbitale ce duc la proptoză.

Leziunile tegumentare (46% dintre bolnavi) apar ca papule, vezicule, purpură palpabilă, ulcere sau noduli subcutanați; biopsia evidențiază vasculită, granulom sau ambele. Implicarea cardiacă (8% dintre bolnavi) se manifestă ca pericardită, vasculită coronară sau, rareori, cardiomiopatie. Manifestările sistemului nervos (23% dintre bolnavi) includ nevrită craniană, mononevrită multiplex sau, rareori, vasculită cerebrală și/sau granuloame.

Afectarea renală (77% dintre bolnavi) domină în general tabloul clinic și dacă este lăsată netratată, este responsabilă, direct sau indirect, de majoritatea cazurilor mortale ale acestei boli. Deși se manifestă în unele cazuri ca o glomerulită ușoară cu proteinurie, hematurie și cilindri hematici, este clar că odată detectabilă clinic, apare insuficiența renală funcțională care de obicei progresează rapid dacă nu se instituie un tratament corespunzător.

Când boala este activă majoritatea bolnavilor au semne și simptome nespecifice ca stare generală alterată, astenie, artralgii, anorexie și pierdere ponderală. Febra poate indica activitatea bolii subiacente, dar mai frecvent reflectă infecții secundare, de obicei ale tractului aerian superior. Elementele

de laborator caracteristice includ o creștere marcată a VSH, anemie și leucocitoză medie, hipergamaglobulinemie moderată (mai ales a clasei IgA) și o creștere ușoară a factorului reumatoid. Trombocitoza poate fi interpretată ca o reacție a fazei acute; hipocomplementemia nu este evidențiată, în ciuda prezenței la unii bolnavi a complexelor imune circulante. În granulomatoza Wegener tipică cu vasculită granulomatoasă a tractului respirator și glomerulonefrită, aproximativ 90% dintre bolnavi au c-ANCA pozitiv. Totuși, în absența bolii renale, sensibilitatea scade la aproximativ 70%.

DIAGNOSTIC Diagnosticul granulomatozei Wegener este unul clinicopatologic pus pe demonstrarea vasculitei granulomatoase necrotizante la biopsia unui țesut corespunzător al unui bolnav cu date clinice de suferință a tractului respirator superior și inferior, împreună cu elemente de glomerulonefrită. Țesutul pulmonar, obținut preferabil prin toracotomie, reprezintă cel mai bun produs pentru diagnostic evidențiind aproape invariabil vasculita granulomatoasă. Biopsia țesutului căii aeriene superioare, de obicei evidențiază inflamație granulomatoasă cu necroză, dar poate să nu găsească vasculită. Biopsia renală confirmă prezența glomerulonefritei.

Specificitatea unui titru c-ANCA pozitiv pentru granulomatoza Wegener este foarte mare, în special dacă este prezentă o glomerulonefrită activă. Totuși, prezența c-ANCA trebuie să fie adiacentă și nu substitutivă pentru diagnosticul morfologic. Titrurile ANCA fals pozitive au fost relatate în unele infecții și boli neoplazice. Mai mult, în evaluarea bolnavilor pentru aprecierea unei recăderi, titrul ANCA poate să fie derutant. Mulți bolnavi care sunt în remisiune, continuă să aibe titruri ridicate timp de ani. În plus, peste 40% dintre bolnavii care erau în remisiune și care aveau o creștere de patru ori a titrului ANCA nu erau într-o perioadă de recădere.

În prezentarea sa tipică, complexul clinicopatologic clasic al granulomatozei Wegener este de obicei ușor de diferențiat de alte boli. Totuși, dacă nu sunt prezente deodată toate caracterele tipice, este nevoie să fie diferențiate de alte vasculite, în special de angeita alergică și granulomatoasă, de sindromul Goodpasture (vezi capitolul 275), de tumori ale căii aeriene superioare sau pulmonului și de unele boli infecțioase ca leishmanioza mucocutană (vezi capitolul 217) și rinoscleroma (vezi capitolul 30) ca și de boli granulomatoase neinfecțioase.

Un caz particular este diferențierea între *granulomul median al feței* și *neoplasmele căilor aeriene superioare* care sunt o parte dintre *bolile distructive mediane*. Aceste boli duc la o distrucție tisulară extremă și mutilare localizate în structurile mediane ale căilor aeriene superioare ce includ sinusurile; de obicei se produce eroziunea prin pielea feței, caracter care este extrem de rar în granulomatoza Wegener. Deși vasele sanguine pot fi implicate în reacția inflamatorie intensă și în necroză, vasculita primitivă este văzută rareori. Când se dezvoltă o implicare sistemică, ea de obicei se argumentează singură ca un proces neoplazic. În această privință, este probabil ca granulomul median al feței să facă parte din *leziunile imunoproliferative angiocentrice* (AIL). Ultimele sunt considerate a reprezenta o fațetă a leziunilor proliferative ale celulelor T posttimice și trebuie tratate ca atare (vezi capitolul 113). Termenul *idiopatic* a fost aplicat granulomului median când o abordare diagnostică extensivă, incluzând biopsii multiple, a eșuat să evidențieze orice altceva în afară de inflamație și necroză. În aceste circumstanțe, este posibil ca celulele tumorale să fie mascate de răspunsul inflamator intens. Aceste cazuri au răspuns la iradiere locală cu 50 Gy (5.000 rad). Leziunile căilor aeriene superioare din granulomatoza Wegener nu trebuie iradiate niciodată.

Granulomatoza Wegener trebuie de asemenea diferențiată de *granulomatoza limfomatoidă*, ultima fiind de asemenea parte a grupului AIL. Granulomatoza limfomatoidă este caracterizată de afectări ale pulmonului, pielii, sistemului nervos central și rinichiului, în care țesuturile sunt infiltrate într-o manieră angioinvazivă de către celule limfocitoide și plasmocitoide atipice. În această privință, ea diferă clar de granulomatoza Wegener prin aceea că nu este o vasculită inflamatorie în sensul clasic ci o infiltrare a vaselor cu celule mononucleare atipice; granulomul poate fi prezent în țesuturile implicate. Aproximativ 50% dintre bolnavi dezvoltă un limfom malign adevărat. Prezența c-ANCA este extrem de utilă în diferențierea de toate bolile precedente.

Rx TRATAMENT

Granulomatoza Wegener era cândva întotdeauna fatală, de obicei în câteva luni după debutul bolii renale clinic aparentă. Glucocorticoizii singuri duc la o oarecare ameliorare simptomatică, cu efecte mici asupra evoluției finale a bolii. S-a stabilit că tratamentul de elecție în această boală este ciclofosfamida dată oral în doze de 2 mg/kg/zi. Numărul de leucocite trebuie să fie monitorizat atent în timpul tratamentului și doza trebuie să fie ajustată pentru menținerea numărului lor peste 3.000/μL, care în general menține numărul de neutrofile la aproximativ 1.500/μL. Cu această abordare, remisiunea clinică poate fi indusă, de obicei și menținută, fără a provoca leucopenie severă cu riscul ei infecțios asociat. Ciclofosfamida trebuie să continuie încă un an după inducerea remisiunii complete și trebuie scăzută treptat și apoi întreruptă.

Glucocorticoizii trebuie să fie administrați împreună cu ciclofosfamida la începutul tratamentului. Aceștia pot fi dați ca prednison, inițial 1 mg/kg/zi (pentru prima lună de tratament) cu administrare zilnică, cu o trecere gradată spre schema de administrare alternantă urmată de reducere și întrerupere după aproximativ 6 luni.

Folosind schema de mai sus, prognosticul acestei boli este excelent; la mai mult de 90% dintre bolnavi se obține o ameliorare marcată și o remisiune completă se realizează la 75% dintre bolnavi. Un număr de bolnavi care dezvoltă insuficiență renală ireversibilă, dar care realizează o remisiune ulterioară sub tratament corespunzător au suportat cu succes transplantul renal.

În ciuda remisiunilor dramatice induse de schemele terapeutice descrise mai sus, urmărirea îndelungată a bolnavilor a arătat că aproximativ 50% dintre remisiuni sunt asociate mai târziu cu una sau mai multe recăderi. Reinducerea remisiunii este aproape întotdeuna atinsă; totuși un mare procentaj de bolnavi au în cele din urmă un oarecare grad de morbiditate din caracterele ireveresibile ale bolii lor, cum ar fi grade variate de insuficiență renală, pierderea auzului, stenoză traheală, deformarea în șa a nasului și insuficiență funcțională cronică a sinusurilor.

Anumite aspecte ale morbidității sunt în legătură cu efectele secundare toxice ale tratamentului. Deoarece schemele terapeutice precedente trec, după 3 luni, la administrarea alternantă a glucocorticoizilor și în cele din urmă sunt întrerupte după 6-12 luni, efectele adverse ale glucocorticoizilor cum ar fi diabetul zaharat, cataracta, complicații infecțioase grave, osteoporoză severă și elemente cushingoide importante, sunt întâlnite rar, cu excepția bolnavilor care necesită corticoterapie zilnică în cure prelungite. Totuși, efectele adverse toxice ale ciclofosfamidei sunt mai frecvente și mai severe. Cistita apare în grade variabile la 43% dintre bolnavi, cancerul vezicii urinare la 5% și mielodisplazia la 2%.

În ciuda efectelor sale salutare în terapia granulomatozei Wegener, ciclofosfamida nu este tolerată de unii bolnavi, cum sunt cei care dezvoltă neutropenie severă la doze mici de medicament sau cei care dezvoltă cistită severă sau cancer vezical. La acești bolnavi trebuie inițiat un tratament alternativ. Într-un studiu s-a arătat că metotrexatul administrat săptămânal este o alternativă terapeutică acceptabilă pentru bolnavii selectați cu granulomatoză Wegener care nu au o suferință gravă

acută sau care au dezvoltat fenomene toxice severe la ciclofosfamidă. Bolnavilor din această categorie li s-a administrat prednison pe cale orală după schema de mai sus, iar metotrexatul s-a administrat oral începând cu doza de 0,3 mg/kg, cu maximum de 15 mg/săptămână. Dacă tratamentul a fost bine tolerat, după 1-2 săptămâni, doza a fost crescută cu 2,5 mg săptămânal până la o doză totală de 20-25 mg/săptămână și menținută la acest nivel. La 30 dintre 42 bolnavi (71%) s-au obținut remisiuni. La 11 bolnavi au apărut recăderi; 8 dintre ei au fost tratați cu o a doua cură de metotrexat și prednison și la 6 din 8 s-a realizat o a doua remisiune. Toxicitatea metotrexatului include creșterea nivelului transaminazelor (24%), leucopenie (7%), infecții oportuniste (9,5%), pneumopatia prin metotrexat (7%) și stomatita (2%). Azatioprina, în doză de 1-2 mg/kg/zi, s-a dovedit eficace la unii bolnavi, în special în menținerea remisiunii la cei la care remisiunea a fost indusă de ciclofosfamidă. Medicamentul trebuie să se administreze împreună cu schema de corticosteroizi descrisă mai sus. Date întâmplătoare au indicat succese terapeutice cu efecte toxice mai rare și mai slabe în intensitate folosind bolusuri intravenoase intermitente de ciclofosfamidă (1g/m^2/lună) în locul administrării orale zilnice. Totuși, am găsit că deși 6 luni de astfel de regim a indus ameliorare la aproximativ 90% din pacienți cu remisiune în 50% din ei, 72% erau incapabili să se mențină în remisiune în ciuda unui tratament suplimentar de 6-24 luni. Deși unele rapoarte au indicat că trimetoprim-sulfametoxazol poate fi benefic în tratamentul granulomatozei Wegener, nu sunt date ferme care să susțină acest lucru, în particular la bolnavii cu boală pulmonară și renală severă.

ARTERITA TEMPORALĂ

DEFINIȚIE *Arterita temporală,* numită și *arterita cranială* sau *arterita cu celule gigante* este o inflamație a arterelor de dimensiune medie și mare. Ea afectează în mod caracteristic una sau mai multe ramuri ale arterei carotide, mai ales artera temporală de unde și numele. Totuși este o boală sistemică care poate afecta artere din diverse locuri.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Incidența arteritei temporale variază larg în diverese studii și în diferite regiuni geografice. O incidență mai mare a fost găsită în Scandinavia și în regiunile din Statele Unite cu multă populație scandinavă, în comparație cu incidența redusă din Europa de Sud. Rata incidenței anuale la indivizii de 50 ani și peste se întinde de la 0,49 la 23,3 la 100.000 oameni. Ea apare aproape exclusiv la bolnavii în vârstă de peste 55 ani; totuși, cazuri bine documentate au fost relatate la pacienți de 40 ani sau mai tineri. Este mai frecventă la femei decât la bărbați și este rară la negri. Au fost relatate agregarea familială și asocierea cu HLA-DR4. În plus studii de linkaj genetic au demonstrat o asociere a arteritei temporale cu alele ale locusului HLA-DRB1, în special cu varianta HLA-DRB1*04. Boala este strâns asociată cu *polimialgia reumatică,* care este mai frecventă dacât arterita temporală. În districtul Olmsted din Minnesota, incidența anuală de polimialgie reumatică la indivizii de 50 ani și peste este de 52,5 la 100.000 oameni.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE Deși artera temporală este cel mai frecvent implicată în această boală, bolnavii au deseori o vasculită sistemică a mai multor artere de calibru mediu și mare, care poate să nu fie detectată. Histopatologic, boala este o panarterită cu infiltrat inflamator celular mononuclear în peretele vascular cu formare frecventă de celule gigante. Există o proliferare a intimei și o fragmentare a laminei elastice interne. Elementele fiziopatologice găsite în organe sunt rezultatul ischemiei indusă de vasele afectate. Au fost descrise tipare distincte de citokine și de limfocite T care exprimă receptori specifici pentru antigen sugerând implicarea mecanismelor imunopatologice în arterita temporală. Expresia IL-6 și IL-1β a fost detectată în majoritatea monocitelor circulante la bolnavii cu arterită temporală și polimialgie reumatică. La bolnavii cu arterită temporală, celulele T din leziunile vasculitice produc predominant IL-2 și IFNγ, ultimului sugerându-i-se implicarea în progresia arteritei dovedite. Analiza secvențială a receptorului celulei T la celulele T care infiltrează leziunea tisulară a arteritei temporale indică expansiune clonală restrictivă sugerând că antigenul care se află în peretele arterial este recunoscut de un număr mic de celule T.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR Boala este caracterizată clinic prin complexul clasic cu febră, anemie, VSH mare și cefalee la un bolnav vârstnic. Alte manifestări includ stare generală alterată, oboseală, anorexie, pierdere ponderală, transpirații și artralgii. Sindromul polimialgiei reumatice se caracterizează prin redoare, nevralgie și dureri musculare ale cefei, umerilor, lombelor, șoldurilor și coapselor.

La bolnavii cu afectări ale arterei temporale, simptomul predominant este cefaleea și poate fi asociată cu o arteră îngroșată, sensibilă, cu nodozități, care poate pulsa în etapele inițiale dar care se obstruează mai târziu. Poate apare durerea scalpului sau claudicația maseterilor sau a limbii. O complicație ușor de recunoscut și foarte gravă a arteritei temporale, mai ales la bolnavii netratați, este afectarea oculară datorată nevritei optice ischemice, care poate conduce la simptome vizuale serioase sau, la unii bolnavi, chiar la orbire bruscă. Totuși majoritatea bolnavilor au acuze care se referă, timp de luni, mai ales la cap și ochi, înainte de implicarea obiectivă a ochilor. Atenția față de aceste simptome, cu instituirea unei terapii corespunzătoare (vezi mai jos) va evita de obicei acestă complicație. Au fost raportate claudicația extremităților, accidentul vascular cerebral, infarctul de miocard, anevrismul și disecția de aortă și infarcte viscerale.

Datele de laborator caracteristice, în plus față de VSH ridicată, includ o anemie normocromă sau ușor hipocromă. Anomaliile funcționale hepatice sunt comune, mai ales creșterea nivelului fosfatazei alcaline. Au fost relatate creșteri ale valorilor IgG și ale complementului. Nivelul enzimelor care indică lezări ale mușchiului, cum este creatinkinaza serică, nu este crescut.

DIAGNOSTIC Diagnosticul arteritei temporale și al sindromului clinicopatologic asociat deseori poate fi făcut clinic prin demonstrarea tabloului clasic cu febră, anemie și VSH mare, cu sau fără simptome de polimialgie reumatică la bolnavii vârstnici. Diagnosticul este confirmat prin biopsia arterei temporale. Deoarece implicarea vasului poate fi segmentară, diagnosticul poate fi scăpat la o biopsie de rutină; se recomandă o secționare seriată a fragmentului bioptic. Când arterele temporale apar clinic normale, dar arterita temporală este suspectată puternic, pentru stabilirea diagnosticului este nevoie de un segment bioptic de câțiva cm. Biopsia de arteră temporală trebuie obținută cât se poate de repede pentru lămurirea semnelor și simptomelor oculare și în aceste circumstanțe tratamentul nu trebuie să întârzie din cauza biopsiei. În această privință, s-a arătat că biopsiile de arteră temporală pot arăta vasculită chiar după mai mult de 14 zile de corticoterapie. Un răspuns major clinic la tratamentul cu glucocorticoizi poate confirma diagnosticul.

Rx TRATAMENT

Arterita temporală și simptomele asociate sunt sensibile exclusiv la corticoterapie.Tratamentul trebuie să fie început cu prednison, 40-60 mg/zi aproximativ o lună, urmat de o reducere gradată până la o doză de 7,5-10 mg/zi. Pentru diminuarea efectelor secundare ale corticoterapiei la indivizii vârstnici, poate fi încercată terapia alternantă, dar numai după ce boala a intrat în remisiune cu terapie zilnică. Când apar semne și simptome oculare, este important ca terapia

să fie inițiată sau adaptată controlului lor. Din cauza posibilității recăderilor, terapia trebuie continuată pentru cel puțin 1-2 ani. VSH poate servi ca indicator util pentru aprecierea stării de inflamație în procesul de monitorizare și modulare terapeutică și poate fi folosită pentru aprecierea ratei schemei de reducere. Totuși, creșteri minime ale VSH pot apare în timpul scăderii dozei glucocorticoizilor fără a reflecta, neapărat, o exacerbare a arteritei, mai ales dacă bolnavul este fără simptome. În aceste circumstanțe schema de scădere poate continua cu grijă. Dacă se încearcă menținerea unei VSH normale în timpul perioadei de scădere, toxicitatea glucocorticoizilor se va exprima aproape sigur. Prognosticul este în general bun și majoritatea bolnavilor ating o remisiune completă care este deseori menținută după întreruperea terapiei.

ARTERITA TAKAYASU

DEFINIȚIE *Arterita Takayasu* este o boală inflamatorie și stenozantă a arterelor de calibru mare și mediu, caracterizată printr-o predilecție marcată pentru arcul aortic și ramurile sale. Din această cauză, ea este deseori numită *sindromul arcului aortic*.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Arterita Takayasu este o boală neobișnuită, mult mai rară decât arterita temporală. Prevalența cea mai mare este la femeile tinere și la adolescente. Deși este mai frecventă în Orient, nu este restricționată rasial sau geografic. A fost descrisă o asociere a bolii cu HLA-DR2, MB1 în Japonia și HLA-DR4, MB3 în Statele Unite.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE Boala afectează arterele mari și mijlocii, cu o predilecție marcată pentru arcul aortic și ramurile sale; arterele pulmonare pot de asemenea să fie interesate. Arterele cel mai frecvent afectate, observate prin angiografie, sunt menționate în tabelul 319-5. Implicarea marilor ramuri aortice este mai semnificativă la originea lor decât distal. Boala este o panarterită cu infiltrat cu celule mononucleare și ocazional celule gigante. Există o proliferare intimă marcată și fibroză, cicatrizarea și vascularizația mediei și fragmentarea și degenerarea laminei elastice. Îngustarea lumenului se produce, cu sau fără tromboză. Vasa vasorum sunt frecvent afectate. Modificările patologice reflectă în grade variate compromiterea fluxului sanguin în vasele implicate.

Mecanismele imunopatogenice, a căror natură exactă este incertă, sunt bănuite a fi participante în această boală. Ca și în cazul altor sindroame vasculitice, s-a demonstrat prezența complexelor imune circulante, dar semnificația lor patogenică este neclară.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR Arterita Takayasu este o boală sistemică cu simptome atât generale cât și locale. Simptomele generale includ starea generală alterată, febră, transpirații nocturne, artralgii, anorexie și pierdere ponderală, care pot apare cu luni înaintea momentului apariției simptomelor vasculare. Aceste simptome se pot suprapune peste durerea în regiunea vaselor implicate, urmate de simptomele ischemice ale organelor irigate de vasele compromise. Pulsul este de obicei absent în vasele implicate, mai ales la arterele subclavii. Frecvența anomaliilor arteriografice și manifestările clinice potențial asociate sunt înscrise în tabelul 319-5.

Evoluția clinică poate fi fulminantă, poate progresa treptat sau se poate stabiliza. Complicațiile sunt în relație cu distribuția vaselor implicate. Decesul se produce prin insuficiență cardiacă sau prin accident vascular cerebral.

Datele de laborator caracteristice includ VSH crescută, anemie medie și niveluri crescute de imunoglobuline.

DIAGNOSTIC Diagnostiul arteritei Takayasu trebuie să fie suspectat la o femeie tânără căreia îi apare o scădere sau absența pulsului periferic în discrepanță cu tensiunea arterială și cu zgomotele arteriale. Diagnosticul este confirmat de arteriografia cu un aspect caracteristic, care include neregularități ale peretelui vascular, stenoze, dilatații poststenotice, formare de anevrisme, ocluzii și dovezi ale unei circulații colaterale dezvoltate. Arteriografia aortică completă trebuie să se facă pentru aprecierea distribuției și gradului bolii arteriale, numai dacă aceasta nu este contraindicată din punct de vedere renal. Demonstrarea histopatologică a vaselor inflamate adaugă date de confirmare; totuși țesutul este rareori accesibil examinării.

Tabelul 319-5

Frecvența anomaliilor arteriografice și manifestările clinice potențiale ale implicării arteriale în arterita Takayasu

Arteră	Procent de anomalii arteriografice	Manifestări clinice potențiale
Subclavie	93	Claudicații ale brațului, fenomen Raynaud
Carotida comună	58	Modificări vizuale, sincopă, atacuri ischemice tranzitorii, accident vascular cerebral
Aorta abdominală*	47	Dureri abdominale, greață, vărsături
Renală	38	Hipertensiune, insuficiență renală
Arcul sau rădăcina aortei	35	Insuficiență aortică, insuficiență cardiacă congestivă
Vertebrală	35	Modificări vizuale, amețeală
Axul celiac*	18	Dureri abdominale, greață, vărsături
Mezenterica superioară*	18	Dureri abdominale, greață, vărsături
Iliacă	17	Claudicația piciorului
Pulmonară	10-40	Durere toracică atipică, dispnee
Coronară	< 10	Durere toracică, infarct miocardic

* Leziunile arteriografice ale acestor localizări sunt de obicei asimptomatice dar potențial pot provoca aceste simptome.

SURSĂ: G. Kerr et al., 1994

℞ TRATAMENT

Evoluția bolii este variabilă și pot apare remisiuni spontane. Datele statistice arată o mortalitate ce se întinde de la mai puțin de 10% până la 75%. Deși corticoterapia cu prednison în doze de 40-60 mg/zi ameliorează simptomele, nu există studii convingătoare care să arate că ea singură crește durata de viață. Combinarea corticoterapiei pentru semnele și simptomele acute și o abordare agresivă, chirurgicală și angioplastică a vaselor stenozate a îmbunătățit foarte mult supraviețuirea și a scăzut morbiditatea, prin scăderea riscului de accident vascular cerebral, corectând hipertensiunea datorată stenozei arterei renale și îmbunătățirea fluxului sanguin spre viscere și spre membrele ischemiate. Dacă nu este o urgență, corecția chirurgicală a arterelor stenozate trebuie întreprinsă numai când procesul inflamator vascular este bine controlat prin terapie medicală. Majoritatea datelor recente arată o mortalitate sub 10% la bolnavii tratați. La bolnavii refractari la corticoterapie, metotrexatul în doze de până la 25 mg/săptămână a oferit rezultate încurajatoare; totuși, pentru confirmare este nevoie de studii de lungă durată.

PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

DEFINIȚIE *Purpura Henoch-Schönlein*, numită și *purpura anafilactoidă* este un sindrom vasculitic sistemic distinct care se caracterizează prin purpură palpabilă (distribuită cel mai frecvent pe fese și la membrele inferioare), artralgii, semne și simptome gastrointestinale și glomerulonefrită. Este o vasculită a vaselor mici.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Purpura Henoch-Schönlein este de obicei observată la copii, majoritatea bolnavilor sunt în vârstă de 4-7 ani; totuși boala poate fi văzută de asemenea la sugari și adulți. Nu este o boală rară; într-o statistică a unui spital de copii s-au relatat 5-24 internări/an. Raportul bărbați/femei este 1,5/1. S-a notat o variație sezonieră cu un vârf al incidenței în timpul primăverii.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE Mecanismul prezumtiv al purpurei Henoch-Schönlein este depunerea de complexe imune. S-au sugerat un număr de antigene declanșante, inclusiv infecții ale tractului aerian superior, medicamente variate, alimente, mușcături de insecte și imunizări. IgA este clasa de anticorpi găsită cel mai frecvent în complexele imune și a fost demonstrată în biopsiile renale ale acestor bolnavi.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR La copii, simptomele de debut legate de tegument, intestin și articulații sunt prezente la 50% dintre cazuri. La adulți simptomele de prezentare de ordin tegumentar sunt văzute la peste 70% dintre bolnavi, în timp ce acuzele intestinale sau articulare de debut sunt prezente la mai puțin de 20% dintre cazuri. Purpura palpabilă tipică este prezentă la toate cazurile; majoritatea bolnavilor dezvoltă poliartralgii în absența unei artrite france. Implicarea gastrointestinală, care este întâlnită la aproximativ 70% dintre copiii bolnavi, se caracterizează prin dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături, diaree sau constipație și este frecvent însoțită de rectoragii și pierderi de mucus; rareori se produce invaginație intestinală. Implicarea renală este caracterizată de obicei de o glomerulonefrită ușoară ce duce la proteinurie și hematurie microscopică, cu cilindri hematici la majoritatea bolnavilor (vezi de asemenea capitolul 275); se rezolvă deseori spontan, fără terapie. Rareori se va dezvolta o glomerulonefrită progresivă. Cauza cea mai frecventă a decesului din purpura Henoch-Schönlein este insuficiența renală. Deși anumite studii au arătat că afectarea renală este mai severă la adult, aceasta nu a fost argumentată suficient. Totuși evoluția bolii renale la adult poate fi mai insidioasă și necesită astfel o urmărire atentă. Afectarea miocardică poate apare la adulți, dar este rară la copii.

Cercetările de laborator de rutină arată în general o leucocitoză ușoară, un număr normal de trombocite și ocazional eozinofilie. Componentele complementului seric sunt normale și nivelul IgA este crescut la circa jumătate dintre bolnavi.

Rx TRATAMENT
Prognosticul purpurei Henoch-Schönlein este excelent. Majoritatea bolnavilor se refac integral și unii nu necesită terapie. Tratamentul este similar la adulți și copii. Când este nevoie de corticoterapie, se folosește prednisonul în doză de 1 mg/kg/zi, ce se scade în funcție de răspunsul clinic, cu efecte favorabile în scăderea edemului tisular, a artralgiilor și a discomfortului abdominal; totuși nu s-a demonstrat un beneficiu în tratamentul bolii renale sau de piele și nu pare să scurteze durata bolii active sau să scadă probabilitatea recăderilor. Uneori s-a arătat că bolnavii cu glomerulonefrită rapid progresivă beneficiază de plasmafereză intensivă combinată cu terapie imunosupresoare.

VASCULITE PREDOMINANT CUTANATE

DEFINIȚIE Termenul *vasculite predominant cutanate* a fost folosit în literatură simultan cu termenii *vasculită de hipersensibilizare* și *vasculită cutanată leucocitoclastică*. Datorită heterogenității acestui grup de tulburări, nici unul dintre acești termeni nu este pe deplin adecvat. Numitorul comun al acestui grup de boli este implicrea vaselor mici tegumentare. Se presupune că acest sindrom este asociat cu reacție aberantă a hipersensibilității la un antigen cum este un antigen infecțios, un medicament sau altă substanță exogenă sau endogenă. Totuși, în majoritatea cazurilor antigenul nu a fost niciodată identificat și boala rămâne idiopatică. Conferința de consens asupra nomenclaturii vasculitelor sistemice de la Chapel Hill nu folosește termenul de *vasculită prin hipersensibilizare*. Într-adevăr, acesta este un termen impropriu pentru că majoritatea altor grupuri de vasculite sunt probabil de asemenea asociate și cu unele forme de hipersensibilitate sau reacții imune aberante la antigene încă neidentificate. Termenul de *vasculite cutanate leucocitoclastice* este un termen mai potrivit; totuși, nu toate aceste vasculite sunt într-adevăr leucocitoclastice. Noi am ales termenul de *vasculite „predominant“ cutanate* deoarece implicarea cutanată domină tabloul clinic, dar pielea nu este întotdeuna organul afectat în mod exclusiv. Într-adevăr în acest tip de vasculită poate fi implicat orice organ; totuși, implicarea extracutanată este de obicei mai puțin severă decât cea din vasculitele sistemice necrotizante.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Deși incidența exactă a acestui grup de sindroame vasculitice este incertă, este sigur că acesta este mai frecventă decât a vasculitelor sistemice necrotizante. Boala poate apare la orice vârstă și la ambele sexe; totuși la anumite grupe de vârstă unele subgrupe au o incidență mai mare și unele sunt mai frecvente la bărbați decât la femei sau invers.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENIE Caracterul tipic histopatologic al vasculitelor predominant cutanate este prezența vasculitei la vasele mici. Venulele postcapilare sunt vasele cel mai frecvent implicate; capilarele și arteriolele pot fi afectate mai puțin frecvent. Această vasculită se caracterizează printr-o *leucocitoclazie*, termen care se referă la resturile nucleare rămase din neutrofilele care au infiltrat vasele și zona perivasculară în perioadele acute. În stadiile subacut sau cronic, predomină mononuclearele; la anumite subgrupe se observă infiltratul eozinofilic. Hematiile extravazează deseori din vasele implicate, conducând la purpură palpabilă.

Depunerea de complexe imune este în general considerată a fi mecanismul imunopatologic al acestui tip de vasculite; totuși nu s-au evidențiat pentru nici o subgrupă dovezi ferme că acesta este mecanismul implicat (vezi mai sus). Vasculitele predominant cutanate pot fi împărțite empiric în două categorii majore în funcție de presupusul antigen implicat în reacția de hipersensibilizare. În primul grup antigenul este străin gazdei, adică un medicament, un microb sau o proteină străină. În această privință, crioglobulinemia mixtă esențială a fost asociată cu infecția cu virus hepatitic C. În cea de a doua categorie, antigenul este endogen. Exemple ale acestora sunt proteinele „self“ ca ADN sau imunoglobulinele care formează complexe imune cu anticorpii respectivi și conduc la complicații vasculitice ca în lupusul eritematos sistemic și respectiv poliartrita reumatoidă; alte exemple sunt antigenele tumorale recunoscute care formează complexe imune cu anticorpii și duc la vasculite asociate cu unele neoplasme. Anumite neoplazii limfatice pot secreta citokine care contribuie la procesul patogenic (vezi tabelul 319-1).

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR Caracterul principal al acestui grup larg de vasculite este predominența afectării cutanate. Leziunile tegumentare pot apare tipic ca purpură palpabilă, totuși pot apare și alte manifestări cutanate ale vasculitei ca macule, papule, vezicule, bule, noduli subcutani, ulcerații și urticarie cronică sau recurentă. În ciuda faptului că predomină leziunile cutanate, alte organe pot fi implicate în grade variate și extensia acestei implicări poate defini un subgrup relativ distinct. Chiar la bolnavii cu afectări cutanate izolate, boala poate fi caracterizată de semne și simptome sistemice ca febră, stare generală alterată, mialgie și anorexie. Leziunile pielii pot fi pruriginoase sau chiar destul de dureroase cu senzație de arsură sau înțepătură. Leziunile se dezvoltă cel mai frecvent la membrele inferioare, la bolnavii ambulatori sau în zona sacrată, la bolnavii imobilizați la pat,

datorită forțelor hidrostatice din venulele postcapilare. Unele leziuni sunt însoțite de edem și în zonele cu leziuni cronice sau recurente deseori se dezvoltă hiperpigmentare.

Nu sunt teste specifice de laborator ale acestei categorii de vasculite. Este caracteristică o ușoară leucocitoză cu sau fără eozinofilie și o creștere a VSH. În unele cazuri pot fi găsite crioglobuline și factor reumatoid iar valoarea complementului seric variază nedefinit. Anomaliile de laborator determinate de disfuncția specifică de organ reflectă implicarea acestor organe în suferința în discuție.

Vasculita indusă de medicamente Reacțiile cutanate la medicamente pot lua diverse forme iar vasculita este una dintre ele (vezi capitolul 56 și 57). Vasculita asociată cu reacții la medicament se prezintă de obicei ca o purpură palpabilă care poate fi generalizată sau limitată la extermitățile inferioare sau alte zone; totuși, pot apare leziunile urticariene, ulcerații și vezicule hemoragice (vezi capitolul 56). Semnele și simptomele pot fi limitate la piele, deși pot apare manifestări sistemice ca febră, stare generală alterată și poliartralgii. Deși pielea este organul implicat în mod predominant, vasculita sistemică poate apare ca o reacție la medicamente. Medicamentele care au fost implicate în vasculite numără allopurinolul, tiazidele, sărurile de aur, fenitoina și penicilina.

Boala serului și reacțiile asemănătoare Aceste reacții sunt caracterizate de apariția febrei, urticariei, poliartralgiilor și limfadenopatiei la 7-10 zile după expunerea primară și la 2-4 zile de la expunerea secundară la o proteină heterologă (boala serului clasică) sau un medicament neproteic cum sunt penicilina sau sulfamidele (reacții asemănătoare bolii serului). Majoritatea manifestărilor nu sunt datorate vasculitei; totuși unii bolnavi vor prezenta o venulită cutanată sistemică care rareori poate progresa spre o vasculită sistemică.

Vasculita asociată cu alte boli primitive de bază Un număr de boli au vasculita ca o manifestare secundară a unui proces primar fundamental. Între acestea sunt bolile țesutului conjunctiv, mai ales *lupusul eritematos sistemic* (capitolul 312), *artrita reumatoidă* (capitolul 313) și *sindromul Sjögren* (capitolul 316). În aceste condiții, cea mai frecventă formă de vasculită este venulita vaselor mici limitată la piele și clinic de nedeosebit de vasculitele predominant cutanate observate ca răspuns la un antigen exogen. Totuși, anumite proteine pot dezvolta o vasculită necrotizantă sistemică fulminantă care nu se deosebește de grupul PAN.

Crioglobulinemia poate fi văzută în diverse sindroame vasculitice. *Crioglobulinemia mixtă esențială* (vezi capitolul 275) se poate prezenta ca o vasculită predominant cutanată, tipică. Totuși, în mod tipic, ea se poate asocia cu glomerulonefrită, artralgii, hepatosplenomegalie și limfadenopatie în plus față de implicarea tegumentară.

Vasculita poate fi asociată cu anumite *stări maligne*, mai ales cu neoplazii limfoide sau reticuloendoteliale. Venulita leucocitoclastică limitată la piele este cea mai comună expresie; totuși poate apare o vasculită sistemică generalizată. O situație particulară este asocierea cu *leucemia cu celule păroase* (capitolul 113), cu PAN clasică.

O vasculită predominant leucocitoclastică care afectează pielea, cu implicarea ocazională a altor organe, poate fi o componentă minoră a multor alte boli. Acestea includ *endocardita bacteriană subacută, infecțiile cu virusuri Epstein-Barr, infecții cu virusul imunodeficienței umane, hepatita cronică activă, colita ulceroasă, deficiențele congenitale ale diverselor fracții ale complementului, fibroză retroperitoneală* și *ciroza biliară primitivă*. S-a relatat asocierea vasculitei predominant cutanate cu *deficiențele de α_1-antitripsină, cu chirurgia bypassului intestinal și policondrita recidivantă*.

DIAGNOSTIC Diagnosticul acestei categorii de vasculite este făcut prin demonstrarea vasculitei la biopsie. Dată fiind predominanța implicării cutanate, materialul de biopsie este ușor de recoltat. Un principiu important în abordarea diagnostică a bolnavilor cu presupusă vasculită cutanată izolată este

cercetarea etiologiei vasculitei – fie un agent exogen cum ar fi un medicament, fie o infecție sau o condiție endogenă cum ar fi boala de bază (figura 319-1). In plus, trebuie efectuată o examinare atentă clinică și de laborator pentru a elimina posibilitatea altor boli sistemice. Aceasta trebuie să înceapă cu abordarea celui mai puțin invaziv diagnostic și să meargă până la cel mai invaziv numai dacă este indicat clinic.

Rx TRATAMENT

Majoritatea cazurilor de vasculită predominant cutanată se rezolvă spontan, iar altele prezintă recădere înainte de remisiunea finală completă. La acești bolnavi la care boala cutanată persistentă evoluează sau la care apar implicații organice extracutanate, s-au imaginat o serie de soluții terapeutice cu rezultate variabile. În general, tratamentul acestui tip de vasculită nu a fost satisfăcător. Acesta este în contrast cu grupul vasculitelor necrotizante sistemice și cu granulomatoza Wegener (vezi mai sus), care în general sunt boli mult mai serioase decât vasculitele predominant cutanate dar care răspund de obicei foarte bine la combinația prednison și ciclofosfamidă. Din fericire, deoarece boala este limitată în general numai la piele, această lipsă de răspuns satisfăcător la terapia obișnuită nu duce la situații ce amenință viața. Când un stimul antigenic este recunoscut ca factor precipitant al vasculitei, el trebuie îndepărtat; dacă este un microb, trebuie instituită o terapie antimicrobiană corespunzătoare. Dacă vasculita se asociază cu altă boală de fond, tratamentul acesteia deseori conduce și în rezolvarea vasculitei. În cazurile în care boala este aparent autolimitată nu se indică nici o terapie cu excepția posibilă a unei terapii simptomatice, dacă aceasta este necesară. Când boala persistă sau evoluează spre o disfuncție organică persistentă, cum poate fi cazul vasculitei asociate unor boli ale țesutului conjunctiv, trebuie inițiat un tratament concordant cu schemele adaptate vasculitei necrotizante sistemice. Trebuie instituită o terapia glucocorticoidă, de obicei cu prednison 1 mg/kg/zi, după o schemă cu reducere rapidă a dozei, acolo unde este posibil, fie direct spre o întrerupere fie prin conversie spre o schemă alternantă urmată de o întrerupere ulterioară. În cazurile care dovedesc rezistență la glucocorticoizi, unde disfuncțiile organice ireveresibile sunt probabile, este justificat un tratament cu un agent citotoxic, cum este ciclofosfamida, după o schemă descrisă mai sus pentru vasculitele sistemice. Bolnavii cu vasculite cronice limitate la venulele cutanate rareori răspund bine la schemele terapeutice și agenții citotoxici trebuie să fie folosiți la acești bolnavi numai ca o ultimă soluție. În cazurile cu evoluție fulminantă s-a folosit cu un oarecare succes plasmafereza. Cu referiri favorabile izolate, la un număr de bolnavi cu vasculită cutanată limitată s-a încercat dapsona. Totuși acest medicament a fost util ca soluție terapeutică a vasculitei cutanate numai la bolnavii cu eritema elevatum diutinum (vezi mai jos).

BOALA KAWASAKI

Boala Kawasaki (sindromul adenopatic cutaneomucos) este o boală multisistemică febrilă, acută, a copilului. Ea se caracterizează prin adenită cervicală nesupurativă rezistentă la antibiotice și modificări tegumentare și ale mucoaselor cum ar fi edem, congestie conjunctivală, eritem al cavității bucale, buzelor și palmelor și descuamarea pielii pulpei degetelor. Deși boala este în general benignă și autolimitată, se asociază cu anevrisme ale arterelor coronare la aproximativ 25% dintre cazuri și cu o mortalitate de 0,5-2,8%. Aceste complicații

apar de obicei între a treia și a patra săptămână de boală în timpul perioadei de convelescență. Vasculita arterelor coronare este observată la aproape toate cazurile fatale autopsiate. Există o prolifereare tipică a intimei și o infiltrație a peretelui vascular cu celule mononucleare. Anevrisme circinate și tromboze pot fi văzute de-a lungul arterei. Majoritatea investigatorilor sunt de acord că multe dintre cazurile de PAN anterior relatate la copii erau în realitate complicații nerecunoscute ale bolii Kawasaky. Alte manifestări includ pericardita, miocardita, ischemia miocardică și infarctul și cardiomegalia.

Este probabil că leziunea endoteliului vascular mediată imun este implicată în patogenia acestei boli. La bolnavii cu boală Kawasaky s-au pus în evidență dovezi ale activării imune caracterizate prin creșterea celulelor T helper și a monocitelor activate, prin niveluri crescute de receptor solubil pentru IL-2, prin niveluri crescute ale producției spontane de IL-1 de către celulele mononucleare ale sângelui periferic, anticorpi anticelulă endotelială și creșterea activării antigenelor de pe endoteliul vascular indusă de citokine. S-a relatat o strânsă legătură între o formă neobișnuită de *S.aureus* care eliberează toxina 1 din sindromul șocului septic și boala Kawasaky, sugerându-se că acesta este agentul cauzal și că ar acționa ca un superantigen la fel cu efectul superantigenului în sindromul șocului toxic. Totuși, analiza, la bolnavii cu boala Kawasaky, a repertoarului de receptori ai celulei T sugerează că răspunsul celulei T este determinat de un antigen convențional și nu de un superantigen.

În afara celor până la 2,8% din cazuri care dezvoltă complicații fatale, prognosticul acestei boli, în sensul unei recuperări fără recăderi este excelent. S-a arătat că gamaglobulina administrată intravenos în doză mare (2 g/kg într-o singură perfuzie de 10 ore) împreună cu aspirină (100 mg/kg/zi timp de 14 zile urmată de 3-5 mg/kg/zi timp de mai multe săptămâni) este eficace în reducerea prevalenței coafectărilor arterei coronare atunci când se administrează precoce în evoluția bolii.

VASCULITA IZOLATĂ A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Vasculita izolată a sistemului nervos central este o entitate clinicopatologică neobișnuită caracterizată prin vasculită limitată la vasele sistemului nervos central fără alte vasculite sistemice aparente. Deși cea mai frecvent afectată este arteriola, pot fi interesate vase de orice calibru. Procesul inflamator este de obicei compus din infiltrate cu celule mononucleare cu sau fără formare de granuloame. Cazurile au fost asociate cu virusul citomegalic, sifilis, bacterii piogene și infecții varicelo-zosteriene, ca și cu boala Hodgkin și abuzul de amfetamină; totuși la majoritatea cazurilor nu s-a identificat un proces patologic de bază.

Bolnavii se pot prezenta cu cefalee severă, cu alterarea funcției mentale și cu semne neurologice de focar. Simptomele sistemice sunt în general absente. În funcție de extensia implicării vasculare pot apare atingeri grave neurologice. Diagnosticul este în general pus pe demonstrarea pe arteriografie a anomaliilor vasculare caracteristice și confirmate prin biopsia parenchimului cerebral și leptomeningelui. În absența biopsiei cerebrale, trebuie avută grija de a nu interpreta eronat modificările angiografice care ar putea fi spasme vasculare corelate cu altă cauză de vasculită primitivă adevărată. Prognosticul bolii este rezervat; totuși, la unii bolnavi boala se poate remite spontan și unele rapoarte indică faptul că terapia cu glucocorticoizi, singură sau împreună cu ciclofosfamida la bolnavii cu rezistență la corticoizi, administrată ca pentru vasculitele sistemice, a indus la un număr mic de bolnavi remisiuni clinice îndelungate.

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ (BOALA BUERGER)

Trombangeita obliterantă este o boală vasculară periferică ocluzivă inflamatorie de etiologie necunoscută care afectează arterele și venele. Tromboza vaselor este probabil evenimentul primitiv și astfel această boală nu este o vasculită clasică. Totuși, ea este considerată între vasculite din cauza răspunsului inflamator intens în tromb și datorită faptului că deseori există o vasculită a vasa vasorum în peretele arterial. → ***Boala este discutată în detaliu în capitolul 248.***

SINDROMUL BEHÇET

Sindromul Behçet este o entitate clinicopatologică caracterizată prin episoade recurente de ulcerații orale și genitale, irită și leziuni cutanate. Procesul patologic de bază este o venulită leucocitoclastică, deși pot fi implicate vase de orice mărime și în orice organ. → ***Această tulburare este descrisă în detaliu în capitolul 318.***

ALTE VASCULITE

O varietate de tulburări, dintre care multe sunt neobișnuite, sunt caracterizate prin grade variate ale răspunsului inflamator care implică vasele sanguine. *Sindromul Cogan* este o boală caracterizată prin cheratită interstițială nesifilitică împreună cu simptome vestibuloauditive. Poate fi asociată cu o vasculită sistemică care implică vase de diverse mărimi precum și valvele aortice.

Erythema elevatum diutinum este o boală rară de piele de etiologie necunoscută, caracterizată prin papule și placarde roșii, purpurii sau gălbui și noduli de obicei distribuiți simetric pe suprafața de extensie a membrelor; la biopsie se observă o venulită leucocitoclastică și un infiltrat dermic important. S-a relatat o asociere cu infecții streptococice. Boala răspunde foarte bine la dapsonă.

Anumite *infecții* pot declanșa direct un proces inflamator vasculitic. De exemplu, rickettsiile pot invada și prolifera în celulele endoteliale ale vaselor sanguine mici inducând o vasculită (vezi capitolul 179). În plus, răspunsul inflamator perivascular asociat cu unele boli fungice sistemice, ca histoplasmoza (vezi capitolul 203), pot simula un proces vasculitic primitiv.

Rx TRATAMENT

Odată stabilit diagnosticul de vasculită, trebuie luată o decizie privitoare la strategia terapeutică (figura 319-1). Sindroamele vasculitice reprezintă un spectru larg de boli cu grade variate de severitate. Unele necesită o terapie agresivă și imediată, cu medicație corticoidă și imunosupresoare, în timp ce altele trebuie să fie tratate conservator și simptomatic, de obicei cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Deoarece potențialul toxic al efectelor secundare ale unor scheme terapeutice poate fi ridicat, raportul risc/beneficiu al fiecărei abordări terapeutice tebuie cântărit cu grijă. Schemele terapeutice specifice pentru sindroamele vasculitice individuale sunt discutate mai sus; totuși, trebuie să fie considerate unele principii generale privind terapia. Pe de o parte, glucocorticoizii și/sau terapia imunosupresoare trebuie să fie instituite imediat în bolile în care disfuncția de organ ireversibilă ca și morbiditate și mortalitatea au fost bine stabilite. Granulomatoza Wegener este prototipul unei vasculite sistemice severe care necesită o astfel de abordare terapeutică (vezi mai sus). Pe de altă parte terapia agresivă trebuie evitată în fața manifestărilor vasculitice care rareori duc la disfuncții organice ireversibile și care în mod obișnuit nu răspund la o astfel de terapie. De exemplu, vasculita cutanată izolată de obicei se rezolvă cu tratament simptomatic

și corticoterapia în cură prelungită rareori aduce un beneficiu clinic. Agenții imunosupresivi nu s-au dovedit utili în vasculita cutanată izolată și efectele lor secundare toxice depășesc oricare efect benefic potențial. Corticoterapia trebuie să fie inițiată în acele vasculite sistemice care nu pot fi categorisite în mod specific sau pentru care nu este un standard terapeutic stabilit; terapia imunosupresoare trebuie adăugată în aceste boli numai dacă nu se produce un răspuns adecvat sau dacă remisiunea poate fi atinsă și menținută cu o schemă corticoterapică inacceptabilă din punct de vedere al efectelor secundare toxice. Când remisiunea este atinsă, trebuie încercată în mod cronic reducerea glucocorticoizilor la o schemă alternantă sau întreruperea dacă este posibilă. Când se folosesc terapii imuosupresive, trebuie să se reducă sau să se întrerupă drogul îndată ce este posibil, după inducerea remisiunii (vezi mai jos).

Când se folosește corticoterapia, medicamentul de elecție este prednisonul care se administrează oral 1 mg/kg/zi, la început în doze fragmentate și apoi într-o singură doză zilnică. După ce se constată o ameliorare (de obicei într-o lună), schema se transformă gradat într-o schemă alternantă cu reducere și întrerupere după aproximativ 6 luni sau după cum dictează răspunsul clinic. Când este nevoie de un agent terapeutic, medicamentul de elecție este ciclofosfamida și eficacitatea lui a fost bine stabilită în granulomatoza Wegener și în vasculitele sistemice severe (vezi mai sus). Ea trebuie administrată oral în doze de 2 mg/kg/zi. Se recomandă ca medicamentul să fie luat într-o singură doză, dimineața, cu o mare cantitate de apă. Ajustarea dozelor trebuie să se bazeze pe numărătoarea leucocitelor care trebuie să fie menținută peste 3.000/µL. În orice moment numărătoarea leucocitelor va reflecta doza de ciclofosfamidă luată în săptămâna precedentă. De notat că neutropenia poate să fie mai pronunțată odată cu reducerea corticoterapiei. Schemele care s-au dovedit eficace în granulomatoza Wegener (vezi mai sus) și care trebuie să fie urmate și în cazul altor vasculite sistemice severe, reclamă o continuare a ciclofosfamidei pentru aproximativ 1 an după inducerea remisiunii complete, cu reducere gradată (scăderi cu 25 mg din doza zilnică) timp de mai multe luni până la întrerupere. Nici un alt medicament nu s-a dovedit așa de eficace precum ciclofosfamida în vasculitele foarte severe. Totuși, efectele secundare toxice, imediate și tardive, pot fi grave. Scheme imunosupresive alternative pot fi instituite la bolnavii care nu tolerează ciclofosfamida datorită efectelor toxice inacceptabile sau care nu doresc să ia ciclofosfamidă din cauza efectelor secundare potențiale, în special infertilitate sau sterilitate la indivizi în perioada de procreere. Metotrexatul s-a arătat a fi o alternativă la ciclofosfamidă când ultimul drog nu poate fi folosit. Metotrexatul se adminstrează inţial în doză de 0,3 mg/kg, nedepășind 15 mg/săptămână. Dacă tratamentul este bine tolerat, după 1-2 săptămâni, doza poate fi crescută săptămânal cu 2,5 mg/săptămână până la doza de 20-25 mg/săptămână și menținută la acest nivel. Ca o alternativă la ciclofosfamidă s-a folosit de asemenea azatioprina oral în doză de 2 mg/kg/zi în cazurile de vasculită sistemică severă, dar cu rezultate mai puțin favorabile. În cazurile neobișnuite în care nici una dintre schemele terapeutice nu a condus la remisiunea vasculitei, s-au folosit anumite abordări experimentale, ca plasmafereza împreună cu medicamente imunosupresoare, cu relatări întâmplătoare de succes limitat. În plus, s-au folosit și alte medicamente imunosupresoare ca ciclosporina cu succese minime.

Medicii trebuie să fie pe deplin conștienți de efectele secundare toxice ale agenților terapeutici folosiți (tabelul 319-6). Efectele secundare ale corticoterepiei sunt reduse puternic ca frecvență și durată la bolnavii cu schemă de administrare alternantă în comparație cu administrarea zilnică. Când ciclofosfamida se administrează cronic în doze de 2 mg/kg/zi pentru periode lungi de timp (unul sau până la mai mulți ani), incidența cistitei, definită ca hematurie neglomerulară, este de aproximativ 40% și incidența cancerului vezicii urinare este 5%. Alopecia semnificativă este neobișnuită în cazul schemelor cu doze mici și administrare cronică. Când bolnavii primesc doze mici de ciclofosfamidă, numărul de globule albe este menținut peste 3.000/µL și bolnavul nu primește zilnic corticoizi, incidența infecțiilor grave cu germeni oportuniști este foarte scăzută. Totuși, numărul leucocitelor nu este un element predictiv precis pentru riscul infecțiilor oportuniste la bolnavii care primesc metotrexat; infecțiile cu *Pneumocystis carinii* și unii fungi pot fi văzute chiar în cazurile cu număr normal de globule albe.

În final trebuie evidențiat faptul că fiecare bolnav este unic și necesită decizii individuale. Liniile generale de mai sus servesc ca un cadru de orientare a abordării terepeutice; totuși, o flexibilitate trebuie păstrată ca să asigure pentru fiecare bolnav o eficacitate terapeutică maximă cu efecte secundare toxice minime.

Tabelul 319-6

Efectele secundare toxice majore ale medicamentelor frecvent folosite în tratamentul vasculitei sistemice

GLUCOCORTICOIZI	
Osteoporoza	Caractere cushingoide
Cataractă	Suprimarea creșterii la copil
Glaucom	Hipertensiune
Diabet zaharat	Necroze avasculare ale osului
Anomalii electrolitice	Miopatie
Anomalii metabolice	Modificări de comportament
Suprimarea răspunsului inflamator și imun ce duce la infecții oportuniste	Psihoze
	Pseudotumori cerebrale
	Pancreatită
Diateză de ulcer peptic	
CICLOFOSFAMIDĂ	
Depresie medulară	Hipogamaglobulinemie
Cistită	Fibroză pulmonară
Carcinom al vezicii urinare	Mielodisplazie
Depresie gonadală	Oncogeneză
Intoleranță gastrointestinală	
METOTREXAT	
Intoleranță gastrointestinală	Pneumonie
Stomatită	Teratogenicitate
Neutropenie	Infecții oportuniste
Hepatotoxicitate (poate duce la fibroză sau ciroză)	

BIBLIOGRAFIE

CUPPS TR, FAUCI AS: *The Vasculitides*. Philadelphia, Saunders, 1981
CUPPS TR, FAUCI AS et al: Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. Am J Med 74:97, 1983
FAUCI AS et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 98:76, 1983
GIORDANO JM et al: Experience with surgical treatment of Takayasu's disease. Surgery 109:252, 1991
GUILLEVIN L et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis 53:334, 1994
HAYNES BF: Vasculitis: Pathogenic mechanisms of vessel damage, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, JI Gallin et al (eds). New York, Raven Press, 1992, pp 921-941
HOFFMAN GS et al: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116:488, 1992
HUNDER GG: Giant cell (temporal arteritis). Rheum Dis Clin North Am 16:399, 1990
JENNETTE JC et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994

KALLENBERG CGM et al: ANCA–pathophysiology revisited. Clin Exp Immunol 100:1, 1995
KERR G et al: Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 36:365, 1993
KERR G et al: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994
NEWBURGER JW et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. N Engl J Med 324:1633, 1991
NILES JL: Value of tests for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. Curr Opin Rheumatol 5:18, 1993
PIETRA BA et al: TCR Vβ family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. J Immunol 153:1881, 1994
SNELLER MC et al: An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthritis Rheum 38:608, 1995
SOMER T, FINEGOLD SM: Vasculitis associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. Clin Infect Dis 20:1010, 1995
WEYLAND CM et al: Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. J Exp Med 179:951, 1994
WEYLAND CM et al: Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Ann Intern Med 121:484, 1994

320

Ronald G. Crystal

SARCOIDOZA

DEFINIȚIE Sarcoidoza este o boală cronică, multisistemică de cauză necunoscută caracterizată, în organele afectate, printr-o acumulare a limfocitelor T și fagocitelor mononucleare, granuloame epitelioide necazeoase și deranjamente ale arhitecturii țesutului normal. Deși există de obicei anergie cutanată și procese de imunitate celulară deprimate în sânge, sarcoidoza se caracterizează, la nivelul situsurilor bolii, prin procese exagerate ale imunității limfocitate T helper. Toate părțile corpului pot fi afectate, dar organul cel mai frecvent afectat este plămânul. Afectarea pielii, ochiului și ganglionilor este de asemenea comună. Boala este adesea acută sau subacută și autolimitată, dar la mulți indivizi ea este cronică, consumptivă, pe o perioadă de mulți ani.

ETIOLOGIE Cauza sarcoidozei este necunoscută. O varietate de agenți infecțioși și neinfecțioși au fost implicați, dar nu există dovadă că vreun agent specific este responsabil. Totuși, toată dovada disponibilă este potrivită cu conceptul că boala rezultă dintr-un răspuns imun celular exagerat (dobândit, înnăscut sau ambele) la o clasă limitată de antigene persistente sau auto-antigene.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Sarcoidoza este o boală relativ comună, afectând indivizii de ambele sexe și aproape toate vârstele, rasele și localizările geografice. Femeile apar să fie ușor mai susceptibile decât bărbații. Cazuri de sarcoidoză au fost descrise la toate rasele majore și boala este găsită în toată lumea. S-a sugerat că sarcoidul este mai comun în anumite arii geografice, cum este partea de sud-est a Statelor Unite, dar când studiile caz-control au fost utilizate aceste diferențe geografice sunt mai puțin convingătoare. Există o diversitate remarcabilă a prevalenței sarcoidozei printre anumite grupări etnice și rasiale cu o variație de la <1 la 64 per 100.000 în întreaga lume. Prevalența sarcoidozei este de la 10 la 40 per 100.000 în Statele Unite și Europa. În Statele Unite majoritatea pacienților sunt negri, cu o rată a negrilor față de albi variind de la 10:1 la 17:1. În Europa, totuși, boala afectează în special albii. Pe deasupra, în timp ce prevalența per 100.000 în Suedia este 64, în Franța este 10, în Polonia este 3, pentru femeile evreice care trăiesc în Londra ea este 200. În contrast, boala este foarte rară printre inuiți, indieni canadieni, maori neo-zeelandezi și sudest-asiatici.

Mulți pacienți se prezintă cu sarcoidoză între 20 și 40 ani, dar ea pote apare la copii și la bătrâni. Câteva sute de grupuri înrudite având sarcoidoză familială au fost descrise și boala a fost observată la gemeni, mai frecvent la perechile monozigote decât dizigote. Au fost identificate de asemenea câteva situații de perechi soț-soție și focare geografice de sarcoid printre indivizi neînrudiți trăind împreună într-o comunitate, aceasta argumentând pentru unii factori de mediu în patogeneza bolii. Deși boala este considerată să rezulte din răspunsuri imune celulare exagerate la o clasă limitată de antigene, tipare clare în interiorul oricărui locus HLA nu au fost constatate. Spre deosebire de multe boli în care plămânul este implicat, sarcoidoza favorizează nefumătorii.

FIZIOPATOLOGIE ȘI IMUNOPATOGENEZĂ Prima manifestare a bolii este o acumulare de celule inflamatoare mononucleare, mai ales limfocite T helper și fagocite mononucleare, în organele afectate. Acest proces inflamator este urmat de formarea granulomului, agregate de macrofage și progenitorii lor, celule epitelioide și celule gigante multinucleate. Granulomul sarcoid tipic este o structură compactă compusă dintr-un agregat de fagocite mononucleare înconjurat de o coroană de limfocite T helper-inducer și într-o măsură mai mică de limfocite B. Structura generală este relativ discretă și este întrepătrunsă cu fibrile fine de colagen, probabil resturi ale matricei țesutului conjunctiv fundamental. Celulele gigante din interiorul granulomului pot fi de tip Langhans sau de tip corp străin și adesea conțin incluziuni cum sunt corpii Schaumann (structuri pseudocalcare), corpi asteroizi (structuri pseudostelate) și corpi reziduali (incluziuni refractile conținând calciu).

Împreună, celulele T acumulate, fagocitele mononucleare și granuloamele reprezintă boala activă. În afară de faptul că ele ocupă spațiu și astfel volumul lor modifică arhitectura normală, nu există dovadă că celulele mononucleare inflamatoare dispersate în țesut sau în granulom lezează organul afectat eliberând mediatori care distrug celulele parenchimatoase normale sau matricea extracelulară. Mai degrabă, disfuncția de organ în sarcoid rezultă mai ales din distorsionarea, prin celulele inflamatoare acumulate, a arhitecturii țesutului afectat; dacă un număr suficient de structuri vitale pentru funcția țesutului sunt implicate, boala devine clinic aparentă în acel organ. Astfel, în timp ce seriile de autopsii arată că, într-o oarecare măsură, sarcoidoza afectează multe organe la majoritatea pacienților, boala se manifestă clinic numai în organe unde este afectată funcția (cum este plămânul sau ochiul) sau în organe unde este ușor observată (cum este pielea sau, prin examen radiologic, ganglionii hilari). De exemplu, în plămân celulele inflamatoare și granuloamele distorsionează peretele alveolelor, bronșiilor și vaselor sanguine (figura 320-1A), astfel alterând relația intimă între aer și sânge necesară pentru schimbul gazos normal. Când o cantitate suficientă de țesut pulmonar este implicată, ea este sesizată de individ ca dispnee. În contrast, mulți indivizi cu sarcoidoză au inflamație celulară mononucleară granulomatoasă în ficat, dar, de obicei, ei nu au simptome sau afectări funcționale referitoare la acel organ, probabil pentru că procesul de boală nu modifică structurile locale suficient pentru a afecta funcția.

Dacă boala este supresată, fie spontan, fie prin terapie, inflamația mononucleară este redusă în intensitate și numărul granuloamelor este redus. Granuloamele se resorb fie prin dispersia celulelor sau prin proliferarea centripetă a fibroblaștilor de la periferia granulomului spre interior, pentru a forma o mică cicatrice. În cazurile cronice, inflamația celulară mononucleară persistă pe perioade de ani. Dacă intensitatea inflamației este suficient de crescută pentru o perioadă suficient de lungă, deranjamentul țesuturilor afectate rezultă în lezarea extensivă, dezvoltarea fibrozei și pierderea permanentă a funcției organului respectiv.

Toate dovezile disponibile sugerează că sarcoidoza activă rezultă dintr-un răspuns imun celular exagerat la o varietate

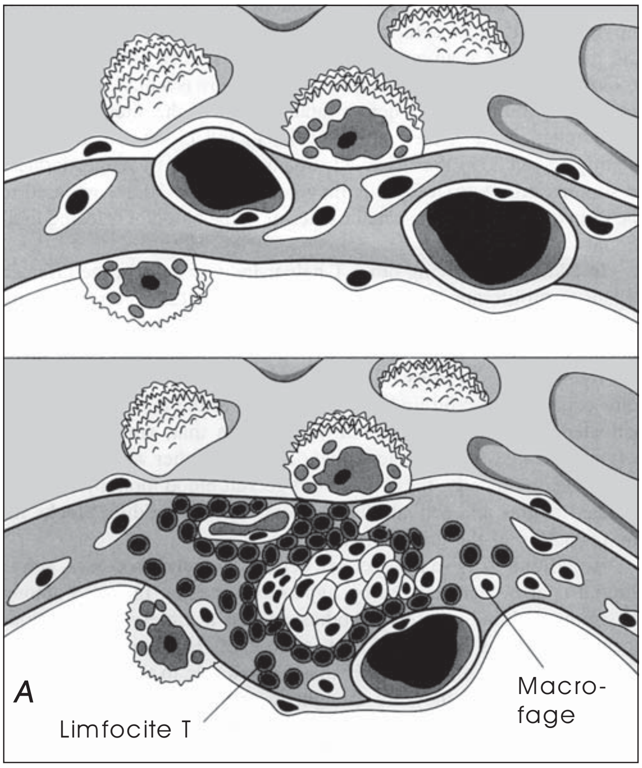
de antigene sau autoantigene, în care procesul de activare a limfocitelor T, proliferarea și activarea lor sunt orientate în direcția proceselor limfocitare T helper-inductoare (figura 320-1B). Rezultatul este un răspuns celular T helper-inductoare exagerat și astfel acumularea unui mare număr de celule T activate în organele afectate. Întrucât limfocitele T helper-inductoare activate eliberează mediatori care atrag și activează fagocitele mononucleare, este probabil că procesul de formare al granulomului reprezintă un fenomen secundar care este o consecință a proceselor celulei T helper-inductoare exagerate. În acest context, ipoteza curentă a cauzei sarcoidozei, nemutual exclusivă, include următoarele: (1) boala este cauzată de o clasă de antigene persistente, nonself sau self, care declanșează numai brațul celulei T helper-inductoare al răspunsului imun; (2) boala rezultă dintr-o supresie inadecvată a răspunsului imun, astfel că procesele celulare T helper-inductoare nu pot fi sfârșite într-un mod normal; și (3) boala rezultă din diferențe înnăscute (și/sau dobândite) în genele răspunsului imun, astfel că răspunsul la o varietate de antigene este un proces celular T helper-inductor exagerat.

Independent de agentul (agenții) excitant sau de rațiunea existenței unui răspuns celular T helper-inductor exagerat, există o înțelegere generală a proceselor responsabile pentru menținerea inflamației și dezvoltarea granulomului. Limfocitele T helper-inductoare se acumulează la nivelul situsurilor bolii, cel puțin în parte, pentru că ele proliferează în aceste situsuri la o rată exagerată. Proliferarea celulei T este întreținută prin eliberarea spontană în mediu local a inteleukinei (IL) 2, a factorului de creștere al celulei T, de către celulele T helper-inductoare. În acest sens, sarcoidoza este un exemplu remarcabil al compartimentalizării sistemului imun și o ilustrare dramatică a imposibilității de a evalua activitatea sarcoidozei prin evaluarea sistemului imun numai în sânge. Pe când celulele T helper-inductoare în organele afectate eliberează IL-2 și proliferează la o rată crescută, celulele T în alte situsuri, cum este sângele, sunt liniștite. Pe deasupra, în timp ce există o creștere marcată a numărului celulelor T helper-inductoare la nivelul situsurilor bolii, numărul celulelor T helper-inductoare în sânge este normal sau ușor scăzut. În organele afectate, rata celulelor T helper-inductoare față de supresoare-citotoxic poate fi mai mare ca 10:1 comparativ cu rata de 2:1 găsită în țesuturile normale sau în sângele indivizilor afectați.

În asociere cu inducerea proliferării altor celule T helper-inductoare din organele afectate, celulele T helper-inductoare de la nivelul situsurilor bolii sunt activate și eliberează mediatori și ambele recrutează și activează fagocite mononucleare. Celulele T helper-inductoare activate acompaniază aceasta eliberând o varietate de mediatori (limfokine) incluzând proteine capabile de recrutare a monocitelor sanguine către mediu local al celulelor T activate și interferon γ, o proteină care, printre multiplele ei acțiuni, activează fagocitele mononucleare. Împreună cu alte citokine eliberate local, acești mediatori recrutează monocite circulante la organele afectate și le activează, oferind piatra de construcție pentru formarea granulomului.

În asociere cu aceste procese imune celulare exagerate, sarcoidul activ este de asemenea caracterizat prin hiperglobulinemie. Incluși printre imunoglobuline sunt anticorpii îndreptați împotriva unor varietăți de agenți infecțioși ca și anticorpii IgM anti-celulă T. Totuși, nu există o dovadă că oricare dintre acești autoanticorpi joacă un rol în patogeneza bolii și ei sunt considerați să rezulte prin stimularea policlonală nespecifică a celulelor B de către celule T activate la nivelul situsurilor bolii.

Dacă lezarea în organul afectat este suficient de extensivă pentru ca celulele parenchimatoase rămase să nu poată restabili arhitectura normală tisulară, rezultatul obișnuit este fibroza,



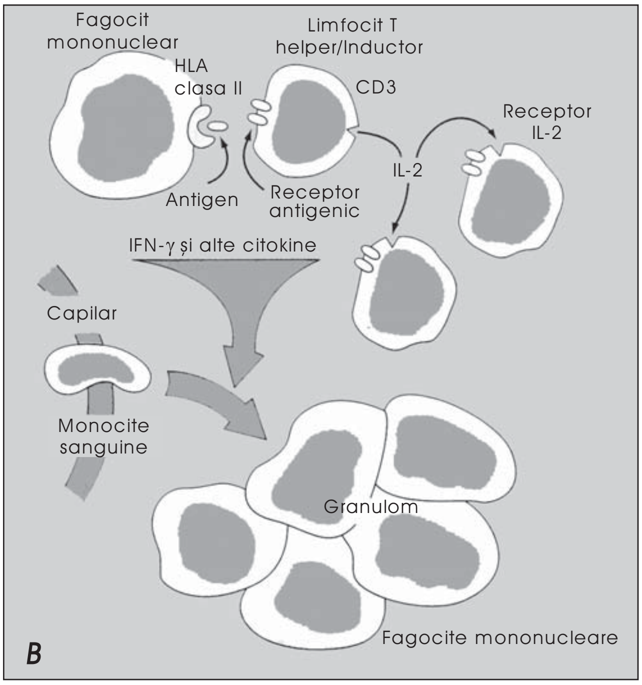


FIGURA 320-1 Patogeneza sarcoidozei. *A*. Anomalii histologice. Alveolă normală (*stânga*) și alveolă în sarcoidoza activă *(dreapta)*. Aceasta din urmă este distorsionată prin limfocite T helper-inductoare acumulate, macrofage alveolare și macrofage agregate în granuloame. Există o lezare medie a epiteliului alveolar și a celulelor endoteliale. *B*. Procesele exagerate ale limfocitelor T helper-inductoare în organele afectate conduc la acumularea acestor celule împreună cu macrofage și macrofage agregate în granuloame. Factorul declanșator pentru celulele T helper-inductoare este necunoscut. El poate fi o clasă limitată a antigenelor sau autoantigene prezentate în contextul moleculelor de suprafață HLA clasa II de către fagocitele mononucleare limfocitelor T helper-inductoare. Complexul antigenic HLA clasa II este identificat de către receptorul pentru antigen al celulei T și celula T este activată. Consecutiv acestui proces răspunsul imun este exagerat și orientat să producă celule T helper-inductoare activate care eliberează interleukina 2 care conduce la acumularea mai multor celule T helper. Celulele T helper-inductoare activate eliberează interferon γ (IFN-γ). Împreună cu citokine cum sunt proteina 1 α a macrofagelor inflamatorii și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage eliberat în mediu local, există recrutare și activare a monocitelor sanguine cu formarea ulterioară a granulomului.

proliferarea celulelor mezenchimale și depozitarea produșilor lor de țesut conjunctiv. Există o dovadă convingătoare că proliferarea fibroblastului este condusă de către macrofage tisulare, eliberând spontan semnale de creștere pentru fibroblaști, incluzând factor de creștere derivat din trombocite, fibronectină și factor de creștere I. Nu este știut, totuși, de ce acest proces fibrotic apare numai într-o proporție relativ mică de indivizi cu sarcoidoză.

MANIFESTĂRI CLINICE Sarcoidoza este o boală sistemică și astfel manifestările clinice pot fi generalizate sau localizate în unul sau mai multe organe. Totuși, pentru că plămânul este aproape totdeauna implicat, mulți pacienți au simptome referitoare la aparatul respirator. Independent de localizare, manifestările clinice ale bolii sunt legate direct de însuși exageratul proces inflamator granulomatos limfocitar helper-inductor/fagocitar mononuclear sau de sechelele rezultând din lezarea permanentă cauzată de acest proces.

Sarcoidoza este uneori descoperită la un individ complet asimptomatic, dar mai frecvent ea se prezintă acut pe o perioadă de 1-2 săptămâni sau indivizii afectați dezvoltă insidios simptome pe o perioadă de câteva luni. Independent de modul de prezentare, aproximativ 75% dintre toate cazurile apar când individul are mai puțin de 40 ani.

Forma asimptomatică este de obicei detectată printr-o examinare de rutină cum este radiografia pulmonară. În Statele Unite, aceasta reprezintă aproximativ 10 până la 20% dintre toate cazurile, dar în țări unde radioscopia pulmonară este obligatorie în programele de screening pentru angajare, proporția pacienților asimptomatici este mai mare.

Așa numita sarcoidoză acută sau subacută se dezvoltă abrupt pe o perioadă de puține săptămâni și reprezintă 20 până la 40% dintre toate cazurile. Acești indivizi de obicei au simptome constituționale cum este febră, oboseală, stare de rău, anorexie și scădere ponderală. Aceste simptome sunt de obicei medii, dar în aproximativ 25% dintre cazurile acute simptomele constituționale sunt extensive. Mulți pacienți au acuze respiratorii, incluzând tuse, dispnee, disconfort vag retrosternal și/sau poliartrită. Două sindroame au fost identificate în grupul cu formă acută. Sindromul Löfgren, frecvent la femeile scandinave, evreice și portoricane, include complexul eritemului nodos și constatarea la radiografia pulmonară a adenopatiei hilare bilaterale, adesea acompaniată de simptome articulare, incluzând artrita gleznelor, genunchilor, pumnilor și coatelor. Sindromul Heerfordt-Waldenström descrie indivizi cu febră, tumefierea parotidelor, uveită anterioară și paralizie de nerv facial.

Forma insidioasă de sarcoidoză se dezvoltă pe o perioadă de luni și este asociată de obicei cu acuze respiratorii fără simptome constituționale. În Statele Unite 40 până la 70% dintre toți pacienții sarcoidotici sunt în această categorie. Aproximativ 10% dintre acești indivizi au simptome referitoare la alte organe decât plămânul. Indivizii care se prezintă cu formă insidioasă de sarcoidoză dezvoltă de obicei sarcoidoză cronică cu lezarea permanentă a plămânului și a altor organe.

În ciuda faptului că sarcoidoza este o boală sistemică și o oarecare dovadă a inflamației poate fi detectată în multe organe la majoritatea pacienților, sarcoidoza este importantă clinic datorită anomaliilor pulmonare și, la un grad mai mic, afectării ganglionare, pielii și ochiului. Mai rar, alte organe sunt implicate semnificativ.

Plămânul Dintre indivizii cu sarcoidoză, 90% au o radiografie pulmonară anormală într-un oarecare moment al evoluției bolii (figura 320-2A). În general, aproximativ 50% dezvoltă anomalii pulmonare permanente și 5 până la 15% au fibroză progresivă a parenchimului pulmonar. Sarcoidoza plămânului este în mod principal o boală pulmonară interstițială (vezi capitolul 259) în care procesul inflamator implică alveolele, bronhiile mici și vasele mari. Acești indivizi tipic au simptome de dispnee, mai ales la efort, și o tuse seacă. În cazurile acute și subacute, examenul fizic de obicei arată raluri uscate. Hemoptizia este rară, după cum este și producția de spută. Uneori, căile aeriene mari sunt implicate într-un grad suficient de mare ca să cauzeze disfuncție. Atelectazia distală poate rezulta prin sarcoidoză endobronșică sau prin compresiune externă prin ganglioni intratoracici măriți. Rar, wheezingul este auzit, aceasta sugerând incorect astmul. Arterita granulomatoasă a vaselor pulmonare mari este comună, dar ea rar cauzează probleme majore. Dacă ea domină leziunile pulmonare, ea este adesea numită *granulomatoza sarcoidală necrotică*. Pleura este implicată în 1 până la 5% dintre cazuri, aproape totodeauna manifestându-se ca pleurezie unilaterală cu caracteristicile unui exudat conținând limfocite. Revărsatul cedează de obicei după o perioadă de câteva săptămâni, dar poate rezulta îngroșare pleurală. Pneumotoraxul este foarte rar.

Ganglionii limfatici Limfadenopatia este foarte frecventă în sarcoidoză. Ganglionii toracici sunt măriți în 75 până la 90% dintre toți pacienții; de obicei aceasta afectează ganglionii hilari, dar ganglionii paratraheali sunt frecvent afectați (figura 320-2A). Mai puțin frecvent există o mărire a ganglionilor subcarinali, mediatinali anteriori sau mediastinali posteriori. Limfadenopatia periferică este foarte frecventă, mai ales afectând ganglionii cervicali, axilari, epitrohleeni și inghinali. Ganglionii din zona retroperitoneală și cei din lanțul mezenteric de asemenea pot fi măriți. Toți acești ganglioni sunt neaderenți, cu o structură fermă, renitentă. Palparea nu produce durere. Spre deosebire de ganglionii din tuberculoză, ganglionii din sarcoidoză nu ulcerează. Limfadenopatia rar produce o problemă pentru individul afectat; totuși dacă este masivă, ea poate fi desfigurantă și poate influența alte organe și conduce la afectare funcțională.

Pielea Sarcoidoza afectează pielea în aproximativ 20% dintre cazuri. Cele mai comune leziuni sunt eritemul nodos, pustulele, erupțiile maculo-papuloase, nodulii subcutanați și lupusul pernio. Eritemul nodos, alcătuit din noduli roșii, dureroși, localizați pe suprafața anterioară a membrelor bilateral, nu este specific pentru sarcoidoză, dar este frecvent, mai ales în sarcoidoza acută în combinație cu simptome specifice și poliartralgie. Tratamentul nu este necesar întrucât leziunile se rezolvă spontan în 2 până la 4 săptămâni. Eritemul nodos este mai frecvent printre pacienții sarcoidotici din Europa decât din Statele Unite. Papulele pielii asociate cu sarcoid sunt leziuni purpurice, nedureroase, adesea proeminente, și de obicei apar pe față, fese și extremități. Erupțiile maculo-papuloase apar pe față, în jurul ochilor și nasului, pe spate și pe extremități. Ele sunt leziuni proeminente mai mici de 1 cm în diametru cu un vârf plat, lucios. Nodulii subcutanați sunt cel mai frecvent pe trunchi și extremități. Lupusul pernio se caracterizează prin leziuni bleu-purpurice, tumefiate, lucioase, localizate pe nas, obraji, buze, urechi, degete și genunchi. Leziunile pe vârful nasului produc un aspect bulos, adesea asociat cu varicozități. Mucoasa nazală este de obicei afectată și osul subiacent poate fi distrus. Sarcoidiza de asemenea afectează vechile cicatrici chirurgicale și tatuajele. Deși ea poate fi desfigurantă, sarcoidoza cutanată rar cauzează probleme majore. Aspectul degetelor „în băț de toboșar“ este ocazional observat în sarcoidoză, de obicei în asociere cu fibroză pulmonară extensivă.

Ochiul Afectarea ochiului apare la aproximativ 25% dintre pacienții cu sarcoidoză și poate cauza orbirea. Leziunea caracteristică afectează tractul uveal, irisul, corpii ciliari și plexul coroid. Dintre acele cazuri cu afectare oculară, aproximativ 75% au uveită anterioară și 25 până la 35% au uveită posterioară. Există vedere încețoșată, lăcrimare și fotofobie. Uveita se poate dezvolta rapid și se poate vindeca spontan pe o perioadă de 6 până la 12 luni. Ea poate de asemenea să se dezvolte insidios și să fie cronică. Afectarea conjunctivală este de asemenea frecventă cu noduli mici, galbeni. Când glanda lacrimală este implicată, poate rezulta un sindrom keratoconjunctivitis sicca, cu ochi uscați, dureroși.

Tractul respirator superior Mucoasa nazală este implicată în până la 20% dintre pacienți, de obicei prezentându-se cu constricție nazală. Oricare dintre structurile gurii poate fi implicată, mai ales amigdalele. Sarcoidoza afectează laringele în aproximativ 5% dintre cazuri. Epiglota și ariile din jurul corzilor vocale sunt de obicei afectate, dar corzile vocale, ele însele, nu sunt. Acești indivizi sunt de obicei răgușiți și ei au dispnee, wheezing și stridor; obstrucția completă poate apare.

Măduva osoasă și splina Sarcoidoza măduvei este raportată la 15 până la 40% dintre cazuri, dar ea rar cauzează anomalii hematologice altele decât o anemie medie, neutropenie, eozinofilie, și, uneori, trombocitopenie. Deși splenomegalia apare numai la 5 până la 10% dintre pacienți, angiografia celiacă și biopsia splenică arată afectare în 50 până la 60% dintre cazuri. Prezentarea și complicațiile splenomegaliei în sarcoidoză sunt similare cu acelea ale splenomegaliei în general.

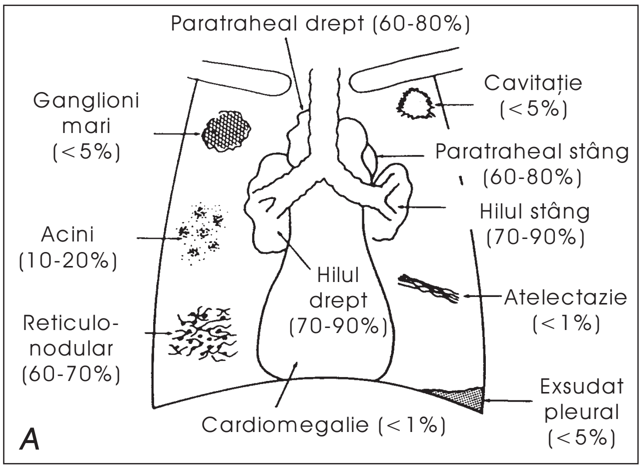
Ficatul Deși biopsia hepatică arată afectarea ficatului în 60 până la 90% dintre cazuri, disfuncția ficatului este de obicei neimportantă clinic. Sarcoidoza afectează în general ariile periportale. Aproximativ 20 până la 30% au hepatomegalie și/sau dovada biochimică a implicării ficatului. De obicei, aceste modificări reflectă un tip colestatic și includ un nivel crescut al fosfatazei alcaline; nivelurile de bilirubună și aminotransferază sunt numai ușor crescut și icterul este rar. Rar, hipertensiunea portală poate apare și poate induce colestază intrahepatică cu ciroză.

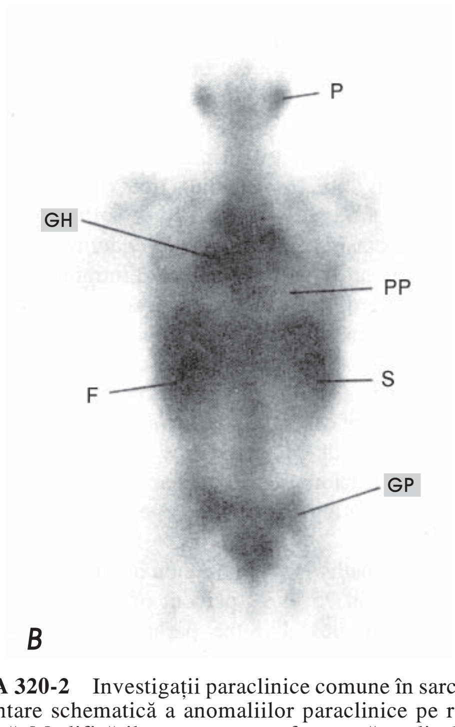
Rinichii Clinic aparentă, afectarea renală în sarcoidoză este rară, deși afectările tubulară, glomerulară și arterială renală au fost raportate. Mai frecvent, dar numai la 1 până la 2% dintre toate cazurile, există o boală a metabolismului calciului cu hipercalciurie, cu sau fără hipercalcemie. Dacă este cronică, nefrocalcinoza și nefrolitiaza pot rezulta. Se consideră că anomaliile calciului sunt asociate cu o absorbție crescută a calciului în intestin care este legată de un nivel anormal de crescut al 1,25-dihidroxivitaminei D circulante produsă de fagocitele mononucleare din granuloame.

Sistemul nervos Toate componentele sistemului nervos pot fi implicate în sarcoidoză. Manifestările neurologice sunt observate în aproximativ 5% dintre pacienți. Afectarea celei de-a șaptea perechi de nervi cranieni cu paralizie facială unilaterală este cea mai frecventă. Ea apare brusc și este de obicei trecătoare. Alte manifestări comune de neurosarcoid includ disfuncția de nerv optic, papiledemul, disfuncția palatină, anomalii de auz, tulburări ale funcției hipotalamusului și hipofizei, meningită cronică și uneori leziuni ocupatoare de spațiu. Au mai fost descrise tulburări psihice și convulsii. Rareori apar leziuni multiple care mimează scleroza multiplă, anomaliile măduvei spinării și neuropatia periferică.

Sistemul musculo-scheletic Oasele, articulațiile și/sau mușchii pot fi implicați în sarcoidoză. Leziunile osoase sunt observate în 5% dintre pacienți și includ chisturi de mărime variabilă în arii de os expandat; leziuni definite, rotunde, perforate; sau modificări asemănătoare unei rețele. Oasele mâinii și piciorului sunt cele mai frecvente situsuri, dar multe oase pot fi implicate. Uneori, leziunile osoase sunt sensibile și dureroase. Afectarea articulară este mai comună cu o incicență de 25 până la 50% în cazurile cunoscute de sarcoidoză. Artralgia și artrita francă apar mai ales în articulațiile mari; ele pot fi migratorii și sunt de obicei trecătoare, dar ele pot fi cronice și pot produce deformări. Deși biopsia musculară demonstrează frecvent inflamație granulomatoasă, disfuncția musculară este rară. Totuși, au mai fost descrise noduli, polimiozită și miopatie cronică.

Inima Aproximativ 5% dintre pacienți au afectare severă a inimii cu dovadă clinică a disfuncției cardiace. Afectarea peretelui ventriculului stâng este frecventă. Aritmiile sunt frecvente și tulburări de conducere serioase, cum este blocul





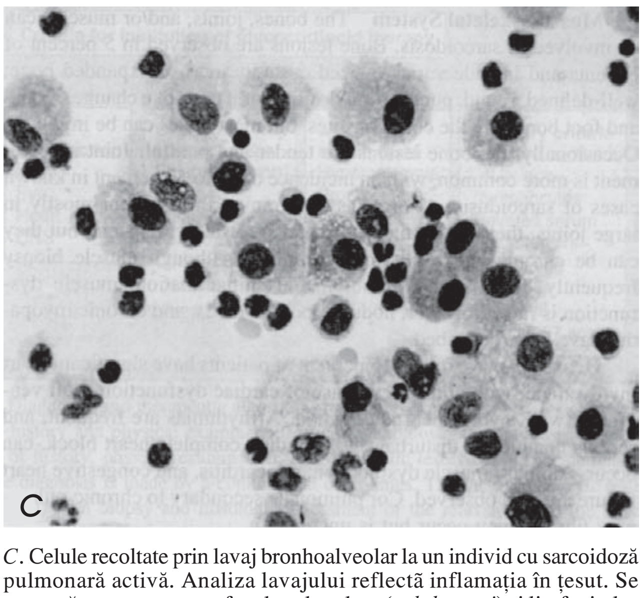


FIGURA 320-2 Investigații paraclinice comune în sarcoidoză. *A*. Reprezentare schematică a anomaliilor paraclinice pe radiografia pulmonară. Modificările sunt notate ca frecvență medie de apariție. *B*. Scintigrafie tipică cu galliu 67 a unui individ cu sarcoidoză activă. Izotopul s-a acumulat în parenchimul pulmonar (PP), ficat (F), splină (S), parotide (P), ganglioni hilari (GH) și ganglioni pelvici (GP). *C*. Celule recoltate prin lavaj bronhoalveolar la un individ cu sarcoidoză pulmonară activă. Analiza lavajului reflectă inflamația în țesut. Se remarcă prezența macrofagelor alveolare (*celule mari*) și limfocitelor (*celule mici*). Populația celulară este dominată de limfocite, în contrast cu indivizii normali la care limfocitele reprezintă <20% din populația celulară.

atrio-ventricular total, pot apare. Disfuncţia muşchilor papilari, pericardita şi insuficienţa cardiacă congestivă sunt de asemenea observate. Cordul pulmonar secundar fibrozei pulmonare cronice poate apare, dar este neobişnuit.

Sistemul endocrin şi reproductiv Axul hipotalamo-hipofizar este partea sistemului endocrin cea mai frecvent implicată; aceasta se prezintă de obicei ca diabet insipid. Disfuncţia hipofizei anterioare este de asemenea văzută, manifestându-se ca o deficienţă a unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Hipopituitarismul complet este rar. Mai puţin frecvent, sarcoidoza poate cauza disfuncţia primară a altor glande endocrine. Afectarea corticosuprarenalei, rezultând în sindromul Addison, a fost descrisă. Poate apare de asemenea afectarea organelor reproductive, dar infertilitatea este rară. Sarcina nu este afectată de sarcoidoză şi pacientele cu sarcoidoză care rămân însărcinate de obicei îşi îmbunătăţesc starea în cursul sarcinii. Totuşi, boala poate izbucni post partum; probabil că această variaţie rezultă prin fluctuaţii în producerea glucocorticoizilor endogeni.

Glandele exocrine Mărirea parotidei este o caracteristică clasică a sarcoidozei, dar afectarea parotidei aparent clinică apare în mai puţin de 10% dintre pacienţi. Afectarea bilaterală este regula. Glanda este de obicei nedureroasă, fermă şi moale. Xerostomia poate apare; alte glande exocrine sunt afectate numai rar.

Tractul gastrointestinal Deşi afectarea prin sarcoidoză a tractului gastrointestinal este găsită ocazional la autopsie, ea rar are importanţă clinică. Uneori, pacienţii au simptome esofagiene sau gastrice.

COMPLICAŢII Anomaliile tractului respirator cauzează majoritatea morbidităţii şi mortalităţii asociate cu sarcoidoza. Problemele majore sunt acelea caracteristice bolii pulmonare interstiţiale (vezi capitolul 259), mai ales dispneea şi transportul insuficient de oxigen la organele vitale. Insuficienţa respiratorie cu retenţia bioxidului de carbon este rară. La unii pacienţi, distrucţia plămânului rezultă din formarea de bule care pot adăposti micetoame care sunt de obicei aspergiloame; eroziuni în parenchim pot produce sângerare masivă. Cele mai frecvente complicaţii, exceptând plămânul, sunt asociate cu ochiul; totuşi, cu terapie orbirea este rară. Complicaţiile altor organe includ o gamă de anomalii. Cele mai severe sunt leziunile SNC sau afectarea cardiacă conducând la insuficienţă cardiacă sau moarte subită.

EXAMENE DE LABORATOR Cele mai frecvente anomalii din sânge includ limfocitopenia, o eozinofilie medie ocazională, o rată crescută a vitezei de sedimentare a eritrocitelor, hiperglobulinemia şi un nivel crescut al enzimei de conversie a angiotensinei. Testul fals-pozitiv pentru factor reumatoid sau anticorpi antinucleari poate fi observat. Hipercalcemia este rară. Alte anomalii serice se leagă de afectarea organelor specifice cum sunt ficatul, rinichiul şi glandele endocrine.

Deoarece plămânul este implicat aşa frecvent, radiografia pulmonară este aproape totdeauna anormală (figura 320-2A). Cele trei modele clasice radiografice ale sarcoidozei pulmonare sunt tip I – adenopatie hilară bilaterală fără anomalii parenchimatoase; tip II – adenopatie hilară bilaterală cu modificări parenchimatoase difuze; tip III – modificări parenchimatoase, fără adenopatie hilară. Modelul tipului III este adesea împărţit în două categorii cu filme care arată fibroză şi retracţie de lob superior clasificate separat. Deşi pacienţii cu tipul I radiografic tind să aibe forme acute sau subacute, reversibile de boală, iar aceia cu tipurile II şi III au boală cronică, progresivă, aceste categorii nu reprezintă „stadii“ consecutive ale sarcoidozei. Astfel, exceptând scopurile epidemiologice, această împărţire radiografică este mai ales de interes istoric. Adenopatia hilară este aproape totdeauna bilaterală, dar afectarea ganglionară unilaterală poate fi văzută. Ganglionii din regiunea paratraheală sunt de asemenea frecvent afectaţi. Modificările difuze parenchimatoase sunt tipic infiltrate reticulonodulare, dar un model acinar este observat uneori. Noduli mari, similari cu aceia ai bolii metastatice, sunt neobişnuiţi, dar pot apare. Când există o fibroză masivă, hilurile sunt trase în sus şi există mase conglomerate în zonele medii. Unele dintre constatările radiografice neobişnuite în sarcoidoză includ calcificarea „în coajă de ou“ a ganglionilor hilari, revărsat pleural, cavitaţie, atelectazie, hipertensiune pulmonară, pneumotorax şi cardiomegalie. Tomografia computerizată a toracelui este rar utilă, dar poate identifica fibroză precoce şi un aspect în „cioburi de sticlă“ este considerat a fi potrivit cu o alveolită activă.

Modificările funcţionale pulmonare din sarcoidoză sunt tipice pentru boala pulmonară interstiţială (vezi capitolul 259) şi includ volume pulmonare scăzute şi capacitate de difuziune cu o rată normală sau crescută a volumului expirator forţat în prima secundă raportat la capacitatea vitală forţată. Uneori există dovada limitării fluxului de aer. Există de obicei o hipoxemie medie şi o hipocarbie medie, compensată.

Scintigrama pulmonară cu gallium 67 este de obicei anormală, arătând un model de captare difuză. Dacă sunt prezenţi, ganglioni mari sunt detectaţi în aceste scintigrame, precum şi inflamaţie într-o varietate de situsuri extratoracice care de obicei nu au importanţă clinică (figura 320-2B). Lavajul bronhoalveolar demonstrează tipic o proporţie crescută a limfocitelor, cele mai multe dintre care sunt limfocite T helper-inductoare activate (figura 320-2C). Restul celulelor sunt mai ales macrofage alveolare. La pacienţii cu fibroză semnificativă, un număr mic de neutrofile sunt de asemenea găsite. Eozinofilia este rară.

Alte investigaţii paraclinice în sarcoidoză depind de organul afectat specific.

DIAGNOSTIC Pentru un caz tipic, diagnosticul de sarcoidoză se face printr-o combinaţie de elemente clinice, radiografice şi histologice (figura 320-3A). La un adult tânăr cu simptome constituţionale, simptome respiratorii, eritem nodos, vedere înceţoşată şi adenopatie hilară bilaterală, diagnosticul este aproape totdeauna de sarcoidoză. Frecvent, totuşi, constatările sunt mai subtile. Mai mult, deoarece sarcoidoza poate apare în orice loc din organism, ca şi tuberculoza sau sifilisul, ea poate fi confundată cu multe alte boli. În acest context, diagnosticul diferenţial al sarcoidozei trebuie să acopere o limită largă. Totuşi, ea este confundată mai frecvent cu bolile neoplazice cum sunt limfoamele sau cu bolile caracterizate de asemenea printr-un proces inflamator granulomatos celular mononuclear, cum sunt bolile mycobacteriene sau fungice.

Prezenţa anergiei cutanate este tipică, dar nu diagnostică pentru sarcoidoză. Indivizii cu sarcoidoză care dezvoltă tuberculoză activă reacţionează puternic la teste cutanate cu derivate proteice purificate. Testul cutanat Kveim-Siltzbach, injectarea intradermică a unei suspensii tratate prin căldură a unui extract de splină sarcoidotică care este biopsiată la 4 până la 6 săptămâni mai târziu, produce leziuni asemănătoare sarcoidozei la 70 până la 80% dintre indivizii cu sarcoidoză, cu mai puţin de 5% rezultate fals-pozitive. Totuşi, materialul nu este larg disponibil şi, cu folosirea biopsiei transbronşice pentru a obţine parenchim pulmonar pentru raţiuni diagnostice, testul Kveim-Siltzbach nu este folosit în general.

Nici o investigaţie sanguină nu este diagnostică pentru boală. Enzima de conversie a angiotensinei este crescută în ser la aproximativ două treimi dintre pacienţii cu sarcoidoză. Aproximativ 5% dintre toate testele pozitive nu sunt sarcoidoză şi sunt văzute într-o varietate de boli, incluzând asbestoza, silicoza, berilioza, infecţia fungică, hepatita granulomatoasă, pneumonia de hipersensibilizare, lepra, limfoamele şi tuberculoza. Un nivel crescut al calciului urinar pe 24 de ore este în acord cu diagnosticul, dar nu este specific.

Radiografia pulmonară nu poate fi utilizată ca singurul criteriu pentru diagnosticul sarcoidozei. În timp ce constatarea adenopatiei hilare bilaterale este marca bolii, un model similar este uneori observat în limfoame, tuberculoză, coccidioidomicoză, tuberculoză, bruceloză şi carcinom bronhogenic.

Modelul scintigrafiei cu gallium 67 nu este nici diagnostic pentru sarcoidoză și nici nu stabilește existența unei proporții crescute de limfocite printre celulele recoltate prin lavajul bronhoalveolar. Totuși, modelele tipice ale acestor teste (figura 320-2B și C) pun diagnosticul în categoria generală a bolilor granulomatoase pulmonare.

Dacă sau nu prezentarea este „clasică“, dovada bioptică a unui proces inflamator granulomatos celular mononuclear este obligatorie în scopul de a face un diagnostic definitiv de sarcoidoză. Deoarece plămânul este implicat așa frecvent, el este cel mai comun situs care urmează să fie biopsiat, de obicei printr-un bronhoscop fibrooptic. Mai puțin comune, dar acceptate situsuri pentru biopsie sunt ganglionii hilari (prin mediastinoscopie), pielea, conjunctiva sau buza. Rar, splina, ganglionii intraabdominali, glandele parotide sau alte glande salivare, tractul respirator superior sau inima sunt biopsiate pentru rațiuni diagnostice. La oricare dintre aceste situsuri constatarea trebuie să includă tipicul granulom necazeos. Totuși, deși dovada histologică este obligatorie pentru un diagnostic definitiv de sarcoidoză, constatările histologice nu sunt suficient de specifice pentru a face diagnosticul prin ele însele, deoarece granulomul necazeos este găsit într-un număr de alte boli, incluzând infecțiile și neoplazia. Mai mult, deși ficatul sau ganglionii scalenici adesea arată biopsii „pozitive„ în cazuri de sarcoidoză, granuloame necazeoase de alte cauze sunt așa de frecvente în aceste situsuri, încât ele sunt considerate situsuri acceptabile pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, diagnosticul pozitiv de sarcoidoză este bazat pe biopsie în contextul anamnezei, examenului fizic, testelor sanguine, examenului radiografic, testelor funcționale pulmonare și, dacă este disponibil, scintigrafiei cu gallium 67 și lavajului bronhoalveolar. Pacienții cu infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) au frecvent limfocitopenie, anomalii radiografice pulmonare, scintigramă toracică cu gallium 67 pozitivă și proporție crescută a limfocitelor din lavaj (precoce în cursul bolii) și ei pot avea granuloame pulmonare; astfel, testele serologice pentru infecția cu HIV trebuiesc totdeauna să fie făcute la indivizii suspecți ca având sarcoidoză.

PROGNOSTIC În general, prognosticul în sarcoidoză este bun. Majoritatea pacienților care se prezintă cu boală acută sunt eliminați fără sechele semnificative. Aproximativ jumătate dintre toți pacienții au o oarecare disfuncție permanentă de organ, dar pentru cei mai mulți aceasta este medie, stabilă și rar progresivă. În aproximativ 15 până la 20% dintre cazuri, boala rămâne activă sau recade intermitent. Moartea este atribuită direct bolii în aproximativ 10% dintre toți cei afectați.

Rx TRATAMENT

Terapia de elecție pentru sarcoidoză este reprezentată de glucocorticoizi (figura 320-3B). O varietate de alte medicamente au fost încercate, incluzând indometacinul, oxifenbutazona, clorochina, metotrexatul, p-aminobenzoatul, allopurinolul, levamisolul și ciclofosfamida, dar nu există dovada, în afara unor raportări necontrolate, anecdotic, pentru a susține eficacitatea lor. Ciclosporina este ineficientă pentru manifestările pulmonare ale bolii; raportări anecdotic sugerează că ea poate fi utilă în sarcoidoza extratoracică rezistentă la glucocorticoizi.

Problema majoră în tratarea sarcoidozei constă în a decide când se tratează. Deoarece boala se vindecă spontan la aproximativ 50% dintre pacienți și pentru că disfuncțiile permanente de organ adesea nu se îmbunătățesc cu glucocorticoizi, există controverse printre clinicieni referitor la criteriile de tratament. Totuși, nu există îndoială că glucocorticoizii supresează eficient procesele celulelor T helper-inductoare activate care apar la nivelul situsurilor bolii. Astfel, problema majoră în luarea deciziilor referitoare la terapia în sarcoidoză este de a determina extensia și activitatea proceselor inflamatoare în organele cu cel mai mare risc, așa cum este plămânul, ochiul, inima și sistemul nervos central.

Pentru plămân aceasta se bazează pe o combinație a anamnezei cu elementele fizice, radioscopia pulmonară și teste funcționale pulmonare. Centrele care urmăresc un număr mare dintre acești indivizi de asemenea folosesc criterii bazate pe scintigrafia pulmonară cu gallium 67 și elementele lavajului bronhoalveolar. Nivelul seric al enzimei de conversie a angiotensinei a fost sugerat ca un criteriu pentru activitatea bolii, dar ea nu este specifică pentru plămân. În afară de cazul când afectarea respiratorie este devastatoare, sarcoidoza pulmonară activă este observată de obicei fără terapie pentru 2 până la 3 luni; dacă inflamația nu cedează spontan, terapia este instituită. Pentru ochi, deciziile referitoare la terapie se bazează pe examinarea cu lampa cu fantă și teste pentru acuitatea vizuală. Pentru inimă și sistemul nervos central, deciziile se bazează pe o estimare a severității afectării; pacienții cu disfuncție minoră sunt de obicei observați, în timp ce pacienții cu anomalii semnificative cardiace sau neurologice sunt tratați. De obicei nu este necesar a trata

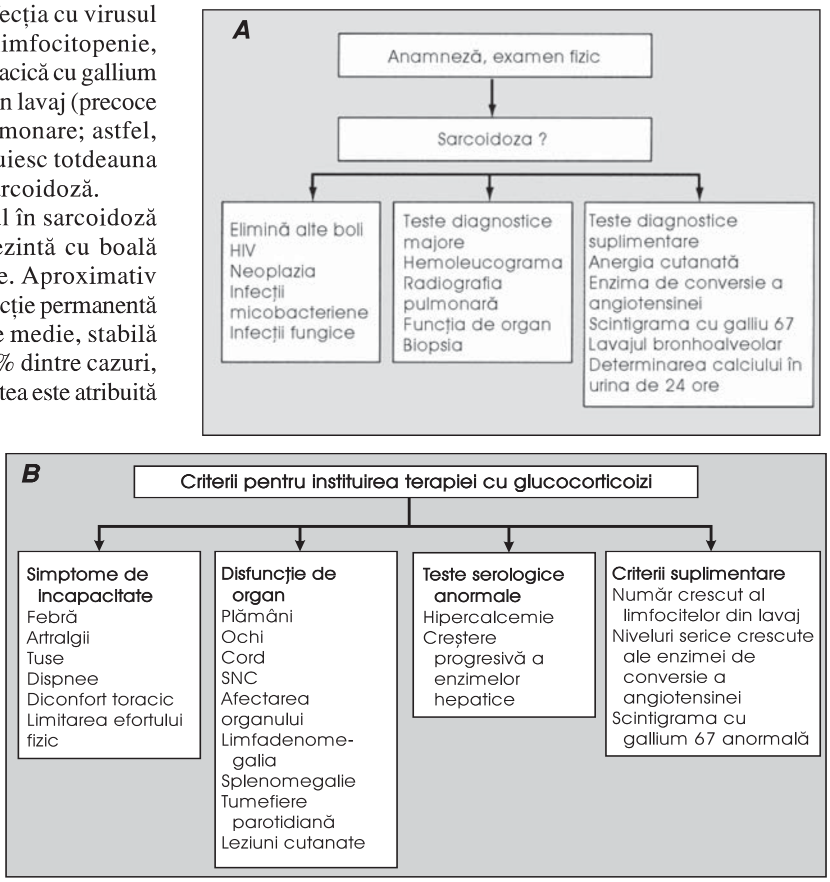


FIGURA 320-3 Algoritm de diagnostic și tratament relevant pentru sarcoidoză. *A*. Diagnosticul sarcoidozei. Dacă anamneza și examenul fizic sugerează sarcoidoza, diagnosticul se pune printr-o combinație a anamnezei, examenului fizic și a testelor paraclinice. Nici un test nu este patognomonic pentru sarcoidoză: diagnosticul se pune printr-o combinație a rezultatelor. Testele majore de diagnostic au mare greutate, biopsia și diagnosticul histologic ale organului relevat fiind cele mai importante. Stabilirea funcției organului care pare să fie afectat ajută la diagnostic și la decizia terapeutică. *B*. Terapia sarcoidozei. O dată ce este stabilit diagnosticul definitiv, decizia de a nu trata sau de a institui tratament cu glucocorticoizi se bazează pe prezența sau absența simptomelor disfuncției de organ, afectării organului și rezultatelor variatelor teste ale activității bolii.

simptomele sistemice, dar ocazional gradul febrei, oboseala și/sau pierderea ponderală vor necesita terapie.

Terapia obișnuită pentru sarcoidoză este prednisonul, 1 mg/kg timp de 4 până la 6 săptămâni, urmat de o reducere lentă pe o perioadă de 2 până la 3 luni. Aceasta este de repetat dacă boala devine activă din nou. Terapia alternă este folosită de unii clinicieni, dar nu există dovadă că ea este așa de eficientă. Bolusuri intravenoase de glucocorticoizi în doze mari sunt utilizate ocazional, dar probabil nu sunt așa de eficiente ca terapia orală. Nu există dovadă că glucocorticoizii inhalați sunt eficienți. Boala oculară medie răspunde de obicei la terapie locală, dar supresia uveitei adesea necesită glucocorticoizi sistemici.

BIBLIOGRAFIE

Consensus Conference: Activity of sarcoidosis. Third WASOG Meeting. Eur Respir J 7:624, 1994

Crystal RG: Interstitial lung disease of unknown etiology: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 310:154, 235, 1984

Du Bois RM: Corticosteroids in sarcoidosis: Friend or foe? Eur Respir J 7:1203, 1994

Du Bois RM et al: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395-2409

Fanburg BL, Pitt EA: Sarcoidosis, in *Textbook of Respiratory Medicine*, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1988, pp 1486-1500

James DG (ed): *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1994

Moller DR et al: Bias toward use of a specific T-cell receptor β-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. J Clin Invest 82:1183, 1988

Nagai S, Izumi T: Pulmonary sarcoidosis: Population differences and pathophysiology. South Med J 88:1001, 1995

Pinkston P et al: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. N Engl J Med 208:793, 1983

Robinson BWS et al: Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. J Clin Invest 75:1488, 1985

Robinson DS et al: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395-2410

Saltini C et al: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3 + DR + T-cell subset. J Clin Invest 77:1962, 1986

Sharma OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. Am Rev Resp Dis 147:1598, 1993

Venet A et al: Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T-lymphocyte proliferation in sarcoidosis. J Clin Invest 75:293, 1985

SECȚIUNEA 3

AFECȚIUNI ARTICULARE

321

John J. Cush, Peter E. Lipsky

EVALUAREA AFECȚIUNILOR ARTICULARE ȘI MUSCULOSCHELETALE

Acuzele musculoscheletale sunt răspunzătoare de mai mult de 315 000 000 de prezentări la doctor în ambulator în fiecare an. Multe din acuzele musculoscheletale care determină pacientul să apeleze la ajutor medical sunt legate de situații autolimitate care necesită o evaluare minimă, asociată cu terapie simptomatică și liniștirea bolnavului. Cu toate acestea, unii dintre pacienții cu aceleași simptome prezintă o situație deosebită care necesită evaluare detaliată și teste de laborator suplimentare care să confirme diagnosticul de suspiciune sau să determine exact natura și extinderea procesului patologic. Scopul inițial al clinicianului este să formuleze un diagnostic diferențial care să ducă în final la un diagnostic precis și o terapie oportună, evitându-se astfel testări excesive sau tratamente inutile (tabelul 321-1).

Pacienții cu acuze musculoscheletale trebuie evaluați într-o manieră logică și uniformă folosind un istoric detaliat, o examinare fizică completă și, dacă este necesar, teste de laborator. Scopurile examinatorului inițial sunt de a determina dacă acuzele musculoscheletale sunt: (1) de origine *articulară* sau *nearticulară*, (2) de natură *inflamatorie* sau *neinflamatori*e, (3) *acute* sau *cronice*, (4) *localizate, diseminate* sau *sistemice*.

Folosind o asemenea evaluare și înțelegere a procesului fiziopatologic care stă la baza acuzelor musculoscheletale, se poate realiza un diagnostic precis în marea majoritate a cazurilor. Cu toate acestea, unii pacienți nu se vor încadra de la început într-o categorie diagnostică stabilită. Multe afecțiuni musculoscheletale seamănă între ele la momentul debutului, iar unele dintre ele evoluează pe parcursul mai multor luni până să se înscrie în cadrul unei entități diagnostice clare. Această posibilitate ar trebui să tempereze dorința de a stabili un diagnostic definitiv de la primul contact cu pacientul.

ORIGINEA ARTICULARĂ VERSUS ORIGINEA NEARTICULARĂ Evaluarea musculoscheletală trebuie să evidențieze locul anatomic de origine al acuzelor pacientului. De exemplu, durerea de gleznă poate să fie rezultatul unor variate condiții patologice ce interesează sturcturi anatomice diferite incluzând artrita gonococică, fractura de calcaneu, tendintita achileană, celulita și neuropatia periferică. Structurile articulare sunt reprezentate de sinovială, lichidul sinovial, catilajul articular, ligamentele intraarticulare, capsula articulară și structurile osoase juxtaarticulare. Structurile nonarticulare (sau periarticulare) cum ar fi ligamentele extraarticulare de suport, tendoanele, bursele, mușchii, fasciile, oasele, nervii și pielea adiacentă pot fi implicate în procesul patologic. Durerea cu origine la nivelul acestor structuri poate mima durerea articulară propriu-zisă datorită vecinătății cu articulația. Diferențierea între o afecțiune articulară și una nonarticulară necesită o examinare atentă și detaliată. Suferințele articulare pot fi caracterizate de durere și reducerea mobilității în cadrul mișcărilor active și pasive, tumefacție determinată de proliferarea sinovială, acumulare lichidiană sau creșterea dimensiunilor structurilor osoase, crepitații, instabilitate, blocare sau deformări. În contrast, suferințele nonarticulare prezintă durere în special la mișcările active, dar nu și la cele pasive, se asociază cu

Tabelul 321-1

Evaluarea pacienților cu acuze musculoscheletale
Scopuri
Diagnostic precis
Terapie efectuată la timp
Evitarea testelor de laborator inutile
Evaluare
Localizarea anatomică a acuzelor (articular versus nonarticular)
Determinarea naturii procesului patologic (inflamator versus noninflamator)
Determinarea gradului de extindere a procesului (monoarticular, poliarticular, focal, diseminat)
Determinarea cronologiei (acut versus cronic)
Formularea diagnosticului diferențial

sensibilitate în puncte fixe sau focală la nivelul unor regiuni diferite de structurile articulare și semnele fizice nu interesează capsula articulară. Mai mult, suferințele nonarticulare se asociază rar cu crepitații, instabilitate sau deformări articulare.

SUFERINȚĂ INFLAMATORIE VERSUS SUFERINȚĂ NEINFLAMATORIE În cursul evaluării musculoscheletice examinatorul trebuie să adune semne și simptome care vor îngusta câmpul diagnostic sau chiar vor fi capabile să stabilească diagnosticul. Un obiectiv principal este acela de a stabili natura procesului patologic ce stă la baza suferinței. Afecțiunile musculoscheletice sunt de obicei clasificate în două categorii: inflamatorii și neinflamatorii. Suferințele inflamatorii la rândul lor pot fi de mai multe feluri: infecțioase (infecții cu *Neisseria gonorrhoea* sau *Mycobacterium tuberculosis*), induse de cristale (guta, pseudoguta), de tip imun [artrita reumatoidă (AR), lupus eritematos sistemic (LES), artrite reactive (reumatismul articular acut, sindromul Reiter)] sau idiopatice. Suferințele inflamatorii pot fi identificate prin prezența unora dintre cele patru semne cardinale ale inflamției (eritem, hipertermie, durere, tumefacție), prin existența simptomatologiei sistemice (redoare matinală prelungită, oboseală, febră, scădere în greutate) sau prin prezența unor teste de inflamație pozitive (viteza de sedimentare a hematiilor crescută, proteina C reactivă pozitivă, trombocitoză). Redoarea articulară este uzuală în cadrul afecțiunilor musculoscheletale cronice. Cu toate acestea, durata și amplitudinea redorii pot fi importante pentru diagnostic. Redoarea matinală de cauză inflamatorie (ca în cazul AR) este favorizată de repausul prelungit, durează de obicei câteva ore și se poate ameliora prin mișcare și medicație antiinflamatorie. Spre deosebire de aceasta, redoarea matinală intermitentă de cauză neinflamatorie, ca în cazul osteoartritei, este precipitată de perioade scurte de repaus, durează de obicei mai puțin de 60 de minute și este exacerbată de mișcare. Suferințele neinflamatorii pot fi legate de traumatisme (ruptura inelului rotatorilor), procese reparatorii ineficace (osteoartrită), creștere celulară aberantă (sinovita pigmentară vilonodulară) sau scăderea pragului de percepție a durerii (fibromialgie). Sunt de obicei caracterizate de durere fără tumefacție sau căldură locală, fără simptomatologie inflamatorie sistemică, cu redoare matinală redusă sau absentă și teste de laborator în limite normale.

Identificarea naturii procesului patologic și a locului de origine al acuzelor vor permite examinatorului să îngusteze câmpul diagnostic și să stabilească oportunitatea unui diagnostic imediat, a unei intervenții terapeutice sau a continuării menținerii în observație. Figura 321-1 prezintă o schemă logică pentru evaluarea pacienților cu acuze musculoscheletice.

ISTORICUL BOLII Date suplimentare din istoricul pacientului pot fi utile pentru stabilirea naturii și a extinderii procesului patologic putând furniza în același timp elemente cheie pentru diagnostic. Informații importante pot fi furnizate de profilul pacientului, apreciat prin vârstă, sex, apartenență rasială și istoric familial. Unele diagnostice sunt mai frecvente în cadrul unor anumite categorii de vârstă. LES, reumatismul articular acut și sindromul Reiter sunt mai frecvente la tineri, în timp ce fibromialgia este mai frecventă la cei de vârstă medie, iar osteoartrita și polimialgia reumatică la vârstnici. Unele afecțiuni sunt mai frecvente în funcție de sex și apartenență rasială. Guta și spondilartropatiile (de exemplu spondilita anchilozantă, sindromul Reiter) sunt mai frecvente la bărbați, în timp ce AR și fibromialgia sunt mai frecvente la femei. Polimialgia reumatică, artrita cu celule gigante și granulomatoza Wegener afectează în principal rasa albă, în timp ce sarcoidoza și LES sunt mai frecvente la rasa neagră. În unele afecțiuni se poate observa *agregarea familială*, cum ar fi de exemplu în cazul spondilitei anchilozante, gutei, artritei reumatoide, nodulilor Heberden din osteoartrită.

Cronologia acuzelor (*debut, evoluție și durată*) deține un rol diagnostic important. Debutul unor afecțiuni de tipul artritei septice sau a gutei tinde să fie brusc, în timp ce osteoartrita, fibromialgia și artrita reumatoidă pot avea un debut insidios. În ceea ce privește evoluția, suferințele articulare pot fi clasificate în: suferințe cronice (de ex. osteoartrita), intermitente (de ex. guta), migratorii (de ex. reumatismul articular acut, artrita gonococică, artrita virală) sau aditive (de ex. AR, sindromul Reiter). Suferințele articulare sunt considerate *acute* dacă durează mai puțin de 6 săptămâni și *cronice* dacă durează mai mult. Artropatiile *acute* sunt în general cele infecțioase, cele reactive sau cele induse de cristale. Artropatiile neinflamatorii și cele de tip imun, cum sunt osteoartrita și respectiv AR, sunt de obicei cronice. Durata acuzelor unui pacient poate influența diagnosticul. De exemplu, semnele și simptomele infecției cu virusul hepatitic B pot fi identice cu cele ale AR la debut, dar persistă rar mai mult de 3 săptămâni.

Numărul și distribuția articulațiilor afectate sunt importante. Astfel, afecțiunile articulare pot fi împărțite în *monoarticulare* (o singură articulație afectată), *oligoarticulare* sau *pauciarticulare* (două sau trei articulații afectate) și *poliarticulare* (mai mult de trei articulații afectate). Suferințele nonarticulare pot fi clasificate în afecțiuni *focale* sau afecțiuni *diseminate*. Acuzele secundare traumatismelor sau gutei sunt tipic focale sau monoarticulare, în timp ce polimiozita, AR și fibromialgia sunt difuze sau poliarticulare. Interesarea articulară tinde să fie simetrică în AR și frecvent asimetrică în spondiloartropatii și gută. Articulațiile membrelor superioare sunt frecvent afectate în AR, în timp ce artrite ale membrelor inferioare sunt caracteristice pentru sindromul Reiter și gută la debut. Interesarea scheletului axial este frecventă în osteoartrită și spondilita anchilozantă și rară în AR, cu excepția coloanei cervicale.

Istoricul clinic ar trebui să identifice de asemenea și factorii precipitanți cum ar fi traumatismele, administrarea de medicamente, antecedentele personale patologice, afecțiunile intercurente care ar putea contribui la suferința actuală. În final, o *evaluare reumatologică a diferitelor sisteme* poate descoperi manifestările asociate în afara sistemului musculoscheletic și poate oferi informații utile pentru diagnostic. Suferințele musculoscheletice pot fi asociate cu manifestări sistemice cum ar fi febra (LES, infecții), rash cutanat (LES, sindromul Reiter, dermatomiozita), mialgii, slăbiciune musculară (polimiozita, polimialgia reumatică) și redoare matinală (artrite inflamatorii). În plus, unele condiții patologice se asociază cu afectarea altor organe și sisteme incluzând ochii (boala Behçet, sarcoidoza, sindromul Reiter), tractul gastrointestinal (sclerodermia, bolile inflamatorii intestinale), tractul genitourinar (sindromul Reiter, gonococemia) și sistemul nervos (boala Lyme, vasculitele).

EXAMENUL FIZIC Scopul examenului fizic este acela de a identifica structurile implicate, natura procesului patologic, extinderea și consecințele funcționale ale acestui proces precum și prezența manifestărilor sistemice sau extraarticulare (tabelul 321-2). Pentru a identifica locul/locurile de origine al/ale suferinței/suferințelor și pentru a diferenția afecțiunile articulare de cele nonarticulare este necesară o bună cunoaștere a anatomiei topografice. Examenul musculoscheletic depinde de inspecția atentă, de palpare și de o varietate de manevre specifice ce pot furniza semne diagnostice. Deși marea majoritate a articulațiilor periferice pot fi examinate în acest mod, palparea și inspecția adecvată nu sunt posibile pentru multe articulații axiale (de ex. articulațiile zigoapofizare) sau pentru articulațiile inaccesibile (de ex. articulația șoldului sau articulațiile sacroiliace). Pentru articulațiile de acest tip există o mare dependență față de manevrele specifice și metodele imagistice.

Examenul articulațiilor afectate și neafectate va determina prezența *căldurii* locale, a *eritemului* și a *tumefacțiilor*. Examenul fizic trebuie să determine dacă este vorba despre o tumefacție articulară propriu-zisă cauzată de un revărsat lichidian sau o proliferare sinovială, despre o afectare nonarticulară sau

periarticulară, care de obicei se extinde dincolo de limitele articulației normale, sau despre o extindere globală a spațiului sinovial. Efuziunea sinovială poate fi diferențiată de hipertrofia sinovială sau de hipertrofia osoasă prin palpare și manevre specifice. De exemplu, efuziuni lichidiene mici și moderate la nivelul genunchiului pot fi identificate prin prezența „șocului rotulian" sau „semnul balotării rotulei". Lichidul de la nivelul burselor (de ex. la nivelul bursei olecraniene sau prepatelare) acoperă contururile osoase și este fluctuant, cu marginile bine definite. *Stabilitatea* articulară poate fi determinată prin palpare sau prin aplicarea manevrelor de stress. Subluxația sau dislocarea, care pot fi secundare unor cauze traumatice, mecanice sau inflamatorii, pot fi identificate prin inspecție și palpare. *Volumul* articular poate fi pus în evidență prin palpare. Distensia capsulei articulare se însoțește de obicei de durere. Pacientul va încerca să diminue intensitatea durerii prin menținerea articulației în poziția de presiune intraarticulară minimă cu volum maxim, reprezentată de obicei de semiflexie. Clinic, distensia capsulei articulare poate fi evidențiată prin tumefacție evidentă, deformări în flexie, voluntare sau fixe, limitarea gradului de mobilitate – în special a extensiei – mișcare care scade volumul articular. *Gradul de mișcare* activă și pasivă trebuie examinat în toate planurile, cu comparare contralaterală. Evaluări seriate ale mișcărilor articulare pot fi efectuate folosind un goniometru pentru a cuantifica arcul mișcării. Fiecare articulație trebuie mobilizată pasiv prin toate tipurile de mișcări posibile în articulația respectivă (incluzând în funcție de caz flexia, extensia, rotația, abducția, adducția, inversia, eversia, supinația, pronația, deviația laterală sau medială). Limitarea mișcărilor este frecvent determinată de revărsat lichidian, durere, deformare sau contractură. *Contracturile* pot reflecta antecedente de inflamație sinovială sau traumatisme. *Crepitațiile* articulare pot fi simțite în cursul palpării sau a manevrelor și pot fi importante în osteoartrită. *Deformarea* articulară indică de obicei un proces patologic de lungă durată sau agresiv. Aceste deformări pot apărea prin distrucții ligamentare, contractură de țesuturi moi, creșterea dimensiunilor osoase, anchiloză, boli erozive sau subluxații. Examenul muscular permite evaluarea tonusului muscular și poate identifica atrofia, durerea sau spasmul muscular. Examinatorul trebuie să caute atent interesarea nonarticulară sau periarticulară, mai ales atunci când acuzele articulare nu sunt susținute de semne fizice legate de capsula articulară. Identificarea durerii musculoscheletale cu origine la nivelul țesuturilor moi (durere nonarticulară) va preveni utilizarea unor evaluări adiționale scumpe și inutile. Manevre specifice pot evidenția modificări nonarticulare cum ar fi sindromul de tunel carpian (care poate fi identificat prin semnul Tinel sau semnul Phalen). Alte exemple de modificări ale țesuturilor moi includ bursita olecraniană, epicondilitele (cotul tenismanului), entezite (tendinita achileană) sau existența punctelor de declanșare a simptomelor asociate cu fibromialgia.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Marea majoritate a afecțiunilor musculoscheletice pot fi diagnosticate ușor printr-un istoric și un examen fizic complet. Un obiectiv în plus al examinatorului inițial este acela de a determina dacă sunt necesare investigații suplimentare sau o terapie imediată. Există o serie de caracteristici care indică dacă este nevoie de evaluare suplimentară. Afectările *monoarticulare* necesită evaluare suplimentară, la fel ca și afecțiunile *posttraumatice*

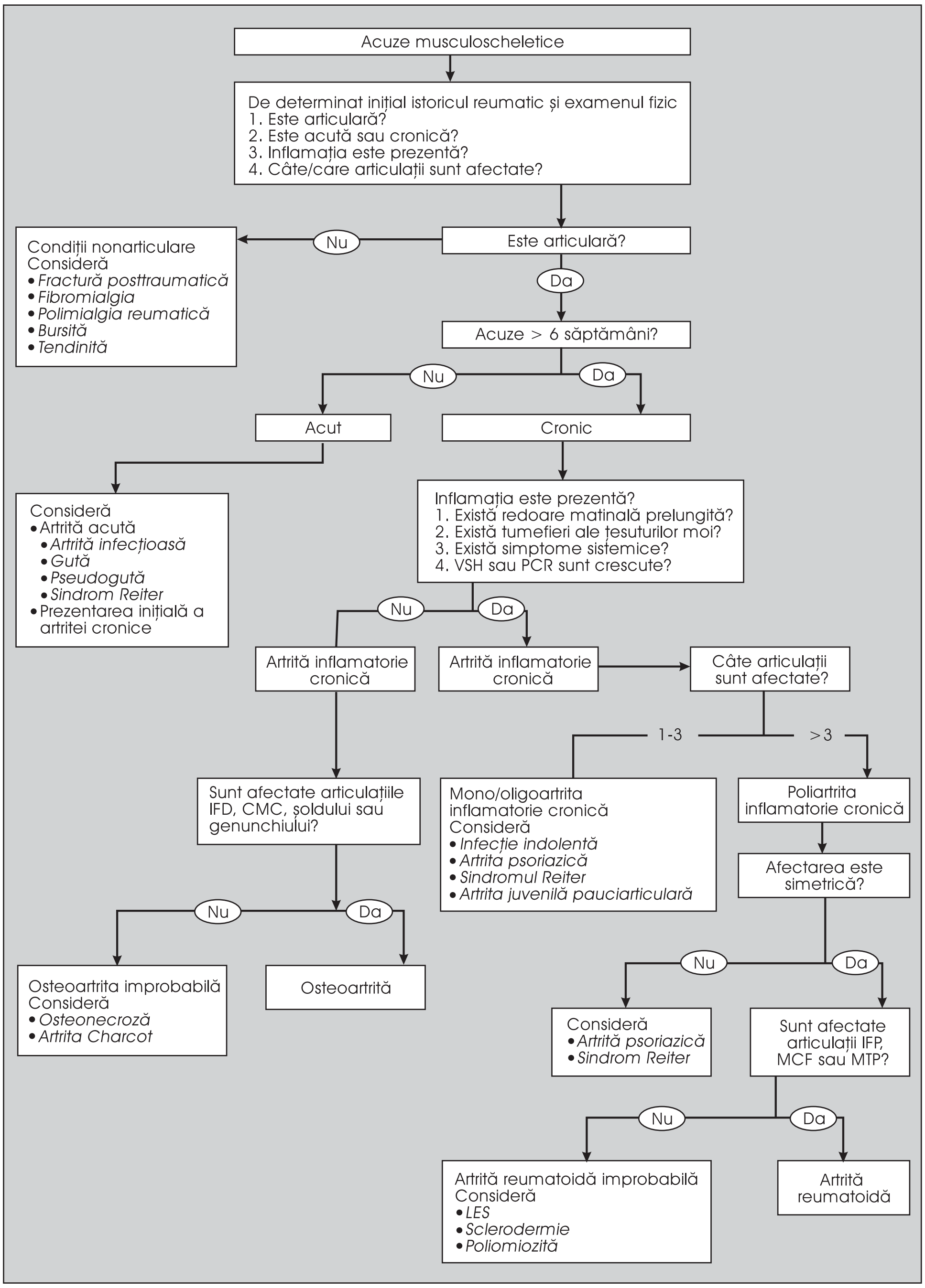


FIGURA 321-1 Algoritm de diagnostic pentru acuzele musculoscheletice. O posibilitate de formulare a diagnosticului diferențial (cu litere italice), (VSH = viteza de sedimentare a hematiilor; PCR = proteina C reactivă; IFD = interfalangiană distală; CMC = carpometacarpiană; IFP = interfalangiană proximală; MCF = metacarpofalangiană; MTF = metatarsofalangiană; PMR = polimialgia reumatică; LES = lupus eritematos sistemic, AJ = artita juvenilă).

Tabelul 321-2

Termeni specifici afecțiunilor musculoscheletale

Subluxație Alterarea aliniamentului articular astfel încât suprafețele articulare se suprapun incomplet
Dislocare Poziție anormală a suprafețelor articulare astfel încât suprafețele nu mai vin în contact
Grad de mișcare Pentru articulațiile diartrodiale, arcul de cerc al mișcării măsurabile prin care articulația se deplasează într-un singur plan
Contractură Pierderea capacității de mișcare completă ce rezultă dintr-o rezistență fixă reprezentată de un spasm tonic al musculaturii (reversibilă) sau de fibroza structurilor periarticulare (permanentă)
Deformare Formă sau dimensiune anormală a unei structuri; poate fi consecința hipertrofiei osoase, a aliniamentului anormal al structurilor articulare sau al leziunilor structurilor periarticulare suportive
Entezită Inflamația entezelor (inserțiile osoase tendinoase sau ligamentare)
Epicondilită Infecția sau inflamația ce interesează un epicondil

și *inflamatorii* sau cele care se asociază cu *modificări neurologice* sau *sistemice* de boală severă. În sfârșit, pacienții cu simptome *cronice* (care durează mai mult de 6 săptămâni), mai ales atunci când nu răspund la măsuri simptomatice, sunt candidați pentru o evaluare suplimentară. Amploarea și natura investigațiilor suplimentare sunt dictate de trăsăturile clinice și de procesul patologic suspectat. Folosirea unor baterii largi de teste diagnostice și procedee radiologice este foarte rar utilă sau eficace raportată la cost.

În afara unei numărători complete și diferențiate a elementelor sanguine, evaluarea de rutină trebuie să includă determinarea unui reactant de fază acută cum ar fi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) sau proteina C reactivă (PCR), element util pentru a diferenția o suferință musculoscheletică inflamatorie de una noninflamatorie. Ambele teste sunt ieftine și ușor de efectuat; valorile rezultate pot fi crescute în infecții, artite inflamatorii, boli autoimune, neoplazii, sarcină sau la vârste înaintate. Determinările de acid uric sunt utile doar atunci când guta a fost diagnosticată și este necesară începerea terapiei.

Testele serologice de determinare a factorului reumatoid, a anticorpilor antinucleari, a nivelului complementului sau a titrului de antistreptolizină O (ASLO) trebuie efectuate doar atunci când există dovezi clinice substanțiale ce sugerează un diagnostic relevant, din moment ce aceste teste au o valoare predictivă slabă atunci când sunt folosite ca teste de screening. Aceste teste nu trebuie efectuate arbitrar la pacienți cu acuze musculoscheletice minime sau nespecifice. Factorul reumatoid de tip IgM (anticorpi împotriva porțiunii Fc a IgG) este pozitiv la 80% din pacienții cu AR și poate fi de asemenea prezent în titruri mici la pacienții cu infecții cronice (tuberculoză, lepră), alte boli autoimune (LES, sindrom Sjögren) sau boli cronice pulmonare, hepatice și renale. Anticorpii antinucleari (AAN) se găsesc la aproape toți pacienții cu LES și pot fi întâlniți de asemenea în alte boli autoimune (polimiozită, sclerodermie), lupusul indus medicamentos (determinat de hidralazină, procainamidă, chinidină), hepatita cronică sau boli renale. Interpretarea unui test pozitiv pentru AAN poate depinde de titrul acestora precum și de aspectul observat la microscopia cu imunofluorescență. Aspectul difuz sau pătat este mai puțin specific în timp ce cel periferic sau inelar este înalt specific și sugestiv pentru existența anticorpilor îndreptați împotriva ADN-ului dublu catenar. Aceste ultime tipuri se întâlnesc doar la pacienții cu LES.

Aspirația și analiza lichidului sinovial sunt întotdeauna indicate în monoartritele acute sau atunci când este suspectată o artropatie infecțioasă sau indusă de cristale. Analiza lichidului sinovial poate fi esențială în diferențierea unui proces inflamator de unul noninflamator. Diferențierea pote fi făcută pe baza aspectului, vâscozității și a celularității lichidului examinat. Testele de determinare a glucozei, proteinelor, lactat dehidrogenazei, acidului lactic sau autoanticorpilor nu sunt recomandate deoarece au sensibilitate scăzută sau putere discriminatorie redusă. Lichidul sinovial noninflamator este limpede, vâscos, galben citrin, cu un număr de leucocite mai mic de 2000/μl cu predominanța mononuclearelor. Vâscozitatea lichidului sinovial este apreciată prin eliminarea sa picătură cu picătură dintr-o seringă. În mod normal se obține un efect de înșiruire a picăturilor cu formarea unei cozi lungi după fiecare picătură. Acest aspect tipic se întâlnește în lichidele sinoviale formate prin traumatisme sau osteoartrită. Lichidul sinovial inflamator este tulbure și galben, cu un număr crescut de leucocite (2000 până la 50.000 celule/μl) cu predominanța polimorfonuclearelor. Lichidul inflamator are o vâscozitate redusă, cu fomarea unei cozi mici sau absența acesteia după fiecare picătură. Aceste tip de lichid sinovial se întâlnește în AR, gută și alte artrite inflamatorii precum și în artritele septice. Lichidul sinovial de etiologie infecțioasă este tulbure și opac, cu un număr de leucocite de obicei mai mare de 50.000/μl cu predominanța polimorfonuclearelor (peste 75%) și vâscozitate redusă. Acest aspect al lichidului sinovial se întâlnește tipic în artritele septice, dar poate apărea rar și în artrite inflamatorii sterile cum ar fi guta și AR. În plus, lichide sinoviale cu aspect hemoragic pot fi întâlnite în hemartroză sau traumatisme. În figura 321-2 este prezentat un algoritm pentru aspirația și analiza lichidului sinovial. Acesta trebuie analizat imediat în ceea ce privește aspectul, vâscozitatea și numărul de celule. Celularitatea și prezența cristalelor pot fi determinate folosind microscopia optică și respectiv microscopia cu lumină polarizată. Cristalele de urat monosodic care se găsesc în lichidul sinovial din gută sunt lungi, aciculare, cu birefringență negativă și dispuse de obicei intracelular, în timp ce cristalele de fosfat de calciu dihidrat care se găsesc în lichidul sinovial din condrocalcinoză și pseudogută sunt de obicei scurte, romboide și pozitive în birefringență. De fiecare dată când este suspicionată o infecție trebuie efectuată o colorație Gram și culturi adecvate. Dacă există suspiciunea unei infecții gonococice este indicată însămânțarea imediată a lichidului sinovial pe un mediu de cultură adecvat. Lichidul sinovial de la pacienții cu monoartrite cronice trebuie investigat pentru prezența de *Mycobacterium tuberculosis* și fungi folosind culturi adecvate. În final, trebuie notat că artritele induse de cristale și infecțiile pot apărea uneori la nivelul aceleiași articulații.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN BOLILE ARTICULARE Radiografia convențională este un instrument de valoare în diagnosticul și stadializarea suferințelor articulare. Radiografia simplă este indicată cînd există un istoric de traumatism, o suspiciune de de infecție cronică, incapacitate funcțională progresivă sau interesare monoarticulară; pentru evaluarea eficacității terapeutice; când este necesară o metodă de evaluare de bază pentru un proces cronic. Cu toate acestea, în majoritatea afecțiunilor inflamatorii în faze inițiale radiografia este rareori utilă în stabilirea diagnosticului și este posibil să evidențieze doar tumefacția părților moi sau demineralizări juxtaarticulare. Pe parcursul evoluției se pot dezvolta calcificări (de țesuturi moi, cartilaj, os), îngustarea spațiului articular, eroziuni, anchiloză ososă, formare de os nou (scleroză, formare de osteofite, periostită) sau chiste subcondrale, modificări ce pot sugera entități clinice specifice. O tehnică adecvată și o poziționare corectă pot preveni necesitatea efectuării altor studii.

Tehnicile imagistice noi cresc sensibilitatea diagnostică și facilitează diagnosticul precoce într-un număr limitat de suferințe articulare, fiind indicate în situații selectate atunci când radiografia convențională este inadecvată (tabelul 321-3). *Ultrasonografia* este utilă în detectarea modificărilor de țesuturi moi care nu pot fi apreciate în totalitate prin examinarea clinică. Deși ultrasonografia este o metodă ieftină, ea este metoda de elecție doar într-un număr limitat de situații. Cea

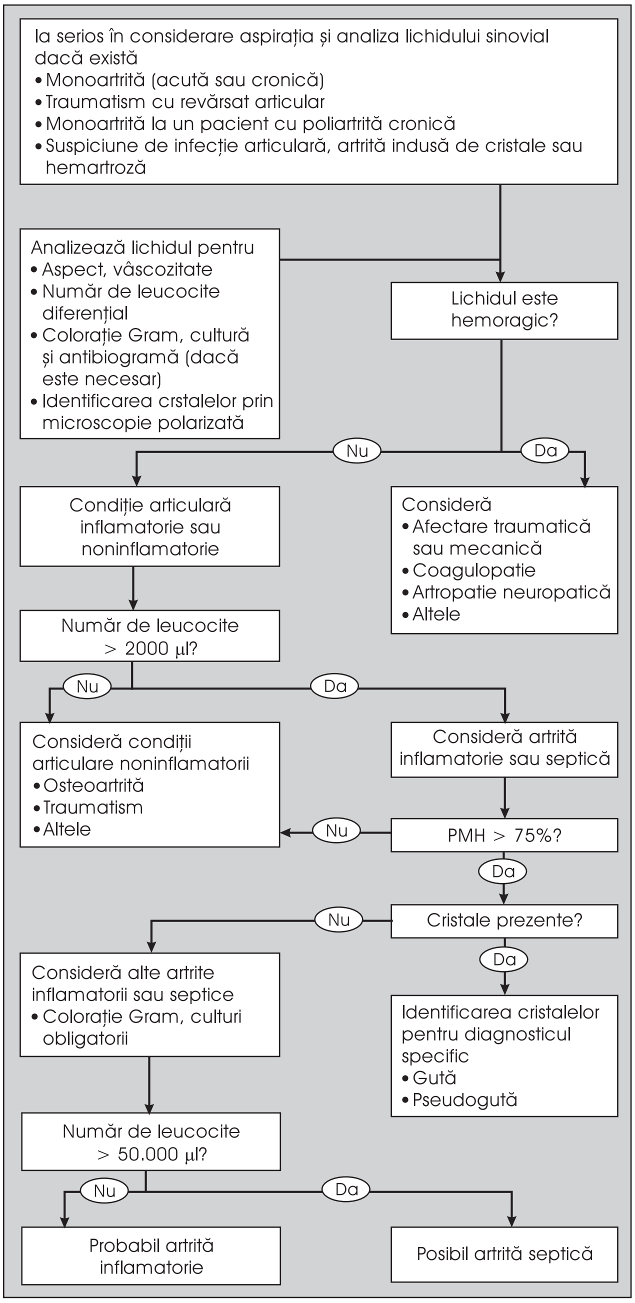


FIGURA 321-2 Schemă algoritmică pentru utilizarea și interpretarea aspirației și analizei lichidului articular.

mai frecventă utilizare a ecografiei este în diagnosticarea chistelor Baker, deși ruptura inelului rotatorilor sau leziunile tendoanelor pot fi de asemenea evaluate prin ultrasonografie de un examinator experimentat. *Scintigrafia cu radioizotopi* oferă informații utile în ceea ce privește starea metabolică a osului și împreună cu radiografia este indicată pentru identificarea extinderii și distribuției suferinței musculoscheletice la nivelul întregului organism. Este o metodă foarte sensibilă, dar puțin specifică de determinare a modificărilor inflamatorii sau metabolice la nivelul structurilor osoase sau a țesuturilor moi periarticulare. Rezoluția tisulară limitată a scintigrafiei poate împiedica diferențierea între procesele osoase și cele periarticulare, necesitând tehnici imagistici suplimentare. Scintigrafia cu ^{99m}Tc, ^{67}Ga sau a leucocite marcate cu ^{111}In a fost utilizată în diferite suferințe articulare cu rezultate variabile (tabelul 321-2). Scintigrafia cu [^{99m}Tc]pertechnetat sau [^{99m}Tc]difosfonat poate fi utilă pentru identificarea infecției, procesului neoplazic, inflamației, creșterii fluxului sanguin, remodelării osoase, formării ectopice de os sau necrozei avasculare (Figura 321-3). Cu toate acestea, specificitatea scăzută a scintigrafiei cu ^{99m}Tc a dus la limitarea utilizării sale doar ca metodă de investigație și de evaluare seriată a gradului de interesare a osului și articulațiilor, a proceselor inflamatorii sau infecțioase, a metastazelor osoase. ^{67}Ga se leagă de transferina serică și celulară și de lactoferină fiind fixat preferențial de neutrofile, macrofage, bacterii și țesut tumoral (de exemplu limfoame); este util pentru identificarea infecțiilor și neoplaziilor. Scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{111}In este utilizată pentru detectarea atât a artritelor infecțioase, cât și a celor inflamatorii. Deși ambele metode au fost folosite cu succes, scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{111}In este superioară celei cu ^{67}Ga în diagnosticul precoce al osteomielitei și al infecțiilor la nivelul protezelor articulare. Tratamentul anterior cu antibiotice poate reduce sensibilitatea scintigrafiei cu ^{67}Ga precum și a celei cu leucocite marcate cu ^{111}In.

Tomografia computerizată (TC) oferă reconstrucția rapidă a imaginilor sagitale, coronale și axiale precum și a relațiilor spațiale între diferite structuri anatomice. S-a dovedit utilă în investigarea scheletului axial datorită capacității sale de a vizualiza planul axial. Articulațiile dificil de vizualizat de către radiografia convențională cum ar fi cele zigoapofizare, sacroiliace, sternoclaviculare sau coxofemurale pot fi evaluate eficient prin TC. S-a dovedit că TC este utilă în diagnosticul sindroamelor dureroase lombare joase, sacroileitelor, osteoamelor osteoide, fuzionării oaselor tarsiene, osteomielitei, fragmentelor osteocondrale intraarticulare și osteonecrozei avansate.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a amplificat semnificativ posibilitatea de vizualizare a structurilor musculoscheletice. RMN poate oferi imagini în planuri multiple cu detalii anatomice de finețe și o bună rezoluție de contrast (Figura 321-4). Alte avantaje sunt reprezentate de absența radiațiilor ionizante și a reacțiilor adverse precum și de capacitatea superioară de a vizualiza măduva osoasă și țesuturile moi periarticulare. Cu toate acestea, costul ridicat și procedura de lungă durată ale RMN limitează folosirea acestei metode în evaluarea afecțiunilor musculoscheletice. RMN trebuie folosit doar atunci când poate oferi informații necesare ce nu pot fi obținute prin alte metode neinvazive și cu un cost mai scăzut.

RMN poate vizualiza fasciile, vasele, nervii, mușchii, tendoanele, panusul articular, lichidele sinoviale, osul cortical și măduva osoasă. Imaginea unor structuri particulare poate fi amplificată prin modificarea secvenței impulsurilor pentru a produce imagini de tip T1-weighted sau T2-weighted spin echo, gradient echo sau recuperare inversată (inclusiv STIR) (Figura 321-5). Datorită sensibilității sale crescute de a detecta modificări în structura țesutului gras al măduvei osoase, RMN-ul este o metodă sensibilă, dar nespecifică de determinare a osteonecrozei și osteomielitei. Datorită rezoluției crescute de contrast la nivelul țesuturilor moi, RMN-ul este mai sensibil decât artrografia sau TC pentru diagnosticul leziunilor de țesuturi moi (de exemplu rupturi de menisc sau ruptura inelului rotatorilor), modificărilor intraarticulare, leziunilor posttraumatice de coloană vertebrală, subluxațiilor sau sinovitelor vertebrale.

EVALUAREA REUMATOLOGICĂ A VÂRSTNICULUI

Suferințele musculoscheletice la vârstnici sunt frecvent nediagnosticate deoarece semnele și simptomele pot fi insidioase sau cronice la acești pacienți. În plus, natura problemei este frecvent ignorată datorită prezenței unor multiplii factori interacționali, incluzând alte condiții medicale și terapii. Aceste dificultăți sunt amplificate de relevanța scăzută a testelor de laborator la vârstnici secundară unui interval larg de variabilitate nepatologică. De exemplu, viteza de sedimentare a hematiilor poate fi fals crescută iar factorul reumatoid sau anticorpii antinucleari pot fi fals scăzuți. Deși aproape orice suferință reumatologică poate afecta vârstnicii, anumite boli și suferințe induse medicamentos sunt mai frecvente la acest grup de vârstă. Vârstnicii trebuie evaluați în aceeași manieră ca orice

alt pacient cu acuze musculoscheletale, dar cu investigații suplimentare pentru a exclude alte afecțiuni musculoscheletice geriatrice. Este extrem de importantă identificarea consecințelor reumatologice ale condițiilor medicale intercurente sau ale diferitelor terapii. Lupusul eritematos indus medicamentos, polimialgia reumatică, guta și toxicitatea cronică a salicilaților sunt mai frecvente la vârstnici comparativ cu alți pacienți. Examinarea fizică trebuie să pună accent pe bolile coexistente care pot influența diagnosticul și opțiunea terapeutică.

Abordarea pacientului

Cu acuze reumatologice regionale Deși toți pacienții trebuie evaluați într-o manieră logică și atentă, multe cazuri de acuze musculoscheletale focale sunt cauzate de afecțiuni uzuale cu un pattern predictibil în ceea ce privește debutul, evoluția și localizarea, putând fi frecvent diagnosticate imediat pe baza informațiilor oferite de un istoric limitat și a manevrelor clinice sau a unor teste selectate. Deși practic orice articulație poate fi evaluată în această manieră, în continuare va fi reviziuită evaluarea a patru regiuni anatomice frecvent afectate – mâna, umărul, șoldul și genunchiul.

DUREREA LA NIVELUL MÂINII Durerea unilaterală sau focală la nivelul mâinii poate rezulta din traumatisme, suprasolicitare, infecții sau artrite reactive sau induse de cristale. În contrast, acuzele bilaterale la nivelul mâinilor sugerează osteoartita sau o etiologie inflamatorie/imună. Aspectul diferit al afectării articulare poate fi înalt sugestiv pentru un anumit tip de afecțiune. Distribuția articulațiilor afectate la nivelul mâinii poate oferi informații diagnostice importante. Astfel, osteoartrita sau artrita degenerativă se poate manifesta ca durere la nivelul articulațiilor interfalangiene distale (IFD) sau interfalangiene proximale (IFP) asociată cu hipertrofie osoasă cu formarea nodulilor Heberden și respectiv Bouchard. Durerea, asociată sau nu cu hipertrofie osoasă, la nivelul bazei policelui (prima articulație carpometacarpiană) este de asemenea înalt sugestivă pentru osteoartrită. Spre deosebire, AR tinde să afecteze articulația interfalangiană proximală, metacarpofalangiană, intercarpiană și carpometacarpiene (ale pumnului) cu durere, redoare prelungită și hipertrofia palpabilă a țesutului sinovial. Artrita psoriazică poate de asemenea să afecteze articulațiile IFD și IFP, precum și carpul, cu durere inflamatorie, redoare și sinovită. Mai mult, diagnosticul artritei psoriazice poate fi sugerat de existența depresiunilor punctiforme unghiale sau onicoliză. Tumefacția țesuturilor moi poate fi de asemenea observată la nivelul regiunii dorsale a mâinii precum și la nivelul pumnului putând sugera o tenosinovită inflamatorie a tendonului extensorului, posibil determinată de infecția gonococică, gută sau artrite inflamatorii. Diagnosticul de tenosinovită poate fi sugerat de căldura locală și edem și este confirmat atunci când durerea este indusă prin menținerea pumnului într-o poziție fixă, neutră și flectarea degetelor distal de articulațiile metacarpofalangiene pentru a întinde tendonul extensor.

Durerea focală a pumnului localizată la nivelul extremității radiale poate fi determinată de tenosinovita DeQuervain care rezultă din inflamația structurilor tendinoase ale abductorului lung al policelui sau ale extensorului scurt al policelui. Această suferință este frecvent consecința suprasolicitării sau se dezvoltă după sarcină putând fi diagnosticată prin testul Finkelstein. Un rezultat pozitiv al testului Finkelstein este prezent atunci când durerea locală la nivelul pumnului este indusă de flexia palmară a policelui în interiorul pumnului strâns, în timp ce examinatorul face o mișcare pasivă de deviație ulnară a pumnului. Sindromul de tunel carpian este o altă afecțiune frecventă la nivelul membrelor superioare și rezultă din compresia nervului median în interiorul tunelului carpian cu producerea paresteziilor la nivelul policelui, degetelor doi, trei și jumătății radiale a degetului patru, asociate uneori cu atrofia musculaturii eminenței tenare. Sindromul de tunel carpian este frecvent asociat cu sarcina, edemul, traumatismele, osteoartrita, artritele inflamatorii și bolile infiltrative (de exemplu amiloidoza). Diagnosticul este sugerat de un semn Tinel sau Phalen pozitiv. În ambele teste paresteziile cu o distribuție mediană sunt induse sau amplificate de percuția regiunii volare a pumnului (semnul Tinel) sau prin presiunea reciprocă a suprafețelor de extensie ale celor doi pumni flectați (semnul Phalen).

DUREREA LA NIVELUL UMĂRULUI În cursul evaluării suferințelor de umăr, examinatorul trebuie să noteze cu atenție orice istoric de traumatism, infecții, boli inflamatorii, obiceiuri ocupaționale sau boli cervicale anterioare. În plus, pacientul trebuie chestionat asupra activităților și mișcărilor care pot determina dureri la nivelul umărului. Durerea de umăr se reflectă frecvent de la nivelul coloanei cervicale, dar de asemenea și de la nivelul leziunilor intratoracice (de exemplu tumoră Pancoast) sau de la nivelul vezicii biliare, al ficatului sau a diafragmului. Umărul trebuie mobilizat în toate direcțiile de mișcare, activ și pasiv (sub supravegherea examinatorului): flexie anterioară, extensie, abducție, adducție și rotație. Inspecția manuală a structurilor periarticulare oferă frecvent informații diagnostice importante. Examinatorul trebuie să aplice presiune manuală directă la nivelul bursei subacromiale care se găsește lateral și imediat sub acromion. Bursita subacromială este o cauză frecventă a durerii de umăr. Anterior de bursa subacromială tendonul bicipital traversează șanțul bicipital. Acest tendon este cel mai bine identificat prin palparea la nivelul șanțului bicipital în timp ce pacientul rotește humerusul intern și extern. Presiunea directă la nivelul

Tabelul 321-3

Tehnici imagistice diagnostice pentru suferințele musculoscheletale

Metodă	Durată, ore	Cost*	Indicații uzuale
Ultrasonografie[†]	<1	+	Chiste sinoviale Ruptura inelului rotatorilor Leziuni tendinoase
Scintigrafie cu ^{99m}Tc	1-4	++	Supravegherea metastazelor osoase Evaluarea bolii Paget Evaluarea cantitativă a articulațiilor Infecție acută Osteomielită acută sau cronică
Scintigrafie cu leucocite marcate cu ^{111}In	24	+++	Infecție acută Infecția protezelor Osteomielită acută
Scintigrafie cu ^{67}Ga	24-48	++++	Infecții acute și cronice Osteomielita acută
Tomografie computerizată	<1	+++	Hernie de disc intervertebral Sacroileită Stenoză spinală Traumatism spinal Osteom osteoid Fuzionarea tarsului
Rezonanță magnetică nucleară	1/2-2	+++++	Necroza avasculară Ostemielite Modificări intraarticulare și leziuni de țesuturi moi Modificări ale scheletului axial și ale coloanei vertebrale Sinovita vilonodulară pigmentară Patologie musculară inflamatorie și metabolică

* Costul relativ pentru studiul imagistic.
† Rezultatele depind de examinator.

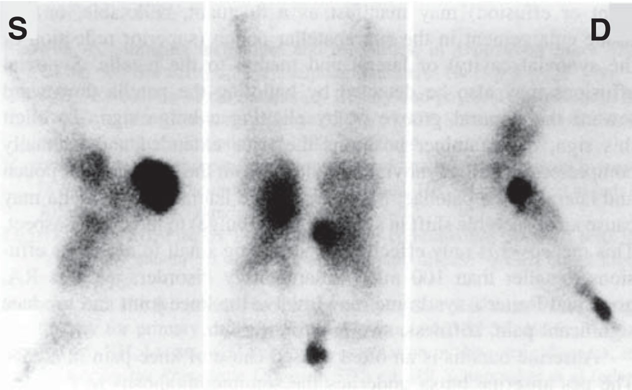


FIGURA 321-3 Scintigrafie cu [^{99m}Tc]difosfonat a piciorului unui bărbat negru de 33 ani cu sindrom Reiter manifestat prin sacroileită, uretrită, uveită, oligoartrită asimetrică și entezite. Imaginile demonstrează captare crescută indicând entezită la nivelul inserțiilor tendonului achilean stâng, aponevrozelor plantare și a tendonului tibial posterior drept, precum și artrită la nivelul primei articulații interfalangiene drepte.

tendonului poate determina durere sugestivă pentru o tendinită bicipitală. Palparea articulației acromioclaviculare poate dezvălui durere locală, hipertrofie osoasă sau tumefacție sinovială. În timp ce AR și osteoartrita afectează predominant articulația acromioclaviculară, rareori ostoeartrita interesează articulația glenohumerală, cu excepția coexistenței unei cauze traumatice sau ocupaționale. Articulația glenohumerală este cel mai bine palpată anterior prin plasarea policelui pe capul humeral (imediat medial și inferior de procesul coracoid) în timp ce pacientul rotește humerusul intern și extern. Durerea localizată la nivelul acestei regiuni sugerează existența unei patologii glenohumerale. Lichidul sinovial este rar palpabil, dar dacă este prezent poate sugera infecție, AR sau ruptură acută a inelului rotatorilor.

Tendinita sau ruptura inelului rotatorilor este o cauză frecventă a durerii de umăr. Inelul rotatorilor este format din tendoanele mușchilor supraspinos, infraspinos, teres minor și subscapular.

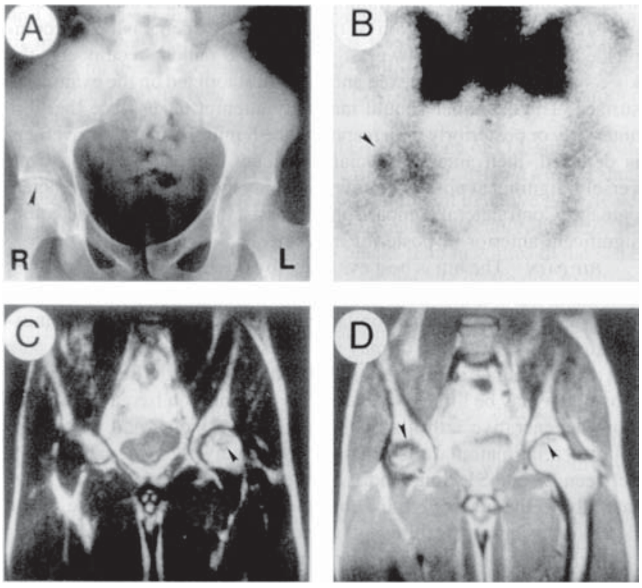


FIGURA 321-4 Sensibilitate crescută a rezonanței magnetice nucleare în diagnosticul osteonecrozei de cap femural. Un bărbat de 25 de ani cu tratament cu glucocorticoizi în doze mari pentru purpură trombocitopenică idopatică a dezvoltat durere bilaterală la nivelul șoldurilor. Radiografia convențională (*A*) demonstrează modificări doar la nivelul șodului drept corespunzătoare stadiului II de osteonecroză (*săgeată*). (*RMN*) demonstrează captare crescută doar la nivelul șoldului drept (*săgeată*). RMN de tip spin-echo (*C* și *D*) demonstrează semnale de densitate joasă la nivelul capului femural bilateral (*săgeți*), indicând osteonecroză bilaterală.

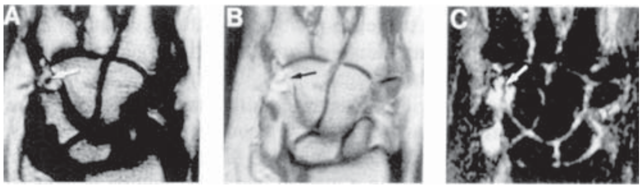


FIGURA 321-5 (*A*) Imagini de rezonanță magnetică coronală a pumnului la o femeie de 54 de ani cu artrită reumatoidă. Imaginea T1 demonstrează prezența eroziunii la nivelul osului triquetrum (săgeată). (*B*) Imaginea T1 amplificată cu dimeglumină gadopentatat demonstrează amplificarea la același nivel (săgeată), indicând prezența panusului vascularizat. (*C*) Imaginea cu recuperare inversă de tip STIR demonstrează prezența unui semnal de intensitate înaltă, de fluid dens în vecinătatea osului triquetrum (săgeată) și la nivelul spațiilor intercarpiene, sugerând inflamație diseminată intercarpială.

Tendinita inelului rotator este sugerată de durere la abducția activă (nu și la cea pasivă), durere la nivelul zonei laterale a mușchiului deltoid, durere nocturnă și prezența semnului de lovitură. Această manevră este efectuată de către examinator prin ridicarea brațului pacientului în flexie forțată în același timp cu stabilizarea scapulei și împiedicarea rotației acesteia. Un semn pozitiv se obține atunci când durerea apare la mai puțin de 180 grade la mișcarea de flexie anterioară. O ruptură completă a inelului rotatorilor, care frecvent rezultă prin traumatisme, se poate manifesta la fel, dar este mai puțin frecventă comparativ cu tendinita. Diagnosticul este sugerat de testul căderii brațului, prin care pacientul este rugat să mențină membrul superior întins în timpul unei mișcări pasive de abducție. Dacă pacientul este incapabil să mențină brațul ridicat odată atins unghiul de 90 grade al mișcării de abducție, semnul este pozitiv. Tendinita sau ruptura inelului rotatorilor poate fi confirmată prin RMN (atât tendinita, cât și ruptura) sau artrografie (doar ruptura).

DUREREA LA NIVELUL GENUNCHIULUI Un istoric atent trebuie să delimiteze cronologia acuzelor la nivelul genunchiului și să determine dacă există condiții predispozante, traumatisme sau medicație care ar putea sta la baza acestor acuze. Observarea tipului de mers al pacientului este de asemenea importantă. Genunchiul trebuie inspectat cu atenție în poziție ridicată (de susținere a greutății) și șezândă pentru prezența tumefacției, eritemului, contuziilor, plăgilor sau deformărilor. Cele mai frecvente deformări la nivelul genunchilor sunt genum varum (picioare în O) și genum valgum (picioare în X). Tumefacțiile osoase la nivelul articulației genunchiului rezultă frecvent prin modificări osoase hipertrofice întâlnite în boli de tipul osteoartritei și artritei neuropatice. Tumefacția determinată de hipertrofia structurilor intrasinoviale (hipertrofia sinovialei sau prezența de lichid) se poate manifesta ca o creștere de volum fluctuantă, balotabilă sau de țesut moale în fundul de sac suprapatelar (reflexia superioară a cavității sinoviale) sau lateral și medial de rotulă. Lichidul sinovial poate fi de asemenea detectat prin balotarea patelei în jos către șanțul femural sau prin efectuarea șocului rotulian. Pentru a efectua această manevră, examinatorul așază genunchiul într-o poziție extinsă și efectuează o compresie manuală de mobilizare a lichidului sinovial de la nivelul fundului de sac suprapatelar și de la nivelul zonei laterale a patelei. Presiunea laterală manuală poate să determine o schimbare observabilă a localizării lichidului cu apariția unei proeminențe mediale. Această manevră este eficace doar pentru detectarea unor cantități medii sau moderate de lichid (mai puțin de 100 ml). Suferințele inflamatorii de tipul AR, gutei și sindromului Reiter pot afecta genunchiul și să producă durere importantă, tumefacție, redoare și căldură locală.

Bursita anserină este frecvent o cauză ignorată a durerii de genunchi la adulți. Bursa pes anserine acoperă tendonul semimembranos și poate fi inflamată și dureroasă secundar traumatismelor, suprasolicitărilor sau inflamației. Bursita anserină se manifestă în principal prin sensibilitate dureroasă într-un punct dureros situat inferior și medial de patelă deasupra

platoului tibial medial. Pot lipsi tumefacția și eritemul. La nivelul genunchiului pot fi prezente și alte forme de bursite. Bursa prepatelară este superficială și localizată deasupra porțiunii inferioare a patelei. Bursa infrapatelară este mai profundă și se găsește sub ligamentul patelar înaintea inserției sale la nivelul tuberculului tibial.

Modificări interne la nivelul genunchiului pot rezulta din traumatisme sau procese degenerative. Leziunea cartilajului meniscal (medial sau lateral) se manifestă frecvent ca durere de genunchi cronică sau intermitentă. O astfel de afecțiune trebuie suspicionată când există un istoric de traumatism sau activitate sportivă și atunci când pacientul relatează simptome de blocare, cracmente sau „cedare" articulară. Durerea poate fi detectată prin palpare directă la nivelul liniei articulare mediale sau laterale. Diagnosticul poate fi sugerat de asemenea prin durere la nivelul liniei articulare ipsilaterale atunci când genunchiul este mobilizat lateral sau medial. Un test McMurray pozitiv poate indica o ruptură de menisc. Pentru efectuarea acestui test, genunchiul este fixat la 90 de grade, după care piciorul este întins simultan cu rotația medială sau laterală a extremității inferioare. Un cracment dureros la rotația internă poate indica ruptura meniscului lateral, în timp ce durerea la rotația externă poate indica ruptura meniscului medial. În sfârșit, leziunile la nivelul ligamentelor încrucișate trebuie suspectate când există durere cu debut brusc, posibil asociată cu tumefacție, un istoric de traumă sau un lichid sinovial aspirat cu aspect hemoragic. Examinarea ligamentelor încrucișate se face cel mai bine prin efectuarea semnului sertarului. Cu pacientul culcat, genunchiul este parțial flectat și piciorul fixat pe suprafața de sprijin. Examinatorul încearcă manual să deplaseze tibia anterior sau posterior față de femur. Dacă mișcarea anterioară este posibilă, este vorba despre lezarea ligamentului încrucișat anterior. Invers, dacă mișcarea posterioară este posibilă, este vorba despre leziune la nivelul ligamentului încrucișat posterior. Comparația contralaterală va permite examinatorului să detecteze mișcările semnificative anterioare sau posterioare.

DUREREA LA NIVELUL ȘOLDULUI Șoldul este cel cel mai bine evaluat prin observarea mersului pacientului și prin investigarea gradelor de mișcare. Marea majoritate a pacienților care acuză „durere de șold" localizează durerea unilateral la nivelul musculaturii posterioare sau gluteale. Acest tip de durere poate fi sau nu asociată cu durere lombară joasă și tinde să iradieze la nivelul zonei posterolaterale a coapsei. Amplitudinea mișcărilor poate fi afectată de durere. Acest mod de prezentare este frecvent consecința artritei degenerative a coloanei lombosacrate și de obicei respectă o distribuție corespunzătoare dermatomelor, cu interesarea rădăcinilor nervoase de la L2 la S1. Alți pacienți în schimb localizează „durerea de șold" lateral în aria de deasupra bursei trohanteriene. Datorită localizării profunde a bursei, tumefacția și căldura locală sunt de obicei absente. Diagnosticul bursitei trohanteriene poate fi confirmat prin sensibilitatea dureroasă la nivelul său. Adevărata durere la nivelul șoldului este mai puțin frecventă și tinde să fie localizată anterior, la nivelul ligamentului inghinal; poate iradia medial de plica inghinală sau pe fața anteromedială a coapsei. Rareori, bursita iliopsoasului poate mima durerea adevărată de șold. Diagnosticul bursitei de iliopsoas poate fi sugerat de un istoric de traumatism sau artrită inflamatorie. Durerea asociată cu bursita de iliopsoas tinde să se agraveze la hiperextensia șoldului, mulți pacienți preferând o poziție de flexie și rotație externă a șoldului pentru reducerea durerii într-o bursă destinsă.

BIBLOGRAFIE

BROWER AC: Imaging techniques and modalities, in *Arthritis in Black and White*, AC Brower (ed). Philadelphia, Saunders, 1988, p 1

GALL EP: Evaluation of the patient. A: History and physical examination, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10th ed, HR Schumacher et al (eds). Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, pp 60-64

HASSELBACHER P: Arthrocentesis, synovial fluid analysis and synovial biopsy, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10th ed, HR Schumacher et al (eds). Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, pp 67-72

LICHTENSTEIN MJ, PINCUS T: How useful are combinations of blood tests in „rheumatic panels" in diagnosis of rheumatic disease? J Gen Intern Med 3:435, 1988

SCHUMACHER HR JR: Arthritis of recent onset. A guide to evaluation and initial therapy for primary care physicians. Postgrad Med 97:52, 1995

SHMERLING RH, LIANG MH: Laboratory evaluation of rheumatic diseases, in *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10th ed, HR Schumacher et al (eds). Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, pp 64-66

SHMERLING RH, LIANG MH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990

WERNICK R: Avoiding laboratory test misinterpretation. Geriatrics 44:61, 1989

322

Kenneth D. Brandt

ARTROZA

Artroza, denumită eronat și boala reumatică degenerativă, reprezintă insuficiența articulațiilor diartrodiale (mobile, cu sinovială bine reprezentată). În artroza idiopatică (primitivă), cea mai frecventă formă de boală, nu se evidențiază factori predispozanți. Artroza secundară nu se distinge din punct de vedere patologic de cea idiopatică, dar este atribuită unei cauze subiacente (tabelul 322-1).

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC Artroza este cea mai frecventă suferință articulară a omului. La vârstnici, artroza genunchilor este principala cauză de invaliditate în țările dezvoltate; în SUA, aproximativ 100.000 de oameni sunt incapabili să se deplaseze singuri din pat la baie din cauza artrozei genunchilor sau a șoldului.

Sub vârsta de 55 de ani, distribuția articulară a artrozei la bărbați și femei este similară; la vârstnici, artroza șoldului este mai frecventă la bărbați, în timp ce artroza articulațiilor interfalangiane și a bazei policelui este mai frecventă la femei. Similar, modificările radiologice de gonartroză și mai ales gonartroza *simptomatică* sunt mai frecvente la femei decât la bărbați (tabelul 322-2).

Există diferențe rasiale atât în prevalența, cât și în caracteristicile afectării articulare. Chinezii din Hong Kong au o incidență mai scăzută a coxartrozei decât albii; artroza este mai frecventă la băștinașii americani decât la albi. Artroza interfalangiană și mai ales coxartroza sunt mai puțin întâlnite la negrii din Africa de Sud decât la albii din aceeași populație. În ce măsură aceste diferențe sunt genetice sau datorate diferențelor în utilizarea articulațiilor legate de stilul de viață sau ocupație, nu se știe.

În alte cazuri, relația dintre ereditate și artroză este mai puțin ambiguă. Astfel, mama și sora unei femei cu artroză interfalangiană distală (noduli Heberden) sunt de două și respectiv trei ori mai predispuse la artroza acestor articulații față de mama și sora unei femei neafectată de această suferință. În familiile cu condrodisplazie și artroză poliarticulară secundară au fost identificate mutații punctiforme în codificarea ADNc pentru colagenul articular.

Vârsta este cel mai puternic factor de risc pentru artroză. Într-o supraveghere radiologică a femeilor de până la 45 de ani, numai 2% aveau artroză; între 45 și 64 de ani însă, prevalența a fost de 30% și pentru cele de peste 65 de ani de 68%. La bărbați, datele au fost similare, dar mai scăzute la grupul de vârstnici.

Traumatismele majore și utilizarea articulară repetată sunt de asemenea factori de risc importanți pentru artroză. Atât

Tabelul 322-1

Clasificarea artrozei

I. **Idiopatică**
  B. Artroza localizată
    1. Mâini: nodulii Heberden și Bouchard (forma nodală), artroza interfalangiană erozivă (forma nenodală), artroza carpo-metacarpiană a policelui
    2. Picioare: hallux valgus, hallus rigidus, haluce contractat (în ciocan, în limbă de ceasornic), artroza talonaviculară
    3. Genunchi:
      a. Compartimentul medial
      b. Compartimentul lateral
      c. Compartimentul patelofemural
    4. Șold:
      a. Excentrică (superioară)
      b. Concentrică (axială, medială)
      c. Difuză (coxae senilis)
    5. Coloana vertebrală:
      a. Articulațiile apofizare
      b. Articulațiile intervertebrale (discuri)
      c. Spondiloză (osteofite)
      d. Ligamente (hiperostoză, boală Forestier, hiperostoză scheletică difuză idiopatică)
    6. Alte sedii izolate, de ex. glenohumerală, acromio-claviculară, tibiotalară, sacroiliacă, temporomandibulară)
  B. Artroza generalizată include 3 sau mai multe arii dintre cele enumerate mai sus (Kellgren-Moore)
II. **Secundară**
  A. Traumatisme
    1. Acute
    2. Cronice (ocupaționale, sport)
  B. Congenitale sau dobândite
    1. Boli localizate: Legg-Calvé-Perthes, dislocația congenitală de șold, epifizite prin alunecare
    2. Factori mecanici: inegalitatea membrelor inferioare, deformări în valgus sau în varus, sindroame de hipermobilitate
    3. Displazii osoase: displazie epifizară, osteonicondistrofie
  C. Metabolice
    1. Ocronoza (alcaptonuria)
    2. Hemocromatoza
    3. Boala Wilson
    4. Boala Gaucher
  D. Endocrine
    1. Acromegalie
    2. Hiperparatiroidism
    3. Diabet zaharat
    4. Obezitate
    5. Hipotiroidism
  E. Boli cu depunere de calciu
    1. Depunere de pirofosfat de calciu dihidrat
    2. Artropatia de apatită
  F. Alte boli de oase și articulații
    1. Localizate: fracturi, necroză avasculară, infecții, gută
    2. Difuze: poliartrita reumatoidă, boala Paget, osteopetroza, osteocondrita
  G. Neuropatii (articulațiile Charcot)
  H. Endemice:
    1. Kashin-Beck
    2. Mseleni
  I. Variate afecțiuni:
    1. Degerături
    2. Boala Caisson
    3. Hemoglobinopatii

în modelele umane, cât și în cele animale, insuficiența ligamentului încrucișat anterior și lezarea meniscului (inclusiv meniscectomia) conduc la gonartroză. Deși leziunea cartilajului articular poate apărea în momentul traumei sau imediat după, utilizarea unei articulații afectate, chiar cu cartilaj normal, va duce la degenerare dacă articulația este instabilă. O persoană cu fractură trimaleolară va dezvolta aproape sigur artroză de gleznă.

Caracteristicile afectării articulare în artroză sunt influențate de natura solicitării, profesională sau neprofesională. Astfel, artroza gleznei este frecventă la balerine, artroza cotului la aruncătorii din baseball și artroza metacarpofalangiană la boxeri,

Tabelul 322-2

Factorii de risc pentru artroză

Vârsta	Stressul repetitiv, de ex. profesional*
Sexul feminin	Obezitatea*
Rasa	Defecte congenitale/dobândite
Factori genetici	Boli articulare de tip inflamator anterioare
Traumatisme articulare majore*	Boli metabolice/endocrine

* Potențial modificabile

SURSĂ: Adaptat după M. Hochberg: J Rheum 18: 1438, 1991.

deși artroza nu este frecventă la nici una dintre aceste zone în populația generală.

Ținând cont de masiva participare a populației din SUA la activități sportive, este important de menționat că nu există date convingătoare care să susțină asocierea dintre activitățile sportive specifice și artroză dacă excludem traumatismele majore. Nici alergarea pe distanțe lungi sau joggingul nu s-au dovedit a cauza artroză. Această aparentă lipsă de asociere poate totuși să fie datorată lipsei unor studii pe termen lung, dificultății evaluării retrospective a activității, selecționării loturilor și întreruperii precoce a activității la cei la care au apărut leziuni. În contrast cu aceasta, activități profesionale ca cele efectuate de mânuitorii de ciocane pneumatice, culegătorii de bumbac, lucrătorii portuari sau minerii din minele de cărbune pot conduce la artroză în articulațiile expuse unei utilizări repetitive legate de profesie. Bărbații ale căror profesii necesită flectarea genunchilor sau cel puțin o activitatea fizică de nivel mediu au o rată crescută a modificărilor radiologice de gonartroză și leziuni radiologice mai severe decât cei care nu au astfel de meserii.

Obezitatea este un factor de risc pentru artroza genunchilor și a mâinii. Pentru aceia cu greutate corporală mare la începutul studiului, riscul relativ de a dezvolta gonartroză în următorii 36 de ani a fost de 1,5 pentru bărbăți și 2,1 la femei. Pentru gonartroza *severă*, riscul relativ crește la 1,9 la bărbați și 3,2 la femei, sugerând că obezitatea joacă un rol chiar mai mare în etiologia majorității cazurilor severe de gonartroză. Mai mult, subiecții obezi care nu au dezvoltat încă artroză își pot reduce riscul: o pierdere ponderală de numai 5 kg a fost dovedită a fi asociată cu o reducere cu 50% a riscului de a dezvolta gonartroză simptomatică.

Corelația dintre severitatea modificărilor patologice și simptome este slabă. Mulți indivizi cu modificări radiologice și artroză avansată nu au simptome. Factorii de risc pentru *durere și invaliditate* la indivizii afectați sunt puțin înțeleși. Impotența funcțională la subiecții cu gonartroză este mai strâns asociată cu slăbiciunea mușchiului quatriceps decât cu durerile articulare sau severitatea modificărilor radiologice ale bolii propriu-zile. Pentru același grad de modificări patologice, femeile sunt mai simptomatice decât bărbații, cei înstăriți mai mult decât pentru restul, cei divorțați mai mult decât cei căsătoriți. Pentru indivizii cu artroză care au un suport social modest, convorbirile telefonice periodice cu o persoană instruită sunt la fel de eficiente ca antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) în reducerea durerilor articulare, subliniind importanța factorilor psihologici în producerea durerii.

MORFOPATOLOGIE Cele mai evidente modificări în artroză se văd de obicei în cele mai solicitate arii ale cartilajului articular. În stadiile inițiale cartilajul este mai îngroșat ca cel normal, dar pe măsură de artroza progresează suprafața articulară se îngustează, cartilajul se înmoaie, integritatea suprafeței este compromisă și apar șanțuri verticale (fibrilație) (figura 322-1). Pot apărea ulcerații cartilaginoase adânci care se extind la os. Se dezvoltă arii de fibrocartilaj reparator, dar țesutul reparator este inferior cartilajului articular hialin anterior în capacitatea de a rezista stressului mecanic. Întreg cartilajul este activ metabolic și condrocitele se replică formând clone. Mai târziu însă cartilajul devine hipocelular.

Remodelarea și hipertrofia osoasă sunt de asemenea caracteristici importante în artroză. Apozițiile osoase apar în regiunea subcondrală, conducând la „scleroza“ osoasă care se vede radiologic. Osul dezgolit de ulcerațiile cartilaginoase poate căpăta aspect de fildeș (eburnare). Creșterea cartilajului și a osului la marginea articulațiilor conduce la apariția osteofitelor, care afectează conturul articulațiilor și pot limita mișcările. O sinovită cronică restrânsă și îngroșarea capsulei articulare pot limita suplimentar mobilitatea. Atrofia musculaturii periarticulare este frecventă și poate juca un rol major în simptomatologie și, așa cum s-a subliniat anterior, în invaliditate.

PATOGENIE Principala sarcină ce se exercită pe cartilajul articular – cel mai important țesut țintă în artroză – este produsă de contracția mușchilor care stabilizează sau mișcă articulația. Deși cartilajul are o excelentă capacitate de a absorbi șocurile în virtutea proprietății sale de compresibilitate, în majoritatea locurilor are o grosime de doar 1-2 mm – prea mică pentru a-i permite să servească drept unică structură articulară ce absoarbe șocurile. Mecanismele protective adiționale sunt asigurate de osul subcondral și musculatura periarticulară.

Cartilajul articular îndeplinește două funcții esențiale în articulație, ambele fiind mecanice. Mai întâi, cartilajul reprezintă o suprafață netedă excelentă, astfel încât în timpul mișcărilor articulare oasele alunecă fără dificultate unul deasupra celuilalt. Adăugând și lichidul sinovial ca lubrefiant, coeficienul de frecare al cartilajului cu un alt cartilaj, chiar în condiții de încărcare fiziologică, este de 15 ori mai mic decât cel dintre două bucăți de gheață ce se mișcă una pe suprafața celeilalte! În al doilea rând, cartilajul articular previne concentrarea stressului mecanic, astfel încât osul nu este lezat acolo unde solicitarea articulară este maximă.

Artroza poate apărea în două împrejurări: (1) proprietățile biomecanice ale cartilajului articular și ale osului subcondral sunt normale, dar suprasolicitarea mecanică poate provoca lezarea țesutului sau (2) solicitarea este în limite fiziologice, dar proprietățile cartilajului și osului sunt inferioare normalului.

Deși cartilajul articular este foarte rezistent la uzura din pendulările repetate, impactul repetitiv conduce repede la lezare articulară. Acest lucru explică prevalența mare a artrozei la locurile specific legate de suprasolicitarea profesională sau neprofesională. În general, cele mai precoce modificări apar la locurile din articulație care suportă cele mai mari sarcini compresive. Mai mult de 80% din cazurile de artroză „idiopatică“ a șoldului pot fi datorate unor defecte subtile congenitale sau dobândite cum ar fi subluxația/dislocația congenitală, displazia acetabulară, boala Legg-Calvé-Perthes sau alunecarea epifizei capului femural, ceea ce crește congruența articulară și concentrează forța dinamică. De notat că instituirea în 1940 în Marea Britanie a screening-ului nou-născuților și copiilor pentru boli congenitale de șold a fost urmată de o reducere marcată a prevalenței coxartrozei la adulți.

Entitățile clinice care reduc capacitatea cartilajului și osului subcondral de a se deforma sunt asociate cu apariția artrozei. În ocronoză de exemplu, acumularea polimerilor acidului homogentizic duce la rigidizarea cartilajului; în osteopetroză apare rigidizarea trabeculelor subcondrale. În ambele suferințe apare artroză severă, generalizată, de obicei în jurul vârstei de 40 de ani. Dacă osul subcondral este rigidizat experimental, impactul repetitiv duce la distrugerea cartilajului supraiacent. În schimb, osteoporoza, când osul este anormal de fragil, poate proteja împotriva artrozei.

Matricea extracelulară și cartilajul articular normal Cartilajul articular este compus din două tipuri majore de macromolecule: proteoglicani, care sunt responsabili de compresibilitatea țesutului și de capacitatea sa de a suporta greutatea și colagenul, care îi determină rezistența la întindere și forfecare. Deși a fost demonstrată prezența proteazelor lizozomale (catepsine) în celulele și matricea cartilajului articular normal, pH-ul lor optim scăzut face ca activitatea acestor enzime de a degrada proteoglicanii să fie limitată intracelular sau în zona pericelulară din vecinătate. Oricum, cartilajul conține, de asemenea, o familie de metaloproteinaze matriceale (MMP) incluzând stromelizina, colagenaza, gelatinaza, care pot degrada toate componentele matricei extracelulare și pot neutraliza pH-ul. Fiecare este secretată de condrocite ca proenzimă latentă care trebuie activată prin clivarea proteolitică a secvenței sale N-terminală. Nivelul activității MMP în cartilaj la un moment dat reprezintă o balanță între activarea proenzimelor și inhibare activității enzimelor de către inhibitorii tisulari.

Turnoverul cartilajului normal este realizat printr-o cascadă degradativă în care mulți cercetători consideră că elementul esențial este interleukina (IL) 1, o citokină produsă de celulele mononucleare (intrusiv celulele intimei sinoviale) și sintetizată de condrocite. IL-1 stimulează sinteza și secreția MMP latente și a activatorului tisular de plasminogen. Plasminogenul, substratul viitoarei enzime, poate fi sintetizat de condrocite sau poate ajunge în cartilaj din lichidul sinovial. Atât plasminogenul cât și stromelizina pot juca un rol în activarea MMP latente. În plus fată de efectul său catabolic asupra cartilajului, la concentrații mai scăzute decât cele necesare pentru a stimula degradarea cartilajului, IL-1 suprimă sinteza prostaglandinelor de către condrocite, inhibând refacerea matricei (vezi mai jos).

Echilibrul sistemului este asigurat de cel puțin doi inhibitori: inhibitorul tisular al metaloproteinazelor (TIMP) și inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) care sunt sintetizate de către condrocite și limitează activitatea degradativă a MMP și respectiv a activatorilor de plasminogen. Dacă TIMP și PAI-1 sunt distruse sau sunt prezente în concentrații insuficiente față de cele ale enzimelor active, stromelizina și plasmina acționează liber asupra matricei. Stromelizina poate degrada miezul proteic al proteoglicanilor și activează colagenazele latente. Conversia de către plasmină a

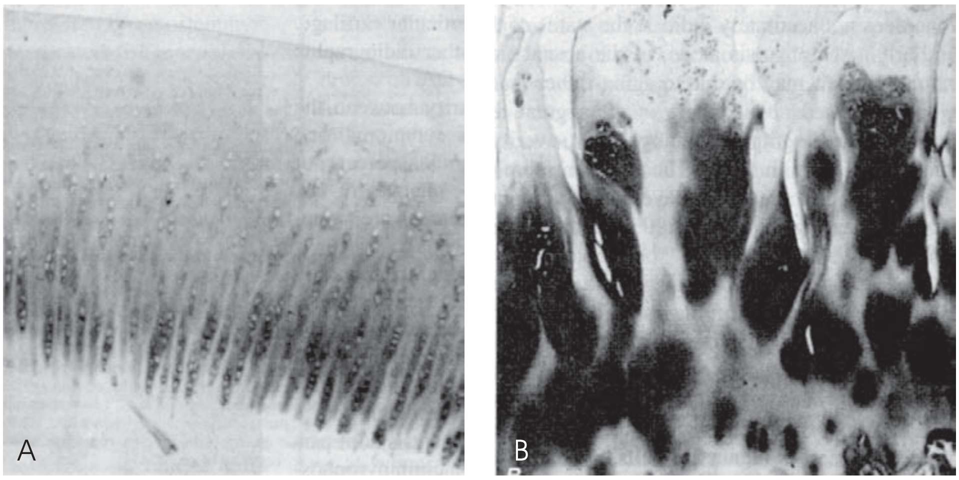


FIGURA 322-1 *A.* Cartilaj articular normal. De remarcat suprafața intactă și chiar distribuția condrocitelor. În cartilajul articular normal nu sunt prezente diviziuni mitotice. *B.* Cartilaj artrozic. De remarcat compromiterea integrității suprafeței, cu fisuri verticale (fibrilație) și o distribuție neregulată a celulelor. Multe condrocite au fost replicate și au format clone. Colorație cu safranin-O, care se leagă de lanțurile de glicozaminoglicani sulfonați ai proteoglicanilor. De remarcat ariile cu colorație scăzută (matrice extracelulară palidă) datorate depleției de proteoglicani.

stromelizinelor latente în forme active, care sunt proteinaze foarte distructive, reprezintă un al doilea mecanism pentru degradarea matricei.

Mediatori polipeptidici, de exemplu factorul de creștere insulin-like-1 (IGF-1) și factorul de creștere și transformare β (transforming growth factor β = TGF-β) stimulează biosinteza proteoglicanilor. Ei reglează metabolismul matricei în cartilajul articular normal și pot juca un rol în refacerea matricei în artroză. De notat că acești factori de creștere reglează calea anabolică precum și pe cea catabolică a metabolismului condrocitar; prin inhibarea receptorilor condrocitari pentru IL-1 ei pot reduce degradarea cartilajului.

În afară de receptivitarea condrocitelor față de citokine și alți mediatori biologici, metabolismul acestor celule din cartilajul normal poate fi modulat direct prin solicitarea mecanică. În timp ce solicitarea statică și solicitarea prelungită ciclică inhibă sinteza de prostaglandine și proteine, solicitarea cu durată relativ scurtă poate stimula biosinteza matricei.

Fiziopatologia modificărilor cartilaginoase în artroză Majoritatea cercetătorilor sunt de acord că primele modificări în artroză încep în cartilaj. Apare o modificare în aranjamentul și dimensiunea fibrelor de colagen. Datele biochimice concordă cu prezența unui defect în rețeaua de colagen a cartilajului, datorată probabil dezorganizării „adezivului“ care unește fibrele alăturate în matrice. Aceasta este printre cele mai precoce modificări matriceale observate și pare să fie ireversibilă.

Deși încărcarea mecanică poate fi un factor care contribuie la piederea cartilajului, există dovezi care susțin conceptul că enzimele lizozomale și MMP contribuie cel mai mult la distrugerea cartilajului în artroză. Sinteza și secreția lor sunt stimulate de IL-1 sau de alți factori (de ex. stimuli mecanici). MMP, plasmina și catepsinele par a fi implicate în distrugerea cartilajului articular în artroză. TIMP și PAI-1 acționează în vederea stabilizării sistemului, cel puțin temporal, în timp ce factorii de creștere ca IGF-1, TGF-β și factorul bazic de creștere al fibroblastelor (FGF) sunt implicați în procese reparatorii și pot vindeca leziunile sau cel puțin pot stabiliza procesul. Există un dezechilibru stoichiometric între nivelul enzimelor active și nivelul TIMP, care poate fi doar ușor crescut.

Condrocitele din cartilajul artrozic suferă diviziuni celulare active și sunt foarte active metabolic, producând cantități sporite de ADN, ARN, colagen, prostaglandine și proteine necolagene. (Din acest motiv este inadecvat să numim artroza o boală articulară degenerativă). Înaintea pierderilor de cartilaj și a depleției de prostaglandine, această activitate de biosinteză activă poate duce la o creștere a concentrației prostaglandinelor care poate fi asociată cu îngroșarea cartilajului și un stadiu în homeostazia cartilajului artrozic care poate fi considerat „compensat“. Acest mecanism poate menține articulația într-o stare funcțională satisfăcătoare timp de mulți ani. Țesutul reparator nu rezistă însă la fel de bine la stressul mecanic precum cartilajul hialin normal și, cel puțin în unele cazuri, rata sintezei de proteoglicani scade și apare stadiul „terminal“ al artrozei cu pierderea grosimii cartilajului articular.

TABLOUL CLINIC Durerea articulară în artroză este deseori descrisă ca o senzație profundă de disconfort localizată în articulația interesată. Tipic, durerea din artroză este agravată de utilizarea articulației și diminuată de repaus, dar pe măsură ce boala progresează poate deveni persistentă. Durerea nocturnă care perturbă somnul este întâlnită mai ales în coxartroza avansată și poate fi supărătoare. Redoarea la nivelul articulațiilor interesate care poate apare dimineața sau după o perioadă de inactivitate (de exemplu după mersul cu mașina) poate fi prezentă, dar în general durează mai puțin de 20 de minute. Manifestările sistemice nu caracterizează artroza primitivă.

Deoarece cartilajul articular este lipsit de inervație, durerea articulară este determinată de alte structuri (tabelul 322-3).

Tabelul 322-3

Cauzele de durere articulară la pacienții cu artroză

Sursa	Mecanismul
Sinoviala	Inflamația
Osul subcondral	Hipertensiune medulară, microfracturi
Osteofitele	Tracțiune pe extremitățile osoase din periost
Ligamentele	Tracțiune
Capsula	Inflamație, distensie
Mușchi	Spasm

La unii pacienți poate fi datorată compresiei terminațiilor nervoase din periostul acoperit de osteofite. La alții poate proveni de la microfracturile din osul subcondral sau din hipertensiunea medulară cauzată de distorsionarea fluxului sanguin de către trabeculele subcondrale îngroșate. Instabilitatea articulară care provoacă tracțiuni asupra capsulei și spasmele musculare pot fi de asemenea surse de durere.

La unii pacienți cu artroză, durerea articulară poate fi datorată sinovitei. În artroza avansată, modificările histologice de inflamație sinovială pot fi la fel de marcate ca în sinovialele pacienților cu poliartrită reumatoidă. Sinovita din artoză poate fi datorată fagocitozei fragmentelor de cartilaj sau os provenite din abraziunea suprafaței articulare (particule de uzură), eliberării macromoleculelor matriceale solubile din cartilaj sau cristalelor de pirofosfat de calciu sau hidroxiapatită. În alte cazuri, complexele imune conținând antigene derivate din matricea cartilaginoasă pot fi sechestrate în țesutul de colagen articular, conducând la un grad redus de sinovită cronică. În contrast, în stadiile precoce de artroză, chiar la pacienții cu durere articulară cronică, inflamația sinovială poate fi absentă, sugerând că durerea articulară este determinată de unul dintre ceilalți factori menționați anterior.

Examenul fizic al articulațiilor artrozice poate releva sensibilitate localizată sau tumefacția osului ori a părților moi. Crepitațiile osoase (senzația de frecare a unui os față de un alt os apărută în timpul mișcării) sunt caracteristice. Creșterea cantității de lichid sinovial, dacă apare, nu este în general în cantități mari. La palpare se poate detecta o creștere ușoară a temperaturii locale. Atrofia musculară periarticulară poate fi datorată lipsei de utilizare sau inhibării reflexe a contracțiilor musculare. În stadiile avansate de artroză pot apărea deformări importante, hipertrofii osoase, subluxații și reducerea marcată a mobilității articulare. Concepția că artroza este însă inexorabil progresivă este incorectă. La mulți pacienți se stabilizează; la alții poate apare o regresie a durerilor articulare sau chiar a modificărilor radiologice.

Deși diagnosticul artrozei este deseori indubitabil datorită prevalenței crescute a modificărilor radiologice la indivizii asimptomatici, este important să ne asigurăm că durerile articulare la un pacient cu modificări radiologice de artroză nu se datorează altor cauze, cum ar fi reumatisme de părți noi (de ex. bursite anserine la genunchi, bursite trohanteriene la șold), radiculopatii, durere iradiată de la o altă articulație (de ex. 25% din pacienții cu afecțiune de șold au durere iradiată la genunchi), neuropatii de compresie, boli vasculare (claudicație) sau alt tip de artrită (de ex. sinovită indusă de cristale, artrite septice). Acestea sunt cele mai întâlnite capcane în diagnosticul artrozei. De obicei nu este dificil de diferențiat artroza de alte boli reumatice sistemice cum ar fi poliartrita reumatoidă deoarece la aceasta din urmă interesarea articulară este de obicei simetrică și poliarticulară, cu artrită a pumnului și a articulațiilor metacarpofalangiene (care de obicei nu sunt interesate în artroză). Există, de asemenea, simptome constituționale cum ar fi redoare matinală, fatigabilitate și ocazional pierdere ponderală sau febră (vezi capitolul 313).

MODIFICĂRI DE LABORATOR ȘI RADIOLOGICE Diagnosticul artrozei se bazează de obicei pe modificările clinice și radiologice. În stadiile precoce, radiografia poate fi normală, dar pe măsură ce cartilajul articular se subțiază,

îngustarea spațiilor articulare devine evidentă. Alte modificări radiologice caracteristice sunt: scleroza osului subcondral, chiste osoase subcondrale, osteofitoza. Se mai pot observa remodelarea conturului osos și subluxații. Deși îngustarea spațiului articular tibiofemural a fost considerată a fi un indiciu radiologic pentru îngustarea cartilajului articular, la pacienții cu artroză precoce care nu au modificări radiologice osoase (de ex. scleroză subcondrală, chiste sau osteofitoză) numai îngustarea spațiului articular nu este un indicator fidel al statusului cartilajului articular. În mod similar, osteofitoza izolată în absența altor modificări radiologice de artroză poate fi datorată mai degrabă vârstei decât artrozei.

Așa cum s-a indicat mai sus, în artroză există frecvent o neconcordanță între severitatea modificărilor radiologice, severitatea simptomelor și capacitatea funcțională. Astfel, în timp ce mai mult de 90% din persoanele de peste 40 de ani au unele modificări radiologice de artroză la nivelul articulațiilor cele mai solicitate, doar 30% dintre aceste persoane sunt simptomatice.

Nu există modificări de laborator cu valoare diagnostică pentru artroză, dar unele teste specifice pot ajuta la identificarea unei cauze subiacente de artroză secundară (tabelul 322-1). Deoarece artroza primitivă nu este sistemică, viteza de sedimentare a hematiilor, determinările serice biochimice, hemograma și sumarul de urină sunt normale. Analiza lichidului sinovial relevă o leucocitoză ușoară (<2000 de leucocite pe µl), cu predominența celulelor mononucleare. Analiza lichidului sinovial are o mare valoare în excluderea altor suferințe, cum ar fi boala de depozit a pirofosfatului de calciu (vezi capitolul 323), guta (vezi capitolul 344) sau artritele septice (vezi capitolul 324).

Înaintea apariției modificărilor radiologice, capacitatea clinică de a diagnostica artroza fără proceduri invazive (de ex. artroscopia) este limitată. Explorarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau ultrasonografie nu sunt unanim disponibile și limitele lor legate de rezoluție și cost nu justifică utilizarea lor de rutină pentru diagnosticul artrozei sau monitorizarea progresiei bolii.

LOCALIZĂRI SPECIFICE ALE ARTROZEI **Articulațiile interfalangiene** Nodulii Heberden, hipertrofia osoasă a articulațiilor interfalangiene distale, reprezintă cea mai frecventă formă de artroză idiopatică (figura 322-2). Un proces similar la articulațiile interfalangiene proximale conduce la apariția nodulilor Bouchard. Frecvent, nodulii Heberden se dezvoltă progresiv, fără simptome sau cu simptome reduse. Totuși, ei pot prezenta dureri acute, roșeață și tumefacție, uneori declanșate de traumatisme minore. Chiste gelatinoase dorsale pline cu acid hialuronic se pot dezvolta la inserția tendonului extensorilor degetelor la baza falangei distale.



FIGURA 322-2 Artroza nodală. De remarcat hipertrofia osoasă de la nivelul articulațiilor interfalangiene distale și proximale (nodulii Heberden și respectiv nodulii Bouchard). (*Reproducere după Colecția de diapozitive conținând boli reumatice, 1991, 1995, cu permisiunea Colegiului American de Reumatologie*)

Artroza erozivă În artroza erozivă, articulațiilor interfalangiene distale și/sau proximale ale mâinilor sunt cel mai frecvent afectate. Artroza erozivă are tendința de a fi mai distructivă decât artroza nodală tipică. Este caracteristică evidențierea radiografică a colapsului zonei subcondrale. Anchiloza osoasă poate apărea. Deformările articulare și afectarea funcțională pot fi severe. Durerea și sensibilitatea sunt în general episodice. Sinoviala este infiltrată mai extensiv cu celule mononucleate decât în alte forme de artroză.

Artroza generalizată Artroza generalizată se caracterizează prin interesarea a trei sau mai multe articulații sau grupe de articulații (articulațiile interfalangienele distale și proximale formează fiecare câte un grup). Nodulii Heberden și Bouchard sunt proeminenți. Simptomele pot fi episodice, cu pusee inflamatorii exprimate prin tumefacția părților moi, roșeață și căldură. Viteza de sedimentare a hematiilor poate fi crescută, dar testele pentru factorul reumatoid seric sunt negative.

Baza policelui Cea de a doua arie interesată în ordinea frecvenței este baza policelui. Tumefacția, sensibilitatea și crepitațiile la mișcarea articulațiilor sunt tipice. Osteofitele pot conduce la un aspect pătrat al bazei policelui (figura 322-3). În contrast cu nodulii Heberden care nu produc de obicei perturbări funcționale semnificative, artroza bazei policelui (rizartroza) generează frecvent pierderea mobilității și forței. Durerea conduce la adducția policelui și contractură la nivelul primului spațiu interdigital, producând frecvent hiperextensia compensatorie a primei articulații metacarpofalangiene și deformarea în gât de lebădă a policelui.

Șoldul Defectele congenitale sau dobândite (de ex. displazia acetabulară, boala Legg-Calvé-Perthes, dezlipirea epifizară a capului femural) pot fi implicate în până la 80% din cazurile de coxartroză. Douăzeci la sută din pacienți vor dezvolta o suferință bilaterală. Durerea de la șold în artroză este în general iradiată în zona inghinală, dar poate iradia și în fese sau porțiunea proximală a coapselor. Mai rar, coxartroza se exprimă prin durere la genunchi. Durerea poate fi provocată prin solicitarea motorie a șoldului interesat. Flexia poate fi inițial nedureroasă, dar rotația internă exacerbează durerea. Pierderea rotației interne apare precoce, urmată de pierderea extensiei, adducției și flexiei datorită fibrozei capsulare și/sau osteofitelor proeminente.

Genunchiul Artroza genunchiului poate interesa compartimentul femuro-tibial medial sau lateral și/sau compartimentul patelo-femural. Palparea poate evidenția hipertrofie osoasă (osteofite) și sensibilitate. Creșterea cantității de lichid sinovial, dacă apare, este mică. La mobilizarea articulației se simt frecvent crepitații osoase. Artroza compartimentului medial poate conduce la apariția deformării în varus (în „paranteză“); în compartimentul lateral poate produce deformarea în valgus



FIGURA 322-3 Artroza primei articulații carpo-metacarpiene. De remarcat aspectul pătrat al bazei policelui, datorat hipertrofiei osoase și remodelării articulare.

(în formă de X). Durerea la compresia rotulei pe femur în timpul contracției cvadricepsului poate fi indicator de artroză femuro-patelară.

Condromalacia patellae, care este de asemenea caracterizată de durere anterioară de genunchi și prezența semnului descris mai sus, este un sindrom asociat cu durere patelo-femurală, deseori bilaterală, care apare la adolescenți și la adulții tineri. Este mai frecvent la femei decât la bărbați. El poate fi determinat de factori variați (de ex. anomalii ale unghiurilor cvadricepsului, patella alta, traumatisme). Deși examinarea genunchiului poate releva înmuierea și fibrilarea cartilajului de pe fața posterioară a rotulei, modificările nu sunt în general progresive; condromalacia patellae nu este de obicei un precursor al artrozei. În majoritatea cazurilor, analgezicele sau AINS și terapia fizică sunt eficiente; la unii, durerea poate fi diminuată prin corecția chirurgicală a poziției vicioase a rotulei.

Coloana vertebrală Suferința degenerativă a coloanei poate interesa articulațiile apofizare, discurile intervertebrale și/sau ligamentele paraspinoase. *Spondiloza* reprezintă suferința degenerativă a *discului intervertebral*. Diagnosticul de artroză vertebrală trebuie rezervat cazurilor în care se evidențiază interesarea articulațiilor apofizare (articulații diartrodiale autentice). Simptomele artrozei vertebrale includ durere localizată și redoare. Compresia rădăcinilor nervoase de către osteofitele ce obstruează găurile de conjugare, prolabarea discului degenerat sau subluxația unei articulații apofizare pot genera durere radiculară sau deficit motor.

Calcificarea marcată și osificarea ligamentelor paraspinoase apar în hiperostoza scheletică idiopatică difuză. Deși boala este adesea catalogată ca o variantă de artroză, articulațiile diartrodiale nu sunt afectate. Calcificarea ligamentelor și osificarea ligamentului vertebral anterior dau aspectul de „lumânare pe care se prelinge ceara" pe fața anterioară a corpurilor vertebrale. Totuși, între calcificările nou formate și corpurile vertebrale poate fi observat un spațiu translucid, semn ce difereațiază modificările din această boală de osteofitele din spondiloză. Spațiul intervertebral este conservat, articulațiile sacroiliace și apofizare sunt normale, ajutând la diferențierea bolii de spondiloză și respectiv de spondilita anchilozantă. Hiperostoza scheletală idiopatică difuză apare la vârste medii și avansate și este mai frecventă la bărbați decât la femei. Pacienții sunt deseori asimptomatici, dar pot avea redoare musculo-scheletică. Modificările radiologice sunt în general mai severe decât ar lăsa să se bănuiască simptomatologia blândă.

Rx TRATAMENT

Tratamentul artrozei vizează reducerea durerii, menținerea mobilității și diminuarea handicapului fizic. Agresivitatea intervenției terapeutice trebuie să fie dictată de severitatea stării fiecărui pacient. Pentru cei cu forme blânde de boală tratamentul se limitează la susținere psihologică, protecția articulațiilor și ocazional analgezice; pentru aceia cu artroză mai severă, mai ales gonartroză sau coxartroză, programul terapeutic este mai cuprinzător, incluzând un spectru de măsuri nonfarmacologice asociate cu medicamente analgezice și/sau antiinflamatoare.

Măsuri nonfarmacologice **REDUCEREA SOLICITĂRII ARTICULARE** Artroza poate fi cauzată sau agravată de o mecanică corporală inadecvată. Corectarea viciilor posturale și a lordozei lombare excesive pot fi benefice. Trebuie evitată solicitatea excesivă a articulațiilor afectate. Pacienții cu gonartroză sau coxartroză trebuie să evite ortostatismul prelungit sau flectarea excesivă a genunchilor. La obezi trebuie indicată corectarea greutății corporale. La pacienții cu gonartroză a compartimentului medial încățămintea ortopedică poate reduce durerile articulare.

Repausul din timpul zilei poate fi benefic, dar imobilizarea completă a unei articulații dureroase este rareori indicată. La pacienții cu gonartroză sau coxartroză unilaterală, portul unui baston în mâna contralaterală poate scădea durerile articulare prin reducerea forței articulare de contact. Suferința bilaterală poate necesita utilizarea unui cadru sau a unui mergător.

TERAPIA FIZICĂ Aplicațiile de căldură la nivelul articulațiilor artrozice pot reduce durerile și redoarea. Acest lucru se poate realiza prin mai multe moduri: cel mai adesea, modalitatea cea mai ieftină și mai convenabilă constă în băi și dușuri fierbinți. Ocazional, o analgezie mai bună poate fi obținută cu ajutorul gheții decât prin căldură.

Lipsa de utilizare a articulațiilor artrozice datorită durerii conduce la atrofie musculară. Inhibarea reflexă a contractilității musculare poate avea un efect similar. Deoarece musculatura periarticulară joacă un rol major în protejarea cartilajului articular față de stress, contractura sa este importantă. Exercițiile fizice trebuie să fie destinate menținerii mobilității precum și realizării contracțiilor musculaturii din jurul articulațiilor. La subiecții cu gonartroză, contracțiile musculaturii periarticulare pot produce în câteva săptămâni o scădere a durerilor articulare la fel de mare a cea determinată de AINS.

Terapia medicamentoasă în artroză Terapia actuală a artrozei este paleativă; la om, nici un agent farmacologic nu și-a dovedit capacitatea de a preveni sau întârzia progresia bolii sau de a ameliora modificările patologice în artroză.

Deși AINS scad deseori durerile articulare și ameliorează mobilitatea în artroză, amplitudinea acestei îmbunătățiri este în general modestă – în ansamblu, o reducere a durerii de aproximativ 30% și o ameliorarea funcțională de 15%. Pacienții artrozici pot obține un beneficiu simptomatic de la AINS chiar în lipsa unei sinovite dovedite deoarece aceste droguri au și un efect analgezic independent de acțiunea lor antiinflamatoare. Într-un studiu dublu-orb controlat la pacienți cu gonartroză simptomatică, o doză antiinflamatoare de ibuprofen nu a fost mai eficientă decât o doză scăzută (predominant analgezică) de ibuprofen sau acetaminofen, un medicament fără acțiune antiinflamatoare. Alte studii confirmă că doza analgezică de ibuprofen poate fi la fel de eficace ca dozele antiinflamatoare ale altor AINS, inclusiv fenilbutazona – un medicament foarte potent – în tratamentul simptomatic al pacienților cu gonartroză. Mai mult, chiar în prezența semnelor clinice de inflamație (tumefacție sinovială, sensibilitate), diminuarea durerii articulare cu acetaminofen poate fi superioară celei obținute cu AINS. Totuși, dacă o simplă analgezie nu este suficientă, prescrierea unui AINS la pacinții cu artroză este justificată. Deși unele AINS au fost considerate a avea un efect „condroprotector", nu există studii clinice adecvate controlate la oameni care să certifice acest lucru.

Mai mult, în artroză trebuie să se manifeste prudență în administrarea AINS datorită efectelor adverse ale acestor medicamente, îndeosebi cele legate de tractul gastro-intestinal. Segmentul populațional cu cel mai mare risc de artroză, vârstnicii, are și un risc mai mare decât indivizii tineri pentru simptome gastro-intestinale, ulcerații, hemoragii și moarte apărute ca urmare a utilizării AINS. Rata anuală de spitalizare pentru ulcer peptic printre vârstnicii care utilizează curent AINS a fost de 16 la 1000 – de patru ori mai mare decât la subiecții care nu folosesc AINS. La persoanele de peste 65 de ani, până la 30% din spitalizările și decesele determinate de ulcerul peptic au fost atribuite utilizării AINS.

Glucocorticoizii sistemici nu sunt justificați în tratamentul artrozei. Totuși, injecțiile intra- și periarticulare cu preparate depot pot determina o reducere semnificativă a simptomelor pentru săptămâni sau chiar luni. Deoarece studiile pe modele animale au sugerat că glucocorticoizii pot produce leziuni cartilaginoase și administrările frecvente de steroizi în cantități mari au fost asociate cu distrugerea cartilajului la om,

infiltrațiile într-o anumită articulație nu trebuie în general repetate la intervale mai mici de 4-6 luni.

Crema cu capsaicin, care reduce substanța P – un mediator neuropeptidic al durerii – din terminațiile nervoase senzoriale locale, poate reduce durerea și sensibilitatea articulară atunci când este aplicată local la pacienții cu artroză de mâini sau de genunchi, chiar atunci când este folosită ca monoterapie, fără asocierea AINS sau a analgezicelor sistemice.

O abordare rațională a tratamentului nechirurgical al artrozei Este general recunoscut că tratamentul nefarmacologic este mai important – deseori cel mai important – decât cel medicamentos în tratamentul artrozei și că medicamentele trebuie să aibă doar un rol adjuvant în această boală. Măsurile nefarmacologice trebuie să cuprindă instruirea pacientului asupra metodelor de protecție articulară; modalități termale; exerciții pentru contracția musculaturii periarticulare; reducerea greutății corporale la pacienții obezi; evitarea suprasolicitării articulațiilor șoldului sau genunchilor prin utilizarea încălțămintei cu talpă moale și un baston pentru mers; tratament ortopedic pacienților cu deformări ale genunchilor în varus sau valgus. Imobilizarea medială a rotulei cu bandă adezivă poate reduce durerile de genunchi la pacienții cu artroză patelo-femurală. La pacienții cu gonartroză, dacă măsurile de mai sus sunt ineficiente, lavajul articular la nivelul articulației dureroase poate aduce ameliorare. Un program de educație medicală pentru instruirea pacienților în vederea supravegherii tratamentului poate reduce durerile și diminua costurile medicale; beneficiul poate persista ani de zile.

Figura 322-4 ilustrează un algoritm care poate fi aplicat pentru tratarea pacienților nou diagnosticați cu gonartroză. Nivelurile progresive de tratament sunt asociate cu costuri crescânde, reducerea complianței pacienților și creșterea riscurilor reacțiilor adverse. Schema nu trebuie interpretată dogmatic, ca o succesiune fixă de pași; tratamentul artrozei trebuie mai degrabă individualizat. Programul de tratament trebuie să fie flexibil. De exemplu, la unii pacienți este justificată imobilizarea rotulei sau prescrierea încălțămintei cu talpă flexibilă la prima consultație sau infiltrația intraarticulară cu steroizi la ultima vizită.

Deoarece ameliorarea simptomatică obținută de AINS nu este adesea mai mare decât cea provocată de un analgezic simplu, deoarece efectele adverse ale AINS sunt mai frecvente și mai severe decât acelea ale acetaminofenului și deoarece

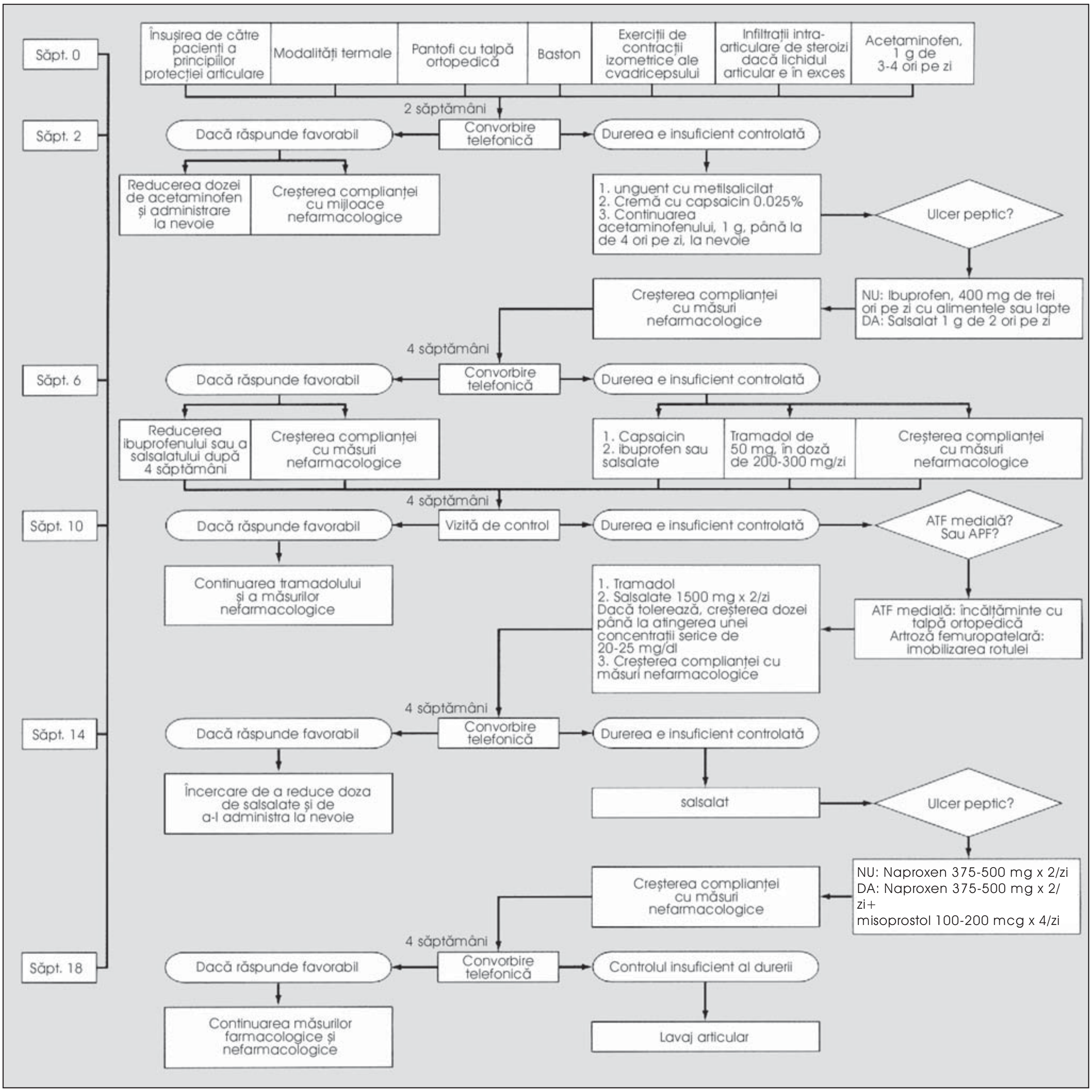


FIGURA 322-4 Algoritmul de tratament al unui pacient nou diagnosticat cu gonartroză. *(Modificat după Brandt, 1996).*

prescrierea AINS costă considerabil mai mult decât acetaminofenul, acesta este drogul de preferat inițial ca analgezic în tratamentul artrozei, în doze de până la 4000 mg/zi, ca adjuvant la măsurile nonfarmacologice menționate anterior. Dacă această schemă nu controlează simptomele articulare într-o perioadă de timp rezonabilă, o *doză mică* de AINS (de ex. ibuprofen, 1200 mg/zi, naproxen, 500 mg/zi) poate substitui sau completa administrarea de acetaminofen. Dacă aceste măsuri sunt insuficiente, poate fi prescris tramadolul, un opioid slab pentru care riscul tahifilaxiei și dependenței este minim. Dacă nici această abordare terapeutică nu este satisfăcătoare, trebuie folosit un AINS în doză antiinflamatoare.

Deoarece riscul unei complicații grave gastrointestinale (de ex. perforații, hemoragii) asociată AINS este dependent de doză, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă. Salsalatul și alți salicilați nonacetilați, care au doar un efect minim pe sinteza de prostaglandine, sunt la fel de eficienți ca restul AINS, dar au o rată mai mică de efecte gastrointestinale severe. Când AINS sunt necesare, doza utilizată trebuie adaptată nevoilor și nu să fie una zilnică fixă; controlul durerii s-a dovedit a fi comparabil, iar riscul de toxicitate este redus. Odată ce tratamentul cu AINS sau un analgezic simplu a fost inițiat, necesitatea continuării tratamentului impune o evaluare permanentă. Pentru mulți pacienți cu artroză ar putea fi posibilă o reducere a dozelor de medicament sau o administrare intermitentă a acestuia în timpul exacerbării durerilor articulare.

Chirurgia ortopedică Protezarea articulară totală trebuie rezervată pacienților cu artroză avansată la care tratamentul medical agresiv a eșuat. În asemenea cazuri poate fi remarcabil de eficientă în reducerea durerii și creșterea mobilității. Osteotomia, care este mai conservatoare din punct de vedere chirurgical, poate elimina concentrarea solicitărilor mecanice într-o zonă limitată și poate diminua eficient durerile la pacienții cu coxartroză sau gonartroză. Eficiența sa este maximă la cei la care boala este moderat avansată. Extragerea artroscopică a unor fragmente detașate din cartilaj poate preveni blocajul articular și diminua durerea. Lavajul genunchiului artrozic cu cantități mari de ser fiziologic sau soluție Ringer pentru a elimina fibrina, fragmentele de cartilaj și alte detritusuri poate produce confort pe termen lung (luni de zile) la pacienții la care durerile articulare au fost refractare la analgetice, AINS și infiltrații locale cu steroizi. Totuși, procedurile invazive ca aceasta sunt acompaniate de un marcat efect placebo și nu s-au raportat studii care să includă grupe de control la care s-a practicat lavajul.

Condroplastia (artroplastie abrazivă) și-a câștigat o oarecare popularitate ca tratament al artrozei, dar nu există studii bine controlate asupra eficacității sale, iar fibrocartilajul care reacoperă osul abrazat este inferior cartilajului hialin normal în ceea ce privește capacitatea de a suporta încărcările mecanice. De remarcat că la pacienții care au suferit osteotomie la nivelul compartimentului medial al genunchiului artrozic, durerea articulară și funcționare articulației nu au fost legate de gradul de regenerare al cartilajului observat artroscopic doi ani mai târziu.

BIBLIOGRAFIE

Anderson JJ, Felson DT: Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national health and nutrition examination survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. Am J Epidemiol 128:179, 1988

Bradley JD et al: Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 325:87, 1991

Brandt KD, Flusser D: Management of osteoarthritis, in *Textbook of Rheumatology,* 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995

Brandt KD, Mankin KJ: Nonsurgical management of osteoarthritis with an emphasis on nonpharmacologic measures. Arch Fam Med 4:1057, 1995

Brandt KD, Radin E: *Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis.* Caddo, OK, Professional Communications, Inc., 1996

Brandt KD: Osteoarthritis, in *Prognosis in the Rheumatic Diseases,* N Bellamy (ed). Kluwer Academic Publishers, Lancaster, UK, 1991, pp 11-35

Brandt KD: Pathogenesis of osteoarthritis, in *Textbook of Rheumatology,* 4th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993

Brandt KD: The physiology of articular stress: Osteoarthrosis. Hosp Pract 22: 103, 1987

Griffin MR et al: Practical management of osteoarthritis: Integration of pharmacologic and nonpharmacologic measures. Arch Fam Med 4:1049, 1995

Hochberg MC et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part I. Arthritis Rheum 38:1535, 1995

Hochberg MC et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part II. Arthritis Rheum 38:1541, 1995

Mankin HJ: Clinical feature of osteoarthritis, in *Textbook of Rheumatology,* 3d ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1989, pp 1480-1500

Mankin HJ et al: Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. J Rheumatol 13:1127, 1986

323

Antonio J. Reginato, Gary S. Hoffman

ARTRITA DATORATĂ DEPUNERII CRISTALELOR DE CALCIU

CRISTALOGRAFIA ȘI ARTRITA „GUTOASĂ“ Utilizarea microscopiei cu lumină polararizată în analiza lichidului sinovial și aplicarea altor metode de cercetare cum sunt microscopia electronică, analiza elementală prin dispersia energiei și difracția cu raze X au stabilit rolul diferitelor microcristale, incluzând monosodiu urat (MSU), calciu pirofosfat dihidrat (CPPD), calciu hidroxiapatită (HA) și calciu oxalat (CaOx) în inducerea artritelor (vezi capitolul 344). Fiecare dintre aceste cristale poate cauza artrite acute sau cronice sau periartrite. În ciuda diferențelor în morfologia cristalelor, chimia și proprietățile lor fizice, evenimentele clinice care rezultă din depunerea și eliberarea MSU, CPPD, HA și CaOx pot fi indistinctibile. Anterior utilizării tehnicilor de cristalografie în reumatologie, cea mai mare parte a ceea ce era considerat a fi artrită acută gutoasă MSU în fapt nu era. Simkin a sugerat că termenul generic de *gută* trebuie folosit pentru a descrie grupul total al artritelor induse de cristale (gută MSU, gută CPPD, gută HA și gută CaOx). Acest concept a subliniat ulterior prezentările clinice identice ale acestor entități și nevoia de a efectua analiza lichidului sinovial pentru a distinge tipul de cristal implicat. În stabilirea inflamației acute articulare sau periarticulare, aspirația și analiza lichidului sunt cele mai importante pentru a stabili posibilitatea infecției și pentru a identifica tipul cristalelor prezente. Microscopia cu lumină polarizată izolată poate identifica majoritatea cristalelor tipice și poate permite diagnosticul. Totuși, HA este o excepție. Deoarece aceste cristale nu sunt birefringente și sunt extrem de mici, colorația cu roșu S de alizarină poate fi folosită ca test screening și sunt necesare tehnici mai sofisticate pentru a confirma prezența acestor cristale. În afara identificării materialelor microcristaline specifice sau a microorganismelor, caracteristicile lichidului sinovial sunt nespecifice și lichidul sinovial poate fi inflamator sau neinflamator. Prezența cristalelor nu exclude existența unei infecții acute sau, mai rar, cronice asociate.

BOALA PRIN DEPUNERE DE CPPD **Patogeneză** Depunerea cristalelor de CPPD în cartilajul articular, sinovială, ligamente și tendoane periarticulare este cel mai frecvent întâlnită la vârsnici, afectând 10 până la 15% dintre persoanele

Tabelul 323-1

Condiții asociate cu boala CPPD
Vârsta
Boli asociate:
Hiperparatiroidismul primar
Hemocromatoza
Hipofosfatazia
Hipomagnezemia
Guta cronică tofică
Post-meniscectomie
Displazia epifizară
Ereditatea: slovaci-unguri, chilieni-spanioli, francezi, suedezi, danezi, canadieni, mexicani-americani, italieni-americani, germani-americani, japonezi, tunisieni, evrei, englezi

de 65 până la 75 ani și 30 până la 60% dintre aceia de peste 85 ani. În majoritatea cazurilor acest proces este asimptomatic și cauza depunerii de CPPD este nesigură. Deoarece mai mult de 60% dintre pacienți sunt de peste 60 ani și 70% au leziune articulară preexistentă datorată altor condiții, este probabil că modificările fizice și chimice din cartilajul vârstnicului favorizează nucleerea cristalelor. Exemple ale unor astfel de alterări chimice includ următoarele: (1) Există o producție crescută de pirofosfat anorganic și niveluri scăzute de pirofosfataze în extractele de cartilaj de la pacienți cu artrită CPPD. Creșterea în producția pirofosfatului pare să fie legată de activitatea crescută a ATP pirofosfohidrolazei și a 5'-nucleotidazei care catalizează reacția ATP-ului la adenozină și pirofosfat. Acest pirofosfat ar putea să se combine cu calciu pentru a forma cristale de CPPD în veziculele matricei. (2) Există o diminuare în nivelurile glicoproteinelor cartilajului care în mod normal inhibă și reglează nucleerea cristalelor. Aceste deficiențe pot conduce la o depunere crescută de cristale. (3) Studii in vitro au demonstrat că factorul de creștere și transformare β1 (transforming growth factor β1) și factorul de creștere epidermal (epidermal growth factor) stimulează amândouă producția de pirofosfat de către cartilajul articular și astfel pot contribui la depunerea cristalelor de CPPD. Eliberarea cristalelor de CPPD în spațiul articular este urmată de fagocitoza acestor cristale de către neutrofile care răspund prin eliberare de substanțe proinflamatoare. În asociere, neutrofilele eliberează un glicopeptid care este chemotactic pentru alte neutrofile, astfel crescând evenimentele inflamatorii. Aceeași substanță este prezentă în guta MSU. Producția acestui glicopeptid poate fi supresată de colchicină.

O minoritate de pacienți cu artropatie CPPD au anomalii metabolice sau boală CPPD ereditară (tabelul 323-1). Aceste asocieri sugerează că o varietate de produși metabolici diferiți pot amplifica depunerea CPPD. Incluse printre aceste condiții sunt hiperparatiroidismul, hemocromatoza, guta, hipofosfatazia, hipomagneziemia și ocronoza. Hemocromatoza și hiperparatiroidismul sunt cele mai bune exemple. Ionul feros și hipercalcemia pot fie să altereze direct cartilajul, fie să inhibe fosfatazele anorganice ducând la susceptibilitate crescută la depunerea CPPD. Prezența artitei CPPD la indivizi sub 50 ani trebuie să conducă la luarea în studiu a acestor boli metabolice și a formelor înnăscute de boală, incluzând pe acelea identificate într-o varietate de grupuri etnice (tabelul 323-1). Studiile ADN-ului genomic efectuate pe trei gemeni diferiți au arătat o localizare posibilă a defectelor genetice pe cromozomii 5p și 8q. Identificarea acestor gene va ajuta la elucidarea patogenezei ambelor forme, familială și, mai frecvent, sporadică a bolii. Investigația trebuie să includă ancheta pentru dovada agregării familiale și evaluarea serică a calciului, fosforului, fosfatazei alcaline, magneziului, feritinei serice și saturației transferinei.

Manifestări clinice Artropatia CPPD poate fi asimptomatică, acută, subacută sau cronică sau poate produce sinovită acută superpozabilă pe articulațiilee afectate cronic. Artrita acută CPPD a fost inițial denumită *pseudogută* de către McCarty și colaboratorii datorită puternicei sale similitudini cu guta MSU. El și alții au recunoscut de atunci că sechelele clinice ale depunerii CPPD includ: (1) inducerea sau amplificarea formelor speciale de osteoartrită, (2) inducerea bolii resorbtive severe care poate să mimeze radiografic artropatia neuropatică, (3) producerea unei sinovite proliferative simetrice similară clinic cu poliartrita reumatoidă și observată frecvent în formele familiale cu debut precoce, (4) calcificarea de disc intervertebral și de ligamente cu restricția mobilității coloanei vertebrale, mimând spondilita anchilozantă (de asemenea întâlnită în formele ereditare) și rar (5) stenoza spinală (mai frecvent observată la vârstnici).

Genunchiul este articulația cel mai frecvent afectată în artropatia CPPD. Alte localizări includ pumnul, umărul, glezna, cotul și mâinile. Rar sunt implicate articulația temporomandibulară și ligamentul galben al canalului spinal. Datele clinice și radiografice indică faptul că depunerea CPPD este poliarticulară la cel puțin două treimi dintre pacienți. Când apare sinovită acută, diagnosticul se pune pe identificarea cristalelor sub formă de tijă sau romboide cu birefringență slab pozitivă în lichidul sinovial (figura 323-1). Când tabloul clinic seamănă cu acela al unei osteoartrite lent progresive, diagnosticul poate fi mai dificil. Distribuția articulară poate oferi importante chei diagnostice care sugerează boala CPPD. De exemplu, osteoartrita primară afectează rar articulația metacarpofalangiană, pumnul, cotul, umărul sau glezna. Dacă radiografiile arată depozite punctate și/sau liniare radiodense în articulația fibrocartilaginoasă a meniscului sau în cartilajul articular hialin (condrocalcinoza), aceasta va crește certitudinea diagnostică de CPPD. *Diagnosticul definitiv* necesită demonstrarea cristalelor tipice în lichidul sinovial sau în țesutul articular. În absența exudatului articular sau a indicațiilor de a obține biopsie sinovială, condrocalcinoza este prezumția depunerii CPPD. O excepție este condrocalcinoza datorată CaOx la unii pacienți cu insuficiență renală cronică.

Atacurile acute ale artritei CPPD pot fi precipitate de traumatisme cum este lezarea fizică a unei extremități, chirurgia articulară, luxațiile sau chiar mersul prelungit. Scăderea rapidă a concentrației calciului seric, așa cum poate apare în boli medicale severe sau după intervenții chirurgicale (mai ales paratiroidectomie), poate de asemenea să conducă la pseudogută.

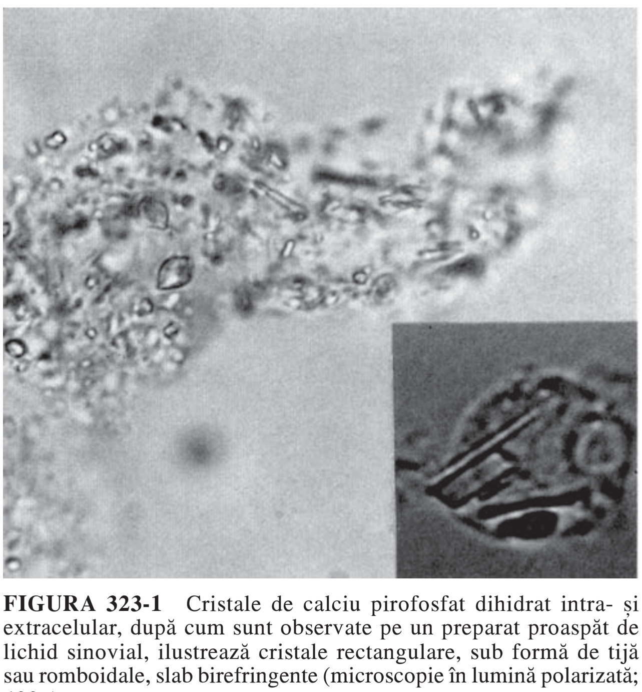


FIGURA 323-1 Cristale de calciu pirofosfat dihidrat intra- și extracelular, după cum sunt observate pe un preparat proaspăt de lichid sinovial, ilustrează cristale rectangulare, sub formă de tijă sau romboidale, slab birefringente (microscopie în lumină polarizată; 400x).

Modul prin care dezechilibrul tranzitoriu de calciu poate facilita eliberarea CPPD este neclar.

În mai mult de 50% dintre cazuri guta CPPD este asociată cu febră moderată și numai uneori temperatura este mai mare de 40°C. Indiferent dacă există sau nu dovada radiografică a condrocalcinozei în articulația (articulațiile) afectată (afectate), analiza lichidului sinovial pentru tulpini bacteriene și culturi este esențială în vederea eliminării posibilității unei infecții. În fapt, infecția într-o articulație cu orice proces de depunere microcristalină poate conduce la eliberarea cristalelor și la sinovită ulterioară atât prin cristale, cât și prin microorganisme. Lichidul sinovial în guta CPPD acută are caracteristici inflamatorii. Numărul leucocitelor poate varia de la câteva mii de celule la 100.000 celule/μl, valoarea medie fiind de aproximativ 24.000 celule/μl si celulele predominante fiind neutrofilele. Microscopia cu lumină polarizată evidențiează de obicei cristale cu birefringență slab pozitivă în lichidul extracelular sau în neutrofile.

℞ TRATAMENT

Atacurile acute netratate pot dura câteva zile până la mai mult de o lună. *Tratamentul* prin aspirație articulară (pentru a scădea presiunea intraarticulară) și antiinflamatoare nesteroidiene sau injectare intraarticulară de glucocorticoizi poate produce reîntoarcere la statusul anterior în 10 zile sau mai puțin. Pentru pacienții cu atacuri recurente frecvente de guta CPPD, tratamentul profilactic zilnic cu doze mici de colchicină poate fi benefic, cu scăderea frecvenței atacurilor. Atacurile poliarticulare severe necesită de obicei cure scurte de corticosteroizi. Din păcate, nu există o cale eficientă de îndepărtare a depozitelor de CPPD din cartilaj și sinovie. Studii necontrolate sugerează că sinoviectomia radioactivă (cu ytrium 90) sau administrarea antimalaricelor de sinteză poate fi benefică în controlul sinovitei persistente. Pacienții cu artropatie distructivă progresivă afectând o articulație mare necesită protezare articulară. Nu există un risc crescut ulterior de calcificare heterotopică a țesutului moale din vecinătatea protezei.

BOALA PRIN DEPUNERE DE CALCIU HA Patogeneză HA este mineralul de bază al osului și dinților. Acumularea anormală poate apărea în arii de lezare tisulară (calcificare distrofică), în stările de hipercalcemie sau hiperparatiroidism (calcificare metastatică) și în anumite afecțiuni de cauză necunoscută (tabelul 323-2). În insuficiența renală cronică hiperfosfatemia crește depunerea HA atât în interiorul, cât și în jurul articulațiilor.

HA poate fi eliberată din osul neacoperit de cartilaj și produce sinovită acută văzută ocazional în artroza cronică stabilă (de exemplu noduli Heberden „calzi“). Depunerea HA este de asemenea un factor important într-o artropatie cronică extrem de distructivă a vârstnicului, care apare cel mai adesea la genunchi și umeri (umărul Milwaukee). Distrucția articulară este asociată cu afectarea sau ruptura structurilor de susținere a articulației, conducând la instabilitare și deformare. Progresia tinde să fie lentă și numărul de leucocite din lichidul sinovial este de obicei mai mic de 1.000 celule/μl. Simptomele variază de la durere minimă la severă și incapacitate funcțională care poate conduce la protezare articulară chirurgicală. Dacă numai pacienții afectați sever prezintă un răspuns tisular sinovial extrem la cristalele HA, care sunt așa de frecvente în osteoatrită este nesigur. Observațiile care favorizează ideea că depunerea articulară de HA și distrucția articulară constituie o entitate unică mai mult decât o sechelă a osteoartritei sunt următoarele: (1) Osteoartrita primară a umărului este rară. (2) Niveluri crescute de colagenază și proteaze neutre activate precum și fragmente de colagen au fost găsite în lichidul sinovial neinflamator al pacienților cu artropatie severă prin HA; concentrațiile acestor enzime depășesc pe acelea găsite în poliartrita reumatoidă și osteoartrita necomplicată. (3) Culturile tisulare din membranele sinoviale expuse la cristale HA (sau CPPD) au amplificat evident eliberarea acestor enzime, subliniind astfel potențialul distructiv al celulelor sinoviale stimulate anormal.

Manifestări clinice Depunerile articulare și periarticulare pot coexista și pot fi asociate cu lezare acută și/sau cronică a capsulei articulare, a tendoanelor, burselor sau suprafețelor articulare. Cele mai comune localizări ale depunerii de HA includ pe acelea din interiorul și/sau din exteriorul genunchilor, umerilor, șoldurilor și degetelor. Manifestările clinice includ anomalii radiografice asimptomatice, sinovită sau tendinită acută și artropatie distructivă cronică. Majoritatea pacienților cu artropatie HA sunt vârstnici. Deși incidența reală a artritei HA nu este cunoscută, 30 până la 50% dintre pacienții cu osteoartrită au microcristale HA în lichidul lor sinovial. Astfel de cristale pot frecvent fi identificate în articulațiile osteoartritice stabile clinic, dar ele pot mai probabil să atragă atenția la persoanele prezentând agravarea acută sau subacută a durerii și a tumefierii articulare. Numărul de leucocite din lichidul sinovial în artrita HA este de obicei mic (<2.000 celule/μl), dar cu timpul el poate ajunge la mai mult de 50.000 celule/μl. Majoritatea analizelor lichidului sinovial relevă o predominanță a celulelor mononucleare. Uneori neutrofilele pot domina.

Diagnostic Constatările radiografice nu sunt diagnostice în artropatia HA. Calcificările intra- și/sau periarticulare, cu sau fără modificări erozive, distructive sau hipertrofice pot fi prezente. De asemenea, radiografiile pot fi normale.

Diagnosticul definitiv al artropatiei HA depinde de identificarea cristalelor din lichidul sau țesutul sinovial (figura 323-2). Cristalele individuale sunt foarte mici, nebirefringente și pot fi văzute numai prin microscopie electronică. Aglomerările de cristale pot apărea ca globule strălucitoare de 1 până la 20 μm, intra- sau extracelulare, care se colorează purpuriu cu colorația Wright și roșu strălucitor cu roșu S de alizarină. Identificarea absolută depinde de microscopia electronică cu analiză elementală prin dispersie de energie, difracție cu raze X sau spectroscopie în infraroșu.

℞ TRATAMENT

Tratamentul artritei HA este nespecific. Atacurile acute de sinovită pot fi autolimitate, rezolvându-se în câteva zile până la câteva săptămâni. Aspirația exudatului și folosirea fie a antiinflamatoarelor nesteroidiene, fie a colchicinei orale pentru 2 săptămâni sau injectarea intraarticulară a glucocorticoizilor par să scurteze durata și intensitatea simptomelor. La pacienții cu modificări articulare distructive severe, răspunsul la terapia medicală este de obicei mai slab.

Tabel 323-2

Condiții asociate cu boala prin depunere de HA
Vârsta
Osteoartrita
Revărsatul hemoragic al umărului la vârstnici (umărul Milwaukee)
Artropatia distructivă
Tendinite, bursite
Calcinoza tumorală (cazuri sporadice)
Boli asociate
Hiperparatiroidismul
Sindromul lapte-alcaline
Insuficiența renală/dializa pe termen lung
Boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu scleroză sistemică progresivă, sindromul CREST, miozita idiopatică)
Calcificarea heterotopică secundară catastrofelor neurologice (de exemplu accidentul vascular cerebral, lezarea măduvii spinării)
Ereditare
Bursite, artrite
Calcinoza tumorală

BOALA PRIN DEPOZITE DE CaOx Patogeneză *Oxaloza primară* este o boală metabolică rară (capitolul 349). Producția crescută de acid oxalic poate rezulta din cel puțin două defecte enzimatice diferite, conducând la hiperoxalemie și depunere de cristale de oxalat de calciu în țesuturi. Nefrocalcinoza, insuficiența renală și decesul apar de obicei înaintea vârstei de 20 ani. Artrita acută și/sau cronică și periartroza prin depozite de CaOx pot complica oxaloza primară în timpul ultimilor ani ai bolii.

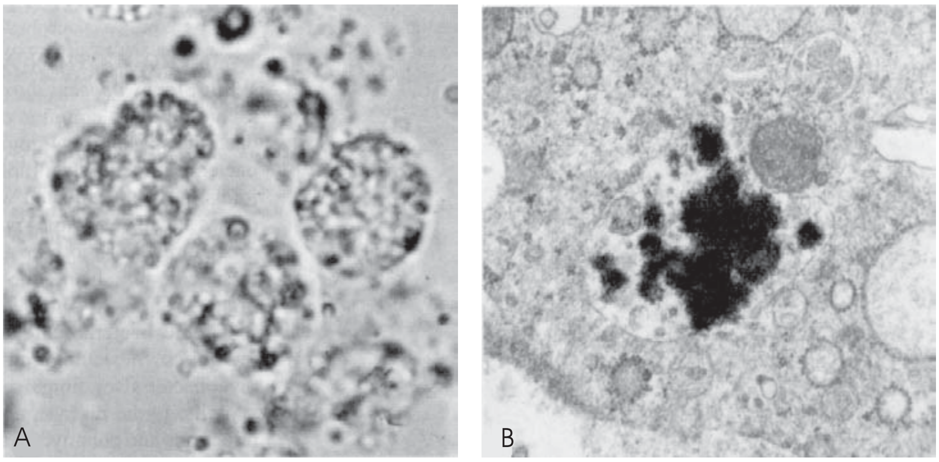


FIGURA 323-2 *A.* Incluziuni citoplasmatice rotunde în interiorul celulelor lichidului sinovial reprezintă agregate de cristale de apatită (preparat proaspăt, microscopie optică; 288x). *B.* O imagine de microscopie electronică demonstrează un aglomerat întunecat de cristale de apatită în interiorul unei celule mononucleare din lichidul sinovial (21.600x).

Oxaloza secundară este mai frecventă decât boala primară. Ea este una dintre multiplele anomalii metabolice care complică stadiul final al bolii renale [end stage renal disease (ESRD)]. În ESRD depozitele de oxalat de calciu au fost recunoscute în viscere, vase sanguine, oase și chiar cartilaj. Totuși, până în anul 1982 nu a fost demonstrat că astfel de depozite ar fi una dintre cauzele artrozei din insuficiența renală. Deocamdată, pacienții raportați au fost dependenți de hemodializă sau dializă peritoneală cronică (vezi de asemenea capitolul 272) și mulți au primit suplimente de vitamina C (acid ascorbic). Acidul ascorbic este metabolizat la oxalat care este inadecvat eliminat în uremie și prin dializă. În prezent astfel de suplimente sunt de obicei evitate la dializații cronici datorită riscului de creștere a hiperoxalemiei și a consecințelor ei.

Manifestări clinice și diagnostic După cum a fost observat și pentru alte săruri de calciu, agregatele de CaOx pot fi găsite în os, cartilaj articular, sinovială și țesuturi periarticulare. Agregatele persistente de CaOx, ca și HA și CPPD, stimulează proliferarea sinovială și eliberarea de enzime, rezultând astfel distrucția articulară progresivă. Depozitele au fost documentate la nivelul degetelor, pumnilor, coatelor, genunchilor, gleznelor și picioarelor. Orice localizare articulară poate potențial să fie implicată.

Fiecare dintre artropatiile microcristaline cunoscute poate fi o complicație a ESRD și rar pacienții au mai mult decât un tip de cristal prezent în lichidul articular. Evoluția tehnicilor cristalografice a clarificat că majoritatea problemelor artritice în ESRD nu sunt, așa cum s-a crezut anterior, datorate gutei MSU. Caracterele clinice ale artritei acute CaOx pot să nu fie distinse de acelea datorate uratului de sodiu, CPPD sau HA. Radiografiile pot arăta condrocalcinoză, o caracteristică atât a CPPD, cât și a depozitelor de CaOx. Exudatele sinoviale induse de CaOx sunt de obicei neinflamatorii, cu mai puțin de 2..000 celule/µl, predominând neutrofilele sau celulele mononucleare. În majoritatea situațiilor cristalele sunt extracelulare, deși CaOx a fost identificat și în neutrofile. Membranele sinoviale prezintă semne modeste de inflamație. Cristalele de CaOx au o formă variabilă și birefringență diferită la lumina polarizată. Formele cele mai ușor recunoscute sunt bipiramidale și au o birefringență pozitivă puternică (figura 323-3).

TRATAMENT

Tratamentul artropatiei CaOx cu antiinflamatoare nesteroidiene, colchicină, glucocorticoizi intraarticular și/sau creșterea frecvenței ședințelor de dializă a produs numai o ușoară îmbunătățire. În oxaloza primară, transplantul de ficat a indus numai o reducere semnificativă în depunerea cristalelor (vezi capitolul 349).

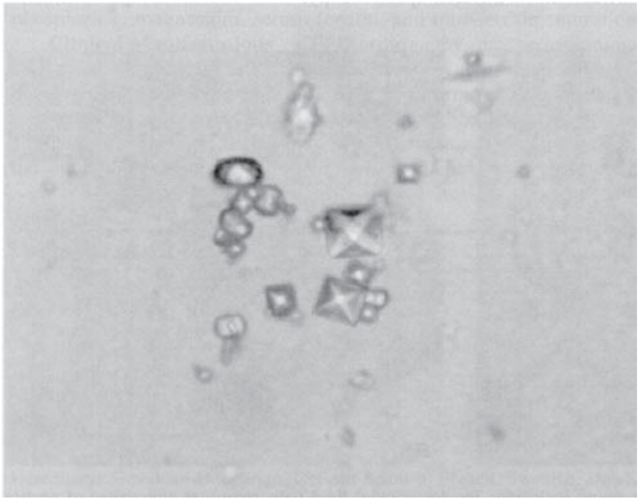


FIGURA 323-3 Cristale bipiramidale și polimorfice mici de oxalat de calciu (microscopie optică; 400x)

BIBLIOGRAFIE

Alvarellos A, Spilberg I: Colchicine prophylaxis in pseudogout. J Rheumatol 13:804, 1986

Beth A et al: Articular cartilage vesicles generate calcium pyrophosphate dihydrate-like crystals in vitro. Arthritis Rheum 35:231, 1992

Dieppe PA et al: Apatite deposition disease: A new arthropathy. Lancet 1:266, 1976

Baldwin CT et al: Linkage of early onset osteoarthritis and chondrocalcinosis to human chromosome 8q. Am J Hum Genet 56:692, 1995

Doherty M et al: Inorganic pyrophosphate in metabolic diseases predisposing to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. Arthritis Rheum 34:1297, 1991

Hoffman GS et al: Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. Ann Intern Med 97:36, 1982

Hughes A et al: Localisation of a gene for chondrocalcinosis to chromosome 5p. Hum Mol Genet 4:1225, 1995

McCarthy DJ: Crystals and arthritis. Dis Month 40:255, 1994

Reginato AJ et al: Familial calcium pyrophosphate crystal deposition disease or calcium pyrophosphate gout. Rev Rheum [Engl Ed] 62:376, 1995

Reginato AJ, Schumacher HR: Apatite crystals in joint fluid; clinical relevance and search for a simple and accurate diagnostic test. Rheumatol Rev 3, 1994

Rosenthal AK, Ryan LM: Treatment of refractory crystal-associated arthritis. Rheum Dis Clin North Am 21:151, 1995

Simkin PA: Oxalate crystals and the taxonomy of gout. JAMA 260:1285, 1988

324 Scott J. Thaler, James H. Maguire

ARTRITE INFECȚIOASE

INTRODUCERE ȘI EVALUAREA PACIENTULUI Deși *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae* și alte bacterii sunt cauzele cele mai frecvente ale artritelor infecțioase, articulațiile pot fi afectate și de variate mycobacterii, spirochete, fungi sau virusuri. Din moment ce infecția bacteriană acută poate distruge rapid cartilajul articular, toate articulațiile inflamate trebuie evaluate fără întârziere pentru a exclude un eventual proces noninfecțios și pentru a decide asupra unei terapii antimicrobiene adecvate și a procedurilor de drenaj. Pentru informații suplimentare asupra artritelor infecțioase determinate de microorganisme specifice, cititorul poate consulta capitolele speciale despre microorganismele respective.

Infecția bacteriană acută interesează tipic o singură articulație sau un număr redus de articulații. Monoartrita sau oligoartrita subacută sau cronică sugerează o infecție micobacteriană sau fungică; o inflamație cu caracter episodic se poate observa în sifilis, boala Lyme și în artritele reactive consecutive infecțiilor enterale sau uretritelor cu Chlamydia (tabelul 324-1). Inflamațiile acute poliarticulare apar ca o reacție imunologică în cursul endocarditelor, reumatismului poliarticular acut, infecțiilor diseminate cu *Neisseria* și hepatitei acute B. Bacteriile și virusurile pot infecta ocazional mai multe articulații, primele mai frecvent la persoane cu poliartrită reumatoidă.

Aspirația lichidului sinovial, un element esențial în evaluarea unei articulații potențial infectate, poate fi efectuată fără dificultate în marea majoritate a cazurilor prin introducerea unui ac gros la nivelul locului de maximă fluctuență sau sensibilitate sau folosind cea mai ușoară cale de acces. Ultrasonografia sau fluoroscopia pot fi folosite pentru ghidarea aspirațiilor în cazul lichidelor articulare greu de localizat de la nivelul șoldului sau ocazional de la nivelul umărului sau altor articulații. Lichidul sinovial normal conține mai puțin de 180 de celule (predominant mononucleare) pe microlitru. Un număr de celule cu o medie de 100.000/μL (cu un interval de valori cuprins între 25.000 și 250.000/μL), cu mai mult de 90% neutrofile este caracteristic pentru infecțiile acute bacteriene. Artritele induse de cristale, poliartrita reumatoidă și alte artrite inflamatorii noninfecțioase se asociază de obicei cu un număr de celule mai mic de 30.000 până la 50.000/μL; un număr de celule cuprins între 10.000 și 30.000/μL dintre care 50-70% neutrofile iar restul limfocite, este caracteristic pentru infecțiile cu micobacterii sau fungi. Diagnosticul definitiv al unui proces infecțios constă în identificarea agentului patogen prin colorații pe frotiuri de lichid sinovial, prin izolarea din culturi din lichidul sinovial sau sânge sau prin detectarea proteinelor și acizilor nucleici bacterieni prin reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction, PCR) sau prin tehnici imunologice.

ARTITE BACTERIENE ACUTE **Patogeneză** Bacteriile pătrund în articulații de la nivelul circulației sanguine, de la nivelul unei infecții osoase sau de țesut moale, printr-o soluție de continuitate sau prin inoculare directă în cursul manevrelor chirurgicale, al injecțiilor sau al traumatismelor. În cazul infecțiilor hematogene, bacteriile depășesc capilarele sinoviale care nu posedă membrană bazală și în decurs de câteva ore pot provoca infiltrația neutrofilică a sinovialei. Neutrofilele și bacteriile pătrund în cavitatea articulară; mai târziu, bacteriile aderă la nivelul cartilajului articular. Degradarea cartilajului începe după 48 de ore ca urmare a creșterii presiunii intraarticulare, a eliberării de proteaze și de citokine de către condrocite și a acumulării locale de bacterii și celule inflamatorii. Studii histologice evidențiază bacterii care acoperă suprafața sinovială sau care formează abcese ce se extind până la nivelul sinovialei, cartilajului și, în cazuri severe, până la nivelul osului subcondral. Proliferarea sinovialei determină formarea unui panus care acoperă cartilajul și trombozarea vaselor din sinoviala inflamată. Agenții bacterieni care sunt importanți în patogenia artritelor infecțioase au receptori pentru colagen (*S. aureus*) care permit aderarea la cartilaj și endotoxine care determină distrucția cartilajului prin intermediul condrocitelor.

Microbiologie Calea de însămânțare hematogenă este cea mai comună la toate grupele de vârstă. La copii, streptococii din grupul B, enterobacilii gram-negativi și *S. aureus* sunt cei mai frecvenți agenți patogeni. După introducerea vaccinului contra *Haemophilus influenzae*, *S.aureus* și *Streptococcus pyogenes (Streptococcus grup A)* sunt agenții patogeni cel mai adesea întâlniți la copii mai mici de 5 ani. Printre adolescenți și adulții tineri, *N. gonorrhoeae* este germenul cel mai frecvent implicat. *S. aureus* este întâlnit în majoritatea infecțiilor nongonococice la adulții de toate vârstele; streptococii de grup B și alți streptococi sunt implicați într-o treime din cazurile apărute la vârstnici, mai ales la cei ce asociază și alte suferințe.

Infecțiile ce apar după proceduri chirurgicale sau leziuni penetrante sunt produse cel mai adesea de *S. aureus* și ocazional de alte bacterii gram-pozitive sau gram-negative. Infecțiile cu stafilococi coagulazo-negativi sunt foarte rare, cu excepția situațiilor ce apar după protezări articulare sau artroscopii. Microorganisme anaerobe, deseori asociate cu bacterii aerobe, sunt găsite în cazul ulcerelor de decubit sau al abceselor intraabdominale care difuzează în articulațiile adiacente. Infecțiile polimicrobiene complică leziunile posttraumatice cu contaminare extensivă. Mușcăturile sau zgârieturile de pisică pot introduce în articulație *Pasteurella multocida*.

Artritele bacteriene nongonococice *Epidemiologie* Deși infecțiile hematogene cu organisme virulente ca *S. aureus,*

Tabelul 324-1

Diagnosticul diferențial al sindroamelor artritice

Artrită monoarticulară acută	Artrită monoarticulară cronică	Artrită poliarticulară
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococus pneumoniae	Mycobacterii netuberculoase	*Neisseria gonorrhoeae*
Streptococi β-hemolitici	*Borrelia burgdorferi*	Artrite bacteriene negonoreice
Bacili Gram-negativi	*Treponema pallidum*	Endocardita bacteriană
Neisseria gonorrhoeae	*Candida*	*Candida*
Candida	*Sporothrix schenckii*	Boala Poncet (reumatismul tuberculos)
Artrite induse de cristale	*Coccidioides immitis*	Hepatita cu virus B
Fracturi	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B19
Hemartroză	*Aspergillus*	Virusul imunodeficienței umane
Corpi străini	*Cryptococcus neoformans*	Virusul uman limfotropic T tip I
Osteoartrită	*Nocardia*	Virusul rubeolei
Necroză ischemică	*Brucella*	Puseu de anemie drepanocitară
Artrită reumatoidă monoarticulară	Boala Legg-Calvé-Perthes	Artrite reactive
	Osteoartrita	Boala serului
		Reumatismul articular acut
		Bolile inflamatorii intestinale cronice
		Lupusul eritematos sistemic
		Artrita reumatoidă/Boala Still
		Alte vasculite
		Sarcoidoza

H. influenzae şi streptococi piogeni apar la persoane anterior sănătoase, există o predispoziţie a gazdei la majoritatea cazurilor cu artrite septice. Pacienţii cu poliartrită reumatoidă au cea mai mare incidenţă a artritelor infecţioase, cel mai adesea secundare *S. aureus*, datorită inflamaţiei articulare cronice, corticoterapiei, rupturilor frecvente ale nodulilor reumatoizi, ulceraţiilor vasculitice şi ale tegumentelor ce acoperă articulaţiile deformate. Diabetul zaharat, corticoterapia, hemodializa şi neoplaziile conferă un risc crescut faţă de infecţiile cu *S. aureus* şi bacilii gram-negativi. Infecţiile pneumococice complică alcoolismul, deficienţele imune şi hemoglobinopatiile. La cei care folosesc frecvent droguri intravenos apar infecţii cu stafilococi şi streptococi provenind din propria lor floră şi infecţii cu *Pseudomonas* sau alţi gram-negativi provenind din droguri sau instrumentar.

Manifestări clinice Nouăzeci la sută din pacienţi prezintă afectare monoarticulară: cel mai frecvent genunchiul, mai puţin frecvent şoldul şi mai rar umerii, pumnul sau cotul. Articulaţiile mici de la mâini şi de la picioare sunt afectate cel mai adesea după inoculări directe sau muşcături. Printre utilizatorii de droguri intravenoase, infecţiile de la nivelul coloanei vertebrale, articulaţiilor sacroiliace sau sternoclaviculare sunt mai frecvente decât cele localizate la articulaţiile periferice. Infecţiile poliarticulare apar mai des la bolnavii cu poliartrită reumatoidă şi pot semăna cu un puseu de acutizare a bolii.

Debutul cel mai frecvent constă în dureri moderate sau severe ce apar în jurul articulaţiilor afectate, tumefacţii, spasme musculare şi reducerea mobilităţii. Febra cu valori cuprinse între 38,3 şi 38,9^{0}C (101-102^{0}F) sau chiar mai mari este frecvent întâlnită, dar uneori poate lipsi, mai ales la persoanele cu poliartrită reumatoidă, insuficienţă renală sau hepatică sau la cei ce urmează terapii imunosupresoare. La examenul clinic se observă o articulaţie inflamată, tumefiată, cu excepţia cazurilor când articulaţia este situată profund, cum ar fi şoldul sau articulaţiile sacroiliace. Celulitele, bursitele şi osteomielitele acute pot produce un tablou clinic similar şi se deosebesc de artritele septice prin gradul sporit de mobilitate şi tumefacţia circumferenţială mai redusă. Trebuie avut în vedere un focar infecţios extraarticular, cum ar fi un furuncul sau o pneumonie. Leucocitoza cu devierea la stânga a formulei leucocitare se întâlneşte frecvent în sângele periferic.

La radiografii se evidenţiază tumefacţia de părţi moi, lărgirea spaţiului articular şi distensia capsulei. Îngustarea spaţiului articular şi eroziunile osoase indică o infecţie aflată într-un stadiu avansat şi un prognostic sever. Ecografia este utilă în detectarea lichidului sinovial de la nivelul şoldului, iar tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară în evidenţierea infecţiilor de la articulaţiile sacroiliace sau ale coloanei vertebrale.

Date de laborator Recoltarea sângelui şi a lichidului sinovial trebuie făcută înaintea administrării antibioticelor. Hemoculturile sunt pozitive în 50% din infecţiile cu *S. aureus,* dar sunt mult mai rar pozitive în cazul infecţiilor cu alte microorganisme. Lichidul sinovial este tulbure, serosanguinolent sau franc purulent. Coloraţia Gram confirmă prezenţa unui mare număr de neutrofile. Nivelurile proteinelor totale şi al lactat-dehidrogenazei în lichidul sinovial sunt crescute, iar concentraţia glucozei este scăzută; oricum, determinarea acestor valori nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului. Lichidul sinovial trebuie examinat şi din punctul de vedere al conţinutului în cristale, deoarece guta sau pseudoguta pot semăna clinic cu artrita septică şi, în plus, infecţiile şi artritele microcristaline pot apare uneori concomitent. Pe frotiul obţinut din lichidul sinovial se observă prezenţa microorganismelor în aproape trei sferturi din infecţiile cu *S. aureus* sau cu streptococi şi în 30 – 50% din infecţiile determinate de bacilii gram-negativi sau alte bacterii. Culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în mai mult de 90% din cazuri. Inocularea lichidului sinovial în recipiente conţinând medii de cultură lichide folosite pentru hemoculturi favorizează creşterea germenilor.

Rx TRATAMENT

Administrarea promptă de antibiotice pe cale sistemică şi drenajul articulaţiilor afectate pot preveni distrucţiile cartilaginoase, artropatiile degenerative postinfecţioase, instabilitatea articulară sau deformările. După ce au fost obţinute culturi din sânge şi lichidul sinovial, trebuie instituit un tratament antibiotic empiric, îndreptat împotriva germenilor vizualizaţi pe frotiu sau a celor cel mai probabil implicaţi, ţinând cont de vârsta bolnavului sau factorii de risc implicaţi. Tratamentul iniţial trebuie să constea în administrarea intravenoasă a unui agent bactericid; nu este necesară instilarea directă a unui antibiotic în articulaţie pentru a atinge un nivel adecvat în lichidul sinovial. Administrarea intravenoasă a unei combinaţii dintre o cefalosporină de generaţia a treia ca cefotaxime (1 g la 8 ore) sau ceftriaxone (1 până la 2 g la 24 ore) şi oxacilină sau nafcilină (2 g la 4 ore) asigură o acoperire adecvată pentru majoritatea infecţiilor adultului. Vancomicina administrată intravenos (1 g la 12 ore) trebuie folosită dacă *S. aureus* meticilin-rezistent este incriminat la pacienţii spitalizaţi. În plus, trebuie administrat un aminoglicozid intravenos la cei ce folosesc drogurile intravenoase sau la alţi pacienţi la care agentul patogen responsabil este *Pseudomonas aeruginosa*.

Tratamentul definitiv este bazat pe identificarea germenului în culturi precum şi a sensibilităţii sale la antibiogramă. Infecţiile determinate de stafilococi se tratează cu oxacilină, nafcilină sau vancomicină timp de 4 săptămâni. Infecţiile penumococice şi streptococice răspund în 2 săptămâni la terapia cu penicilină G (2 milioane de unităţi administrate intravenos la 4 ore); infecţiile produse de *H. influenzae* sau *S. pneumoniae* rezistenţi la penicilină se tratează cu cefotaxime sau ceftriaxone timp de 2 săptămâni. Majoritatea infecţiilor cu gram-negativi pot fi vindecate în 3-4 săptămâni cu ajutorul unei cefalosporine de generaţia a doua sau a treia administrată intravenos. Infecţiile cu *P. aeruginosa* trebuie tratate cel puţin trei săptămâni cu o combinaţie de aminoglicozide şi o penicilină cu spectru larg ca mezlocilina (3 g intravenos la 4 ore) sau o cefalosporină anti-pseudomonas ca ceftazidime (1 g intravenos la 8 ore). Dacă este tolerată, această schemă se continuă încă 2-3 săptămâni; o altă variantă o constituie înlocuirea aminoglicozidului cu o fluoroquinolonă ca ciprofloxacinul (750 mg de 2 ori pe zi, oral).

Drenajul periodic al detritusurilor necrotice din articulaţiile infectate este necesar pentru ameliorarea prognosticului. În cazul articulaţiilor accesibile cum ar fi genunchiul, se poate folosi aspiraţia cu ace în cazul în care conţinutul articular poate fi astfel eliminat. Drenajul artroscopic sau lavajul pot fi utilizate la început sau dacă aspiraţia repetată cu ace nu diminuă simptomele, nu reduce cantitatea de lichid sinovial, nu scade numărul de leucocite şi nu elimină bacteriile de pe frotiu sau din culturi. În unele cazuri este necesară artrotomia pentru a elimina detritusurile infectate de sinovie, cartilaj sau os. Artrita septică a şoldului este cel mai bine tratată prin artrotomie, mai ales la copii la care infecţia ameninţă viabilitatea capului femural. Artritele septice nu necesită imobilizare, cu excepţia cazurilor în care durerea impune acest lucru înainte ca simptomele să fie influenţate de tratament. Solicitatea mecanică trebuie evitată până când semnele inflamatorii cedează, dar mişcările pasive în articulaţie sunt indicate pentru a menţine complet mobilitatea.

Artrita gonococică *Epidemiologie* Artrita gonococică, care reprezintă 70% din episoadele de artrită infecţioasă la persoanele de până în 40 de ani, este produsă de bacteriemia rezultată din infecţia gonococică sau, mai frecvent, de colonizarea gonococică asimptomatică a mucoasei uterine, cervicale

sau faringiene. Femeile prezintă cel mai mare risc în perioadele menstruale și în general au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta infecții gonococice diseminate și artrite. Persoanele cu deficiențe de complement, mai ales ale componentelor terminale, sunt predispuse la episoade recurente de gonococemie. Tipurile de gonococi care determină predominant infecții diseminate produc colonii transparente în culturi, au o proteină membranară de tip IA sau sunt de tip AUH-auxotrof.

Manifestări clinice și date de laborator Cea mai frecventă manifestare a infecției gonococice diseminate constă într-un sindrom caracterizat prin febră, frisoane, rash și simptome articulare. Pe trunchi, pe suprafețele de extensie și pe extremitățile distale apare un număr mic de papule care progresează spre pustule hemoragice. Artritele migratorii și tenosinovita genunchiului, mâinilor, pumnului, picioarelor și gleznelor sunt predominante. Leziunile cutanate și manifestările articulare sunt considerate ca fiind consecința unor reacții imune față de gonococii circulanți și depozitele de complexe imune din țesuturi. Astfel, culturile din lichidul sinovial sunt negative și hemoculturile sunt pozitive în mai puțin de 45% din cazuri. Lichidul sinovial poate fi obținut cu dificultate din articulațiile inflamate și de obicei conține doar 10.000-20.000 leucocite/μL.

Artrita septică gonococică autentică este mai puțin frecventă decât sindromul infecției gonococice diseminate și urmează întotdeauna infecției diseminate care nu este recunoscută la o treime din pacienți. De obicei este implicată o singură articulație, ca șoldul, genunchiul, glezna sau pumnul. Un lichid sinovial care conține mai mult de 50 000 leucocite/μL este deseori întâlnit; gonococul este doar ocazional evidențiat pe frotiul colorat cu colorația Gram, iar culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în mai puțin de 40% din cazuri. Hemoculturile sunt aproape întotdeauna negative.

Deoarece gonococul este dificil de izolat din lichidul sinovial sau sânge, trebuie obținute culturi de la nivelul mucoaselor potențial infectate. Culturile și frotiurile cu colorație Gram obținute din leziunile cutanate sunt ocazional pozitive. Toate specimenele pentru cultură trebuie inoculate direct pe agar Thayer-Martin sau trebuie transportate prompt într-un mediu special de la patul bolnavului la laboratorul de microbiologie, într-o atmosferă de CO_2 5%, ca într-o candelă. PCR este o metodă foarte sensibilă în detectarea ADN-ului gonococic din lichidul sinovial. O ameliorarea importantă a simptomatologiei după 12-24 ore de la instituirea terapiei antibiotice corespunzătoare este un argument important pentru diagnosticul clinic al infecției gonococice diseminate, dacă culturile sunt negative.

Rx TRATAMENT

Tratamentul inițial constă din ceftriaxonă (1 g intravenos sau intramuscular la 24 ore) pentru a acoperi posibilele organisme penicilin-rezistente. Odată ce simptomele locale și sistemice s-au remis, cura terapeutică de 7 zile poate fi completată de un agent oral ca cefixime (400 mg de două ori pe zi) sau ciprofloxacin (500 mg de două ori pe zi) sau, dacă sunt izolate tulpini sensibile la penicilină, amoxicilină (500 mg de trei ori pe zi). Artritele supurate răspund de obicei la aspirația cu ac la nivelul articulației afectate și la un tratament antibiotic de 7-10 zile. Lavajul artroscopic sau artrotomia sunt rareori necesare.

Este recunoscut că simptome artritice similare celor din infecția gonococică diseminată apar în meningococemie. Au fost descrise un sindrom dermatită-artrită, monoartrită purulentă și poliartrită reactivă. Toate răspund la tratamentul intravenos cu penicilină.

ARTRITA CU SPIROCHETE **Boala Lyme** Boala Lyme, datorată infecției cu o spirochetă, *Borrelia burgdorferi*, determină artrită la 70% din persoanele care nu sunt tratate. Pot apărea artralgii și mialgii intermitente, dar nu artrită după zile sau săptămâni de la inocularea spirochetei de către insecta *Ixodes*. Mai târziu, există trei tipuri de manifestări articulare: (1) 50% din persoanele netratate prezintă episoade intermitente de monoartrită sau oligoartrită ce interesează genunchii și/sau alte articulații mari. Simptomele se atenuează fără tratament după luni de zile și, în fiecare an, 10-20% din pacienți nu mai prezintă simptome articulare. (2) 20% din persoanele netratate dezvoltă artralgii de intensitate ondulantă. (3) 10% din pacienți dezvoltă sinovită cronică inflamatorie ce conduce la leziuni erozive și distrucții articulare.

Rx TRATAMENT

Artrita Lyme răspunde în general bine la tratament. Este recomandată o schemă cu doxiciclină oral, amoxicilină oral și probenecid sau ceftriaxone parenteral pentru o perioadă de 3-4 săptămâni. Pacienții care nu răspund la acest tratament beneficiază foarte puțin și de terapii adiționale. Eșecul terapiei este asociat cu unele particularități ale gazdei, cum ar fi genotipul HLA-DR4 sau reactivitate persistentă la OspA (proteina de suprafață A). Tehnicile noi utilizând amplificarea PCR a ADN-ului spirochetal pot fi utile în monitorizarea pacienților la care terapia convențională a eșuat. Pacienții la care rezultatele la PCR în lichidul sinovial au fost negative și care nu au răspuns la terapia inițială nu vor beneficia probabil de terapia antimicrobiană adițională.

Artrita sifilitică Manifestările articulare apar în diferite stadii ale sifilisului. În sifilisul congenital precoce, tumefacțiile periarticulare și imobilizarea membrului afectat (pseudoparalizia Parrot) complică osteocondrita oaselor lungi. Apariția articulațiilor Clutton, o manifestare tardivă a sifilisului congenital care se dezvoltă tipic între 8 și 15 ani, este determinată de o sinovită cronică nedureroasă exudativă a articulațiilor mari, mai ales genunchi și coate. Sifilisul secundar se poate acompania de artralgii, o artrită simetrică a genunchilor, gleznelor și ocazional a umerilor și pumnilor sau sacroileită. Artrita are o evoluție subacută sau cronică, cu un lichid sinovial mixt ce conține atât mononucleare, cât și neutrofile, cu pleocitoză (numărul tipic de celule este cuprins între 5000 și 15000/μl). Mecanismele imunologice pot contribui la artrită și simptomele se îmbunătățesc de obicei rapid după tratamentul cu penicilină. În sifilisul terțiar, prezența articulațiilor Charcot este rezultatul pierderilor senzoriale datorate tabesului dorsal. Penicilina nu este utilă în această situație.

ARTRITELE MICOBACTERIENE Artrita tuberculoasă apare la aproximativ 1% din toate cazurile de tuberculoză și la 10% din cazurile de tuberculoză extrapulmonară. Forma cea mai frecventă este monoartrita cronică granulomatoasă. Un sindrom rar, boala Poncet, este o formă reactivă simetrică de poliartrită care afectează persoanele cu tuberculoză viscerală sau diseminată. Micobacteriile nu se găsesc la nivelul articulațiilor și simptomele se remit cu terapie antituberculoasă.

Spre deosebire de osteomielita tuberculoasă care interesează tipic coloana vertebrală toracică sau lombară (50% din cazuri), artrita tuberculoasă afectează mai ales articulațiile care poartă sarcini mecanice, îndeosebi șoldurile, genunchii și gleznele și numai ocazional articulațiile mici, mai puțin solicitate. Tumefacția monoarticulară progresivă și durerile se dezvoltă în luni sau ani, iar simptomele sistemice se observă numai la jumătate din cazuri. Coexistența unei tuberculoze pulmonare active este rară.

Lichidul sinovial obținut la aspirație conține în medie 20.000 de celule/μl, din care aproximativ jumătate sunt neutrofile. Pe frotiu, bacilii acid-alcoolo-rezistenți se observă la mai puțin de o treime din cazuri, iar culturile sunt pozitive în 80% din cazuri. Culturile din țesutul sinovial obținute prin biopsie sunt pozitive în aproximativ 90% din cazuri și evidențiază

la majoritatea bolnavilor o inflamație granulomatoasă. Pe radiografii se observă eroziuni periferice la locurile de inserție ale sinovialei, osteopenie periarticulară și eventual îngustarea spațiilor articulare. Tratamentul artritei tuberculoase este același ca cel pentru tuberculoza pulmonară, necesitând administrarea unor agenți multipli, timp de 6-9 luni. Terapia este mai prelungită la indivizii imunosupresați, cum sunt cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Variatele micobacterii atipice găsite în apă sau sol pot cauza artrite cronice indolente. Astfel de afecțiuni pot fi determinate de traumatisme sau inoculări directe produse în timpul muncilor agricole, grădinăritului sau activităților acvatice. De obicei sunt interesate articulațiile mici, cum ar fi cele de la degete, pumn sau genunchi. Afectarea tecilor tendinoase și a burselor este tipică. Speciile de micobacterii interesate includ: *M. marinum, M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansassi, M. fortuitum* și *M. chelonae*. La persoanele infectate cu HIV sau la cele care primesc terapie imunosupresoare, răspândirea hematogenă la nivelul articulațiilor a fost întâlnită pentru *M. kansassi, M. avium-intracellulare* și *M. haemophilum*. Diagnosticul necesită biopsie și culturi, iar terapia este bazată pe susceptibilitatea la antibiotice a tulpinilor respective.

ARTRITELE FUNGICE Fungii reprezintă o cauză rară de artrită monoarticulară cronică. Infecțiile articulare granulomatoase cu fungi endemici dimorfi *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* și (mai rar) *Histoplasma capsulatum* se produc pe cale hematogenă sau prin extensie directă de la leziunile osoase la persoanele cu boală diseminată. Afectarea articulară este o complicație puțin obișnuită a sporotrichosei (infecție cu *Sporothrix schenckii*) printre grădinari sau alte persoane care lucrează cu solul sau unele plante ca cele din genul sphagnum. Sporotrichoza este de șase ori mai frecventă la bărbați, iar alcoolismul sau alte condiții debilitante reprezintă un risc pentru infecții poliarticulare.

Infecția cu *Candida* interesează o singură articulație, de obicei genunchiul, șoldul sau umerii și este produsă în urma procedurilor chirurgicale, a injecțiilor intraarticulare sau pe cale hematogenă (la bolnavii critici, cu boli debilitante ca diabetul zaharat sau insuficiența hepatică sau renală sau la cei care primesc tratament imunosupresor). Infecția cu *Candida* la cei ce folosesc droguri intravenoase interesează tipic coloana vertebrală, articulațiile sacroiliace sau alte articulații fibrocartilaginoase. Cazurile rare de artrită datorată speciei *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* sunt produse tot prin inoculare directă sau diseminare hematogenă a infecției la persoanele imunocompromise.

Lichidul sinovial în artritele fungice conține de obicei 10.000 până la 40.000 de celule/μl, dintre care aproximativ 70% sunt neutrofile. Frotiurile și culturile din țesutul sinovial confirmă deseori diagnosticul de artrită fungică atunci când studierea lichidului sinovial dă rezultate negative. Tratamentul constă în drenajul și lavajul articulației și administrarea sistemică a amfotericinei B, fluconazolului sau itraconazolului (alegerea drogului depinzând de specia implicată). Doza și durata tratamentului sunt aceleași ca pentru boala diseminată. Instilațiile intraarticulare de amfotericină B au fost folosite ca supliment pentru terapia intravenoasă.

ARTRITELE VIRALE Virusurile produc artrite prin infectarea țesutului sinovial în timpul infecțiilor sistemice sau provocând reacții imunologice care interesează articulațiile. Aproximativ 50% din femei relatează artralgii, iar 10% artrite după 3 zile de la apariția rash-ului care urmează unei infecții cu virusul rubeolei și după 2-6 săptămâni de la administrarea vaccinului cu virus hepatitic. Episoade de inflamații simetrice ale degetelor, pumnului și genunchilor apar mai rar după un an, dar un sindrom cu oboseală cronică, subfebrilitate, cefalee și mialgii poate persista timp de luni sau ani. Imunoglobulinele intravenoase au fost utile în unele cazuri selecționate. La două săptămâni după *parotidita epidemică* pot apărea artrite monoarticulare auto-limitante sau poliartrite migratorii; această sechelă este mai frecventă la bărbați decât la femei. Aproximativ 10% din copii și 60% din femei dezvoltă artrită după infecția cu *parvovirus B 19*. La adulți, artropatia apare uneori fără febră sau rash. Durerea și redoarea, cu tumefacție mai puțin evidentă (mai întâi la mâini, dar și la genunchi, pumn și glezne) se remit de obicei în câteva săptămâni, deși o mică proporție din femei dezvoltă o artropatie cronică.

Cu aproximativ 2 săptămâni înaintea debutului icterului, până la 10% din persoanele cu *hepatită virală tip B* dezvoltă o reacție mediată prin complexe imune asemănătoare cu boala serului, cu rash maculopapular, urticarie, febră și artralgii. Mai rar poate apărea o artrită simetrică care interesează mâinile, pumnii, coatele sau gleznele, cu redoare matinală care seamănă cu un puseu de poliartrită reumatoidă. Simptomele dispar odată cu apariția icterului. Artrite dureroase interesând articulațiile mari acompaniază frecvent febra și rash-ul din multe infecții virale, inclusiv cele cauzate de virusurile *chikungunya, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro și Barmah Forest*. Artrite simetrice care interesează mâinile și pumnii pot apărea în timpul fazei de convalescență după infecții cu virusul *lymphocytic choriomeningitis*. Pacienții infectați cu *enterovirusuri* relatează frecvent artralgii, iar *echovirusul* a fost izolat de la pacienții cu poliartrite acute.

Mai multe sindroame artritice sunt asociate cu infecția HIV. Sindromul Reiter cu oligoartrită persistentă, dureroasă a extremității inferioare urmează frecvent unui episod de uretrită la persoanele infectate cu HIV. Sindromul Reiter asociat cu HIV pare a fi foarte frecvent printre persoanele cu haplotipul HLA-B27, dar afectarea sacroiliacă este neobișnuită. Până la o treime din persoanele infectate cu HIV și psoriazis dezvoltă artrită psoriazică. O artropatie monoarticulară dureroasă și o poliartropatie simetrică persitentă pot complica ocazional infecția cu HIV. Oligoartrita cronică persistentă a umerilor, pumnilor, mâinilor și genunchilor apare la femeile infectate cu virusul T-limfotropic uman tip I. îngroșarea sinovială, distrucția cartilajului articular și aspectul atipic, leucemoid al limfocitelor din lichidul sinovial sunt caracteristice, dar evoluția spre o leucemia cu celule T este neobișnuită.

ARTRITELE PARAZITARE Artritele determinate de infecțiile cu paraziți sunt rare. Viermii *Dracunculus medinensis* pot cauza leziuni articulare distructive la nivelul membrelor inferioare datorită migrării femelelor gestante care invadează articulațiile sau datorită ulcerațiilor suprainfectate din țesuturile moi adiacente. Chisturile hidatice infectează oasele în 1-2% din cazurile de infecții cu *Echinococcus granulosus*. Leziunile chistice expansive și distructive se pot extinde și pot distruge articulațiile adiacente, mai ales șoldul și pelvisul. În cazuri rare, sinovita cronică a fost asociată cu prezența ouălelor de schistosoma la biopsiile sinoviale. Artritele monoarticulare la copiii cu *filariasis* par a răspunde la tratamentul cu dietilcarbamazină, în ciuda absenței microfilariilor în lichidul sinovial. Artritele reactive au fost atribuite următorilor paraziți: viermele cârlig (*hookworm*), *Strongyloides, Cryptosporidium* și *Giardia* în unele cazuri, dar confirmarea este încă necesară.

ARTRITELE REACTIVE SAU SINDROMUL REITER Un sindrom cu artrită reactivă asociată cu rash, uretrită, conjunctivită, uveită și ulcerații orale apare la câteva săptămâni după aproximativ 1% din cazurile de uretrite negonococice și 2% din infecțiile enterale, îndeosebi cele determinate de *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* și *Salmonella*. Studiile au identificat ADN microbian sau antigene în lichidul sinovial sau sânge în unele cazuri, dar patogenia acestei suferințe este puțin înțeleasă.

Artritele reactive sunt mai frecvente la bărbații tineri (excepție este infecția cu *Yersinia*) și au fost asociate cu HLA-B27, ca un factor genetic potențial predispozant. Pacienții relatează

oligoartrite dureroase, asimetrice, care interesează mai ales genunchii, gleznele și picioarele. Durerea lombară joasă este frecventă, iar modificările radiologice de sacroileită apar la pacienții cu boală îndelungată. Majoritatea bolnavilor recuperează în 6 luni, dar boala poate fi recurentă, mai ales în cazurile ce urmează unei uretrite negonococice. Antiinflamatoarele nesteroidiene contribuie la diminuarea simptomelor, dar rolul terapiei antibiotice prelungite în eliminarea antigenelor microbiene din sinovială este controversat.

INFECȚIILE ARTICULAȚIILOR PROTEZATE Infecțiile complică 1-4% din totalul protezelor articulare. Majoritatea infecțiilor se produc intraoperator sau imediat postoperator, ca urmare a actului operator; mai rar, infecțiile articulare apar tardiv după protezare și sunt rezultatul diseminărilor hematogene sau a inoculării directe. Debutul poate fi acut, cu febră, dureri sau semne locale de inflamație, mai ales dacă infecția este produsă de *S. aureus,* streptococi piogeni sau bacili enterici. De asemenea, infecția poate persista luni sau ani fără să producă semne constituționale dacă microorganismele sunt mai puțin virulente, ca în cazul stafilococilor coagulazo-negativi sau difteroizi. Astfel de infecții indolore se produc de obicei în timpul implanturilor articulare și sunt descoperite datorită apariției unor dureri cronice inexplicabile sau după ce radiologic se evidențiază dislocarea protezei; viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei ridicată în astfel de cazuri.

Diagnosticul se pune cel mai bine prin aspirarea lichidului sinovial; introducerea accidentală a microorganismelor în timpul aspirației trebuie evitată cu grijă. Pleocitoza din lichidul sinovial cu predominanța leucocitelor polimorfonucleare este foarte sugestivă pentru infecție deoarece alte procese inflamatorii afectează foarte rar articulațiile protezate. Culturile și colorația Gram evidențiază de obicei agentul patogen responsabil. Folosirea unor medii de cultură speciale pentru agenți patogeni mai rari, cum ar fi fungii, micobacteriile atipice sau *Mycoplasma*, poate fi uneori necesară dacă culturile de rutină și cele anaerobe sunt negative.

Rx TRATAMENT

Tratamentul cuprinde intervenția chirugicală și doze mari de antibiotice parenteral, administrate timp de 4-6 săptămâni, deoarece osul este în general și el afectat. În majoritatea cazurilor, proteza trebuie înlocuită pentru a eradica infecția. Implantarea unei noi proteze trebuie amânată timp de câteva săptămâni sau luni deoarece recidivarea infecției se poate produce în acest interval. În unele cazuri, reimplantarea nu este posibilă și pacientul trebuie rezolvat prin artrodeză sau chiar amputație. Vindecarea infecției fără scoaterea protezei este posibilă uneori în cazurile datorate streptococilor sau pneumococilor, când lipsesc modificările radiologice de dislocare a protezei. În aceste cazuri, terapia antibiotică trebuie inițiată precoce și articulația trebuie drenată viguros prin artrotomie deschisă sau artroscopic.

Profilaxie Pentru a evita consecințele dezastruoase ale infecției, candidații pentru protezări articulare trebuie selectați cu grijă. O rată crescută a infecțiilor se întâlnește la pacienții cu poliartrită reumatoidă, persoane care au suferit intervenții chirurgicale articulare anterioare și bolnavii care necesită o terapie imunosupresoare. Tratamentul antibiotic profilactic perioperator, de obicei cu cefazolin, și măsurile de reducere a contaminării intraoperatorii au scăzut rata infecțiilor perioperatorii la mai puțin de 1% în multe centre. După implantare, trebuie luate măsuri de prevenire și tratare promptă a infecțiilor extraarticulare care pot genera diseminări la proteze pe cale hematologică. Eficiența tratamentului antibiotic profilactic pentru prevenirea infecțiilor hematogene după proceduri dentare nu a fost demonstrată; de fapt, streptococul viridans sau alți componenți ai florei orale produc extrem de rar infectarea protezelor articulare.

BIBLIOGRAFIE

Baker DG, Schumacher HR: Acute monoarthritis. N Engl J Med 329:1013, 1993

Brower AC: Septic arthritis. Radiol Clin North Am 34:293, 1996

Calabrese LH: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 19:477, 1993

Cuckler JM et al: Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty. Orthop Clin North Am 22:523, 1991

Cunningham R et al: Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. J Med Microbiol 44:157, 1996

Eustace SJ et al: Lyme arthropathy. Radiol Clin North Am 34:454, 1996

Evans J: Lyme disease. Curr Opin Rheumatol 7:322, 1995

Gardner GC, Weisman MH: Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: A report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years. Am J Med 88:503, 1990

Goldenberg DL: Bacterial arthritis. Curr Opin Rheumatol 7:310, 1995

Goldenberg DL, Reed JI: Bacterial arthritis. N Engl J Med 312:764, 1985

Hughes RA, Keat AC: Reiter's syndrome and reactive arthritis: A current view. Semin Arthritis Rheum 24:190, 1994

Keat A: Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. N Engl J Med 309:1606, 1983

Liebling MR et al: Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. Arthritis Rheum 37:702, 1994

Meier JL, Beekmann SE: Mycobacterial and fungal infections of bones and joints. Curr Opin Rheumatol 7:329, 1995

Mitchell LA et al: Chronic rubella vaccine-associated arthropathy. Arch Intern Med 153:2268, 1993

Muradali D et al: Multifocal osteoarticular tuberculosis: Report of four cases and review of management. Clin Infect Dis 17:204, 1993

Pinals RS: Polyarthritis and fever. N Engl J Med 330:769, 1994

Purvis RS et al: Sporotrichosis presenting as arthritis and subcutaneous nodules. J Am Acad Dermatol 28:879, 1993

Reginato AJ: Syphilitic arthritis and osteitis. Rheum Dis Clin North Am 19:379, 1993

Shmerling R et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990

Silveira LH et al: *Candida* arthritis. Rheum Dis Clin North Am 19:427, 1993

Tsukayama DT et al: Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg [Am] 78A:512, 1996

Wise CM et al: Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Arch Intern Med 154:2690, 1994

325

Peter H. Schur

ARTRITA PSORIAZICĂ ȘI ARTRITA ASOCIATĂ CU BOALA GASTROINTESTINALĂ

ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică (AP) este o artrită inflamatorie cronică care afectează 5 până la 10% din populația cu psoriazis.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Până la data actuală, cauza și patogeneza AP sunt necunoscute. Dovezi indirecte au sugerat că infecțiile, traumatismele, imunitatea celulară crescută (de exemplu la streptococi), scăderea activării celulelor supresoare, complexele imune, activarea complementului, moleculele de adeziune, celulele dendritice, keratinocitele, funcția anormală a fibroblastului și leucocitului polimorfonuclear (PMN) pot fiecare juca un rol. Poliartrita s-a dezvoltat la pacienți cu psoriazis și hepatită tratați cu interferon α. Multe studii au observat o frecvență crescută a HLA-B17, CW6,

DQ2 și/sau B27 la pacienți cu spondilită psoriazică, în timp ce B27, BW62, B38, B39 și DR7 au fost observate în asociere cu artrita periferică. Boala fulminantă trebuie să ridice suspiciunea de boală prin virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi capitolul 308).

MANIFESTĂRI CLINICE Trei tipuri majore de artrită psoriazică au fost în general recunoscute: artrita inflamatorie asimetrică, artrita simetrică și spondilita psoriazică. O medie de 47% dintre pacienți (cu variație de 16 până la 70%) au o artrită inflamatorie asimetrică. Boala apare în mod egal la bărbați și femei. Psoriazisul tinde să preceadă artrita cu ani, mulți pacienți plângându-se de redoare matinală. Articulațiile interfalangiene proximale (IFP) și interfalangiene distale (IFD) sunt frecvent implicate [cu caracteristicul aspect de „deget în cârnat" (dactilita)], în timp ce genunchii, șoldurile, gleznele, articulațiile temporomandibulare și ale mâinii sunt mai rar implicate. Majoritatea pacienților au onicodistrofie (onicoliză, striații transversale, depresiuni punctiforme) a cărei evoluție nu merge paralel cu cea a sinovitei. Prognosticul este bun, numai o pătrime dintre pacienți dezvoltând boală distructivă progresivă; o treime dezvoltă complicații inflamatorii oculare (conjunctivită, irită, episclerită).

O medie de 25% dintre pacienți (cu variație de 15 până la 39%) dezvoltă artrită simetrică asemănătoare poliartritei reumatoide (vezi capitolul 313). Această boală apare de două ori mai frecvent la femei. Psoriazisul și artrita inflamatorie se dezvoltă de obicei simultan; majoritatea pacienților prezintă redoare matinală. Articulațiile IFD, IFP, metacarpofalangiene (MCF), metatarsofalangiene (MTF), sternoclaviculare și, în particular, articulațiile periferice mari sunt implicate. Practic toți pacienții au onicodistrofie care ajută în a-i distinge de pacienții cu poliartrită reumatoidă. Peste jumătate dintre pacienții din acest grup evoluează către artrită distructivă, inclusiv artrită mutilantă. Complicațiile oculare sunt neobișnuite. Nodulii subcutanați nu sunt prezenți, dar o pătrime dintre pacienți au prezent factorul reumatoid. A fost descris edemul unilateral al extremității superioare.

O medie de 23% dintre pacienți (cu variație între 5 până la 40%) au „spondilită" psoriazică cu sau fără implicare articulară periferică. Psoriazisul tinde să preceadă artrita cu câțiva ani și durerea lombară joasă cu redoare matinală este obișnuită. Spondilita psoriazică este mai frecventă la bărbați. Aproximativ jumătate dintre pacienții din acest grup au spondilită și cealaltă jumătate au sacroileită. Afectarea coloanei este de obicei lent progresivă, cu deteriorare clinică minimă comparativ cu spondilita anchilozantă; afectarea periferică tinde de asemenea să nu fie distructivă, exceptând ocazional pacientul cu artrită mutilantă. Entezopatia, inflamația zonelor de inserție pe os a ligamentelor și tendoanelor, este caracteristică și implică frecvent tendonul lui Achile și fascia plantară, provocând durere în călcâi. Mulți pacienți au onicodistrofie, dar puțini au complicații inflamatorii oculare. Inflamația intestinală apare la 30% (inflamația intestinală nu a fost observată la pacienții cu artrită periferică izolată).

Unii autori au descris subseturi adiționale de artrită psoriazică: afectare predominantă a articulațiilor IFD, artrită mutilantă, artrită psoriazică juvenilă și SAPHO (sinovită, acne, pustuloză, hiperostoză, osteomielită).

Morfopatologia AP este similară cu cea observată în poliartrita reumatoidă: hiperplazia sinoviocitară, infiltrarea precoce cu PMN și mai tardivă cu celule mononucleare, eroziunea de cartilaj și formarea panusului. Totuși, în AP sinovia este mai vascularizată și există mai puține macrofage și o expresie mai diminuată a moleculei de adeziune leucocitară a celulelor endoteliale [endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)]. Leziunile cutanate au mai multe celule CD45RO+ în psoriazis. Fibroza capsulei articulare și a măduvei este evidentă la mulți pacienți.

DATE DE LABORATOR Există puține anomalii ale datelor de laborator. Viteza de sedimentare a hematiilor crescută, proteina C reactivă pozitivă și nivelul complementului reflectă inflamația. Factorii reumatoizi sunt neobișnuiți și sunt mai probabil observați la cei cu artrită simetrică. Nivelurile de imunoglobuline, în special nivelul de IgA, pot fi crescute (anticorpiii IgA față de citokeratină sau anti-enterobacterii sunt crescuți). Nivelurile de acid uric pot fi crescute; prezența cristalelor de urat de sodiu în lichidele articulare sugerează guta.

Investigația radiologică relevă constatări similare acelora din poliartrita reumatoidă: tumefierea țesutului moale, îngustarea spațiului articular, eroziuni, anchiloza osoasă a degetelor, subluxații și chiste subcondrale; există mai puțină demineralizare. Totuși, mai unice și sugestive de artrită psoriazică sunt eroziunile articulațiilor IFD, expansiunea bazei falangei terminale, ascuțirea falangei proximale, eroziuni cupuliforme și proliferare osoasă a falangei distale (aspect de „toc în călimară"), proliferarea osului în vecinătatea eroziunilor osoase, osteoliza falangiană terminală, proliferarea osoasă cu periostită (în special a falangelor) și telescoparea a unui os în cel vecin lui, ducând la deformare „în binoclu". Scheletul axial prezintă sacroileită asimetrică sau unilaterală, adesea osificare paravertebrală asimptomatică, incluzând afectarea cervicală și sindesmofite asimetrice, mari, non-marginale. Anomaliile ecocardiografice seamănă cu acelea din spondilita anchilozantă.

DIAGNOSTIC Diagnosticul artritei psoriazice trebuie să fie luat în considerație la indivizii cu artrită și psoriazis. Psoriazisul trebuie să fie diferențiat de dermatita seboreică și eczemă. Leziunile psoriazice pot fi destul de mici, localizate periferic sau adesea sunt ascunse în scalp, ombilic sau faldurile gluteale. Infecția fungică a unghiilor trebuie deosebită de psoriazis, pentru ultima se vor demonstra depresiunile punctiforme și onicoliza. Mai mult, onicodistrofia este neobișnuită (20% dintre cazuri) în psoriazisul necomplicat. Este adesea dificil de a distinge sindromul Reiter (vezi capitolul 317) de artrita psoriazică deoarece ambele prezintă dactilită. Sindromul Reiter de obicei se prezintă la indivizi tineri, în special bărbați, este mai puțin progresiv sau distructiv și este mai probabil să fie asociat cu leziuni cutanate caracteristice (keratoderma blenorrhagica), uretrită sau conjunctivită. Guta poate fi diferențiată prin prezența intraarticulară a cristalelor de urat de sodiu (vezi capitolul 344). Psoriazisul în asociere cu nodulii Heberden și Bouchard ai articulațiilor IFD și respectiv IFP sugerează mai mult osteoartrita (vezi capitolul 322). Artrita psoriazică diferă de poliartroza reumatoidă prin absența relativă a factorilor reumatoizi; tendința la asimetrie, dactilită, irită, entezopatie și onicodistrofie; frecvența crescută a HLAB27, mai ales la pacienții cu afectare scheletală axială și modificări radiologice caracteristice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul artritei psoriazice începe cu educarea pacientului și terapie fizică și ocupațională pentru a menține tonusul muscular și funcția articulară și musculară. Ortezele și ocazional glucocorticoizii intraarticular pentru articulațiile izolate, inflamate acut și sever pot fi adăugate dacă este nevoie (figura 325-1). În principal, totuși, se folosesc antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care reduc inflamația și ameliorează durerea pentru majoritatea pacienților. Pentru pacienții cu afectare mai severă, un medicament antireumatic remitiv se impune a fi utilizat. În timp ce hidroxiclorochina este adesea de folos în producerea fie a ameliorării, fie a remisiunii, ea aduce un risc semnificativ de exacerbare a psoriazisului sau a exfolierii. Pentru cazurile mai severe, în special cu afectare extensivă a pielii, se recomandă metotrexat în doze de 5 până la 25mg metotrexat pe săptămână. Majoritatea pacienților răspund bine atât în ceea ce

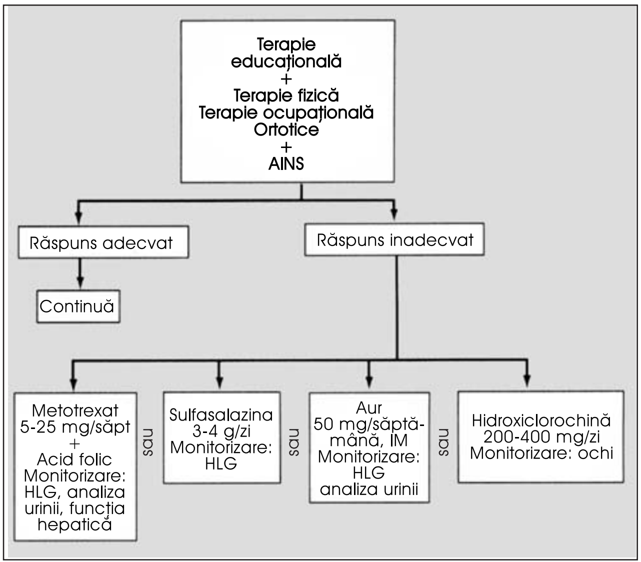


FIGURA 325-1 Algoritm pentru tratamentul artritei psoriazice. Vezi textul pentru descrierea detaliată. AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; HLG, hemoleucograma.

privește leziunea cutanată, cât și artrita. Pacienții care sunt rezistenți la terapia orală pot răspunde la terapia intravenoasă. Acidul folic (1mg/zi) este recomandat pentru a preveni complicațiile hematologice. Testarea funcției renale și hepatice și hemoleucograma completă trebuie să fie efectuate frecvent și orice anomalii ale acestor investigații trebuie să sugereze modificarea dozei. Biopsia hepatică este recomandată după o doză cumulativă de 1,5 g metotrexat și apoi la fiecare 2 ani pentru a identifica rarii pacienți cu fibroză și ciroză care necesită scoaterea medicamentului. Nivelurile serice crescute ale propeptidului N-terminal al procolagenului tip III pot prognostica fibrogeneza hepatică. Totuși, pacienții sunt sfătuiți să evite medicamentele nefrotoxice sau hepatotoxice, de asemenea și etanolul. Pacienții cu infecție HIV pot prezenta agravarea bolii când au fost tratați cu metotrexat. Sulfasalazina (3 până la 4g/zi), aurul intramuscular, ciclosporina (2 până la 5 mg/kg/zi), etretinatul (0,5 mg/kg/zi), 6-mercaptopurina și azatioprina s-au dovedit eficiente. Artrita poate de asemenea să răspundă la helioterapie.

ARTRITA ASOCIATĂ CU BOALA GASTROINTESTINALĂ

BOALA INTESTINALĂ INFLAMATORIE Artrita periferică apare la 9 până la 22% dintre pacienții cu boală intestinală inflamatorie (BII) (de ex. colita ulcerativă sau boala Crohn; vezi capitolul 286) și artralgia este mai frecventă. Artrita apare mai probabil la pacienți cu boală a intestinului gros și la acei pacienți cu complicații cum sunt abcesele, polipoza pseudomembranoasă, boala perianală, hemoragia masivă, eritemul nodos, stomatita, uveita și pyoderma gangrenosum. Bărbații și femeile sunt afectate în mod egal. Artrita tinde să fie acută, este asociată cu activarea bolii intestinale, apare precoce în cursul bolii intestinale, este autolimitată (90% dintra cazuri se rezolvă în 6 luni) și nu produce leziuni distructive. Majoritatea pacienților au o poliartrită simetrică, migratorie, afectând articulațiile mari ale extremității inferioare. Factorii reumatoizi nu sunt prezenți. Există o oarecare asociere cu HLA-BW62. Lichidul sinovial are 5.000 până la 12.000 leucocite per microlitru, mai ales PMN. Radiografiile demonstrează tumefierea țesuturilor moi și revărsat fără eroziuni sau distrucție. Examinare histopatologică a biopsiilor sinoviale arată numai inflamație nespecifică. Artrita periferică răspunde la tratamentul eficient al bolii intestinale (cum este colectomia pentru colita ulcerativă) sau administrarea de glucocorticoizi, metotrexat sau sulfasalazină. AINS ameliorează durerea și inflamația, dar trebuie să fie folosite cu grijă datorită efectelor adverse gastrointestinale posibile.

Spondilita apare în 1,1 până la 43% dintre pacienții cu BII (în timp ce BII se dezvoltă la 5% dintre pacienții cu spondilită anchilozantă). Spondilita precede adesea BII; evoluțiile lor clinice nu sunt în relație. Bărbații sunt afectați mai frecvent. Pacienții se plâng, tipic, de redoare a coloanei și/sau în fese dimineața sau după repaus. Redoarea și durerea asociată sunt adesea ameliorate de exercițiu. Infecția/inflamația gastrointestinală este considerată a juca un rol în exacerbarea spondilitei. Examinarea fizică relevă limitarea flexiei coloanei vertebrale și reducerea expansiunii toracelui. Unii pacienți pot avea artrită periferică, în special a șoldurilor și/sau a umerilor. Irita este o complicație frecventă. Radiografiile lombare arată modificări tipice de spondilită anchilozantă și sacroileită bilaterală. HLA-B27 este găsit la 53 până la 75% dintre acești pacienți. Tratamentul include terapie fizică, AINS, glucocorticoizi și sulfasalazină pentru boala intestinală. AINS trebuie să fie folosite cu grijă deoarece ele exacerbează BII. Boala axială progresează lent într-un fel asemănător cu cel al spondilitei anchilozante.

Sacroileita asimptomatică detectată prin radiografie apare la 4 până la 25% dintre pacienții cu BII. În contrast, scintigrafia osoasă cu technețiu pirofosfat arată anomalii ale articulațiilor sacro-iliace la 52% dintre pacienții cu BII. Nu există o frecvență crescută a HLA-B27 la acești pacienți. Această „boală“ nu progresează obligatoriu la spondilită.

Alte complicații ale BII cronice includ: (1) degete hipocratice (observate la 4 până la 13% dintre pacienții cu boală Crohn, în special aceia cu afectare a intestinului subțire) care pot regresa după intervenția chirurgicală, (2) dezvoltarea amiloidului, în special în asociere cu boala Crohn și (3) osteoporoza rezultând din inactivitate, malabsorbție și/ sau tratament cu glucocorticoizi. Osteomalacia poate rezulta din malabsorbție. În contextul durerii lombare joase acute, trebuie să se suspecteze o fractură vertebrală prin compresie.

ARTRITA ASOCIATĂ CU BYPASS INTESTINAL Tehnica bypass-ului intestinal a fost folosită pentru tratamentul obezității în 1952; 11 ani mai târziu artrita a fost recunoscută ca o complicație postoperatorie. Poliartralgia și uneori artroza apar săptămâni sau chiar ani postoperator la 8 până la 36% dintre pacienți.Tenosinovita este obișnuită, cu episoade adesea durând zile și chiar luni; ea tinde să afecteze genunchiul, pumnul, glezna, umărul și articulațiile degetelor și produce durere la nivelul gâtului și spatelui. Acest sindrom apare mai ales după intervenția jejunocolică decât după cea jejunoileală și mai adesea la femei decât la bărbați. Există adesea asociată o erupție urticariană, veziculară, pustulară, maculară sau nodulară. Sindromul Raynaud apare la o treime dintre pacienți. Examenul radiografic în general nu arată lezarea articulară, exceptând eroziunile marginale la pacienții cu artrită persistentă. Lichidul articular în general are leucocite în număr de 500 până la 27.000 celule/µl, mai ales PMN. Biopsia sinoviala arată sinovită cronică cu limfocite, dar fără foliculi limfatici. Testele pentru factorii reumatoizi, anticorpi antinucleari și HLA-B27 sunt de obicei negative, în timp ce complexele imune (și crioglobulinele) sunt adesea prezente. Ele conțin antigene bacteriene, anticorpi corespunzători, componenta secretorie IgA și variate componente ale complementului. Aceste observații sugerează că sindromul are următoarea patogeneză: bacteriile proliferează în ansele intestinale oarbe; antigenele bacteriene sunt absorbite; se dezvoltă anticorpi față aceste antigene și se combină cu ele pentru a forma complexe imune care se depozitează în țesutul sinovial producând artrita. AINS și glucocorticoizii pot ameliora simptomele articulare, dar rezultate care să dureze mai mult pot fi realizate cu terapie cu tetraciclină pentru a scădea încărcătura bacteriană; chiar mai bună este reanastomoza intestinului sau rezecția ansei oarbe.

BOALA WHIPPLE (LIPODISTROFIA INTESTINALĂ) Boala Whipple este rară și apare mai ales la bărbații caucazieni de vârstă medie care dezvoltă artrită, diaree prelungită, malabsorbție și scădere ponderală. Până la 90% dintre pacienții cu boală dezvoltă artrită, de obicei anterior altor simptome. Genunchii și gleznele și într-un grad mai mic degetele, șoldurile, umerii, coatele și pumnii sunt implicate. Artrita este acută la debut, migratorie, de obicei durează puține zile și este rar cronică sau o cauză a lezării articulare permanente. Simptome asociate pot include febră (54%), edem, serozită (pleurezie, pericardită, endocardită), pneumonie, hipotensiune, limfadenopatie (54%), hiperpigmentare (54%), noduli subcutanați, unghii „în geam de ceasornic“ și uveită. Afectarea sistemului nervos central se poate dezvolta (43%) cu pierderea memoriei, confuzie, depresie, dureri de cap, diplopie și edem papilar și poate fi apreciată prin anomalii ale rezonanței magnetice a creierului. Anomaliile paraclinice includ anemia (75%), nivelurile serice joase ale carotenului (95%) și albuminei (93%). Prezența HLA-B27 (8 până la 30%) apare la acei pacienți cu artrită axială. Lichidul sinovial conține 450 până la 36.000 leucocite per microlitru (30 până la 95% neutrofile) sau o monocitoză medie. Radiografiile articulare arată rar eroziuni, dar pot arăta o sacroileită la anumiți pacienți care au simptome scheletale axiale; examenul computer tomograf abdominal poate arăta limfadenopatie. Lamina propria și/sau macrofagele „grăsoase“ de la nivelul peretelui intestinului subțire conțin resturi bacteriene PAS-pozitive, probabil de *Tropheryma whippelii* sau bacterii înrudite. Diagnosticul este adesea stabilit prin reacția de polimerizare în lanț [polymerase chain reaction (PCR)] a unui număr de 165 secvențelor genice ribozomale ale acestor bacterii. Aceste macrofage „grăsoase“ care conțin incluziuni au fost de asemenea detectate în sinovială, ganglioni limfatici și alte țesuturi. Sindromul răspunde bine la tratamentul pe termen lung cu trimetoprim-sulfametoxazol. Totuși, afectarea sistemului nervos central care fusese tratată cu cefiximă poate reapărea.

ARTRITA REACTIVĂ Un sindrom articular asemănător sindromului Reiter se poate dezvolta la 2 până la 3 săptămâni după o diareea produsă de *Shigella, Salmonella, Yersinia, Chlamydia trachomatis* sau *Campylobacter.* → ***Această condiție este descrisă în capitolul 289.***

BIBLIOGRAFIE

Bruckle W et al: Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate. Clin Rheumatol 13:209, 1994
Dougados M et al: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 38:618, 1995
Espinoza LR et al: Psoriatic arthritis: Clinical response and side effects to methotrexate therapy. J Rheumatol 19:872, 1992
Gladman DD: Natural history of psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 8:379, 1994
Gladman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. Arthritis Rheum 38:845, 1995
Gladman DD et al: Clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 17:809, 1990
Goupille P et al: Treatment of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 21:355, 1992
Helliwell P et al: A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. Br J Rheumatol 30:339, 1991
Kahn MF, Chamot AM: SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 18:225, 1992
Leirisalo-Repo M, Repo H: Gut and spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 18:23, 1992
Mahrle G et al: Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin, nail, and joint involvement. J Am Acad Dermatol 32:78, 1995
Panayi GS: Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 8:419, 1994
Porter GG: Psoriatic arthritis. Plain radiology and other imaging techniques. Baillieres Clin Rheumatol 8:465, 1994
Snellman E et al: Effect of heliotherapy on skin and joint symptoms in psoriasis. A 6-month follow-up study. Br J Dermatol 128:172, 1993
Troughton PR, Morgan AW: Laboratory findings and pathology of psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 8:439, 1994
Veale D et al: Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. Br J Rheumatol 33:133, 1994
Whiting-O'Keefe QE et al: Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: A meta-analysis. Am J Med 90:711, 1991

326

Bruce C. Gilliland

POLICONDRITA RECIDIVANTĂ ȘI ALTE ARTRITE

POLICONDRITA RECIDIVANTĂ

Policondrita recidivantă este o boală inflamatorie episodică sau adesea progresivă, de etiologie necunoscută, care afectează predominant cartilajul urechilor, nasului și arborelui traheobronșic, precum și structurile interne ale ochilor și urechilor. Alte manifestări includ poliartrite, vasculite, anomalii cardiace, leziuni cutanate și glomerulonefrite. Ea apare cel mai frecvent între 40 și 60 de ani, dar poate afecta și copiii și vârstnicii. Policondrita recidivantă este o boală rară care este întâlnită la toate rasele. Ambele sexe sunt egal afectate și nu există agregare familială. Aproximativ 30% din pacienții cu policondrită recidivantă au și o altă suferință reumatică, cel mai frecvent vasculită sistemică, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic sau sindrom Sjögren. La pacienții cu policondrită recidivantă s-a găsit o frecvență semnificativ crescută a HLA-DR4 față de indivizii normali. Nu s-a găsit însă un subtip predominant de HLA-DR4 așa cum s-a întâmplat la pacienții cu poliartrită reumatoidă care sunt HLA-DR4 pozitivi.

PATOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE Cea mai precoce anomalie histologică observată în cartilajul articular este o pierdere focală sau difuză a bazofiliei, indicând depleția în proteoglicani a matricei cartilaginoase. În jurul cartilajului interesat se găsesc infiltrate inflamatorii care constau predominant în celule mononucleare și ocazional plasmocite. În faza acută, leucocitele polimorfonucleare pot fi de asemenea prezente. Distrucția cartilajului începe la periferie și avansează spre centru. Apar zone lacunare cu pierderi de condrocite. Cartilajul degradat este înlocuit cu țesut de granulație și ulterior de fibroză și arii focale de calcificare. Zone mici de cartilaj regenerat pot fi de asemenea prezente. Studiile de imunofluorescență au arătat prezența imunoglobulinelor și a complementului la locul leziunii. La microscopul electronic s-a observat un material granular fin în matricea degenerată care a fost interpretat ca fiind reprezentat de enzime sau imunoglobuline.

Mecanismul imunologic joacă un rol în patogenia policondritei recidivante. La locul inflamației se găsesc depozite de imunoglobuline și complement. În plus, anticorpii față de colagenul de tip II și complexele imune sunt detectate în serul unor bolnavi. Posibilitatea ca răspunsul imun față de colagenul de tip II să joace un rol important în patogeneză este susținută experimental de apariția condritei auriculare la șoarecii imunizați față de colagen de tip II. Anticorpii față de colagenul de tip II sunt găsiți în serul acestor animale, iar depozitele imune sunt detectate la locul inflamației urechii. Imunitatea mediată celular poate fi de asemenea implicată în producerea leziunilor tisulare căci transformarea limfocitelor poate fi evidențiată atunci când limfocitele acestor pacienți sunt expuse la extracte cartilaginoase. La unii pacienți a fost pus în evidență un răspuns imun umoral și celular față de colagenul de tip IX și XI.

Disoluția matricei cartilaginoase poate fi indusă prin injectarea intravenoasă la iepurii tineri de papaină, o enzimă proteolitică, ceea ce provoacă în 4 ore colapsul cartilajului urechii, anterior

rigid. Reconstrucția matricei apare în aproximativ 7 zile. În policondrita recidivantă, pierderea matricei cartilaginoase este determinată cel mai probabil de acțiunea enzimelor proteolitice eliberate din condrocitele, leucocitele polimorfonucleare și monocitele care au fost activate de mediatorii inflamației.

MANIFESTĂRI CLINICE Condrita auriculară este cea mai frecventă manifestarea clinică a policondritei recidivante, ea apare la 40% din pacienți, dar poate afecta uneori până la 85% din pacienți (tabelul 326-1). De obicei sunt afectate ambele urechi. Pacienții prezintă o durere bruscă, sensibilitate și tumefacția porțiunii cartilaginoase a urechii. Lobii urechii nu sunt afectați deoarece ei nu conțin cartilaj. Tegumentele supraiacente au pentru scurt timp o colorație roșie sau violacee. Episoadele prelungite sau recurente conduc la un aspect flasc al urechii. Tumefacția poate obstrua trompa lui Eustachio (cauzând otită medie) sau meatul auditiv extern, ambele putând afecta auzul. Inflamația arterei auditive interne sau a ramurii sale cohleare produce surditate, vertij, greață sau vărsături. Cartilajul nasului se inflamează în timpul primelor atacuri. Afectarea nasului apare la aproximativ 50% din pacienți. Pacienții prezintă obstrucție nazală, rinoree sau epistaxis. Piramida nazală devine roșie, tumefiată și sensibilă sau se poate colaba, producând deformarea „în șa". La unii pacienți, deformarea „în șa" se dezvoltă insidios, fără să fie precedată de inflamație. Deformarea „în șa" se observă mai frecvent la pacienții tineri, în special la femei.

Artrita este manifestarea de debut a policondritei recidivante la aproximativ o treime din pacienți și poate fi timp de mai multe luni singura modificare clinică. Pe parcurs, mai mult de jumătate din pacienți vor avea artrită. Artrita este de obicei asimetrică, oligo- sau poliarticulară și interesează atât articulațiile periferice mari, cât și pe cele mici. Un episod de artrită durează de la câteva zile la mai multe săptămâni și se remite spontan, fără deformări articulare reziduale. Acutizările artritei pot să nu fie legate temporal de alte manifestări de policondrită recidivantă. Articulațiile sunt calde, sensibile și tumefiate. Lichidul sinovial nu este de tip inflamator. În plus față de articulațiile periferice, inflamația poate cuprinde cartilajele costocondrale, sternomanubriene și sternoclaviculare. Distrucția acestor cartilaje poate produce pectus excavatum sau chiar perete totacic anterior flasc. Policondrita recidivantă poate apărea la pacienții cu poliartrită reumatoidă preexistentă, sindrom Reiter, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă. Sindromul mielodisplazic a fost întâlnit la mai mulți pacienți cu policondrită recidivantă.

Manifestările oculare apar la mai mult de jumătate din pacienți și includ conjunctivită, episclerită, sclerită, irită și keratită. Pot apărea ulcerații și perforații ale corneei care pot cauza orbire. Alte manifestări includ: edem periorbital și al pleoapelor, proptosis, cataractă, nevrită optică, paralizia mușchilor oculomotori, vasculită retiniană și ocluzia venei renale.

Afectarea laringotraheală apare la aproximativ 50% din pacienți. Simptomele includ răgușeală, tuse neproductivă, sensibilitate la nivelul laringelui și traheei proximale. Edemul mucoasei, stricturile și/sau colapsul cartilajului laringelui sau traheei pot cauza stridor și obstrucția căilor aeriene care pot amenința viață și impun traheostomie. Colapsul cartilajului bronhiilor conduce la pneumonie și, dacă este extins, la insuficiență respiratorie.

Insuficiența aortică apare la aproximativ 5% din pacienți și este datorată dilatației progresive a inelului aortic sau distrucției valvelor tricuspide. Valva mitrală sau celelalte valve sunt mai rar afectate. Alte manifestări cardiace includ: pericardita, miocardita și anomaliile de conducere. Anevrismele aortei proximale, toracice sau abdominale pot de asemenea să apară și ocazional se pot rupe.

Vasculitele sistemice pot apărea în asociere cu policondrita recidivantă. Ele includ vasculite leucocitoclazice, poliarterită, arterită temporală și arterită Takayasu (vezi capitolul 319). Anomaliile neurologice apar de obicei ca urmare a unor vasculite subiacente și se manifestă ca ataxie, convulsii, accidente vasculare cerebrale, neuropatii periferice sau ale nervilor cranieni. Nervii cranieni VI și VII sunt cel mai adesea interesați. Aproximativ 25% din pacienți au leziuni cutanate, dar nici una dintre acestea nu este caracteristică policondritei recidivante. Ele includ: purpură, eritem nodos, eritem multiform, angioedem/urticarie, livedo reticularis și paniculită. Glomerulonefrita necrotizantă segmentară cu formare de semilune a fost observată la unii pacienți în absența vasculitei sistemice.

Evoluția bolii este foarte variabilă, cu episoade care durează de la câteva zile la câteva săptămâni și apoi se remit spontan. La alți pacienți boala are o evoluție cronică, insidioasă. Într-un studiu, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 74% și la 10 ani de 55%. În contrast cu primele date, numai aproximativ jumătate din decese au putut fi atribuite policondritei recidivante sau complicațiilor tratamentului. Complicațiile pulmonare sunt responsabile pentru doar 10% din decese. În general, pacienții cu forme difuze de boală au un prognostic mai sever.

MODIFICĂRI PARACLINICE Deseori sunt prezente o ușoară leucocitoză și o anemie normocitară, normocromă. Viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei crescută. Factorii reumatoizi și anticorpii antinucleari pot fi ocazional pozitivi, în titruri mici. Anticorpii față de colagenul de tip II sunt prezenți la majoritatea pacienților, dar nu sunt specifici. Complexele imune circulante pot fi detectate mai ales la pacienții cu boală activă precoce. Concentrațiile crescute de gammaglobuline pot fi prezente. Anticorpii anticitoplasma neutrofilelor (ANCA) citoplasmatici (c-ANCA) sau perinucleari (p-ANCA) sunt găsiți la unii pacienți cu formă activă de boală. Căile aeriene superioare și inferioare pot fi evaluate prin tehnici imagistice cum ar fi tomografia lineară, laringotraheografia sau tomografia computerizată și bronhoscopia. Bronhografia este efectuată pentru a identifica îngustarea bronhiilor. Obstrucția aeriană intratoracică poate fi de asemenea evaluată prin studii ale fluxului inspirator sau expirator. Radiografia toracică poate arăta îngustarea bronhiilor principale, lărgirea aortei ascendente sau descendente datorată anevrismelor și cardiomegalie, în cazul prezenței insuficienței aortice. Radiografia poate arăta calcificări ale zonelor de cartilaj unde au fost localizate leziunile: urechile, nasul, laringele sau traheea.

DIAGNOSTICUL Diagnosticul se bazează pe recunoașterea modificărilor clinice tipice. Biopsiile cartilajului afectat de la nivelul urechilor, nasului sau tractului respirator confirmă diagnosticul, dar sunt necesare doar când manifestările clinice nu sunt tipice. Pacienții cu granulomatoză Wegener pot avea deformare în „șa" a nasului, dar interesarea pulmonară poate fi deosebită de cea din policondrita recidivantă prin absența afectării auriculare și prin prezența leziunilor granulomatoase din arborele traheobronșic. Pacienții cu sindrom Cogan au keratită interstițială și anomalii vestibulare și auditive, dar acest sindrom nu interesează tractul respirator sau urechile. Sindromul Reiter poate semăna inițial cu policondrita recidivantă datorită artritei oligoarticulare și afectării oculare, dar aceste

Tabelul 326-1

Manifestările clinice de policondrită recidivantă

	Frecvența, %	
Manifestările clinice	**Prezente**	**Cumulate**
Condrită auriculară	40	85
Surditate	10	30
Condrită nazală	25	55
Deformarea „în șa" a nasului	20	30
Deformări oculare	20	50
Boală respiratorie	25	50
Artrită	35	50
Regurgitație aortică	–	5
Vasculită	3	10

Modificat după Isaak et al.

afecțiuni se deosebesc în timp prin apariția uretritei și a leziunilor mucocutanate tipice și prin absența interesării cartilajului nasului sau al urechilor. Poliartrita reumatoidă poate inițial sugera o policondrită recidivantă datorită artritei și inflamației oculare. Artrita din poliartrita reumatoidă este însă erozivă și simetrică. În plus, titrul factorilor reumatoizi este de obicei mult mai înalt comparativ cu cel din policondrita recidivantă. Infecțiile bacteriene ale pavilionului urechii pot fi confundate cu policondrita recidivantă, dar diferă prin aceea că interesează de obicei o singură ureche și includ și lobul. Cartilajul auricular poate fi lezat și traumatic sau prin degerături.

Policondrita recidivantă se poate dezvolta la pacienții cu boli autoimune variate, incluzând lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren și vasculitele. În majoritatea cazurilor aceste boli precedă apariția policondritei recidivante, de obicei cu luni sau ani. Este posibil ca acești pacienți să aibă modificări imunologice care predispun la dezvoltarea acestui grup de boli autoimune.

Rx TRATAMENT

La pacienții cu condrită activă sau vasculită asociată, prednisonul în doze de 40 până la 60 mg/zi este deseori activ în supresia activității bolii; ulterior, pe măsură ce boala este controlată, doza este redusă treptat. La unii pacienți, prednisonul poate fi oprit, în timp ce la alții sunt necesare doze mici de 10-15 mg/zi pentru supresia bolii. Medicamentele imunosupresoare ca ciclofosfamida sau azatioprina trebuie rezervate pacienților care nu răspund la prednison sau care necesită doze mari pentru controlul activității bolii. Dapsona și ciclofosfamida au avut efecte benefice la unii pacienți. Pacienții cu inflamație oculară semnificativă necesită frecvent administrare intraoculară de steroizi precum și doze mari de prednison. Uneori poate fi necesară înlocuirea valvelor sau operarea unui anevrism aortic. La pacienții cu obstrucție subglotică este necesară traheostomia. La pacienții cu colaps traheobronșic poate fi necesară montarea unor stenturi.

ALTE ARTRITE

ARTROPATIA NEUROPATICĂ Artropatia neuropatică (articulațiile Charcot) este o formă severă de osteoartrită asociată cu pierderea sensibilității dureroase, proprioceptive sau a ambelor. În plus, reflexele musculare normale care modulează mișcările articulare sunt diminuate. Fără aceste mecanisme protective, articulațiile sunt supuse la numeroase traumatisme care conduc la lezarea progresivă a cartilajului. Distribuția afectărilor articulare este dependentă de boala neurologică subiacentă (tabelul 326-2). În tabesul dorsal cele mai frecvente afectări sunt reprezentate de genunchi, șolduri și glezne; în siringomielie, de articulația glenohumerală, coate, pumn și în diabetul zaharat de articulațiile tarsului și de cele tarsometatarsiene. În diabetul zaharat pot fi întâlnite și rezorbții la nivelul metatarsienelor și ale falangelor. La copii, artropatia neuropatică este determinată de insensibilitatea congenitală la durere sau meningomielocel. Artropatia neuropatică este de asemenea observată la pacienții cu amiloidoză și lepră sau după administrare frecventă, repetată de glucocorticoizi intraarticular. Mecanismul leziunilor în această din urmă situație este presupus a fi un efect analgezic al steroizilor care conduce la o utilizare excesivă a articulațiilor afectate, ceea ce duce la o deteriorare accelerată a cartilajului.

Artropatia neuropatică începe de obicei la o singură articulație și se extinde progresiv la altele, în funcție de boala neurologică subiacentă. Articulația afectată devine treptat mai mare datorită hipertrofiei osoase și creșterii cantității de lichid sinovial. În cavitatea articulară se pot palpa fragmente de cartilaj. Pe măsură ce boala progresează, apare instabilitatea articulară, precum și subluxații și crepitații. Articulațiile Charcot se pot dezvolta rapid și în câteva săptămâni sau luni pot evolua spre articulații total dezorganizate ce conțin multiple fragmente de os. Durerea resimțită de bolnav este mai mică decât ar fi de anticipat pe baza gradului de afectare articulară. Pacienții pot prezenta durere bruscă determinată de fracturarea intraarticulară a osteofitelor sau a condililor. Inițial, radiografiile arată semne precoce de artroză, urmate de distrucții marcate și modificări hipertrofice. Se observă osteofite mari, de forme bizare și fregmente osoase intraarticulare. Modificările radiologice din piciorul Charcot diabetic pot fi deosebite cu dificultate de cele din osteomielită. Osteomielita este deseori suspectată când pacientul diabetic are un ulcer cutanat la un picior suprainfectat. La radiografia articulațiilor Charcot se observă osteopenie, margini corticale ascuțite și distrucții severe ale articulațiilor tarsiene și tarsometatarsiene. În osteomielită marginile osoase nu se pot distinge. Lichidul sinovial din articulațiile neuropatice este de obicei neinflamator, poate fi hemoragic sau xantocrom și poate conține fragmente de sinovială, cartilaj și/sau os.

Tabelul 326-2

Bolile asociate cu artropatia neuropatică

Diabetul zaharat	Amiloidoza
Tabesul dorsal	Lepra
Meningomielocelul	Anestezia congenitală
Siringomielia	

Rx TRATAMENT

Obiectivul principal al tratamentului este stabilizarea articulațiilor. Tratamentul bolii subiacente, chiar dacă este eficient, nu influențează de obicei boala articulară. Atelele sunt utile, dar folosirea lor necesită o supraveghere atentă deoarece pacientul nu este capabil să perceapă dacă presiunea este prea mare. La pacientul diabetic, recunoșterea și tratarea precoce a piciorului Charcot prin interzicerea sprijinului pe piciorul respectiv timp de cel puțin 8 săptămâni poate eventual preveni dezvoltarea unei afecțiuni severe. Artrodeza unei articulații foarte instabile poate ameliora funcția, dar lipsa de consolidare este frecventă, mai ales dacă imobilizarea articulațiilor a fost inadecvată.

OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICĂ ȘI DEGETELE HIPOCRATICE Osteoartropatia hipertrofică (OAH) este caracterizată prin hipocratismul digital și, în stadiile mai avansate, de neoformare osoasă periostală și epanșament sinovial. Forma primară sau familială de OAH apare de obicei în copilărie. Forma secundară de OAH este asociată cu neoplasme intratoracice, boală pulmonară supurativă, cardiopatii congenitale precum și alte suferințe foarte variate și este mai frecventă la adulți. Hipocratismul digital este aproape întotdeauna o caracteristică a OAH, dar poate apărea și ca manifestare izolată (figura 326-1). Prezența izolată a hipocratismului digital este în general considerată ca reprezentând un stadiu precoce sau un element din spectrul OAH. Prezența hipocratismului digital izolat la un pacient are de obicei aceeași semnificație clinică ca OAH.

Morfopatologie și fiziopatologie În OAH modificările osoase ale extremității distale încep cu un grad redus de inflamație la nivelul periostului, urmat de neoformare osoasă. În acest stadiu se poate observa o arie transparentă între osul periostal nou format și cortexul subiacent. Pe măsură ce procesul progresează, se depozitează mai multe straturi de os nou care se continuă cu cortexul și produc îngroșarea corticală. Porțiunea externă a osului este în aparență laminată, cu o suprafață neregulată. Inițial, procesul de neoformare osoasă periostală interesează diafiza proximală și distală a tibiei, fibulei, radiusului și ulnei și, mai rar, femurul, humerusul, metacarpienele,



FIGURA 326-1 Degete hipocratice. *(Reproduse după Colecția de diapozitive cu afecțiuni reumatice, Copyright 1991, 1995, cu permisiunea Colegiului American de Reumatologie)*

metatarsienele și falangele. Ocazional, scapula, clavicula, coastele și oasele pelvine pot fi de asemenea afectate. În formele cu evoluție îndelungată, modificările se extind la metafize și inserțiile musculotendinoase. Membranele interosoase adiacente se pot osifica. Distribuția modificărilor osoase este de obicei bilaterală și simetrică. Țesutul moale care acoperă treimea distală a brațelor și picioarelor se poate îngroșa. În țesutul moale adiacent poate apărea o infiltrație cu celule mononucleare. Proliferarea țesutului conjunctiv apare în patul unghial și la pulpa degetelor, dând falangei distale aspectul hipocratic. Vasele sanguine mici din degetele hipocratice sunt dilatate și au pereții îngroșați. În plus, numărul de anastomoze arteriovenoase este crescut. Sinoviala articulațiilor afectate prezintă edem, grade variabile de proliferare a sinoviocitelor, îngroșarea subsinovialei, congestie vasculară, obstrucție vasculară cu trombi și un număr mic de infiltrate limfocitare.

În patogenia OAH au fost sugerate mai multe teorii. Majoritatea nu au fost confirmate sau nu au explicat dezvoltarea suferințelor clinice asociate cu OAH. Teoriile anterioare neurogenice și umorale nu mai sunt acceptate pentru OAH. Teoria neurogenică se baza pe observația că vagotomia determină ameliorarea simptomelor la un număr mic de pacienți cu tumori pulmonare și OAH. S-a apreciat că stimulii vagali din tumoră conduc impulsul printr-un reflex neural la nervii eferenți din extremitățile distale, determinând OAH. Această teorie nu explică totuși apariția OAH în condițiile în care nu apare stimulare vagală, ca în cardiopatiile cianogene sau în anevrismele arteriale. Teoria umorală postulează că substanțele solubile care în mod normal sunt inactivate sau îndepărtate în timpul pasajului prin plămân ajung în circulația sistemică într-o formă activă și determină modificările din OAH. Substanțele incriminate sunt: prostaglandinele, feritina, bradikinina, estrogenii și hormonul de creștere. Aceste substante nu sunt însă candidați convingători. Mai mult, aceste substanțe nu explică dezvoltarea OAH localizate, asociată cu anevrisme arteriale sau grefe arteriale infectate.

Studiile recente au relevat rolul trombocitelor în apariția OAH. S-a observat că megacariocitele și trombocitele mari prezente în circulația venoasă sunt fragmentate în timpul pasajului lor prin plămânul normal. La pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene și alte boli asociate cu șunt dreapta-stânga, aceste celule șuntează plămânul și ajung în extremitățile distale unde pot interacționa cu celulele endoteliale. Pe valvele cardiace infectate din endocardita bacteriană, în peretele anevrismelor arteriale sau pe grefele arteriale infectate s-au găsit agregate trombocitare. Aceste particule pot de asemenea să ajungă în extremitățile distale și să interacționeze cu celulele endoteliale. Activarea endotelială realizată de trombocite în regiunea distală a extremităților poate determina eliberarea factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) și alți factori care conduc la proliferarea țesutului conjunctiv și a periostului. Stimularea fibroblastelor de către PDGF și factorul de creștere și transformare β (TGFβ) produce creștere celulară și sinteză de colagen. Nivelul plasmatic crescut al factorului von Willebrand a fost găsit atât la pacienții cu forme primare, cât și la cei cu forme secundare de OAH, indicând activarea sau lezarea endoteliului. Anomalii ale sintezei de colagen au fost demonstrate la nivelul tegumentului interesat la pacineții cu OAH primară. Fibroblastele din pielea afectată au o creștere a sintezei de colagen, nivel crescut de ARNm pentru α1 (I) procolagen și o stimulare a transcripției de colagen. Neîndoielnic există și alți factori implicați în patogenia OAH și studiile viitoare vor aduce o înțelegere superioară a acestei boli.

Manifestări clinice OAH primară, numită și *pachidermoperiostita sau sindromul Touraine-Solente-Golé,* începe de obicei insidios, la pubertate. La un număr mic de pacienți debutul se produce în primul an de viață. Boala este moștenită autozomal dominant, cu expresie variabilă și este de nouă ori mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin. Aproximativ o treime din pacienți au antecedente familiale de OAH primară.

OAH primară se caracterizată prin hipocratism digital, periostoză și modificări cutanate deosebite. Un număr mic de pacienți cu acest sindrom nu au degete hipocratice. Modificările cutanate și periostita sunt trăsăturile dominante ale sindromului. Pielea se îngroașă și devine grosolană. Se dezvoltă șanțuri naso-labiale adânci, iar fruntea se încrețește. Pacienții au pleoape groase și ptozate. Pielea este deseori grasă iar la nivelul mâinilor și picioarelor transpirațiile sunt excesive. Pacienții pot prezenta seboree și foliculită. La unii pacienți pielea capului devine grasă și încrețită, modificare descrisă cu termenul de *cutis verticis gyrata*. Extremitățile distale, mai ales picioarele, se îngroașă datorită proliferărilor osoase și ale țesuturilor moi; dacă procesul este extensiv, glezna este asemănătoare piciorului de elefant. Periostoza nu este de obicei dureroasă, așa cum poate fi în OAH secundară. Hipocratismul digital poate fi foarte bine exprimat, producând deformări mari, proeminente, grosolane. Policele poate fi și el interesat. Pacienții pot prezenta dureri articulare și periarticulare, mai ales la glezne și genunchi, și mișcările pot fi ușor limitate de hipertrofia osoasă periarticulară. La nivelul pumnului, genunchiului și gleznelor poate apărea o cantitate crescută de lichid sinovial neinflamator. Nu se observă hipertrofie sinovială. Anomaliile asociate OAH primare includ: gastropatie hipertrofică, aplazie medulară, defecte ale suturilor craniene. La pacienții cu OAH primară simptomele dispar la maturitate.

OAH secundară unei alte boli apare mai frecvent decât OAH primară. Ea acompaniază o mare varietate de boli pe care le poate precede cu mai multe luni. Hipocratismul digital este mai frecvent la pacienții cu boli asociate decât sindromul complet. Deoarece hipocratismul digital evoluează în luni de zile și este de obicei asimptomatic, el este recunoscut mai întâi de medic și nu de pacient. Pacienții prezintă senzația de arsură la vârful degetelor. Hipocratismul digital este caracterizat de lărgirea extremității distale a degetelor, hipertrofia patului unghial, convexitatea unghiei și pierderea unghiului normal de 15^0 dintre rădăcina unghiei și limita tegumentului. Îngroșarea degetului este mai accentuată la baza unghiei decât la nivelul articulației interfalangiene distale. Baza unghiei pare spongioasă la compresie și unghia poate fi ușor dislocată din patul unghial. De obicei apare un edem periunghial marcat. Când hipocratismul digital este avansat, degetele capătă aspectul de bețe de toboșar. Afectarea periostală a extremității distale poate produce o senzație de arsură sau o durere profundă ascuțită. Durerea poate fi invalidantă, este agravată de compresie și diminuată de ridicarea membrului afectat. Țesutul moale supraiacent poate fi tumefiat, iar pielea este ușor eritematoasă. Poate apare durere la presiunea mâinilor și picioarelor.

Pacienții pot prezenta de asemenea dureri articulare, cel mai adesea la glezne, pumni și genunchi. Pot apărea epanșamente

lichidiene, de obicei în cantitate mică și fără caractere inflamatorii. Articulațiile mici ale mâinilor sunt rareori afectate. Durerile severe articulare sau osoase pot fi simptomele de debut ale unei afecțiuni maligne pulmonare subiacente și pot precede apariția hipocratismului digital. În plus, progresia OAH tinde să fie mai rapidă atunci când este asociată cu o neoplazie, îndeosebi cu carcinomul bronșic. Spre deosebire de OAH primară, transpirațiile excesive, seboreea și îngroșarea pielii feței sunt rare în OAH secundară.

OAH apare la 5-10% din pacienții cu neoplazii intratoracice, cele mai frecvente fiind carcinomul bronșic și tumorile pleurale (tabelul 326-3). Metastazele pulmonare determină rareori OAH. OAH este întâlnită și la pacienții cu infecții intratoracice, inclusiv abcese pulmonare, empiem, bronșiectazii, bronhopneumopatie obstructivă cronică și, mai rar, tuberculoză. OAH poate de asemenea acompania pneumoniile interstițiale cronice, sarcoidoza și fibroza chistică. În această ultimă situație, hipocratismul digital este mai frecvent decât sindromul complet. Alte cauze de hipocratism digital includ: cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga, endocardita bacteriană, boala Crohn, colita ulceroasă, sprue și neoplasmele esofagului, ficatului, intestinului subțire și colonului. La pacienții cu cardiopatii congenitale cu șunt dreapta-stânga hipocratismul digital este mai frecvent decât sindromul complet de OAH.

Hipocratismul digital unilateral este asociat cu anevrismul de aortă, de subclavie sau de arteră nenumită și cu fistulele arteriovenoase ale vaselor brahiale. Hipocratismul halucelui a fost asociat cu anevrismul de aortă abdominală infectat și persistența ductului arterial. Hipocratismul unui singur deget poate fi consecința unui traumatism sau poate fi asociat cu guta tofacee și sarcoidoza. Cum hipocratismul digital apare mai frecvent decât sindromul complet în majoritatea bolilor, periostoza în absența hipocratismului digital a fost observată la nivelul piciorului afectat în grefele arteriale infectate.

Hipertiroidismul (boala Graves) tratat sau netratat este asociat ocazional cu hipocratism digital și periostita oaselor de la mâini și de la picioare. Această entitate este denumită *acropatie tiroidiană*. Periostita este asimptomatică și apare în porțiunea medie și diafizară a metacarpienelor și a falangelor. Oasele lungi ale extremităților sunt rareori interesate. În serul acestor pacienți se găsește o concentrație crescută de stimulator tiroidian cu acțiune prelungită (LATS).

Date de laborator Anomaliile de laborator reflectă suferința subiacentă. Lichidul sinovial din articulațiile interesate are mai puțin de 500 de leucocite pe mililitru, iar celulele sunt predominant mononucleare. Radiografiile evidențiază o linie fină radiotransparentă între osul nou periostal și capătul lui distal. Aceste modificări se observă mai frecvent la glezne, pumni, genunchi. La capătul falangei distale se pot vedea rezorbții osoase. Studiile radionucleare au arătat o linie pericorticală de hipercaptare de-a lungul marginii corticale a oaselor lungi care poate fi prezentă înaintea oricăror modificări radiografice.

TRATAMENT

Tratamentul OAH constă în identificarea și tratarea corespunzătoare a bolilor asociate. Simptomele și semnele de OAH pot dispare complet după îndepărtarea tumorii sau după o chimioterapie eficientă sau după terapia antibiotică sau drenajul infecțiilor pulmonare cronice. Vagotomia sau blocarea percutanată a nervului vag produc ameliorarea simptomelor la unii pacienți. Aspirina, alte antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezicele pot ameliora simptomele.

FIBROMIALGIA Fibromialgia este o suferință frecvent întâlnită caracterizată prin dureri musculoscheletice difuze, redoare, parestezii, somn neodihnitor și fatigabilitate, împreună cu existența a numeroase puncte sensibile distribuite difuz și simetric. Fibromialgia afectează predominant femeile. Boala

Tabelul 326-3

Bolile asociate cu osteoartropatie hipertrofică
Pulmonare
Carcinomul bronșic și alte neoplasme
Abcesele pulmonare, empiemul, bronșiectaziile
Pneumonia interstițială cronică
Fibroza chistică
Bronhopneumopatia obstructivă cronică
Sarcoidoza
Gastrointestinale
Bolile intestinale inflamatorii
Sprue
Neoplasme: esofag, ficat, intestin
Cardiovasculare
Bolile cardiace congenitale cianogene
Endocardita bacteriană subacută
Grefe arteriale infectate*
Anevrism de aortă*
Anevrisme ale arterelor mari*
Persistența ductului arterial
Fistule arteriovenoase ale vaselor mari*
Tiroida (acropatie tiroidiană)
Hipertiroidismul (boala Graves)

* Interesare unilaterală

este răspândită în majoritatea țărilor, la majoritatea grupurilor etnice și în toate tipurile de climă. Prevalența fibromialgiei în populația generală din Statele Unite ale Americii pe baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie din 1990 a fost evaluată recent la 3,4% la femei și 0,5% la bărbați. Contrar cu datele anterioare, fibromialgia nu a fost prezentă îndeosebi la femeile tinere, ci mai mult la femeile de peste 50 de ani. Prevalența crește cu vârsta, fiind de 7,4% la femeile cu vârstă cuprinsă între 70 și 79 de ani. Deși foarte rar, fibromialgia poate apărea și la copii. Prevalența fibromialgiei în unele clinici de reumatologie a fost de 20%. Au fost emise mai multe teorii etiopatogenice cu privire la fibromialgie. Perturbarea somnului a fost implicată ca un factor în patogeneză. Somnul neodihnitor sau oboseala la trezirea din somn au fost observate la majoritatea pacienților cu fibromialgie. Studiile electroencefalografice la pacienții cu fibromialgie au arătat întreruperea fazei 4 a somnului normal (mișcări lente ale ochilor) de către unde alpha repetate. Ideea că afectarea fazei 4 a somnului are un rol determinant în această boală a fost susținută de observația că simptome de fibromialgie apar la persoane normale a căror fază 4 a somnului a fost artificial întreruptă prin inducerea undelor alpha. Această perturbare a somnului a fost însă identificată și la persoane sănătoase, în stări emoționale, la pacienții cu apnee în somn, febră, osteoartroză sau poliartrită reumatoidă. În lichidul cerebrorahidian al pacienților cu fibromialgie a fost găsită o concentrație mică a metaboliților serotoninei, sugerând că deficitul de serotonină, un neurotransmițător care reglează durerea și faza 4 a somnului, poate fi de asemenea implicat în patogenia bolii. Totuși, medicamentele care afectează metabolismul serotoninei nu au avut un efect semnificativ asupra fibromialgiei. Cum pacienții prezintă dureri musculare și musculotendinoase, multe studii s-au axat pe studiul structural și fiziologic al musculaturii. Nu s-au găsit anomalii musculare sau inflamație. S-a pus în evidență o decondiționare musculară și pacienții prezintă dureri mai mari după efort decât persoanele neafectate. La pacienții cu fibromialgie unii cercetători au raportat un nivel mai scăzut de somatomedină C decât la persoanele sănătoase. Cum somatomedina C este un mediator major al funcției anabolice a hormonului de creștere și este importantă în contracția și refacerea musculară, concentrațiile scăzute de somatomedină C pot întârzia procesul de vindecare musculară la pacienții cu fibromialgie și determină o perioadă dureroasă după efort. Nivelul scăzut de somatomedină C la acești pacienți poate fi determinat de lipsa de exercițiu

sau perturbarea fazei 4 a somnului, ambele stimulând producția de hormon de creștere. Observația asupra nivelului scăzut de somatomedină poate reprezenta un mecanism care să lege anomaliile de somn cu durerile musculare. Nivelul neurotransmițătorului P este crescut în lichidul cefalorahidian al pacienților cu fibromialgie și poate juca un rol în răspândirea durerii musculare. Mulți pacienți cu fibromialgie au perturbări psihologice; există controverse cu privire la gradul în care aceste anomalii reprezintă reacții la durerile cronice sau simptomele fibromialgiei reflectă perturbări psihiatrice. Mulți pacienți poartă diagnostice psihiatrice, cele mai frecvente fiind depresia, anxietatea, somatizarea și ipohondria. Studiile au arătat o prevalență înaltă a exceselor fizice, sexuale și tulburărilor de alimentație. Totuși, fibromialgia apare și la pacienți fără probleme psihiatrice semnificative. Pacienții cu fibromialgie pot avea un prag mai scăzut al durerii decât cel normal, deși nu toți cercetătorii sunt de acord cu acest lucru. Numai viitorul va aduce o înțelegere mai bună a fibromialgiei.

Simptomele sunt reprezentate de dureri și redoare la nivelul trunchiului, centurilor scapulare și pelvine. Alți pacienți se plâng de dureri musculare generalizate și astenie. Pacienții mai pot acuza dureri lombare care pot iradia în fese sau în membrele inferioare. Alții se plâng de senzația de încordare la nivelul gâtului și de-a lungul porțiunii postero-superioare a umerilor. Pacienții acuză dureri musculare după eforturi ușoare. O senzație dureroasă este întotdeauna prezentă. Durerea a fost descrisă ca o arsură, redoare sau înțepătură. Durerea poate începe într-o anumită regiune, de exemplu la umăr, gât sau regiunea lombară și se poate extinde treptat. Pacienții pot acuza dureri și edeme articulare, dar la examenul fizic nu se evidențiază modificări. Redoarea este de obicei prezentă la trezirea din somn; de obicei se îmbunătățește în timpul zilei, dar la unii pacienți poate dura întreaga zi. Pacienții se mai pot plânge de parestezii la nivelul mâinilor și picioarelor, fenomene asemănătoare fenomenului Raynaud, sau chiar fenomene Raynaud propriu-zise. Pacienții se pot simți obosiți chiar după ce se trezesc din somn. Ei mai prezintă tulburări de somn cu treziri frecvente și dificultate de a readormi. Simptomele pot fi agravate de stress sau anxietate, frig, umezeală și efort excesiv. Pacienții se simt deseori mai bine în perioadele calde și de vacanță.

La examenul fizic, caracteristica principală este identificarea unor puncte dureroase specifice, care sunt mult mai dureroase decât ariile din jur. Criteriile Colegiului American de Reumatologie definesc 18 puncte sensibile (figura 326-2). Aceste puncte dureroase sunt remarcabil de constante ca localizare. La palparea lor trebuie să se folosească o presiune de aproximativ 4 kg-forță (4kgf/cm^2). Unii autori recomandă ca palparea punctelor dureroase să se facă cu o mișcare de rostogolire, care este mai eficientă în evidențierea sensibilității. Zonele dureroase mai pot fi examinate cu un dolorimetru. Palparea digitală este la fel de sensibilă și riguroasă pentru diagnosticul fibromialgiei ca dolorimetrul. Intensitatea presiunii aplicată de examinator pretează totuși la interpretări. Dacă presiunea este prea mare, durerea apare și la subiecții normali. De asemenea, sensibilitatea nu poate fi apreciată dacă presiunea aplicată este prea mică sau dacă localizarea nu este bună. Unii cercetători au cuantificat răspunsul bolnavilor, dar numărul punctelor dureroase este mai eficient în diagnostic. Unii pacienți prezintă sensibilitate difuză, nu numai la nivelul punctelor specifice. Totuși, în punctele respective sensibilitatea este mai mare. Zonele unde nu există de obicei sensibilitate și care pot fi utilizare drept puncte de control, sunt fața dorsală a degetului 3 între articulațiile interfalangiene proximale și distale, treimea medială a claviculei, maleola internă și fruntea. Dacă există sensibilitate și la aceste niveluri, diagnosticul de fibromialgie este îndoielnic și trebuie investigată posibilitatea unei suferințe psihiatrice. În ce măsură aceștia pot fi diagnosticați cu fibromialgie este discutabil.

Sensibilitatea cutanată poate fi prezentă, mai ales deasupra regiunii scapulare. În zonele sensibile pot fi simțiți noduli subcutanați. Noduli cu localizări similare pot fi prezenți și la persoanele sănătoase, dar nu sunt sensibili.

Fibromialgia poate fi declanșată de stressul emoțional, intervenții chirurgicale, hipotiroidism și traumatisme. A fost descrisă la bolnavi infectați cu virusul imunodeficienței umane, parvovirus B19 sau boală Lyme. În această din urmă situație fibromialgia persistă în ciuda tratamentului antibiotic adecvat pentru boala Lyme. Suferințele asociate în mod obișnuit cu fibromialgia sunt: colonul iritabil, vezica iritabilă, cefaleea (inclusiv migrena), dismenoreea, sindromul premenstrual, sindromul picioarelor neliniștite, artrita temporomandibulară, sindromul sicca.

Evoluția fibromialgiei este variabilă. La unii pacienții simptomele sunt nesemnificative, în timp ce alții au dureri și astenie care persistă în ciuda tratamentului. Studiile efectuate în centre medicale diferite indică un prognostic nefavorabil pentru majoritatea pacienților. Prognosticul poate fi mai bun pentru pacienții tratați în mediul lor social. Într-un studiu efectuat într-o comunitate, rapoartele indică faptul că după doi ani de tratament 24% din pacienți erau în remisiune și 47% nu mai îndeplineau criteriile ACR pentru fibromialgie.

Fibromialgia se diagnosticheazã pe baza anamnezei de durere difuză și a demonstrării existenței a cel puțin 11 din cele 18 puncte sensibile la palparea digitală (figura 326-2). Criteriile ACR sunt utile pentru standardizarea diagnosticului; totuși, nu toți pacienții cu fibromialgie întrunesc aceste criterii (tabelul 326-4). Unii pacienți au mai puține puncte sensibile și mai multe regiuni dureroase și pot fi considerați ca având probabil fibromialgie.

Examenul clinic al articulațiilor și musculaturii este normal în fibromialgie și nu există anomalii biologice. Fibromialgia

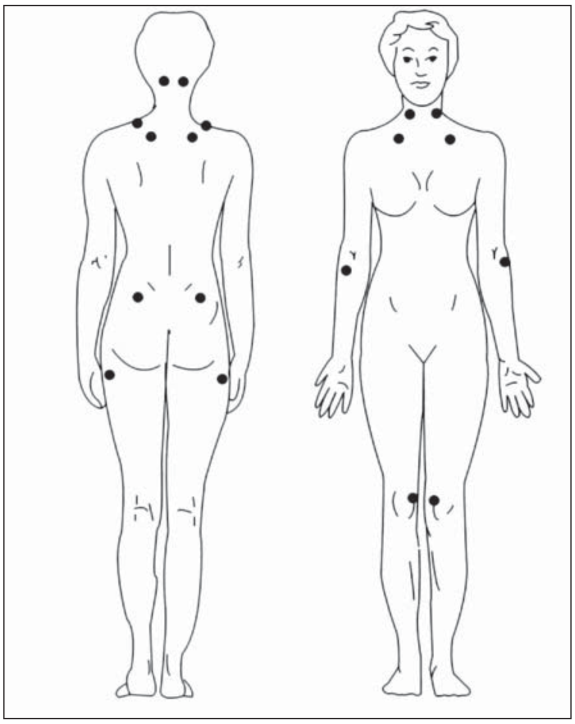


FIGURA 326-2 Punctele de sensibilitate în fibromialgie. Inserția mușchiului suboccipital la baza craniului; porțiunea anterioară a spațiului procesului intertransvers la C5-7; punctul median al marginii superioare a mușchiului trapez; deasupra spinei scapulare, lângă marginea medială a scapulei; a doua joncțiune costocondrală; epicondilii laterali; cadranul supero-extern al feselor; porțiunea posterioară a proeminenței trohanteriene; țesutul adipos medial al genunchiului (toate bilateral). *(Din broșura „Fibromyalgia", Arthritis Information, Advise and Guidance, Disease Series. Cu permisiunea Arthritis Foundation.)*

poate apărea la pacienți cu poliartrită reumatoidă, alte colagenoze sau alte afecțiuni. Nu se mai face distincție între fibromialgia primară și cea secundară (care apare concomitent cu alte boli), deoarece semnele și simptomele sunt similare. Fibromialgia și sindromul de oboseală cronică au multe asemănări (vezi capitolul 384). Ambele sunt asociate cu astenie, anomalii de somn, dureri musculoscheletale și tulburări psihiatrice, ca forme mai puțin severe de depresie și anxietate. Pacienții cu sindrom de oboseală cronică au totuși mai frecvent simptome care sugerează o afecțiune virală: subfebrilitate, dureri faringiene, dureri la nivelul ganglionilor limfatici axilari, cervicali anteriori și posteriori. Debutul sindromului de oboseală cronică este de obicei brusc; pacienții pot de obicei localiza în timp momentul apariției primelor simptome. Pacienții au de asemenea tulburări de memorie și concentrare. Deși mulți pacienți cu sindrom de oboseală cronică au puncte sensibile, diagnosticul nu necesită prezența lor. Polimialgia reumatică se distinge de fibromialgia reumatică la pacienții vârsnici prin prezența redorii și a durerii musculare proximale mai intense și a unei viteze de sendimentare a hematiilor ridicată. Pacienții trebuie evaluați pentru hipotiroidie, care poate avea simptome similare cu fibromialgia sau o poate acompania.

Diagnosticul de fibromialgie căpătă o mai mare semnificație dacă este privit în raport cu problemele sociale. Această problemă a devenit semnificativă de când s-a raportat că 10-25% din pacienți nu mai pot lucra, iar la alții se impune schimbarea locului de muncă. Evaluarea capacității de muncă în fibromialgie este controversată. Diagnosticul de fibromialgie nu este unanim acceptat. Este foarte greu de evaluat percepția de către pacient a capacității sale funcționale. Determinarea punctelor sensibile poate fi de asemenea subiectivă atât din parte medicului, cât și a pacientului. Pacienții întâmpină de asemenea dificultăți în a li se recunoaște suferința. Medicii au o misiune dificilă în aprecierea gradului de impotență funcțională a bolnavului. Ei nu pot cuantifica capacitatea la locul de muncă; acest lucru este făcut cel mai bine de un specialist în probleme de muncă.

Tabelul 326-4

Criteriile Colegiului American de Reumatologie de clasificare a fibromialgiei – 1990*

A. Istoric de dureri difuze. Sunt considerate difuze durerile care prezintă toate caracterele următoare:
   1. Durere în partea stângă a corpului
   2. Durere în partea dreaptă a corpului
   3. Durere deasupra taliei
   4. Durere sub nivelul taliei
   5. Durere scheletală axială (coloană cervicală sau la nivelul toracelui anterior, coloanei toracice sau lombare)

B. Durere la palparea digitală în cel puțin 11 dintre următoarele 18 puncte de sensibilitate (vezi Fig. 326-2):
   1. Occiput: bilateral, la inserția mușchiului suboccipital
   2. Regiunea occipitală inferioară: bilateral, în partea anterioară a spațiului intertransvers la C5-7
   3. Trapez: bilateral, la mijlocul marginii superioare
   4. Supraspinos: bilateral, la origine, deasupra spinei scapulare, lângă marginea medială
   5. A doua coastă: bilateral, la a doua joncțiune costocondrală, lateral de joncțiunea marginii superioare
   6. Epicondilii laterali: bilateral, la 2 cm distal de epicondili
   7. Gluteal: bilateral, în cadranul supero-extern al feselor, în pliul muscular anterior
   8. Marele trohanter: bilateral, posterior de proeminența trohanteriană
   9. Genunchi: bilateral, în porțiunea adipoasă medială, proximal de interliniul articular

Palparea digitală trebuie efectuată cu o forță de aproximativ 4 kg. Pentru ca un punct de sensibilitate să fie considerat pozitiv, subiectul trebuie să relateze că palparea a fost dureroasă. “Sensibil” nu trebuie considerat dureros.

* În scopul clasificării, pacientul va fi considerat ca având fibromialgie dacă ambele criterii sunt satisfăcute. Durerea difuză trebuie să fie prezentă cel puțin trei luni. Prezența unei alte suferințe clinice nu exclude diagnosticul de fibromialgie.

SURSĂ: Modificat după F Wolfe et al: Arthritis Rheum 33:171, 1990.

Sunt necesare instrumente mai bune în măsurarea incapacității, mai ales la pacienții cu fibromialgie.

Pacienții trebuie informați că au o suferință care nu este invalidantă, deformantă sau degenerativă și că tratamentul poate fi eficient. Salicilații sau alte antiinflamatoare nesteroidiene ameliorează doar parțial simptomele. Glucocorticoizii au avut un beneficiu modest și nu trebuie folosiți la acești pacienți. Analgezicele opiacee trebuie evitate. Măsuri locale cum ar fi căldura, masajul, injecțiile cu steroizi sau lidocaină în punctele sensibile și acupunctura ameliorează doar temporar simptomele. Alte măsuri terapeutice care produc ameliorări de diferite grade includ biofeedback-ul, hipnoterapia, diminuarea stressului, relaxarea. Folosirea antidepresivelor triciclice ca amitriptilina (10-25 mg) și doxepinul (10-25 mg) sau a medicamentelor similare farmacologic ca ciclobenzaprina (10-25 mg) cu 1-2 ore înainte de culcare ameliorează somnul pacientului și ameliorează simptomele. Uneori pot fi necesare doze mai mari din aceste medicamente. Depresia și anxietatea trebuie tratate cu medicamente corespunzătoare și, dacă este necesar, sub controlul psihiatrului. Alprazolamul poate fi folosit pentru anxietate, în timp ce trazodonul, sertralinul sau fluoxetinul pot fi folosite ca antidepresive. Pacientul poate beneficia de asemenea de exerciții aerobice regulate. Exercițiile trebuie să fie blânde și să înceapă de la un nivel scăzut. Pacientul trebuie să exerseze 20-30 min, 3-4 zile pe săptămână. Exercițiile izometrice regulate sunt de asemenea foarte importante. Stressul cotidian trebuie identificat și discutat cu pacientul, care trebuie ajutat să-l depășească. Pacienții pot beneficia de o echipă multidisciplinară care să cuprindă un psiholog, un fizioterapeut și un specialist în reabilitare. Terapia de grup poate fi de asemenea utilă. Pacienții trebuie bine instruiți în privința bolii lor și a importanței pe care o are ajutorul propriu. Există grupuri de suport în multe comunități. Tratamentul fibromialgiei este eficient la unii bolnavi, în timp ce alții continuă să aibă boală cronică, cu ameliorări parțiale sau minime.

SINDROMUL DURERII MIOFASCICULARE Sindromul durerii miofasciculare este caracterizat prin dureri musculoscheletale localizate și sensibilitate la nivelul unor anumite puncte. Durerea este profundă și ascuțită și poate fi acompaniată de o senzație de arsură. Durerea miofasciculară poate urma unui traumatism, efort excesiv sau unei contracții statice prelungite a unui mușchi sau grup muscular, care poate apărea după activități precum cititul sau scrisul la un birou sau lucrul la computer. În plus, acest sindrom poate fi asociat cu o osteoartrită subiacentă la nivelul coloanei cervicale sau lombare. Punctele dureroase sunt o caracteristică diagnostică a acestui sindrom. Durerea iradiază de la nivelul acestor puncte în zone bine definite. Palparea punctelor sensibile reproduce sau exacerbează durerea. Punctele sensibile sunt în general localizate în centru mușchiului respectiv, dar pot fi localizate și în alte locuri, cum ar fi joncțiunea costosternală, procesul xifoid, ligamentele și insertiile tendinoase, fasciile și zonele de țesut adipos. Punctele sensibile de la nivel muscular au fost descrise ca arii indurate și tensionate, iar palparea lor poate determina contracția mușchiului. Aceste modificări însă nu sunt specifice sindromului durerii miofasciculare deoarece în studii controlate sunt prezente la pacienți cu fibromialgie sau chiar la subiecți normali. Durerea miofasciculară interesează cel mai frecvent regiunea cervicală posterioară, regiunea lombară, umerii și toracele. Durerea cronică în musculatura posterioară a gâtului poate implica iraderea durerii de la nivelul punctelor sensibile în mușchiul erector al gâtului sau în porțiunea superioară a trapezului, ducând la cefalee persistentă care poate dura câteva zile. Durerea poate iradia de la punctele sensibile din musculatura paraspinală lombară la nivelul feselor. Durerea poate iradia de asemenea de-a lungul membrului inferior pornind de la un punct din mușchiul fesier mijlociu

și poate mima o sciatică. Un punct sensibil din mușchiul infraspinos poate produce durere locală sau iradiată pe fața laterală a deltoidului și pe cea externă a brațului până la mână. Injectarea unui anestezic local cum este lidocaina 1% la nivelul acestor puncte determină frecvent diminuarea durerii. O altă manevră utilă este folosirea inițială a unui spay cu ethyl-clorid și apoi contracția mușchiului. Manevra poate fi repetată de mai multe ori. Masajul și aplicarea ultrasunetelor în zona afectată pot fi benefice. Pacienții trebuie instruiți pentru evitarea contracțiilor musculare inadecvate din timpul muncii sau a recreerilor. Postura și poziția de repaus sunt importante în prevenirea tensiunii musculare. Prognosticul este bun la majoritatea pacienților. La unii pacienți sindromul durerii miofasciculare poate evolua spre fibromialgie. Bolnavii cu risc în dezvoltarea fibromialgiei sunt cei cu anxietate, depresie, somn neodihnitor și fatigabilitate.

REUMATISMUL PSIHOGEN Pacienții pot acuza dureri articulare severe interesând un număr variabil de articulații fără a avea modificări obiective. Acești pacienți sunt deseori convinși că suferă de poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic sau alte colagenoze. Boala este recunoscută datorită inconsistenței, exagerărilor și labilității emoționale a pacienților din timpul anamnezei și a examenului fizic. Rezultatele paraclinice sunt normale. Trebuie însă excluse suferințe organice, ceea ce impune examinarea periodică a pacienților. Această suferință trebuie deosebită de fibromialgie. Antiinflamatoarele nesteroidiene sau alte medicamente nu sunt utile.

SINDROMUL DISTROFIEI SIMPATICE REFLEXE Sindromul distrofiei simpatice reflexe este caracterizat prin durere și tumefacție, de obicei la extremitățile distale, acompaniate de instabilitate vasomotorie, modificări trofice cutanate și dezvoltarea rapidă a demineralizării osoase. Sindromul interesează ocazional o zonă izolată, cum ar fi genunchiul, șoldul sau unu-două degete de la mână sau picior. Partea contralaterală este afectată clinic în aproximativ 25% din cazuri și poate fi virtual interesată la toți pacienții, așa cum arată studiile scintigrafice. În cel puțin două treimi din cazuri poate fi identificat un factor precipitant. Astfel de factori sunt: traumatisme ca fracturile sau leziunile de zdobire, infactul miocardic, accidentele vasculare cerebrale, leziunile nervilor periferici sau utilizarea unor medicamente cum ar fi barbituricele, antituberculoasele și, mai recent, ciclosporina administrată bolnavilor care au suferit un transplant renal. Patogenia distrofiei simpatice reflexe este puțin înțeleasă și se consideră că implică o anomalie în activitatea sistemului nervos simpatic consecutivă factorului favorizant.

Distrofia simpatică reflexă evoluează în trei faze clinice. Prima fază este caracterizată printr-o durere intensă cu caracter de arsură și tumefacția unei extremități. Extremitatea afectată este caldă, edemațiată și foarte sensibilă, mai ales periarticular. Transpirațiile și creșterea părului sunt accentuate. Atingerea ușoară provoacă durere care poate continua și după îndepărtarea stimulului. Mișcările active și pasive în articulații sunt foarte dureroase și dificile. În prima fază, mai ales în afectările bilaterale, modificările clinice sugerează un debut de poliartrită reumatoidă. Roșeața și tumefacția unei extremități, cum ar fi glezna sau pumnul, pot mima o artropatie inflamatorie sau chiar o artrită septică. În 3-6 luni, pielea devine treptat subțire, strălucitoare și rece. Aceasta este faza secundară a bolii. Aspectele clinice ale primelor două faze se suprapun frecvent. În următoarele 3-6 luni (faza a treia) pielea devine atrofică, uscată și pot apărea: contractură ireversibilă în flexie, fibromatoză palmară și contractura Dupuytren, generând deformarea mâinii. Modificări similare apar și la picioare. Când distrofia simpatică reflexă apare la o extremitatea superioară, mobilizarea umărului de partea afectată poate fi dureroasă și limitată, situație cunoscută sub numele de *sindromul mână-umăr* (vezi „Capsulitele adezive“ mai jos). → ***Sindromul distrofiei simpatice reflexe, inclusiv tratamentul, este descris în detaliu în capitolul 371.***

SINDROMUL TIETZE ȘI COSTOCONDRITA Sindromul Tietze se manifestă prin tumefacția dureroasă a uneia sau mai multor articulații costocondrale. Vârsta de debut este de obicei înainte de 40 de ani și ambele sexe sunt afectate la fel. La majoritatea pacienților este interesată doar o articulație, de obicei cea de-a doua sau a treia articulație costocondrală. Debutul durerii toracice anterioare poate fi brusc sau gradat. Durerea poate iradia spre braț sau umăr și este agravată de strănut, tuse, inspirul profund sau mișcările toracelui. Termenul *costocondrită* este deoseori folosit în locul *sindromului Tietze,* dar unii autori restrâng utilizarea lui la durerile articulațiilor costocondrale fără tumefacție. Costocondrita se observă la pacienții de peste 40 de ani, tinde să afecteze articulațiile costocondrale trei, patru și cinci și apare mai frecvent la femei. Ambele sindroame pot mima dureri de cauză cardiacă sau abdominală. Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și sindromul Reiter pot interesa articulațiile costocondrale, dar se disting ușor prin caracteristicile lor clinice. Alte cauze scheletale de durere la nivelul toracelui anterior sunt xifoidalgia și sindromul de „coastă liberă“ care intereseazӑ de obicei coasta a zecea. Neoplasmele precum cancerul mamar, prostatic, mielomul multiplu și sarcoamele care invadează coastele, coloana vertebrală toracică sau peretele toracic pot produce simptome care sugerează un sindrom Tietze. Ele sunt ușor diferențiate prin radiografii și biopsie. Analgeticele, antiinflamatoarele și steroizii injectați local diminuă de obicei simptomele.

AFECȚIUNI MUSCULO-SCHELETALE ASOCIATE CU HIPERLIPEMIA Manifestările musculoscheletale pot fi primul indiciu al unei boli ereditare a metabolismului lipoproteic. Pacienții cu hiperlipoproteinemie de tip II pot avea poliartrite recurente migratorii interesând genunchii sau alte articulații mari periferice și, într-o măsură mai mică, articulațiile mici periferice. La câțiva pacienți, artrita este monoarticulară. Febra poate acompania artrita. Durerea variază de la durere moderată până la foarte intensă, chiar invalidantă. Articulațiile interesate pot fi calde, eritematoase, tumefiate și sensibile. Artrita are de obicei un debut brusc, durează de la câteva zile la două săptămâni și nu produce leziuni articulare. În timpul unui an apar mai multe atacuri. Lichidul sinovial de la nivelul articulațiilor interesate nu este inflamator, conține puține leucocite și nu conține cristale. Afectarea articulară poate fi reprezentată de periartrite sau peritendinite inflamatorii, fără determinări intraarticulare. Caracterul recurent, tranzitoriu al artritei poate sugera un reumatism articular acut, mai ales că pacienții cu hiperlipoproteinemie au o viteză de sedimentare a hematiilor accelerată, o falsă creștere a titrului antistreptolizinei O și, în unele cazuri, o valvulopatie aortică secundară aterosclerozei. Pacienții heterozigoți pentru hiperlipoproteinemia de tip II pot prezenta, de asemenea, tendinită achiliană, care poate fi extrem de dureroasă. Atacurile de tendinită apar gradat și durează numai câteva zile. Febra nu apare. Pacienții pot fi asimptomatici între atacuri. În timpul unui atac tendonul lui Achile este cald, eritematos, tumefiat și sensibil la palpare. Tendinita achiliană și alte manifestări articulare preced frecvent apariția xantoamelor și pot fi primul indiciu clinic de hiperlipoproteinemie. Pacienții cu tipul II de hiperlipoproteinemie au de asemenea xantoame la nivelul tendonului lui Achile, tendoanelor patelare și ale extensorilor de la mâini și picioare. Au fost găsite xantoame la tendonul peroneal, aponevroza plantară și periostul ce acoperă tibia distală. Aceste xantoame sunt localizate între fibrele tendinoase. Ele apar în copilărie la pacienții homozigoți și după vârsta de 30 de ani la cei heterozigoți. Xantoamele tuberoase apar numai la pacienții homozigoți pentru hiperlipoproteinemia de tip II. Ele sunt mase subcutanate moi localizate de-a lungul suprafețelor de extensie ale coatelor, genunchilor și mâinilor, precum și ale

feselor. Pacienții cu hiperlipoproteinemie de tip IV pot avea de asemenea o artropatie inflamatorie ușoară care afectează articulațiile periferice mari sau mici, de obicei într-o manieră asimetrică, cu numai câteva articulații prinse la un moment dat. Debutul artritei se produce de obicei la vârstă mijlocie. Artrita poate fi persistentă sau recurentă, cu episoade ce durează de la câteva zile la câteva săptămâni. Durerea articulară este severă la unii pacienți. Bolnavii pot prezenta redoare matinală. Sensibilitatea articulară și hiperestezia periarticulară pot fi de asemenea prezente. Lichidul articular este neinflamator și fără cristale. Radiografiile pot arăta osteopenie juxtaarticulară și leziuni chistice. La unii pacienți au fost observate chisturi osoase mari. Patogenia artritei în ambele tipuri de hiperlipoproteinemie nu este bine înțeleasă. Salicilații și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau analgezicele produc de obicei diminuarea simptomelor. Xantoamele și chisturile osoase sunt observate și în alte hiperlipoproteinemii. Xantoame tendinoase și tuberoase se întâlnesc și în tipul III de boală. În acest tip lipidele sunt depozitate și în palmă, formând xantoame plane. Erupții xantomatoase se găsesc la genunchi, umeri, regiunea lombară și fese în tipurile I, IV și V de boală. În hiperlipoproteinemia tip V apar leziuni chistice bilaterale în regiunea proximală femurală.

ARTROPATIA DIN ACROMEGALIE Acromegalia este rezultatul producerii excesive de hormon de creștere de către un adenom din glanda pituitară anterioară (vezi capitolul 328). Persoanele de vârstă mijlocie sunt cele mai afectate. Secreția excesivă a hormonului de creștere și a factorului de creștere asemănător insulinei I stimulează proliferarea cartilajului, a țesutului conjunctiv periarticular și a oaselor, generând anomalii musculoscheletice severe, inclusiv osteoartroză, dureri lombare, slăbiciune musculară și sindrom de canal carpian.

Artropatia care seamănă cu osteoartroza este frecventă și interesează cel mai adesea genunchii, umerii, șoldurile și mâinile. Afectarea poate fi mono- sau poliarticulară. Proliferarea cartilajului produce inițial lărgirea spațiului articular. Cartilajul nou sintetizat nu este dezvoltat ordonat, ceea ce îl face susceptibil la fisuri, ulcerații, distrucții. Laxitatea ligamentară rezultată din creșterea țesutului conjunctiv contribuie de asemenea la dezvoltarea osteoartrozei. Odată cu distrucția cartilajului, spațiul articular se îngustează, iar pe radiografii apar scleroza subcondrală și osteofitele. Examinarea articulară relevă crepitații marcate și hipermobilitate. Lichidul sinovial nu este inflamator. În unele cazuri de artropatie acromegalică în cartilaj se găsesc cristale de pirofosfat de calciu care, atunci când ajung în articulație, pot produce atacuri de pseudogută. Radiologic se poate observa condrocalcinoză. Aproximativ jumătate din pacienții cu acromegalie prezintă dureri vertebrale, îndeosebi lombosacrate. Hipermobilitatea coloanei lombare poate fi un factor de risc pentru durere. Radiografia coloanei evidențiază spații intervertebrale normale sau lărgite, osteofite anterioare și calcificări ligamentare. Aceste modificări sunt similare cu cele observate la pacienții cu hiperostoză idiopatică scheletală difuză. Cifoza dorsală asociată cu alungirea coastelor contribuie la dezvoltarea unui torace „în butoi" la bolnavii cu acromegalie. Mâinile și picioarele devin hipertrofiate ca urmare a proliferării țesuturilor moi. Degetele sunt îngroșate și prezintă o lățire a extremității distale. O treime din pacienți au un călcâi îngroșat. Aproximativ 25% din pacienți prezintă fenomene Raynaud.

Sindromul de canal carpian apare la aproximativ jumătate din bolnavi. Nervul median este comprimat de creșterea excesivă a țesutului conjunctiv din canalul carpian. Nervul median este și el hipertrofiat. Pacienții cu acromegalie prezintă de asemenea slăbiciune musculară proximală, considerată a fi consecința efectului hormonului de creștere pe mușchi. Concentrația enzimelor musculare și electromiograma sunt normale. Biopsia musculară evidențiază fibre musculare de diferite dimensiuni fără modificări de tip inflamator.

ARTROPATIA DIN HEMOCROMATOZĂ Hemocromatoza este o boală a depozitelor de fier. Din intestin se absorb cantități excesive de fier, ceea ce conduce la depozitarea acestuia în celulele parenchimatoase, producând distrucții tisulare și afectarea funcției organului respectiv (vezi capitolul 342). Simptomele de hemocromatoză încep de obicei între 40 și 60 de ani, dar uneori pot apărea și mai devreme. Artroza care apare la 20-40% din bolnavi debutează de obicei după vârsta de 50 de ani și poate fi prima manifestare clinică de hemocromatoză. Artropatia este o boală inflamatorie, dar care este asemănătoare osteoartritei și afectează articulațiile mici ale mâinii, urmate ulterior de articulații mari ca genunchii, gleznele, umerii și șoldurile. Articulațiile metacarpofalangiene doi și trei ale ambelor mâini sunt frecvent primele articulații afectate; ele pot fi un argument important pentru posibilitatea ca diagnosticul să fie cel de hemocromatoză. Pacienții acuză redoare și durere. Redoarea matinală durează de obicei mai puțin de o jumătate de oră. Articulațiile afectate sunt mărite de volum și ușor sensibile. Țesutul sinovial nu este semnificativ hipertrofiat. Radiografiile arată îngustarea neregulată a spațiului articular, scleroză subcondrală și chisturi subcondrale. Există proliferări osoase juxtaarticulare, frecvent cu osteofite în formă de cârlig. Lichidul sinovial este neinflamator. Sinoviala prezintă o proliferare moderată a celulelor intimale, fibroză și un număr scăzut de celule inflamatorii, îndeosebi mononucleare. La aproximativ jumătate din pacienți există depozite de pirofosfat de calciu. Fierul este prezent în celulele intimei sinovialei și în condrocite.

Fierul poate distruge cartilajul articular în mai multe moduri. Activarea de către fier a peroxidării lipidice dependente de superoxid poate juca un rol în lezarea articulară. Pe modelele animale s-a demonstrat că fierul feric interferă cu formarea de colagen. S-a demonstrat de asemenea că fierul crește eliberarea enzimelor lizozomale din celulele sinoviale. Fierul poate juca un rol și în apariția condrocalcinozei. El inhibă pirofosfataza din țesutul sinovial in vitro și o poate inhiba și în vivo, producând astfel condrocalcinoză. Fierul din celulele sinoviale poate inhiba și clearence-ul pirofosfatului de calciu din articulații.

℞ TRATAMENT

Tratamentul hemocromatozei constă în flebotomii repetate. Din păcate, acest tratament are un efect minim pe articulații, la care boala asociată cu condrocalcinoza continuă să progreseze. Tratamentul artrozei constă în administrarea de acetaminofen și AINS. Protezarea totală a șoldului sau a genunchiului este urmată de succese terapeutice în cazurile avansate.

ARTROPATIA HEMOFILICĂ Hemofilia este o boală genetică recesivă sex-linkată caracterizată prin absența sau deficiența factorului VIII (în hemofilia A sau hemofilia clasică) sau a factorului IX (hemofilia B sau boala Christmas) (vezi capitolul 118). Hemofilia A este de departe tipul cel mai frecvent, reprezentând 85% din cazuri. Hemartroza spontană este o problemă comună ambelor tipuri de hemofilie care poate duce la artropatie cronică deformantă. Frecvența și severitatea hemartrozei sunt legate de deficitul factorilor de coagulare. Hemartroza este rară în alte tipuri de deficite ereditare de factori de coagulare cum ar fi boala von Willebrand sau deficitul de factor V.

Hemartroza apare după vârsta de 1 an, când copilul începe să meargă și să alerge. În ordinea frecvenței, articulațiile cele mai afectate sunt: genunchii, gleznele, coatele, umerii și șoldurile. Articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor sunt interesate doar ocazional.

În stadiile inițiale ale artropatiei hemartroza se manifestă prin apariția unei articulații calde, tumefiate, dureroase și în tensiune. Pacientul își ține articulația afectată în flexie și se ferește de orice mișcare. Sângele din articulație rămâne lichid

datorită absenței factorilor intrinseci de coagulare și a absenței tromboplastinei tisulare în sinovială. Sângele din spațiul articular se resoarbe într-o săptămână sau mai mult, în funcție de cantitate. Articulația redevine funcțională de obicei în aproximativ două săptămâni.

Hemartoza recurentă duce la dezvoltarea unei artrite cronice. Articulațiile implicate rămân tumefiate și treptat apare deformarea in flexie. În stadiile avansate ale artropatiei motilitatea articulară este restrânsă și funcția este sever limitată. Anchiloza articulară, subluxațiile sau laxitatea caracterizează stadiile terminale.

Sângerările în mușchi și țesuturile moi pot cauza de asemenea suferințe musculoscheletale. Dacă se produce sângerarea în mușchiul iliopsoas, șoldul este ținut în flexie datorită durerii, rezultând contractura în flexie a șoldului. Rotația șoldului este păstrată, ceea ce distinge această suferință de hemoragia intraarticulară. Expansiunea hematomului poate produce presiune pe nervul femural producând o neuropatie femurală. O altă problemă este scurtarea corzii calcaneene secundară sângerărilor din gastrocnemian. Hemoragiile dintr-un spațiu închis, cum ar fi compartimentul tenar al mâinii, pot determina necroze musculare și deformări în flexie ale pumnului și degetelor. Atunci când sângerarea interesează periostul sau osul se formează o pseudotumoră. La copii, aceasta apare distal de cot sau de genunchi și se ameliorează cu tratamentul hemofiliei. Dacă pseudotumora continuă să se mărească este indicată îndepărtarea ei chirurgicală. La adulți, pseudotumorile apar la femur sau pelvis și sunt de obicei refractare la tratament. Dacă sângerarea se produce în mușchi, pot apărea chisturi musculare. Aspirația cu ac a chisturilor este contraindicată deoarece se pot induce hemoragii.

Artritele septice pot complica hemofilia și sunt dificil de deosebit de hemartrozele acute. Dacă există suspiciunea unei articulații infectate, articulația trebuie aspirată imediat, trebuie realizate culturi din lichidul sinovial și trebuie început un tratament cu antibiotice cu spectru larg. Pacientul trebuie să primească perfuzii conținând factorul de coagulare deficitar înainte de intervenția pe articulație.

Radiografiile articulare reflectă stadiul bolii. În stadiile precoce există doar distensia capsulei; mai târziu apar osteopenia juxtaarticulară, eroziunile marginale și se dezvoltă chisturile subcondrale. În stadiile tardive ale bolii spațiul articular este îngustat și apar hipertrofiile osoase. Modificările sunt similare celor observate în osteoartroză. O caracteristică unică a artropatiei hemofilice este lărgirea șanțului intercondilian femural, lărgirea extremității proximale a radiusului și aspectul pătrat al extremității distale a rotulei.

Hemartrozele recurente produc hiperplazia și hipertrofia sinovialei. Panusul acoperă cartilajul. Cartilajul este degradat de colagenaze și alte enzime degradative eliberate din celulele mononucleare ale sinovialei. Hemosiderina se găsește în celulele din sinovială, subsinovială și în condrocite și poate juca un rol în distrucția cartilajului.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hemartrozei constă în perfuzarea imediată a factorilor VIII sau IX la primul semn de hemoragie articulară sau musculară. Pacientul este pus în repaus la pat, cu articulația interesată în extensie, în măsura în care acest lucru este tolerat. AINS, analgezicele și gheața la locul respectiv pot diminua durerile. AINS pot fi administrate fără risc o perioadă scurtă de timp. Studiile au arătat că nu există anomalii semnificative în funcția plachetară sau în timpul de sângerare la hemofilicii care primesc ibuprofen. Sinovectomia, deschisă sau artroscopică, poate fi indicată la pacienții cu proliferare sinovială cronică sau cu hemartroze recurente. Sinoviala hipertrofiată este foarte vascularizată și susceptibilă la sângerări. Ambele tipuri de sinovectomii reduc numărul hemartrozelor și încetinesc progresia radiologică a artropatiei hemofilice. Sinovectomia chirugicală deschisă este totuși asociată cu o pierdere a gradului de mobilitate. Sinovectomia izotopică cu ytrium 90 silicat sau cu fosfor 31 coloid s-a dovedit a fi eficientă și poate fi o alternativă utilă atunci când sinovectomia chirurgicală nu se poate aplica. Protezarea articulară totală este indicată în formele severe de distrucție articulară cu dureri invalidante. Datorită vârstei tinere a pacienților hemofilici, protezarea totală poate fi necesară de mai multe ori în viață.

ARTROPATIA ASOCIATĂ CU HEMOGLOBINOPATII

Anemia drepanocitară Anemia drepanocitară (vezi capitolul 107) este asociată cu anomalii musculoscheletale severe (tabelul 326-5). Copiii mai mici de 5 ani dezvoltă o tumefacție difuză, sensibilă și caldă la mâini și picioare care durează 1-3 săptămâni. Suferința se numește *dactilita drepanocitară* sau *sindromul mână-picior* și a fost observată în anemia drepanocitară sau în talasemia drepanocitară. Se consideră că dactilita rezultă din infarctizarea măduvei osoase și a osului cortical, ceea ce conduce la periostită și tumefacția țesuturilor moi. Radiografiile arată creștere periostală, neoformare osoasă subperiostală, arii radiotransparente și cu densitate crescută interesând metacarpienele, metatarsienele și falangele proximale. Aceste modificări osoase dispar după mai multe luni. Sindromul nu lasă leziuni reziduale sau acestea sunt minime. Deoarece hematopoieza încetează la nivelul oaselor mici ale mâinilor sau picioarelor odată cu vârsta, sindromul este rar întâlnit după 4-5 ani și nu apare la adulți.

Crizele de siclizare sunt deseori asociate cu dureri periarticulare și tumefacții articulare. Articulațiile și zonele periarticulare sunt calde și sensibile. Genunchii și coatele sunt cel mai des afectate atriculații, dar și alte articulații pot fi de asemenea interesate. Lichidul articular nu este inflamator, conține mai puțin de 1 000 leucocite/μl, cu predominanța mononuclearelor. S-au raportat și câteva cazuri de lichide inflamatorii sterile cu un număr mare de celule, majoritatea leucocite polimorfonucleare. Biopsia de sinovială arată o proliferarea ușoară a celulelor intimale și tromboze microvasculare. Studiile scintigrafice au arătat o scădere a captării medulare în vecinătatea articulațiilor interesate. Tumefacția articulară și durerile periarticulare sunt considerate rezultatul ischemiei și al infactelor sinovialei, ale osului adiacent și ale măduvei. Tratamentul este similar cu cel din criza drepanocitară (vezi capitolul 107).

Bolnavii cu anemie drepanocitară pot prezenta de asemenea osteomielită care interesează de obicei oasele lungi (vezi capitolul 132). Acești pacienți sunt în mod particular susceptibili la infecții bacteriene, mai ales cu *Salmonella*, care este găsită în mai mult de jumătate din cazuri (vezi capitolul 158). Radiografiile arată inițial detașarea periostului urmată de lezarea cortexului. Tratarea infecției determină vindecarea leziunii osoase. Anemia drepanocitară este de asemenea asociată cu infarcte osoase rezultate din tromboze secundare siclizării hematiilor. Infarctele osoase apar și în hemoglobinopatia S-C și în talasemia drepanocitară (vezi capitolul 107). Durerile osoase din crizele de siclizare sunt determinate de infarctizarea osului și a măduvei osoase. La copii, infarctizarea cartilajului de creștere epifizar interferă

Tabelul 326-5

Anomalii musculoscheletice în anemia drepanocitară
Dactilită
Epanșamente lichidiene articulare
Osteomielită
Infarcte osoase
Infarcte ale măduvei osoase
Necroză avasculară
Modificări osoase secundare hiperplaziei medulare
Artrite septice
Artrită gutoasă

cu creșterea normală a extremității afectate. Radiologic, infarctele cortexului osos determină detașarea periostului și îngroșarea neregulată a osului cortical. Infarctele măduvei osoase determină liză, fibroză și neoformare osoasă.

Necroza avasculară a capului femural se întâlnește la aproximativ 5% din pacienți. Ea poate apărea și la capul humeral și mai rar la femurul distal, condilii tibiali, radiusul distal, corpii vertebrali și alte arii juxtaarticulare. Mecanismul necrozei avasculare este asemănător cu cel din infarctele osoase. Hemoragiile subcondrale pot juca un rol important în deteriorarea cartilajului articular. Neregularitățile capului femural sau ale altor suprafețe osoase afectate de necroza avasculară favorizează apariția suferinței articulare degenerative. Radiografiile articulațiilor afectate arată zone radiotransparente sau dense, urmate de aplatizarea osului. Rezonanța magnetică nucleară este o tehnică sensibilă în detectarea necrozei avasculare precoce, precum și a infarctelor osoase. Protezarea totală a șoldului și a altor articulații ameliorează funcția și diminuă durerea la pacienții cu boală articulară severă, distructivă.

Artritele septice se întâlnesc ocazional în anemia drepanocitară (vezi capitolul 324). Pot fi afectate articulații multiple. Infecția articulară se poate produce prin contiguitate de la un focar de osteomielită. Microorganismele cel mai des identificate sunt: stafilococul, *Streptococcus, Escherichia coli* și *Salmonella*. Ultimul este mai rar implicat în artritele septice față de osteomielite. Artrita acută gutoasă este rară în anemia drepanocitară, deși 40% din pacienți au hiperuricemie. Hiperuricemia este determinată de supraproducția de acid uric secundară creșterii turnover-ului hematiilor. Atacul poate fi poliarticular.

Hiperplazia măduvei osoase în anemia drepanocitară determină lărgirea cavității medulare, subțierea corticalei, îngroșarea trabeculelor osoase și deformarea centrală a corpurilor vertebrale. Aceste modificări se întâlnesc într-o măsură mai mică în hemoglobinopatia S-C și în talasemia drepanocitară. La indivizii normali măduva roșie este localizată predominant în scheletul axial, dar în siclemie măduva roșie se găsește în oasele extremităților și chiar în oasele tarsiene și carpiene. Compresia corpurilor vertebrale poate duce la cifoză dorsală, iar înmuierea osului de la nivelul acetabulului poate duce la protruzie acetabulară.

Talasemia β-Talasemia este o boală congenitală a sintezei de hemoglobină caracterizată prin afectarea producției de lanțuri β (vezi capitolul 107). Anomaliile osoase și articulare care apar în β-talasemie sunt mai frecvente în formele majore și intermediare. Într-un studiu, aproximativ 50% din pacienții cu β-talasemie au prezentat o artropatie simetrică la glezne, caracterizată printr-o durere persistentă agravată de solicitarea mecanică. Debutul s-a produs cel mai frecvent într-a doua sau a treia decadă de viață. Intensitatea dureri de la gleznă la acești pacienți a fost variabilă. La unii pacienți durerea a fost autolimitată, apărând numai după o activitate fizică susținută și având o durată de câteva zile sau săptămâni. Alți pacienți au avut o durere cronică de glezne care s-a agravat la mers. Simptomele s-au remis complet la puțini pacienți. Compresia gleznei, calcaneului sau piciorului a fost dureroasă la unii pacienți. Lichidul sinovial de la doi pacienți a fost neinflamator. Radiografiile gleznei au evidențiat osteopenie, lărgirea spațiului medular, îngustarea corticalei și îngroșarea trabeculelor. Aceste modificări sunt în principal consecința expansiunii medulare. Spațiul articular este păstrat. Biopsia osoasă de la trei pacienți a arătat osteomalacie, osteopenie și microfracturi. O creștere a osteoblastelor precum și zone localizate de rezorbții osoase au fost evidențiate la suprafața osului. Depozite de fier au fost găsite în osul trabecular, în osteoid și în linia de cimentare. La nivelul sinovialei s-a evidențiat hiperplazia celulelor intimale care conțin depozite de hemosiderină. Această artropatie a fost considerată a fi asociată cu o patologie osoasă subiacentă. Rolul supraîncărcării cu fier sau a metabolismului osos anormal în patogenia artropatiei nu este cunoscut. Această artropatie a fost tratată cu analgetice și prin imobilizare. Pacienții au fost de asemenea transfuzați pentru a li se micșora hematopoieza și expansiunea medulară.

Pacienții cu β-talasemie majoră sau intermediară au de asemenea afectarea altor articulații, inclusiv genunchii, șoldurile și umerii. La un pacient cu talasemie s-a descris hemocromatoză dobândită cu artropatie. Artritele gutoase și septice pot apărea. Necroza avasculară nu este o caracteristică a talasemiei deoarece nu apare siclizarea hematiilor care să producă tromboze sau infarcte.

β-talasemia minoră este de asemenea asociată cu manifestări articulare. Au fost descrise oligoartroze cronice seronegative care afectează predominant gleznele, pumnul și coatele. Acești pacienți au o sinovită ușoară persistentă, fără exudare semnificativă. Nu s-au evidențiat eroziuni osoase. Episoade recurente de artrită acută asimetrică au fost de asemenea relatate; aceste episoade durează mai puțin de o săptămână și pot afecta genunchii, gleznele, umerii, coatele, pumnii și articulațiile metacarpo-falangiene. Mecanismul de producere al acestei artropatii nu este cunoscut. Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene nu s-a dovedit eficient.

AFECȚIUNI PERIARTICULARE **Bursitele** Bursitele sunt inflamații ale bursei, care este o cavitate cu un perete subțire, căptușită cu țesut sinovial. Funcția bursei este de a facilita mișcările tendoanelor și ale mușchilor peste proeminențele osoase. Forțele de frecare excesive, traumatismele, bolile sistemice (de ex. poliartrita reumatoidă, guta) sau infecțiile pot produce bursite. Bursita subacromială (bursita subdeltoidiană) este cea mai frecventă formă de bursită. O altă formă este bursita trohanteriană care interesează bursa din jurul inserției mușchiului fesier median pe marele trohanter femural. Pacienții acuză dureri în partea laterală și superioară a șoldului și au o sensibilitate de-a lungul porțiunii posterioare a marelui trohanter. Rotația externă și abducția șoldului exacerbează durerea. Bursita olecraniană apare în partea posterioară a cotului, iar când zona este inflamată acut, trebuie exclusă o infecție prin aspirarea lichidului sinovial din bursă și realizarea culturilor. Bursita achiliană interesează bursa localizată între inserția tendonului și calcaneu și este produsă prin suprasolicitare și portul încălțămintei inadecvate. Bursita retrocalcaneană interesează bursa localizată între calcaneu și suprafața posterioară a tendonului lui Achille. Durerea este resimțită în spatele călcâiului și tumefacția apare pe fața medială și/sau laterală a tendonului. Ea apare asociată cu spondilartropatiile, poliartrita reumatoidă, guta și traumatismele. Bursita ischiatică afectează bursa care separă mușchiul fesier medial de tuberozitarea ischială și apare după o ședere prelungită pe suprafețe dure. Bursita iliopsoasului afectează bursa dintre mușchiul iliopsoas și articulația șoldului, lateral de vasele femurale. Durerea apare la nivelul acestei arii și este accentuată de extensia și flexia șoldului. Bursita este produsă de traumatisme sau suprasolicitare, dar poate fi întâlnită și la pacienți cu poliartrită reumatoidă. Bursita anserină este o inflamație a bursei mușchiului sartorius, localizată între partea medială a tibiei, chiar lângă genunchi și se manifestă prin durere la urcatul scărilor. Sensibilitatea este prezentă de-a lungul inserției tendonului comun al mușchiului croitor (sartorius), gracilis și semitendinos. Bursita prepatelară (genunchiul de menajeră) apare în bursa situată între rotulă și pielea supraiacentă și este determinată de statul în genunchi pe suprafețe dure. Tratamentul bursitelor constă în îndepărtarea factorilor favorizanți, repausul părții afectate, administrarea de AINS și injecții locale cu steroizi.

Tendinita inelului rotatorilor și sindromul comprimării rotatorilor Tendinita calotei (inelului) rotatorilor este o cauză majoră de durere în umeri și este frecvent considerată o consecință a comprimării tendoanelor. Dintre tendoanele care formează calota rotatorilor, tendonul supraspinos este cel mai des afectat, probabil datorită comprimării sale frecvente

între capul humeral și suprafața inferioară a treimii anterioare a acromionului și ligamentul acromioclavicular de deasupra, precum și reducerii fluxului sanguin care se produce în timpul abducției brațului (figura 326-3). Tendonul infraspinosului și capul lung al bicepsului sunt mai puțin interesate. Procesul începe cu edem și hemoragii la nivelul calotei rotatorilor, care evoluează spre îngroșare fibroasă și eventual degenerare a calotei rotatorilor, cu distrucții ale tendoanelor și apariția de pinteni osoși. Bursita subacromială poate acompania acest sindrom. Simptomele apar de obicei după traumatisme sau suprasolicitări, mai ales legate de activități care implică ridicarea mâinilor și un oarecare grad de flexie anterioară. Sindromul de comprimare a tendoanelor apare la persoanele care practică baseball, tenis, înot sau profesii care presupun ridicarea repetată a mâinilor. Cei de peste 40 de ani sunt foarte susceptibili la această suferință. Pacienții se plâng de o durere persistentă la umeri care poate deranja somnul. Durerea devine severă atunci când brațul este în abducție activă deasupra capului. Rotirea între 60 și 120^0 este extrem de dureroasă. Sensibilitatea este resimțită pe fața laterală a capului humeral, chiar lângă acromion. Antiinflamatoarele nesteroidiene, injecțiile locale cu steroizi și terapia fizicală pot ameliora simptomele.

Pacienții își pot leza acut tendonul supraspinos prin cădere pe brațul întins sau ridicarea de obiecte grele. Simptomele sunt durerea, împreună cu dificultate în realizarea abducției și rotației externe a umerilor. Poate apărea atrofia mușchiului supraspinos. Diagnosticul se pune prin artrogramă sau ultrasunete. Refacerea chirurgicală poate fi necesară la pacienții care nu răspund la măsuri conservatoare. La pacienții cu leziuni moderate sau severe și pierdere funcțională, tratamentul chirugical este indicat.

Tendinita calcificată Această afecțiune este caracterizată prin depozitarea sărurilor de calciu, îndeosebi hidroxiapatită, în tendoane. Mecanismul exact al calcificării nu este cunoscut, dar poate fi inițiat de ischemia sau degenerarea tendonului. Tendonul supraspinos este cel mai des afectat deoarece este frecvent comprimat și are un aport sanguin redus atunci când brațul este în abducție. Boala apare de obicei după 40 de ani. Calcificarea tendonului poate fi asemănătoare unei inflamații acute, producând durere bruscă și severă în umeri. Ea poate fi și asimptomatică sau fără legătură cu simptomatologia bolnavului.

Tendinita și ruptura bicipitală Tendinita bicipitală sau tenosinovita este produsă de frecarea tendonului capului lung al bicepsului la trecerea prin șanțul bicipital. Când inflamația este acută, pacienții prezintă durere pe fața anterioară a umărului, care iradiază spre biceps și antebraț. Abducția și rotația externă a brațului sunt dureroase și limitate. Șanțul bicipital este foarte sensibil la palpare. Durerea poate fi evidențiată de-a lungul traiectului bicepsului prin efectuarea mișcării de supinație a antebrațului față de cot la 90^0, opunând în același timp rezistență (semnul supinației al lui Yergason). Ruptura acută a tendonului se poate produce în timpul eforturilor fizice intense ale brațului și este deseori dureroasă. La tineri, tratamentul este chirurgical. Ruptura tendonului la o persoană vârstnică poate fi asociată cu o durere de mică intensitate sau poate fi chiar nedureroasă și se recunoaște prin apariția tumefacției persistente a bicepsului (mușchiul „Popeye") produsă prin retracția capului lung al bicepsului. Tratamentul chirurgical nu este în general necesar în această situație.

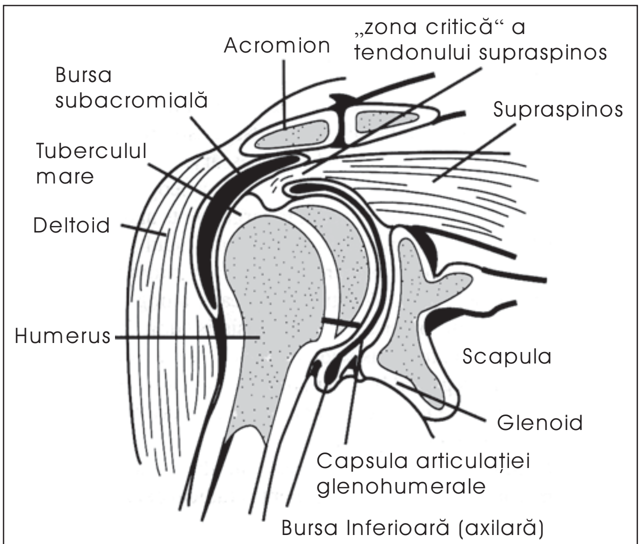


FIGURA 326-3 Secțiune longitudinală prin umăr ilustrând relația dintre articulația glenohumerală, capsula articulară, bursa subacromială și calota rotatorilor (tendonul supraspinos). *(După Kozin.)*

Capsulita adezivă Numită adesea și „umărul înghețat", capsulita adezivă este caracterizată prin durere și reducerea mișcărilor umerilor, de obicei în absența unei suferințe intriseci a acestuia. Totuși, capsulita adezivă poate urma unei bursite sau tendinite de umăr sau poate fi asociată cu o boală pulmonară cronică, infarct miocardic sau diabet zaharat. Imobilizarea prelungită a brațului contribuie la apariția capsulitei adezive, iar distrofia simpatică reflexă este considerată a fi un factor patogenic. Capsula umărului este îngroșată și poate apărea un infiltrat inflamator cronic moderat și fibroză.

Capsulita adezivă apare mai frecvent la femei după vârsta de 50 de ani. Durerea și redoarea apar de obicei gradat, pe parcursul a mai multe luni până la un an, dar la unii pacienți pot avea o evoluție rapid progresivă. Durerea poate perturba somnul. Umărul este sensibil la palpare și atât mișcările active, cât și cele pasive sunt limitate. Radiografiile umărului evidențiază osteopenie. Diagnosticul este confirmat prin artrografie; în umăr însă nu se poate injecta sub presiune decât o cantitate limitată de substanță de contrast, de obicei mai mică de 15 ml.

La majoritatea pacienților suferința se ameliorează spontan la 12-18 luni de la debut, dar unii rămân cu limitarea permanentă a mișcărilor. Mobilizarea precoce a brațului după leziuni ale umărului poate preveni apariția acestei boli. Injectarea lentă sub presiune a substanței de contrast în articulație poate liza aderențele și poate întinde capsula, determinând o ameliorarea a mobilității umărului. Manevrele de manipulare sub anestezie pot fi utile la unii pacienți. Odată ce boala este stabilizată, tratamentul influențează puțin evoluția sa naturală. Injecțiile locale cu glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene și terapie fizică pot produce diminuarea simptomelor.

Epicondilita laterală (cotul de tenisman) Epicondilita laterală sau cotul de tenisman este o afecțiune dureroasă care interesează țesutul moale de pe fața laterală a cotului. Durerea își are originea lângă locul de inserție al extensorului comun pe epicondilul lateral și poate iradia spre antebraț și fața dorsală a pumnului. Această suferință dureroasă este cauzată de mici leziuni ale aponevrozei extensorului determinate de contracțiile forțate, repetate ale mușchiului extensor. Durerea apare după muncă sau activități recreative care implică mișcări repetate de extensie și supinație ale pumnului împotriva unei forțe de rezistență. Majoritatea pacienților nu se rănesc la tenis, ci în alte activități cum ar fi: culesul buruienilor, căratul unor obiecte grele, utilizarea unei șurubernițe. La tenis, leziunea apare de obicei atunci când se lovește mingea cu cotul flectat. Durerea poate fi exacerbată la strângerea mâinii și deschisul ușilor. Apăsarea porțiunii laterale a cotului pe un obiect solid poate induce de asemenea durere.

Tratamentul constă de obicei în repaus și administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene. Ultrasunetele, gheața, masajul pot de asemenea diminua durerile. Când durerea este intensă, cotul este imobilizat în atele în poziție de flexie la 90^0. Când durerea este acută și bine localizată, injectarea locală de steroizi printr-un ac fin poate fi eficientă. După injecție, pacientul trebuie sfătuit să-și țină brațul în repaus cel puțin o lună și

să evite activitățile care-i solicită cotul. După ce simptomele diminuă, pacientul trebuie să înceapă programul de reabilitare pentru a crește flexibilitatea mușchiului extensor înainte de a trece la activități fizice care interesează brațul. Un bandaj pentru antebraț plasat la 2,5-5 cm (1-2 in) sub cot poate ajuta la reducerea tensiunii din mușchiul extensor la inserția sa pe epicondilul lateral. Pacientul trebuie sfătuit să-și restrângă activitățile care necesită extensia sau supinația forțată a pumnului. Ameliorarea poate apare după mai multe luni. Pacientul poate continua să prezinte durere ușoară, dar, cu grijă, poate evita de obicei reapariția durerii invalidante. La unii pacienți poate fi necesară îndepărtarea chirurgicală a aponevrozei extensorului.

Epicondilita medială Epicondilita medială este un sindrom produs de suprasolicitare, care constă în durere pe fața medială a cotului cu iradiere pe antebraț. Cauza acestui sindrom este considerată a fi legată de mișcările repetitive de flexie și pronație a pumnului, care conduc la microleziuni și apariția țesutului de granulație la originea mușchilor pronator rotund și flexorilor antebrațului, îndeosebi a flexorului carpului radial. Sindromul de suprasolicitare se întâlnește de obicei la pacienți de peste 35 de ani și este mult mai rar decât epicondilita laterală. El apare mai frecvent după activități repetitive legate de muncă, dar poate apare și după activități recreative cum sunt golful (cotul jucătorului de golf) sau baseball-ul. La examenul fizic se evidențiază o sensibilitate distal de epicondilul medial, deasupra inserției flexorilor antebrațului. Durerea poate fi reprodusă prin flexia și pronația pumnului cu cotul în extensie. Radiografiile sunt de obicei normale. Diagnosticul diferențial al pacienților cu dureri pe fața medială a cotului include: lezarea mușchiului pronator rotund și lezarea acută sau instabilitatea ligamentului colateral medial. Nevrita ulnară a fost întâlnită la 25-50% din pacienții cu epicondilită medială și este asociată cu sensibilitate de-a lungul nervului ulnar, precum și cu hiperestezii și parestezii ale porțiunii ulnare a mâinii.

Tratamentul inițial al epicondilitei mediale este conservator, implicând repaus, antiinflamatoare nesteroidiene, masaje, ultrasunete și gheață. Unii pacienți necesită imobilizare în atele. Injectarea de glucocorticoizi la locul dureros poate fi de asemenea eficientă. Pacienții trebuie instruiți să se odihnească cel puțin o lună. De asemenea, trebuie începută terapia fizică de îndată ce durerea a diminuat. La pacienții cu epicondilită medială cronică invalidantă care nu răspunde după cel puțin un an de tratament, intervenția chirurgicală la inserția mușchiului flexor poate fi necesară și este deseori eficientă.

TUMORILE ARTICULARE Tumorile primare și bolile pseudotumorale ale sinovialei sunt rare, dar trebuie luate în considerație în diagnosticul diferențial al suferințelor monoarticulare. În plus, metastazele osoase și tumorile osoase primitive adiacente articulațiilor pot determina simptome articulare.

Sinovita pigmentară vilonodulară se caracterizează prin proliferarea exuberantă a celulelor sinoviale, interesând de obicei o singură articulație. Ea apare mai frecvent la adulții tineri și afectează în egală măsură ambele sexe. Cauza bolii este necunoscută.

Sinoviala are o colorație brună și prezintă numeroși vili mari, în formă de deget, care fuzionează pentru a forma noduli pedunculați. Există o hiperplazie marcată a celulelor sinoviale în interiorul stromei vililor. În citoplasma macrofagelor și în țesutul interstițial se găsesc granule de hemosiderină și lipide. Pot fi prezente celule gigante multinucleate. Sinoviala proliferativă se dezvoltă în țesutul subsinovial și invadează cartilajul și osul adiacent.

Tabloul clinic al sinovitei pigmentare vilonodulare se caracterizează printr-un debut insidios, cu tumefacție și durere într-o singură articulație, cel mai adesea genunchiul. Alte articulații care pot fi afectate sunt: șoldul, gleznele, articulațiile calcaneocuboidale, coatele și articulațiile mici ale degetelor de la mâini și picioare. Boala poate interesa de asemenea teaca flexorului comun al mâinii. Simptomele pot fi ușoare, intermitente și pot fi prezente cu ani înainte ca pacientul să să se prezinte la medic. Radiografiile pot evidenția îngustarea spațiului articular, eroziuni și chiste subcondrale. Lichidul sinovial conține sânge și este roșu închis sau chiar negru la culoare. În lichid pot fi prezente macrofage care conțin lipide. Dacă nu apar hemoragii, lichidul sinovial poate fi clar.

Tratamentul sinovitei pigmentare vilonodulare constă în sinovectomia completă. În cazul sinovectomiei incomplete, sinovita vilonodulară recidivează și rata de creștere a țesutului poate fi mai mare decât inițial. La unii pacienți, iradierea articulației afectate a fost benefică.

Condromatoza sinovială este o boală caracterizată prin multiple focare de metaplazie a unui cartilaj aparent normal în sinovială sau în tecile tendinoase. Fragmente de cartilaj se desprind și continuă să crească, generând adevărați corpi străini. Când apare calcificarea și osificarea acestora, boala este numită *osteocondromatoza sinovială*. Boala este de obicei monoarticulară și afectează persoanele tinere și de vârstă mijlocie. Genunchii sunt cel mai adesea implicați, urmați de șolduri, coate și umeri. Simptomele constau în dureri, tumefacție și scăderea mobilității articulare. Radiografiile evidențiază mai multe calcificări rotunde în cavitatea articulară Tratamentul constă în sinovectomie; totuși, tumora poate recidiva.

Hemangioamele apar în sinovială și în tecile tendinoase. Genunchii sunt cel mai des afectați. Episoadele recurente de tumefacții articulare și dureri încep de obicei în copilărie. Lichidul articular este sanguinolent. Tratamentul constă în excizia leziunii. *Lipoamele* apar mai frecvent la genunchi, având originea în țesutul adipos subsinovial de pe ambele părți ale tendonului rotulian. Lipoamele mai pot apărea în tecile tendinoase ale mâinilor, pumnului, picioarelor și gleznelor. În unele situații este necesară îndepărtarea chirurgicală.

Sarcomul sinovial (sinoviomul malign) este o neoplazie de origine conjunctivă care se dezvoltă din țesutul adiacent articulațiilor mari și mai rar din articulația propriu-zisă. Apare mai frecvent la adulții tineri, îndeosebi la bărbați. Tumora se prezintă ca o masă ce crește lent lângă articulație și nu generează dureri foarte mari. Ea se răspândește de-a lungul planurilor tisulare. Locul în care se produc cel mai frecvent metastazele viscerale este plămânul. Diagnosticul se pune prin biopsie. Tratamentul constă în rezecția largă a tumorii, inclusiv a mușchiului adiacent și a ganglionilor regionali. Amputația extremității distale implicate poate fi uneori necesară. Chimioterapia poate fi benefică la unii pacienți cu boală metastazată.

Condrosarcomul sinovial se poate dezvolta din sinovială, teaca tendinoasă sau bursă și este foarte rar. Tratamentul constă în excizie radicală sau amputație.

BIBLIOGRAFIE

Altman RD, Tenenbaum J: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

Arman MI et al: Brief report. Frequency and features of rheumatic findings in thalassaemia minor: A blind controlled study. Br J Rheumatol 31:197, 1992

Bennett RM: The fibromyalgia syndrome, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

Berkovitch M et al: Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone. Lancet 343:1471, 1994

Careless DJ, Cohen MG: Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy. Semin Arthritis Rheum 23:90, 1993

Cronin ME: Rheumatic aspects of endocrinopathies, in *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

Ellman MH: Neuropathic joint disease (Charcot joints), in *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

GOLDENBERG DL: Fibromyalgia: Why such controversy? Ann Rheum Dis 54:3, 1995

HECK LW JR: Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism, and dysproteinemias, in *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

HOCHBERG ME: Relapsing Polychondritis, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

ISAAK BL et al: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. Ophthalmology 93:681, 1986

KOZIN F: Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

LAMBERT RE, MCGUIRE JL: Iron storage disease, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

LANG B et al: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum 36:660, 1993

LINTNER SA et al: Sports medicine, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

MARTINEZ-LAVIN M: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Rheumatology*, JF Klippel, PA Dieppe (eds). St. Louis, Mosby, 1993, pp 40.1-40.4

MATSEN FA III, ARNTZ CT: Subacromial impingement, in *The Shoulder*, L Reines (ed). Philadelphia, Saunders, 1990

MICHET CJ: Relapsing polychondritis, in *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

NEER CS II: Impingement lesions. Clin Orthop 173:70, 1983

ROSENBERG EA, SCHILLER AC: Tumors and tumor-like lesions of joints and related structures, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

SCHUMACHER RH JR: Hemoglobinopathies and arthritis, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

UPCHURCH KS, BRETTLER DB: Hemophilic arthropathy, in *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997

WILKE WS: Treatment of „resistant“ fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 21:247, 1995

WOLFE F: When to diagnose fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 20:485, 1994

WOLFE F et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 38:19, 1995

ENDOCRINOLOGIE ȘI METABOLISM

SECȚIUNEA 1

ENDOCRINOLOGIE

327 *Jean D. Wilson*

ABORDAREA PACIENTULUI CU AFECȚIUNI ENDOCRINE ȘI METABOLICE

Comunicarea între celule este mediată de sistemele endocrin, nervos și imun, care constituie o rețea de interrelație. Numai neurotransmițătorii ca norepinefrina circulă în sânge ca hormoni, dar impulsurile neuronale au și efecte majore asupra eliberării mediatorilor chimici, cum ar fi testosteronul sau insulina. De asemenea, sistemul imun reprezintă subiectul modulărilor neuronale și hormonale, iar citokinele, sintetizate de limfocite pot influența funcția endocrină. Conexiunea naturală în cadrul acestei relații pare să fie realizată de hipotalamus, la nivelul căruia un sistem imunologic-neuroendocrin asigură integrarea și coordonarea activităților metabolice a organismelor superioare. Endocrinologia se ocupă, în special, cu studiul mediatorilor chimici secretați în curentul sanguin, dar, de fapt, funcțiile celor trei sisteme se intersectează la orice nivel.

Termenul de *hormon* se referea inițial la substanțele care sunt sintetizate într-un număr redus de țesuturi și sunt secretate în circulație, acționând ca efectori chimici în alte țesuturi. Totuși, capacitatea de a forma acești mediatori chimici nu este limitată la așa-zisele organe endocrine. Câțiva hormoni, ca angiotensinele II și III, sunt formați în circulația sanguină. Alții, precum testosteronul la femei sau dihidrotestosteronul și estradiolul la bărbați, sunt secretați de gonade și formați în țesuturi extraglandulare, din precursori circulanți numiți prohormoni. Totuși, alți hormoni circulă doar în compartimente restrânse, precum sistemul port hipotalamo-hipofizar, și nu ajung în circulația sistemică în cantități apreciabile. În sfârșit, unii hormoni, precum insulina și dihidrotestosteronul, au acțiuni *autocrine* în celulele de origine, *paracrine* în țesuturile unde se formează, *juxtacrine* pe celulele adiacente și acțiuni *endocrine* pe situsurile distale. Alți mediatori chimici, precum hormonul inhibitor müllerian, par să prezinte exclusiv acțiuni paracrine.

BIOCHIMIE

SINTEZĂ Cei aproximativ 150 de mediatori chimici cunoscuți se împart în trei mari categorii: peptide sau derivate ale acestora, steroizi și amine. În cazul hormonilor peptidici, genele codifică mesajul pentru mARN, apoi rezultă prin translație precursori proteici. Aceste proteine suferă un clivaj posttranslațional (hormon preproparatiroidian → hormon proparatiroidian → parathormon) și/sau procesare (tireoglobulină → tiroxină → triiodotironină) pentru a forma hormoni activi, recunoscuți de țesuturile țintă. Caracteristica distinctivă a hormonilor peptidici este aceea că una sau mai multe gene structurale codifică secvența aminoacidă a peptidului și alte gene sunt responsabile pentru transformarea peptidului în forma sa finală. În cazul hormonilor peptidici formați din mai multe subunități, acestea pot proveni fie dintr-un singur precursor (insulina), fie din precursori separați [hormonul luteinizant (LH)]. Mai mult, același hormon peptidic (somatostatina) poate rezulta din diferiți prohormoni, codificați de gene distincte; prohormonii, precum proopiomelanocortina, pot fi metabolizați intracelular, rezultând diferiți hormoni, în funcție de conținutul enzimatic al celulelor respective, iar transcripția primară a ARN-ului genei calcitoninei poate fi direcționată în diferite țesuturi spre formarea ARN mesager fie pentru calcitonină, fie pentru peptidul înrudit cu calcitonina. Hormonii peptidici pot fi de asemenea formați ectopic, în neoplasme fără origine endocrină precum carcinomul pulmonar, și pot fi formați în cantități mici în țesuturile normale, neendocrine (vezi capitolul102).

În cazul hormonilor steroizi, precursorul – colesterolul (pentru majoritatea hormonilor steroizi) sau 7-dehidrocolesterolul (pentru metaboliții vitaminei D) – suferă o serie de transformări enzimatice până la formarea produșilor finali. Cel puțin șase enzime și, implicit, un număr minim de șase gene sunt necesare pentru transformarea colesterolului în estradiol. Din cauza numărului mare de enzime necesare, sinteza steroizilor din colesterol este neobișnuită în neoplasmele țesuturilor neendocrine. Cu toate acestea, multe țesuturi – maligne sau nu – care nu pot forma hormoni steroidieni din colesterol conțin enzimele care transformă steroizii circulanți în alți hormoni; un exemplu este conversia androgenilor în estrogeni de către tumorile trofoblastice și adipocitele normale sau conversia progesteronului în deoxicorticosteron de către rinichi.

Hormonii aminați sunt sintetizați printr-o serie de reacții similare celor implicate în sinteza hormonilor steroidieni, cu diferența că precursorii sunt aminoacizi. De exemplu, tirozina este precursorul epinefrinei și norepinefrinei (vezi capitolul 70).

DEPOZITARE Majoritatea organelor endocrine au o capacitate limitată de depozitare a hormonilor pe care îi sintetizează. De exemplu, testiculele normale ale unui adult conțin doar aproximativ 1/5 din cantitatea de testosteron secretată zilnic și depozitele testiculare trebuie reînnoite de mai multe ori pentru a asigura secreția hormonală zilnică normală. Chiar atunci când țesuturile au organite specializate în depozitarea hormonilor, cantitatea de hormoni depozitați este de obicei limitată: granulele de insulină din celulele ß pancreatice conțin de obicei rezerve suficiente doar pe termen scurt. (Față de acestea, terminațiile nervoase pot conține necesarul de norepinefrină pentru câteva zile.) Capacitatea limitată de depozitare a hormonilor în țesuturi este consecința incapacității lor de încorporare într-unul din cele trei mari compartimente de depozitare ale organismului (lipide, glicogen sau proteine). De exemplu, majoritatea hormonilor steroidieni au polaritatea prea mare pentru a putea fi depozitați în cantități mari în compartimentele lipidice, iar hormonii peptidici și cei aminați nu pot fi încorporați în proteine. În consecință, rezervele hormonale ale organismului tind să fie insuficiente. Excepțiile majore ale acestei reguli sunt acele cazuri în care precursorii hormonali pot fi depozitați fie ca proteine, fie în constituenții lipidici neutri; glanda tiroidă normală conține necesarul de hormoni tiroidieni pentru două săptămâni, sub formă de tireoglobulină, iar precursorii și formele intermediare ale vitaminei D pot fi stocați în cantități considerabile în lipidele hepatice.

ELIBERARE Eliberarea hormonilor în sânge poate implica solubilizarea derivaților insolubili (proteoliza tireoglobulinei în hormoni tiroidieni), eliberarea hormonilor prin exocitoză din granulele de depozitare (insulină, glucagon, prolactină, hormon de creștere) sau difuziunea pasivă a moleculelor nou sintetizate în plasmă, cum este cazul hormonilor steroidieni.

Din cauza capacității limitate de depozitare, majoritatea hormonilor sunt eliberați în plasmă într-un ritm ce depinde de rata de formare și cea mai mare parte a hormonilor trofici amplifică atât sinteza, cât și eliberarea hormonilor lor țintă. Chiar și atunci când hormonii peptidici sunt depozitați în granule, eliberarea materialului stocat este urmată de o creștere a ratei sintezei (de exemplu, eliberarea în două faze a insulinei, determinată de administrarea de glucoză). Pentru unii hormoni eliberarea este influențată de ritmul circadian, stadiul de dezvoltare și de factorii neurali; în cele mai multe dintre aceste cazuri, sinteza și eliberarea hormonilor sunt strâns legate.

Eliberarea hormonilor poate fi periodică sau ritmică, ciclul variind ca frecvență de la minute la ore (ultradian), zile (circadian), luni sau ani (infradian). Hormoni ca LH sau hormonul foliculo-stimulant (FSH) sunt eliberați pulsatil, cu un maxim al secreției care se repetă ritmic; eliberarea hormonului adrenocorticotrop ACTH (și a cortizolului) variază în timpul unui ciclu de 24 de ore, iar eliberarea hormonilor tiroidieni poate varia în timpul unor cicluri mai lungi. Nu se cunoaște precis dacă această eliberare intermitentă este datorată modificărilor ratei de sinteză și ale fluxului sanguin sau altor mecanisme, însă majoritatea acestor cicluri se află sub controlul sistemului nervos. În multe cazuri, semnificația fiziologică a eliberării pulsatile a hormonilor nu este deplin înțeleasă, uneori modificările frecvenței sau amplitudinii eliberării hormonale având efecte semnificative asupra activității hormonale: de exemplu, administrarea pulsatilă de hormon eliberator de hormon luteinizant (LHRH) stimulează descărcarea de LH din hipofiză, în timp ce administrarea constantă, în aceleași cantități pe unitatea de timp, are efect opus. Mai mult, schimbări în frecvența sau amplitudinea eliberării hormonilor pot fi caracteristice unor afecțiuni specifice; pierderea ritmului circadian al eliberării cortizolului este caracteristică pentru debutul bolii Cushing, iar eliberarea pulsatilă a LHRH este uniformizată în anorexia nervoasă. Înțelegerea ritmului de eliberare a hormonilor este esențială pentru interpretarea nivelurilor hormonale plasmatice.

TRANSPORT Transportul hormonilor se realizează prin limfă, sânge și lichidele extracelulare, de la locurile de eliberare la locurile de acțiune și, în final, la cele de inactivare metabolică și degradare. Plasma este, probabil, un diluant pasiv pentru majoritatea peptidelor și hormonilor aminați, aceasta explicând timpul scurt de înjumătățire (3-7 minute) al majorității hormonilor peptidici neglicozilați. (Hormonii glicoproteici, ca gonadotropina corionică umană – hCG –, au timp de înjumătățire mai lung). Cu cât un hormon este mai insolubil în apă, cu atât este mai important rolul proteinelor de transport; de exemplu, hormonii steroidieni și tiroidieni sunt transportați în majoritate legați de proteine. Totuși, nici o proteină transportoare nu este singurul purtător al hormonului specific; astfel, testosteronul poate fi transportat atât de o proteină specifică – globulina de transport a testosteronului (TeBG), denumită și globulina transportoare a hormonului sexual [sex hormone – binding globulin (SHBG)] cât și de albumină; tiroxina se poate lega de prealbumină și de globulina de transport a tiroxinei (TBG). Hormonii legați de proteine (HP) nu pot pătrunde în majoritatea compartimentelor celulare, fiind utilizați ca un rezervor din care se eliberează hormonul liber (H), care difuzează în compartimentele intracelulare:

$$H + P \rightleftarrows HP$$

Distribuția plasmatică a hormonilor legați și liberi este determinată de cantitatea de hormoni, de cantitatea de proteine de transport și de afinitatea hormonilor pentru aceste proteine. Relația dintre hormonii legați și cei liberi este complexă. În primul rând, fracțiunea liberă (dializabilă) este de obicei mai mică in vitro decât fracțiunea liberă reală existentă in vivo, deoarece hormonii legați de proteine tip albumină, care au o capacitate slabă de fixare (spre deosebire de proteinele de transport specifice, cu mare afinitate) disociază rapid și difuzează din capilare sub forma fracțiunilor libere; în consecință, în unele paturi capilare, hormonii legați de albumină sunt aproximativ egali cu fracția liberă. În țesuturi, cum este ficatul, care purifică complexele hormon-proteină de transport, nivelurile hormonilor liberi au un impact mai mic asupra preluării hormonului de către țesut.

În al doilea rând, distribuția hormonilor între plasmă și țesuturi depinde de balanța dintre proteinele de legare tisulare și cele plasmatice. De aceea, nivelul hormonilor liberi nu reflectă întotdeauna cantitatea de hormoni intracelulari.

În al treilea rând, doar hormonii liberi interacționează cu receptorii celulelor țintă și participă la mecanismul de reglare tip feedback, care controlează rata sintezei hormonale. Astfel, modificări ale cantității de proteine transportoare nu determină alterări ale statusului endocrin, dacă restul buclei de feedback endocrin este intact. De exemplu, creșteri sau descreșteri importante ale TBG (determinate de cauze genetice sau de alți factori) sunt compatibile cu eutiroidia. O creștere a TBG va diminua nivelul de hormon liber (dializabil), ca și pe cel legat de albumină; ca urmare, va crește secreția de TSH (hormon tirostimulator) și eliberarea de tiroxină de către tiroidă, până când TBG va fi din nou saturată, în acest moment nivelul hormonilor liberi revenind la normal, la fel și secreția de TSH și hormoni tiroidieni. De asemenea, o scădere a TBG va determina o creștere temporară a nivelului hormonului liber și diminuarea eliberării de TSH și de tiroxină, până când nivelul hormonului liber se va normaliza.

În rezumat, o modificare a nivelului proteinelor specifice de transport poate determina alterări importante ale nivelului total hormonal, însă singure nu produc exces sau deficiență hormonală dacă mecanismele de feedback, care controlează sinteza hormonilor, sunt intacte. Totuși, modificarea nivelului de proteine transportoare poate determina afecțiuni endocrine dacă mecanismele reglatorii de feedback nu funcționează sau sunt alterate. De exemplu, producția testosteronului la femei nu este reglată de nivelul acestuia iar modificările nivelului TeBG pot determina modificări ale testosteronului liber. De asemenea, modificarea nivelului TBG la un pacient hipotiroidian care primește o doză constantă de levotiroxină poate determina modificarea nivelului tiroxinei libere.

DEGRADARE ȘI TURNOVER Nivelul plasmatic (NP) al oricărui hormon depinde de rata secreției (RS) hormonului și de rata de metabolizare și excreție, așa numita rată de clearance metabolic (RCM):

$$NP = RS/RCM \quad \text{sau} \quad RS = RCM \times NP$$

Clearance-ul metabolic al hormonilor se realizează prin mai multe mecanisme. Doar cantități mici de hormoni sunt excretate nemodificate prin urină sau bilă. Cea mai mare fracție este degradată și inactivată în țesuturile țintă și în ficat și rinichi. Hormonii peptidici sunt inactivați de proteaze, în mare parte la nivelul țesuturilor țintă. Catabolismul hormonilor steroidieni și tiroidieni facilitează excreția lor, aceștia devenind solubili în urină sau bilă. Hormonii tiroidieni sunt deiodați, dezaminați și deconjugați, în cea mai mare parte în ficat. Hormonii steroidieni sunt reduși, hidroxilați și transformați în derivați hidrosolubili după conjugarea cu acid glucuronic sau sulfuric. Derivații conjugați biliari pot fi hidrolizați în tractul gastrointestinal și reabsorbiți în circulație. Mecanismele de degradare ale diferiților hormoni au o trăsătură comună, și anume existența mai multor căi alternative de catabolizare.

Dacă mecanismul de feedback care controlează secreția hormonală este intact, modificări apărute doar în degradarea hormonilor sau în nivelul plasmatic al proteinelor de transport nu determină fluctuații ale statusului endocrin. De exemplu, în afecțiunile hepatice severe și în hipotiroidism, metabolizarea

glucocorticoizilor în ficat este alterată; prin urmare, scade turnover-ul cortizolului, dar nivelul plasmatic nu crește față de normal datorită inhibării secreției de ACTH. Astfel, nivelul normal de hormoni liberi este menținut prin diminuarea ratei de secreție a cortizolului. Când metabolizarea glucocorticoizilor este accelerată (în tireotoxicoză), secreția de cortizol crește pentru a menține nivelul hormonal normal.

Modificările izolate ale ratei metabolizării hormonilor nu determină un deficit sau un exces hormonal, însă pot determina alterări ale farmacologiei endocrine. Astfel, dozele obișnuite de glucocorticoizi pot produce sindrom Cushing, când metabolismul glucocorticoizilor este afectat prin hipotiroidism sau afecțiuni hepatice, fiind necesare reduceri ale dozelor în aceste afecțiuni. De asemenea, dozele de glucocorticoizi trebuie crescute la pacienții cu hipertiroidie. Apariția hipertiroidiei la pacienți cu rezerve adrenale insuficiente poate precipita apariția crizei suprarenaliene prin creșterea ratei de metabolizare a glucocorticoizilor. În situații în care mecanismele ce controlează în mod normal sinteza hormonilor sunt fie modificate, fie ineficiente, modificările ratei de degradare hormonală pot agrava sau induce afecțiuni endocrine.

CONTROLUL PRODUCȚIEI HORMONALE

După cum s-a menționat anterior, nivelurile hormonale sunt determinate în special de rata de sinteză. O particularitate comună întregului sistem endocrin este aceea că sinteza majorității hormonilor este reglată, direct sau indirect, de activitatea metabolică a însuși hormonului respectiv. Această reglare este realizată printr-o serie de mecanisme de feedback negativ (și pozitiv) (figura 327-1). De exemplu, hormonii produși sub controlul omologilor trofici hipofizari (cortizol, tiroxină, steroizi gonadici) acționează prin feedback asupra sistemului hipotalamo-hipofizar, controlând propria lor sinteză. În același mod, hormonii paratiroidieni și insulina sunt sintetizați ca răspuns la acțiunea de tip feedback a nivelului calciului seric și respectiv al glucozei. Când însuși hormonul reglează direct feedback-ul (testosteronul acționează asupra axei hipotalamo-hipofizare), efectul este mediat prin același sistem receptor prin care hormonul acționează și asupra altor sisteme țintă. Un exemplu de feedback pozitiv este stimularea eliberării de LH de către estradiol, premergător ovulației. Mecanismele de feedback pozitiv sau negativ sau răspunsul la acțiunea lor pot fi alterate de factori nonhormonali sau de mediu.

Sistemele de control feedback răspund în minute sau ore la diferitele cerințe metabolice, menținând homeostazia în limite normale. Excepțiile majore se referă la spermatogeneză (vezi capitolul 336). Spermatogeneza și eliberarea spermei necesită aproximativ 2,5 luni pentru definitivare, astfel încât modificările nivelului de FSH pot să nu determine alterarea numărului de spermatozoizi din ejaculat pentru perioade îndelungate.

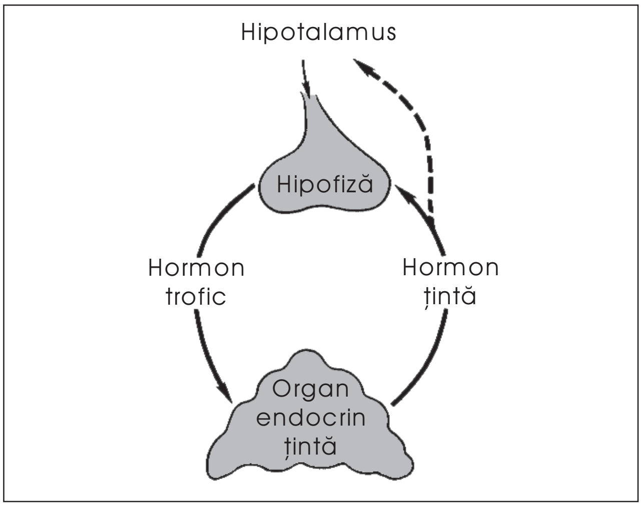


FIGURA 327-1 Controlul prin feedback al hipofizei asupra unui organ endocrin țintă (de exemplu, glanda suprarenală, tiroida sau gonadele).

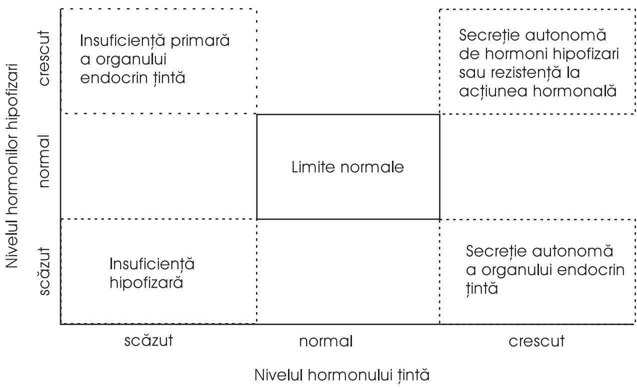


FIGURA 327-2 Relația dintre nivelul hormonilor țintă și cel al hormonilor trofici în stări normale și patologice (de exemplu TSH și hormonii tiroidieni, ACTH și cortizolul, LH și testosteronul).

Faptul că secreția hormonală se află sub control reglator are câteva consecințe clinice importante. În primul rând, semnificația nivelului hormonal plasmatic poate fi interpretată doar luând în calcul și factorii reglatori (figura 327-2). Importanța unei scăderi la limită a nivelului tiroxinei plasmatice poate fi apreciată doar prin asociere cu măsurarea hormonului stimulator al tiroidei (TSH); de asemenea, nivelul plasmatic al insulinei și al hormonului paratiroidian poate fi interpretat doar în asociere cu determinarea concomitentă a glucozei, respectiv a calciului plasmatic. În al doilea rând, evidențierea unei creșteri simultane a unei perechi de hormoni (sau a unei perechi hormon-factorul lui de reglare) în absența unui exces hormonal sugerează prezența unei stări de rezistență hormonală. De exemplu, creșterea simultană în plasmă a glucozei și a insulinei este caracteristică rezistenței la insulină, iar creșterea simultană a LH și a testosteronului sugerează rezistența la androgeni. În mod contrar, creșterea simultană a perechilor menționate în prezența unor semne de exces hormonal sugerează o tumoră secretantă de hormoni. În al treilea rând, pe cunoașterea factorilor de control ai secreției hormonale se bazează o serie de teste dinamice, care apreciază rezervele și secreția hormonilor, astfel putându-se evalua tulburări subtile din patologia endicrină (vezi mai jos).

MECANISME DE ACȚIUNE ALE HORMONILOR

În unele situații, prima etapă în acțiunea hormonilor este metabolizarea hormonului circulant până la forma sa activă, fie în plasmă (ca în cazul formării angiotensinei II din angiotensină), fie în țesuturile țintă (ca în cazul conversiei testosteronului în dihidrotestosteron), fie în țesuturi secundare pentru a fi apoi retransportate înapoi în plasmă (ca în cazul transformării tiroxinei în triiodotironină și a testosteronului în estradiol). Ulterior, toți hormonii acționează prin legarea de receptori localizați intracelular sau la nivelul membranei celulare.

RECEPTORI INTRACELULARI Majoritatea hormonilor intracelulari pătrund în citoplasmă printr-un presupus mecanism de difuziune pasivă, sub acțiunea unui gradient de activitate și apoi se leagă la o proteină receptor specifică pentru a forma complexul hormon-receptor (figura 327-3). Complexul hormon-receptor, care se poate forma fie în citoplasmă pentru a pătrunde ulterior în nucleu, fie chiar în nucleu, are capacitatea de a se lega de secvențe specifice de reglare ale ADN (așa-numitele elemente reglatoare hormonale) și

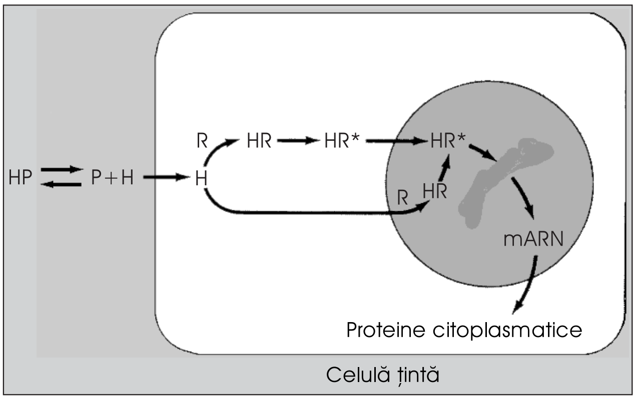


FIGURA 327-3 Mecanismul de acțiune a hormonilor prin intermediul receptorilor intracelulari. H=hormon; P=proteină transportoare plasmatică; R=receptor; R*=receptor activat; mARN=ARN mesager.

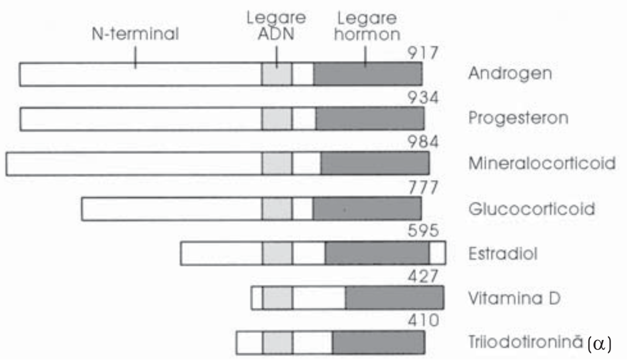


FIGURA 327-4 Receptorii intracelulari din clasa hormoni steroizi – hormoni tiroidieni – acid retinoic. Regiunile de înaltă omologie (domeniul care leagă ADN-ul) sunt evidențiate prin zone gri deschis, porțiunile cu omologie intermediară (domeniul care leagă hormonul) sunt evidențiate prin zone gri închise și regiunile cu cea mai mică omologie sunt evidențiate prin zone albe.

acționează pentru a controla rata transcripției ARN la nivelul genelor aflate sub controlul acestor elemente reglatoare. Rezultatul este creșterea sau scăderea sintezei ARN mesager (ARNm) și sinteza proteinelor citoplasmatice care mediază efectele creșterii sau scăderii hormonale.

Frapant este faptul că receptorii acestei clase prezintă o izbitoare analogie a secvențelor, ceea ce sugerează că aceștia provin dintr-un factor reglator, ancestral, comun, al transcripției. Fiecare conține o porțiune care fixează hormonii, una care fixează ADN-ul și una N-terminală, variabilă sau imunodominantă (figura 327-4). Există mai mulți receptori pentru un anumit hormon (hormoni tiroidieni, acid retinoic). Complexele hormon-receptor par a se comporta ca dimeri și factori reglatori adiționali sunt implicați în controlul lor asupra transcripției ARN. Determinarea structurii acestor receptori a făcut posibilă analiza mutațiilor care alterează acțiunea hormonilor și determină sindroame de rezistență la hormoni (vezi mai jos).

RECEPTORI MEMBRANARI Receptorii membranari hormonali pot fi împărțiți în câteva clase, fiecare acționând prin mecanisme diferite: receptorii cu 7 domenii transmembranare, receptorii protein tirozin kinazici, receptorii guanil ciclază, receptorii pentru hormon de creștere / prolactină (familia receptorilor citokinici) (tabelul 327-1 și figura 327-5).

Receptorii cu șapte domenii transmembranare Această familie de receptori include receptorii α și β adrenergici și receptorii pentru hormonul paratiroidian, vasopresină, angiotensină II, glucagon, serotonină, dopamină, LH, FSH, TSH și prostaglandine. Fiecare din acești receptori interacționează în membrana plasmatică cu un membru al altei familii de proteine, proteinele care leagă nucleotidul guanină (proteinele G). Familia proteinelor G cuprinde: Gs, care mediază stimularea adenil ciclazei; Gi, care mediază inhibarea adenil ciclazei și Gq, care mediază activarea fosfolipazei C. Proteinele G sunt heterotrimeri alcătuiți din subunități α, β și γ. Subunitățile α sunt diferite la fiecare proteină G (au fost catalogate aproximativ 15 subunități α diferite), în timp ce subunitățile β și γ ale diferitelor proteine G sunt similare. Interacțiunea complexelor hormon-receptor din această clasă cu proteinele G inițiază reacțiile care conduc la eliberarea unor molecule variate de mesageri secundari intracelulari, ce influențează metabolismul celular. Mesagerul secundar clasic este adenozin monofosfatul ciclic (cAMP) și multe din acțiunile hormonale sunt mediate prin efecte asupra adenilil ciclazei, ce duc la creșterea sau scăderea cAMP celular, aici putând fi incluse acțiunile adrenalinei și noradrenalinei (receptor β adrenergic), vasopresinei (receptor V_2), glucagonului, ACTH, LH, FSH și TSH. Alte complexe hormon-receptor, incluzând adrenalina și noradrenalina (receptori α adrenergici), vasopresina (receptori V_1) și angiotensina II, activează fosfolipaza C, cresc concentrația calciului liber din citosol și stimulează proteinkinaza C.

Protein tirozin kinazele Receptorii din această clasă includ receptorii insulinici, ai factorului de creștere a epidermului

Tabelul 327-1

Clasificarea receptorilor hormonali

Tip	Hormoni caracteristici	Afecțiuni datorate modificării funcțiilor receptorilor
RECEPTORI INTRACELULARI		
Proteine reglatoare ale transcripției	Glucocorticoizi, mineralocorticoizi, estradiol, androgeni, progesteron, tri iodotironine, 1,25-dihidroxi vitamina D, acid retinoic	Feminizare testiculară și alte sindroame de rezistență la androgeni; rezistența la cortizol; rahitismul dependent de vitamina D, tip II; rezistența la hormonii tiroidieni; rezistența la estrogen
RECEPTORI MEMBRANARI		
Familia receptorilor cu 7 domenii transmembranare	LH, TSH, hormon paratiroidian, epinefrină, somatostatin, vasopresin, glucagon, angiotensină II, FSH, prostaglandine, serotonine	Pseudohipoparatiroidism, diabet insipid nefrogen, pseudohermafroditism masculin datorat mutațiilor la nivelul receptorului pentru LH, condrodisplazia metafizară Jansen
Protein tirozin kinazele	Insulină, factorul de creștere derivat din trombocite, factorul de creștere a epidermului, factprul I de creștere insulin-like, factorul de creștere al fibroblaștilor	Diabet zaharat cu rezistență majoră la insulină
Familia hormon de creștere/ prolactină	Hormon de creștere, prolactină, citokine, factorul de creștere a nervilor	Nanism Laron
Guanilatciclază	Factorul natriuretic atrial	–

(EGF), ai factorului I de creștere insulin-like, ai factorului de creștere a fibroblaștilor și ai factorului de creștere derivat din trombocite. Receptorul pentru insulină este un tetramer alcătuit din două subunități α și două subunități β, care sunt unite prin legături sulfhidril (figura 327-5). Subunitățile α sunt extracelulare și conțin situsuri pentru legarea insulinei, iar subunitățile β au un domeniu transmembranar și exprimă activitatea tirozinkinazei insulin-dependentă; autofosforilarea resturilor de tirozină de pe receptor intensifică activitatea tirozinkinazei și împiedică posibilitatea enzimei de a fosforila alte proteine care sunt componente ale căilor semnal ulterioare. Activitatea tirozinkinazei este esențială pentru acțiunea insulinei, aspect evidențiat de faptul că mutații punctiforme în secvențele de codificare ale genelor receptorului, care afectează activitatea kinazei, realizează o profundă rezistență la acțiunea insulinei (vezi mai jos).

Receptori pentru hormonul de creștere și prolactină (Familia receptorilor citokinici) Acest tip de receptori nu prezintă domenii kinazice, dar legarea hormonului determină fosforilarea rapidă a resturilor tirozinice de pe receptorii înșuși și de pe proteinele celulare. Această fosforilare a tirozinei este mediată de o familie de tirozinkinaze citoplasmatice, kinazele Janus (JAK) (figura 327-5), care sunt asociate fizic cu domeniile intracelulare ale receptorilor și care sunt la rândul lor activate pentru a fosforila traducătorii semnalului și activatorii transcripției (STATs) care mediază acțiunile hormonale. Proteina din plasmă, cu mare afinitate, care leagă hormonul de creștere corespunde domeniului extracelular care leagă hormonul de receptorul său; se presupune că proteina este clivată de pe receptor, dar rolul proteinei plasmatice în reglarea creșterii nu a fost definit. Receptorul hormonului de creștere prezintă o omologie de 25% cu receptorul prolactinei, ceea ce sugerează că cei doi receptori provin dintr-o genă ancestrală comună. Mutațiile care conduc la funcția inadecvată a receptorului hormonului de creștere sunt responsabile de nanismul Laron (vezi mai jos).

Receptorii guanilatciclază Receptorul peptidului natriuretic atrial (PNA) este o guanilatciclază care străbate membrana plasmatică; regiunea extracelulară a receptorului leagă hormonul, iar regiunea intracelulară sintetizează guanozin-3',5'-monofosfatul (GMP ciclic) care servește ca mesager secund al hormonului. Mecanismul(ele) prin care cGMP mediază acțiunile PNA este necunoscut, dar, în unele celule, cGMP acționează pentru a menține deschise canalele cationice.

AFECȚIUNI ENDOCRINE

Afecțiunile endocrine pot fi determinate de deficite hormonale, excese hormonale, rezistență la acțiunea hormonilor sau de mutații constituționale, care activează sistemele hormonale de răspuns în absența ligandului. La același individ pot coexista mai multe anomalii ale sistemului endocrin.

DEFICITUL HORMONAL Cu câteva excepții (calcitonina), deficitele hormonale determină manifestări patologice. Studiul modificărilor clinice determinate de deficitul hormonal joacă un rol important în dezvoltarea endocrinologiei ca disciplină. Recunoașterea efectelor deficitului hormonal a fost urmată de extracția hormonilor responsabili din țesuturile endocrine normale, stabilirea naturii chimice a moleculei (și, în final, sinteza ei) și de administrarea hormonului pentru a substitui deficitul. Tratamentul hipotiroidiei prin administrarea de hormoni tiroidieni este probabil la fel de eficient ca orice altă metodă terapeutică, aplicată în medicină. Deoarece stările de deficit hormonal pot fi induse experimental la animale prin îndepărtarea sau distrugerea organelor endocrine, se cunosc foarte multe lucruri despre fiziopatologia acestora (diabet zaharat, insuficiența hipofizară și corticosuprarenaliană, hipotiroidie și hipogonadism).

Natura proceselor distructive care determină insuficiența organelor endocrine este cunoscută în multe cazuri; acestea includ infecțiile (insuficiența corticosuprarenaliană determinată de tuberculoză); infarctizările (insuficiența hipofizară postpartum) și inflamațiile (diabetul zaharat secundar pancreatitei); tumorile (hipofizare, de exemplu); procesele autoimune care fie distrug organele endocrine (tiroidita Hashimoto), fie blochează legarea hormonilor trofici (hipotiroidism idiopatic); dieta inadecvată (hipotiroidia datorată deficitului de iod) și defectele ereditare în sinteza hormonilor (nanismul hipofizar). În diabetul zaharat tip I, cauza poate fi o predispoziție ereditară a pancresului la distrucție, prin diferite mecanisme (vezi capitolul 334). În alte cazuri, etiologia defectului nu a fost identificată (anorhidia congenitală).

EXCESUL HORMONAL Cu câteva excepții (testosteronul la bărbați, progesteronul la femei și la bărbați), excesul hormonal are efecte patologice. Sunt recunoscute patru tipuri generale de exces hormonal. În primul, hormonii sunt produși în exces de glanda ce îi sintetizează în mod normal (hipertiroidie, acromegalie, boala Cushing), această sinteză excesivă fiind determinată de ineficacitatea sau blocarea mecanismului de feedback care controlează producția normală și care poate fi rezultatul mai multor mecanisme, incluzând autoanticorpii ce mimează acțiunea hormonilor naturali (ca în cazul hipertiroidiei produsă de imunoglobulinele stimulatoare ale tiroidei), mutații în mecanismele receptor-efector care alterează feedback-ul (ca în cazul mutației proteinei G în adenomul hipofizar secretant de hormon de creștere) și dezvoltarea de tumori cu origine incertă (cum ar fi celulele tumorale Leydig). Al doilea mecanism prin care se realizează excesul hormonal constă în producție hormonală de către un țesut (de obicei malign) care, în mod normal, nu are funcție

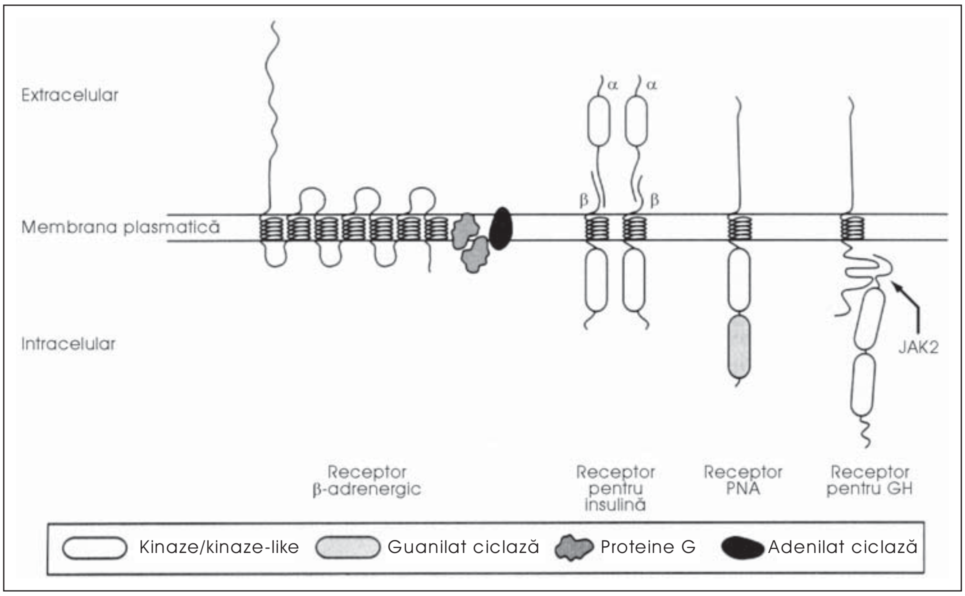


FIGURA 327-5 Reprezentarea schematică a diferitelor clase de receptori hormonali de pe suprafața celulei. Familia receptorilor cu 7domenii transmembranare (receptor β adrenergic); tirozin proteinkinazele (receptori pentru insulină); receptorul guanilat ciclazei [receptor pentru peptidul natriuretic atrial (PNA)]; familia receptorilor pentru hormonul de creștere (GH) – prolactină.

endocrină (de exemplu, producția de ACTH în carcinomul pulmonar cu celule în bob de ovăz, secreția de hormoni tiroidieni de către stroma ovariană). Al treilea tip de mecanism implică producția excesivă de hormoni în țesuturile periferice din precursorii circulanți; de exemplu, sinteza în exces de estrogeni în afecțiunile hepatice, din cauză că precursorii androstendionici nu sunt catabolizați în ficat, ci în regiunile extraglandulare, de formare a estrogenilor. În fine, excesul hormonal este deseori determinat iatrogen; de exemplu, complicațiile terapiei cu glucocorticoizi (vezi capitolul 332) sau prin autoadministrarea de hormoni ca levotiroxina sau insulina.

Excesul unui anumit hormon poate avea mai multe cauze. Tireotoxicoza poate fi determinată de: producerea în exces a hormonilor de către tiroidă prin supraproducție de TSH (rară), prin acțiunea imunoglobulinelor stimulatoare ale tiroidei, prin hiperfuncția autonomă tiroidiană; prin pierderea hormonilor preformați datorită unei leziuni inflamatorii tiroidiene, sau printr-un exces hormonal provenit din alte surse decât glanda tiroidă, ca în supradozajul de hormoni tiroidieni, ingestia accidentală de carne contaminată cu țesut tiroidian sau secreția de către stroma ovariană (vezi capitolul 331). Determinarea cauzei de exces hormonal este una dintre cele mai dificile probleme ale endocrinologiei.

SINTEZA UNOR HORMONI ANORMALI În unele cazuri, prezența unor hormoni anormali poate determina afecțiuni endocrine. Există o formă de diabet zaharat care este rezultatul unei mutații pe o singură genă și care determină producția unei molecule anormale de insulină ineficientă datorită legării sale necorespunzătoare de receptori pentru insulină. În alte cazuri pot fi eliberați în circulație precursori hormonali, subunități hormonale sau peptide hormonale incomplet procesate, așa sum se întâmplă în producția ectopică de hormoni din neoplazii. Imunoglobulinele se pot lega de receptorii hormonali și pot exercita acțiune similară acestora, de exemplu imunglobulina stimulatoare a tiroidei, care are acțiune tip TSH în hipertiroidie (vezi capitolul 331) sau anticorpii antireceptor insulinic, cu acțiune asemănătoare insulinei (vezi capitolul 334).

REZISTENȚA LA HORMONI Conceptul care afirmă că afecțiunile endocrine pot fi determinate prin incapacitatea țesuturilor de a răspunde la niveluri normale sau crescute de hormoni provine din deducerea etiologiei pseudohipoparatiroidismului, care se datorează rezistenței periferice la acțiunea parathormonului (vezi capitolul 354). Actual, se știe că boala rezultă din rezistența la majoritatea hormonilor. Aceste stări de rezistență hormonală se datorează frecvent unor mutații care modifică acțiunea hormonului, dar pot fi și rezultatul unor defecte dobândite ale mecanismului efector hormonal la nivelul receptorului sau postreceptor, apariției unor anticorpi care blochează hormonul sau receptorii hormonali sau absenței țesutului țintă. Anomaliile receptorilor pot determina, de asemenea, afecțiuni extraendocrine, incluzând hipercolesterolemia familială. Rezistența hormonală nu este întotdeauna aceeași în toate țesuturile; rezistența selectivă la hormonul tiroidian poate fi limitată doar la glanda hipofiză și rezistența la androgen poate fi mai severă la nivelul testiculelor decât în alte țesuturi țintă.

O caracteristică comună a afecțiunilor determinate de rezistența la acțiunea hormonilor este existența unui nivel normal sau *crescut* de hormoni în circulație, deși acțiunea lor este deficitară. Aceasta este consecința existenței controlului feedback al majorității hormonilor, insuficienta lor acțiune determinând o sinteză crescută.

Stabilirea structurii receptorilor hormonali și clonarea ADN-ului implicat în sinteza acestor proteine a făcut posibilă definirea defectelor moleculare în cazul rezistenței la acțiunea multor hormoni (tabelul 327-1). Din aceste studii au rezultat câteva implicații clinice. În primul rând, în trecut era posibilă doar identificarea defectelor receptorilor, care determinau o rezistență importantă la acțiunea hormonilor, dar acum se pot identifica defecte subtile ale funcției receptorilor, fiind evident faptul că rezistența hormonală este mult mai frecventă decât se credea înainte. În al doilea rând, la nivel molecular, anomaliile sunt heterogene genetic. Familii neînrudite, cu mutații la nivelul receptorilor insulinei, ai hormonului de creștere sau ai androgenilor au rareori mutații identice. Mai mult, în ceea ce privește receptorii individuali, cum sunt cei androgenici, mutațiile pot fi determinate de deleții importante sau rearanjări ale genelor, care întrerup secvența de codare, dar cel mai frecvent sunt mutații punctiforme, care determină substituția unui singur aminoacid din proteină sau creează codoni terminali prematuri. De aceea, este necesară analiza fiecărei familii în parte. În al treilea rând, studierea acestor mutații a relevat date importante despre acțiunea hormonilor, de exemplu stabilirea importanței majore a activității tirozinkinazice a receptorului insulinic și definirea diferitelor domenii ale receptorilor intracelulari.

MUTAȚII CARE DETERMINĂ DOBÂNDIREA UNOR FUNCȚII Mutațiile care le determină activitate constitutivă a receptorilor hormonali sau fac ca receptorii să-și piardă specificitatea de legare a liganzilor pot produce manifestări de exces hormonal chiar atunci când hormonul în sine este nedetectabil. De exemplu, mutații care determină activare constitutivă a receptorului LH produc testitoxicoză, cea mai frecventă cauză de pubertate precoce la băieți, iar mutații la nivelul receptorilor androgenici în cancerul prostatic avansat pot permite activarea receptorilor de către liganzii care în mod normal sunt ineficienți.

BOLI CARE AFECTEAZĂ MAI MULTE SISTEME ENDOCRINE Posibilitatea afectării mai multor sisteme endocrine a fost cunoscută de la descrierea panhipopituitarismului, în secolul nouăsprezece. Aceste afecțiuni au diferite etiologii, cum sunt autoimunitatea (sindromul poliglandular autoimun sau PGA), anomalii ale receptorilor (rezistența la hormonul paratiroidian, gonadotropină și tireotropină în pseudohipoparatiroidism), tumorile (neoplazii endocrine multiple sau MEN) și afecțiunile ereditare de etiologie necunoscută (lipodistrofii) (vezi capitolul 340). Aceste boli includ atât hipo cât și hiperfuncția hormonală, iar unele sindroame clinice pot apărea în contextul existenței afecțiunilor poliendocrine (feocromocitomul din neoplazii endocrine multiple – MEN 2A, MEN 2B și boala von Hippel-Lindau; diabetul zaharat în PGA II și lipodistrofie).

Deoarece fiecare afecțiune endocrină din cadrul unui asemenea grup poate apărea și singură, toți pacienții trebuie abordați cu un indice mare de suspiciune pentru existența unei anomalii poliendocrine. Acest fapt are o mare importanță, deoarece tratamentul folosit într-o afecțiune poate determina agravarea alteia (intervenții chirurgicale ca tiroidectomia pot agrava un feocromocitom nedecelat) și deoarece în unele sindroame ereditare este necesară efectuarea unei anchete sistematice pentru diagnosticarea bolii la membrii de familie potențial afectați.

INVESTIGAREA FUNCȚIILOR ENDOCRINE

Starea sistemului endocrin este apreciată prin determinarea nivelului plasmatic și a excreției urinare a hormonilor sau metaboliților lor, a rezervei și reglării hormonale – prin teste dinamice –, a nivelului receptorilor hormonali, a efectelor asupra țesuturilor țintă și prin diverse combinații ale acestor teste.

DETERMINAREA NIVELULUI PLASMATIC AL HORMONILOR Nivelul plasmatic al hormonilor steroizi și tiroidieni este situat între 1 nmol/l și 1μmol/l, în timp ce hormonii peptidici se găsesc în mod normal în cantități de 1 pmol/l până la 0,1 nmol/l. Aplicarea unor tehnici chimice, cromatografice, teste biologice, teste cu radioreceptori, radioimunologice și imunometrice pentru determinarea nivelurilor

plasmatice, a făcut ca endocrinologia clinică să devină una din cele mai exacte discipline. În cazul hormonilor cu nivel plasmatic relativ constant (tiroxină și triiodotironină), măsurarea izolată a nivelului plasmatic asigură o apreciere sigură a statusului hormonal, în majoritatea situațiilor.

În cazul hormonilor cu secreție pulsatilă (LH, testosteron), o singură valoare nu este de obicei reprezentativă pentru nivelul plasmatic mediu, fiind necesară prelevarea mai multor eșantioane, în mod aleator, sau recoltarea a trei sau mai multor probe de sânge, la intervale de 20-30 de minute, pentru o singură determinare.

Când nivelul plasmatic are fluctuații caracteristice predictibile, precum variația diurnă a cortizolului plasmatic, momentul de recoltare trebuie astfel ales încât să asigure o bună apreciere a statusului hormonal. La femei, o interpretare corespunzătoare a nivelului plasmatic al gonadotropinelor, progesteronului și estradiolului în anii cu potențial reproductiv necesită referirea la faza corespunzătoare a ciclului menstrual și a ovulației, putând fi necesară realizarea unor studii secvențiale, pe mai multe zile, pentru obținerea unor rezultate interpretabile. Nivelul plasmatic al unor hormoni (precum tiroxina și testosteronul) poate suferi variații sezoniere, dar aceste modificări sunt de obicei mici și nu afectează interpretarea valorilor determinate. În unele situații, nu există o ritmicitate evidentă în variația nivelului hormonal plasmatic, aceasta fiind mai degrabă consecința ameliorării sau agravării unor afecțiuni; determinarea repetată a cortizolului, calciului sau parathormonului plasmatic timp de mai multe luni poate fi necesară pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing sau hiperparatiroidism.

În cazul hormonilor steroizi, tiroidieni și al unor hormoni peptidici ca hormonul de creștere, care sunt transportați în plasmă în principal legați de proteine, determinarea concentrației totale de hormoni furnizează un indicator al statusului endocrin doar în măsura în care permite deducerea cantității de hormon liber sau nelegat. Determinarea directă a nivelului hormonului liber (de obicei 1% sau mai puțin din hormonul total) poate fi realizată doar pentru câțiva hormoni. Deoarece cantitatea de hormon liber depinde de concentrația și de afinitatea proteinelor de transport și de cantitatea de hormon, nivelul hormonal total reflectă valoarea hormonilor liberi doar în condițiile în care nivelul proteinelor transportoare rămâne constant sau variază în limite reduse. În condițiile în care nivelul proteinelor de transport este crescut (așa cum sunt nivelurile TBG sau TeBG în sarcină) sau scăzut [nivele ereditar scăzute ale TBG sau globulinei de transport a cortizolului (CBG)], este esențială determinarea concentrației proteinei de transport, pentru a putea estima nivelul hormonilor liberi (de exemplu captarea T_3 cu rășini pentru TBG sau măsurarea directă a TBG, TeBG sau CBG).

În fine, valoarea normală a nivelului plasmatic al majorității hormonilor la populația sănătoasă are limite largi. Drept urmare, la o persoană nivelul unui hormon poate fi înjumătățit sau dublat (fiind patologic pentru această persoană), dar se poate încă încadra în normal. Din acest motiv, este utilă măsurarea concomitentă a perechilor de hormoni (LH și testosteron, tiroxină și hormonul stimulator al tiroidei). Într-adevăr, TSH este un indicator util al stării hormonale tiroidiene la persoanele cu glandă hipofiză normală. Un nivel de testosteron la limita inferioară în prezența unui nivel crescut de LH plasmatic indică o insuficiență testiculară, în timp ce același nivel de testosteron în prezența unui nivel plasmatic normal de LH reflectă un status endocrin normal. (vezi figura 327-2)

EXCREȚIA URINARĂ Determinarea cantității de hormoni sau de metaboliți eliminați prin urină, care corespunde cu nivelul plasmatic sau rata de secreție a hormonilor respectivi, oferă certe avantaje comparativ cu determinarea izolată a nivelului plasmatic, de exemplu excreția urinară reflectă nivelul plasmatic mediu din timpul colectării. Astfel, valoarea cortizolului urinar liber din 24 de ore poate estima mai bine activitatea corticosuprarenalei decât determinarea izolată a cortizolului

plasmatic. Totuși, există unele limite ale dozării hormonilor urinari.

1. Creatinina urinară trebuie determinată de rutină pentru a stabili dacă colectarea urinii este adecvată. Femeile excretă prin urină în medie 1 g/zi creatinină, iar bărbații 1,8 g/zi. Variațiile de la o zi la alta nu trebuie să depășească 20%.
2. Excreția metaboliților poate să nu reflecte întotdeauna modificările secreției hormonilor. De exemplu, formarea metabolitului 18-oxo al aldosteronului poate fi influențată de administrarea unor medicamente care nu modifică secreția sau nivelul plasmatic al aldosteronului.
3. Pentru unii hormoni (tiroxină, triiodotironină) excretați prin bilă, determinarea cantității excretate urinar este lipsită de valoare. Peptide hormonale ca gonadotropina pot fi metabolizate în mai multe moduri la persoane diferite, înaintea excreției prin urină, astfel că stabilirea unor limite normale este dificilă.
4. Hormonii proveniți din mai multe surse se pot elimina sub forma unui metabolit unic; 17-cetosteroizii urinari pot proveni din androgenii corticosuprarenalieni și din cei gonadali, astfel că dozarea lor în urină are o valoare scăzută pentru aprecierea producției testiculare de androgen la bărbați.
5. Modificări ale funcției renale pot influența excreția urinară de hormoni. Erorile pot fi parțial corectate prin determinarea creatininei urinare, dar, în cazul metabolizării sau conjugării hormonilor în rinichi, aprecierea excreției urinare poate fi neproporțională cu scăderea clearance-ului creatininei.

TESTE DINAMICE PENTRU DETERMINAREA REZERVELOR ȘI REGLĂRII ACTIVITĂȚII HORMONALE Când există o hipo- sau hiperfuncție hormonală severă, dozarea sanguină sau urinară a hormonilor poate fi suficientă pentru diagnosticare, în special când testele evidențiază prezența unui mecanism de feedback eficace; de exemplu, scăderea testosteronului plasmatic asociat cu un nivel plasmatic ridicat de LH indică o insuficiență testiculară primară. În circumstanțe mai puțin edificatoare, testele de stimulare sunt utile în stabilirea semnificației unor valori hormonale la limita inferioară a normalului. Testele de inhibare sunt utilizate pentru evidențierea hiperactivității sistemelor endocrine. Toate aceste teste dinamice au fost create pe baza cunoașterii mecanismelor reglatorii de feedback ale diferiților hormoni (figura 327-1).

În practică se utilizează două tipuri de *teste de stimulare*. În primul, producția endogenă sau acțiunea unui hormon este blocată (producția de cortizol cu metirapon, acțiunea estradiolului cu clomifen) și se apreciază capacitatea de răspuns a hipofizei prin creșterea producției endogene de hormoni trofici și/sau capacitatea de răspuns a țesutului țintă; ideal, aceste teste determină integritatea întregului ax hipotalamus-hipofiză-țesut țintă. În al doilea tip de teste de stimulare, se administrează un hormon trofic într-un regim standardizat, apreciindu-se capacitatea de răspuns a țesutului țintă (nivelul de cortizol înainte și după administrarea ACTH). Testele de stimulare au o mare valoare în patru circumstanțe: (1) aprecierea statusului hormonal în condițiile în care determinarea precisă a nivelului plasmatic este dificilă sau imperfectă (ACTH), (2) aprecierea statusului endocrin când testele statice arată valori ușor scăzute, (3) diferențierea cauzelor primare la limita inferioară a normalului (hipofizare) de insuficiență a unui organ endocrin și (4) aprecierea rezervei gonadice înainte de pubertate, când gonadotropinele și steroizii gonadici plasmatici sunt dificil de interpretat.

Testele de supresie sunt utile în diagnosticarea hiperfuncțiilor endocrine, deoarece, prin definiție, o glandă endocrină cu hiperactivitate nu se „supune“ mecanismelor normale de control. Supresia funcției endocrine poate fi anormală, calitativ sau

cantitativ. De exemplu, controlul prin feedback a glandei hipofize poate fi programat să răspundă la niveluri înalte ale hormonului inhibitor (secreția hipofizară de ACTH din boala Cushing) sau secreția hormonală este complet autonomă (secreția de ACTH în carcinomul pulmonar). În principiu, un test de supresie presupune administrarea hormonului implicat în bucla feedback și determinarea gradului de reducere a secreției hormonale (de exemplu, modificarea captării iodului radioactiv după administrarea de hormoni tiroidieni, modificarea secreției cortizolice consecutiv administrării unor glucocorticoizi exogeni potenți, inhibarea GH plasmatic de către glucoză).

Utilitatea clinică a tuturor testelor dinamice este limitată, deoarece mulți factori secundari pot modifica rezultatele acestora. Vârsta, coexistența altor afecțiuni și tratamentul medicamentos concomitent influențează responsivitatea la aceste teste, limitându-le specificitatea. În special afecțiunile psihiatrice, precum depresia endogenă, pot modifica rezultatele testelor dinamice, chiar în absența unei afecțiuni endocrine.

RECEPTORII HORMONALI ȘI ANTICORPII Determinarea receptorilor hormonali prin biopsie din țesuturile țintă sau din fibroblaști cultivați din materialul bioptic poate fi utilizată, de exemplu, la diagnosticarea stărilor de rezistență parțială la acțiunea unor hormoni, cum sunt rahitismul determinat de rezistența la vitamina D, hiperglicemia și hiperinsulinemia asociată cu rezistență la insulină și pseudohermafroditismul masculin datorat rezistenței la androgeni. În unele laboratoare, tehnicile de biologie moleculară pot fi aplicate pentru obținerea unor informații specifice despre structura receptorilor care prezintă mutații. Astfel, măsurarea anticorpilor antihormonali (anticorpi antitiroidieni ce determină hipotiroidism) sau a anticorpilor anti-țesut țintă (glanda corticosuprarenală, gonade, tiroidă) poate fi esențială pentru aprecierea statusului endocrin. Cu câteva excepții (anticorpi anti-țesut tiroidian), aceste teste nu sunt disponibile pe scară largă.

EFECTE TISULARE Teoretic, metoda ideală de apreciere a funcției endocrine constă în aprecierea efectelor periferice ale hormonilor în țesuturile țintă. O astfel de apreciere asigură o imagine fidelă a nivelului hormonal, receptorilor hormonali, mesagerilor secundari și răspunsului tisular. De exemplu, demonstrarea capacității de concentrare maximă a urinei după o restricție lichidiană indică faptul că mecanismele hipotalamice ce controlează funcționarea hipofizei posterioare sunt intacte, că hipofiza posterioară are o capacitate normală de secreție a vasopresinei, că receptorii vasopresinei sunt intacți și că mecanismele efectoare postreceptor ale hormonului sunt operaționale. În mod ideal, astfel de teste apreciază funcția întregului sistem de secreție și acțiune hormonală. În practică, multe din aceste teste sunt imperfecte. De exemplu, chiar atunci când secreția vasopresinei este normală, unele afecțiuni renale intrinseci pot determina scăderea fixă a osmolalității urinare, alterând astfel interpretarea testelor funcționale ce reflectă acțiunea vasopresinei. În alte circumstanțe, testele sunt dificil de efectuat, pot prezenta artefacte și sunt influențate de diferiți parametri (de exemplu, rata metabolizării este crescută în febră, chiar atunci când funcționarea tiroidei este normală). Din aceste motive, identificarea unor markeri tisulari specifici ai acțiunii hormonale ar fi foarte folositoare.

TEHNICI IMAGISTICE Dezvoltarea imagisticii a făcut posibilă identificarea noninvazivă a anomaliilor din marea majoritate a organelor endocrine, de la micile leziuni ale hipotalamusului și ale hipofizei până la măsurarea densității osoase pentru aprecierea afectării metabolice a scheletului sau la localizarea țesutului paratiroidian funcțional la pacienții cu hipertiroidism recurent sau persistent.

O problemă majoră în interpretarea tehnicilor imagistice constă în faptul că mici noduli fără semnificație funcțională au fost descoperiți la autopsie în hipofiză, corticosuprarenală și, mai rar, în testicule. Istoria naturală a acestor adenoame nefuncționale nu este bine cunoscută; marea lor majoritate se pare că rămân de dimensiuni reduse și fără importanță funcțională, însă uneori pot evolua spre tumori autonome și/sau hiperfuncționale. În plus, în aceste țesuturi pot apărea neoplasme primare sau metastatice. În consecință, tumorile suprarenale și hipofizare sunt frecvent descoperite accidental la tomografia computerizată (CT)sau la rezonanța magnetică nucleară (RMN), efectuate în alte scopuri. Au fost propuse câteva criterii pentru diferențierea dintre tumorile hipofizare sau suprarenaliane benigne și cele care trebuie excizate. De exemplu, după unele opinii autorizate, leziunile solide asimptomatice corticosuprarenaliene cu dimensiuni mai mici de 3,5 cm pot fi monitorizate doar prin efectuarea unor tomografii computerizate seriate, în timp ce leziuni mai mari necesită biopsie prin puncție percutană, ghidată ecografic sau explorare chirurgicală. O experiență suplimentară este necesară pentru stabilirea validității acestor criterii în aprecierea acestui tip de leziuni.

O altă problemă nerezolvată constă în faptul că nu este întotdeauna clar ce procedură imagistică este mai utilă în diferite situații clinice. În multe circumstanțe, pentru o situație dată există indicii privind superioritatea unei tehnici imagistice sau a alteia. În alte situații, este dificilă stabilirea investigațiilor optime, precum alegerea între RMN și tomografie computerizată pentru descrierea anatomiei sistemului hipotalamo-hipofizar. La unii pacienți, leziunile de dimensiuni reduse sunt mai bine vizualizate prin RMN, în timp ce la alții leziuni situate în aceleași regiuni – la fel de mici și cu aceeași structură histologică – sunt mai bine vizualizate prin tomografie computerizată. De aceea, există tendința ca în suspiciunile de tumori hipofizare să se efectueze ambele proceduri. În alte cazuri, costul acestor metode de diagnostic nu justifică efectuarea ambelor investigații.

Un neașteptat beneficiu al dezvoltării imagisticii este faptul că acum este posibilă precizarea evoluției naturale a afecțiunilor endocrine în anumite cazuri, cum sunt descoperirea întâmplătoare a unei hemoragii la nivelul unei tumori hipofizare, care va determina în final sindromul de șa goală, sau descoperirea unui adenom corticosuprarenalian funcțional când modificările clinice sau biologice caracteristice bolii Cushing sunt minime.

BIBLIOGRAFIE

Berridge MJ: Inositol triphosphate and calcium signalling. Nature 361:315, 1993

Belldegrun A et al: Incidentally discovered mass of the adrenal gland. Surg Gynecol Obstet 163:203, 1986

Dohlman HG et al: Model systems for the study of seven transmembrane segment receptors. Annu Rev Biochem 60:653, 1991

Exton JH: Signalling through phosphatidyl choline breakdown. J Biol Chem 265:l, 1990

Godowski PG et al: Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. Proc Natl Acad Sci USA 86:8083, 1989

Gorden P, Weintraub BD: Radioreceptor and other functional hormone assays, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1647-1661

Griffin JE: Dynamic tests of endocrine function, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1663-1670

Hamper UM et al: Primary adrenocortical carcinoma: Sonographic evaluation with clinical and pathologic correlation in 26 patients. Am J Roentgenol 148:915, 1987

Kahn CR, Goldstein BJ: Molecular defects in insulin action. Science 245:13, 1989

Mendelson CR: Mechanisms of hormone action, in *Textbook of Endocrine Physiology*, 3d ed, JE Griffin, SR Ojeda (eds). New York, Oxford, 1996, pp 29-66

Pardridge WM: Serum bioavailability of sex steroid hormones. Clin Endocrinol Metab 15:259, 1986

Pekary AE, Hershman JM: Hormone assays, in *Endocrinology and Metabolism*, 3d ed, P Felig et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 201

QUIGLEY CA et al: Androgen receptor defects: Historical, clinical and molecular perspectives. Endocr Rev 16:271, 1991
REFETOFF S et al: The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 14:348, 1993
TAYLOR SL et al: Mutations in the insulin receptor gene. Endocr Rev 13:566, 1992
TSAI MJ et al: Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu Rev Biochem 63:451, 1994

328

Beverly M.K. Biller, Gilbert H. Daniels

REGLAREA NEUROENDOCRINĂ ȘI AFECȚIUNILE HIPOFIZEI ANTERIOARE ȘI ALE HIPOTALAMUSULUI

Glanda hipofiză, numită și *glanda „regină"*, secretă șase hormoni majori și depozitează alți doi hormoni adiționali (figura 328-1). Hormonul de creștere (GH) reglează creșterea și are influențe importante asupra metabolismului intermediar (vezi capitolul 329). Prolactina (PRL) este necesară pentru lactație (vezi capitolul 338). Hormonul luteinizant (LH) și foliculo-stimulant (FSH) controlează gonadele la bărbați și femei. Hormonul stimulator al tiroidei (TSH, tireotropină) controlează funcționarea tiroidei. Adrenocorticotropina (ACTH) reglează funcția glucocorticoidă a corticosuprarenalei. Acești hormoni sunt sintetizați în hipofiza anterioară. Vasopresina (AVP numită și hormonul antidiuretic, ADH) și ocitocina sunt produse în neuronii hipotalamusului și sunt depozitate în lobul posterior al hipofizei (vezi capitolul 330). Vasopresina (AVP) controlează reabsorbția apei de către rinichi; ocitocina este necesară în ejecția laptelui din timpul lactației și în travaliu.

Între hipofiza anterioară și cele trei glande endocrine țintă – gonade, corticosuprarenală și tiroidă – există o relație de tip feedback. Când gonadele au activitate insuficientă sau sunt înlăturate chirurgical, concentrația LH-ului și FSH-ului crește, în această situație existând un *hipogonadism primar*. Când corticosuprarenala este extirpată sau distrusă, se produce *insuficiența corticosuprarenaliană primară* (boala Addison) și concentrația serică de ACTH crește. Insuficiența tiroidei determină creșterea TSH, caracteristică în *hipotiroidia primară*.

Când hipofiza este extirpată sau distrusă, pierderea hormonilor trofici determină hipogonadism, insuficiență corticosuprarenaliană sau hipotiroidie *secundare*. În această situație se pierd și funcțiile hormonului de creștere și ale prolactinei. Funcțiile AVP și ocitocinei nu sunt afectate de distrugerea hipofizei dacă regiunea lor de sinteză din hipotalamus este intactă.

La rândul ei, hipofiza se află sub controlul hipotalamusului care sintetizează anumiți mediatori chimici. Acești hormoni sunt sintetizați în hipotalamus și pătrund în sistemul port hipofizar, care le transportă prin tija hipofizară în lobul anterior (vezi figura 328-1). Lezarea tijei hipofizare este urmată de scăderea eliberării GH, LH, FSH, TSH și ACTH din hipofiza anterioară, deci stimularea hipotalamică este necesară pentru eliberarea acestor hormoni. Spre deosebire de aceștia, nivelul de prolactină crește după întreruperea tijei hipofizare, deci hipotalamusul are o influență inhibitorie asupra secreției de prolactină. Creșterea secreției de prolactină indică faptul că secționarea tijei hipofizare nu determină distrucția hipofizei. Dacă secționarea tijei hipofizare nu se produce la un nivel prea înalt, eliberarea vasopresinei și ocitocinei continuă, în principal din axonii care se opresc în eminența mediană a hipotalamusului. Ablația hipotalamusului determină prăbușirea nivelurilor GH, LH, FSH, TSH, ACTH, AVP și ocitocinei, în timp ce nivelul prolactinei crește (figura 328-1).

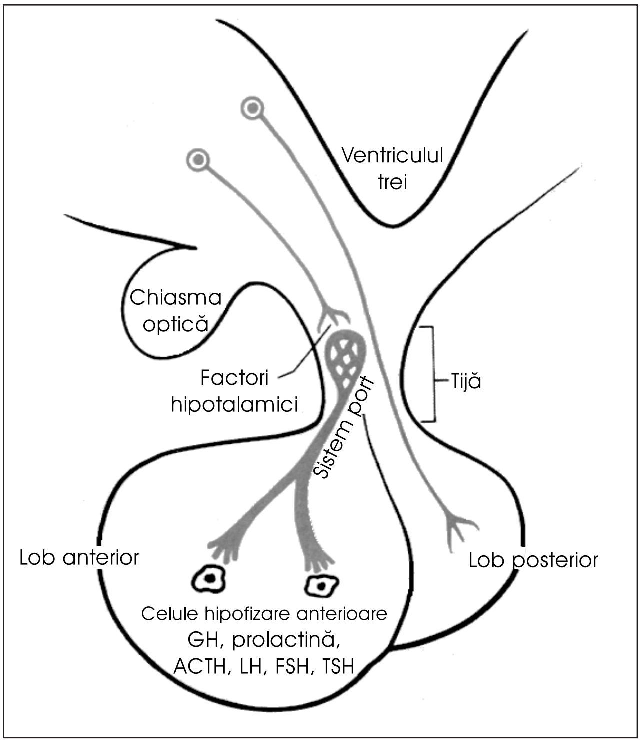


FIGURA 328-1 Legătura dintre hipotalamus și hipofiză.

Cei mai mulți factori hipotalamici care controlează sinteza hormonilor hipofizari sunt peptide (tabelul 328-1). Hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH) este cel mai important factor stimulator al eliberării acestuia, în timp ce somatostatina inhibă eliberarea GH. Deși nivelele LH și FSH variază independent în stările fiziologice, hormonul eliberator de hormon luteinizant – LHRH, numit și hormonul eliberator al gonadotropinei (GnRH) – joacă un rol major în eliberarea lor. Hormonul eliberator de tireotropină (TRH) controlează eliberarea TSH și poate influența secreția prolactinei. Hormonul eliberator de corticotropină (CRH) și alți factori controlează

Tabelul 328-1

Hormonii hipofizei anterioare și hipofizotropi

	Hormoni hipofizotropi	
Hormoni hipofizari	**Nume**	**Structură**
Tireotropină (TSH)	Hormonul eliberator de tireotropină (TRH)	Tripeptid
Adrenocorticotropin (ACTH)	Hormonul eliberator de corticotropină (CRH) Vasopresină* (AVP)	41 aminoacizi Peptid
Hormonul luteinizant (LH)	Hormonul eliberator de hormon luteinizant (LHRH)	Decapeptid
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	LHRH	Decapeptid
Hormonul de creștere (GH)	Hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH)	44 aminoacizi
	Hormonul inhibitor al eliberării hormonului de creștere† (somatostatină, GIH)	14 aminoacizi
Prolactină	Hormonul inhibitor al eliberării prolactinei (PIF)	Dopamină
	Hormonul eliberator de prolactină (PRF)‡	Peptid

* Și alte peptide sunt implicate în eliberarea ACTH
† Somatostatina inhibă și eliberarea TSH stimulată TRH
‡ TRH stimulează eliberarea prolactinei

eliberarea ACTH. Dopamina acționează ca factor inhibitor major al prolactinei (PIF).

Tumorile hipofizare pot determina hipo- sau hipersecreție hormonală sau produc probleme mecanice prin compresiune asupra structurilor vecine. Cele mai frecvente sindroame determinate de tumorile hipofizare se datorează excesului de prolactină sau de hormon de creștere. Excesul de prolactină determină galactoree și/sau hipogonadism; excesul de hormon de creștere determină gigantism și acromegalie. Tumorile secretante de ACTH produc boala Cushing și tumorile secretante de TSH sunt cauze rare de hipertiroidie. Tumorile secretante de gonadotropină sunt, paradoxal, asociate mai frecvent cu hipogonadism. Tumorile hipofizare cu dimensiuni mari pot determina hipopituitarism parțial sau total, prin comprimarea țesutului glandular, adiacent, normal sau a tijei hipofizare și sunt asociate cu afectarea câmpului vizual datorită compresiei chiasmei optice. Alte tulburări neurologice apar dacă tumora invadează sinusurile cavernoase sau fosele craniene.

Afecțiunile hipotalamusului pot determina hipopituitarism, exceptând secreția de prolactină care poate fi crescută. Diabetul insipid prin deficit de vasopresină este de fapt datorat unei afectări hipotalamice sau unei întreruperi la nivel înalt a tijei hipofizare. Tulburările setei, ale reglării temperaturii corpului, apetitului și tensiunii arteriale pot apărea în afecțiunile hipotalamusului. Tumorile hipotalamice cu dimensiuni crescute pot determina afectarea câmpului vizual, obstrucția ventriculului trei și invazia țesutului encefalic înconjurător.

ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE

Glanda pituitară (hipofiza) este situată în sella turcica (șaua turcească) a osului sfenoid, la baza craniului și este alcătuită în principal din lobul anterior (adenohipofiză) și lobul posterior (neurohipofiză). Lobul intermediar este rudimentar la om. Glanda pituitară la un adult normal cântărește între 0,4 și 0,8 g.

Hipofiza este separată de creier prin diafragma șeii turcești, o prelungire a durei mater, și de sinusurile sfenoide anterior și inferior printr-un strat osos subțire. Pereții laterali ai șeii turcești se învecinează cu sinusurile cavernoase, care conțin artera carotidă internă și nervii cranieni III, IV, V și VI. Chiasma optică este situată anterior de tija hipofizară, chiar deasupra diafragmei șeii turcești. De aceea, tumorile hipofizare pot determina tulburări ale câmpului vizual, paralizii de nervi cranieni sau invazia sinusului sfenoid (figura 328-2).

Hipotalamusul se întinde anterior spre extremitatea chiasmei optice și posterior spre corpii mamilari. Superior, șanțul hipotalamic al ventriculului trei separă talamusul de hipotalamus. Marginile bazei inferioare ale hipotalamusului formează tuber cinereum. Partea centrală a bazei hipotalamusului (*infundibulul* sau *eminența mediană*) este formată de podeaua ventriculului trei și se continuă inferior, formând tija hipofizară. Factorii eliberatori sunt sintetizați în neuronii situați de-a lungul marginilor ventriculului trei. De aici pleacă fibre care se termină în eminența mediană, lângă capilarele portale. Aceiași factori eliberatori sunt produși de neuronii hipotalamici, care se proiectează și în alte zone cerebrale.

Corpurile celulare ale nucleilor supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului sintetizează vasopresina și ocitocina, care ajung prin axonii tracturilor supraopticohipofizar și paraventriculohipofizar la nivelul lobului hipofizar posterior.

Comunicarea dintre hipotalamus și hipofiza anterioară este mai degrabă chimică decât fizică. Factorii eliberatori produși de neuronii hipotalamici ajung în hipofiza anterioară prin sistemul port, stimulând sau inhibând sinteza hormonilor. Unii dintre neuronii ce conțin vasopresină se termină la nivelul eminenței mediane, iar vasopresina poate stimula eliberarea de ACTH și GH.

Hipofiza anterioară are cel mai mare flux sanguin dintre toate țesuturile organismului – 0,8 (ml/g)/min. Sângele ajunge la nivelul hipofizei anterioare printr-un circuit ce include hipotalamusul. Două ramuri ale arterei carotide interne, arterele hipofizare superioare (SNA), se ramifică în spațiul subarahnoidian în jurul tijei hipofizare și se termină cu rețeaua capilară a eminenței mediane. Aceste capilare au un endoteliu fenestrat, care permite ușor accesul hormonilor eliberatori hipotalamici. Neuronii care conțin peptidul intestinal vasoactiv (VIP) se termină pe arteriolele precapilare și pot avea un rol în reglarea fluxului sangvin. Transportul substanțelor din capilare în eminența mediană este facilitat de absența barierei hemato-encefalice. Capilarele formează apoi 6-10 vene cunoscute drept *circulația portă hipotalamo-hipofizară*. Aceste vene constituie principalul aport sanguin la nivelul lobului anterior, pe care îl aprovizionează nutritiv, precum și cu informații de la hipotalamus. Lobul anterior primește și sânge arterial direct, însă cantitatea și importanța acestuia

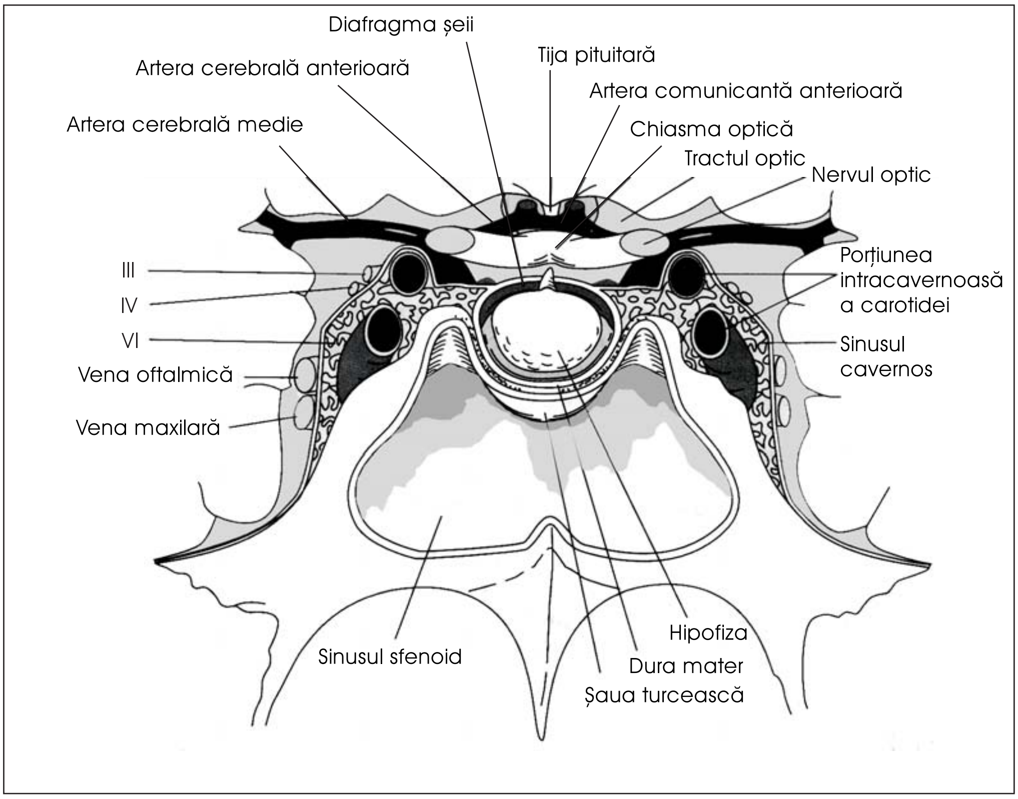


FIGURA 328-2 Relația dintre hipofiză, nervii cranieni și sinusul cavernos, vizualizată printr-o secțiune la nivelul șeii turcești. (*După JA Taren în Correlative Nuerosurgery, 3d ed, RC Schneider et al (eds), Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1982.*)

este redusă. Hipofiza posterioară este irigată în totalitate de către arterele hipofizare inferioare.

Lobul anterior este format dintr-o proliferare laterală a pungii Rathke, o prelungire a podelei cavității orale embrionare. Punga Rathke se unește cu un diverticul al podelei ventriculului trei, formând lobul posterior.

Punga Rathke se termină printr-o proliferare a lobului anterior și posterior; lumenul ei formează o mică despicătură reziduală în glandă (fanta Rathke). Această fantă poate persista sub forma unui chist căptușit de epiteliu cuboidal sau columnar. În momentul rotației hipofizei, datorată creșterii, aceste chisturi ajung de obicei superior de glanda pituitară. Creșterea și proliferarea lor ulterioară poate determina apariția craniofaringiomului, o tumoră care de obicei este situată superior de șaua turcească. Dezvoltarea osului sfenoid separă hipofiza de cavitatea orală. Resturi ale hipofizei, cunoscute ca *hipofiza faringiană*, persistă uneori în interiorul sau inferior de osul sfenoid, dar rareori se pot transforma în tumori hipofizare.

Cei șase hormoni hipofizari sunt secretați de cinci tipuri distincte de celule hipofizare anterioare: lactotrope (prolactina), somatotrope (GH), gonadotrope (LH și FSH), tireotrope (TSH) și corticotrope (ACTH). Rolul fiziologic al altor hormoni și substanțe produse de hipofiză este incert.

PROLACTINA

FIZIOLOGIE Celulele lactotrope constituie 15-20% din glanda hipofizară normală, crescând până la 70% în timpul gravidității. Aceste celule prezintă multe caracteristici electrice asemănătoare neuronilor. Gena prolactinei, aflată pe cromozomul 6, codifică o moleculă precursoare, cu dimensiuni mai mari decât hormonul circulant. Forma predominantă a hormonului prelucrat conține 198 aminoacizi (23.000 greutate moleculară), care alcătuiesc un singur lanț polipeptidic, în care există trei legături disulfurice. Formele de prolactină cu greutate moleculară mai mare reprezintă dimeri, polimeri, agregate și specii de proteine de transport. Ele pot fi prezente în cantități mici în circulație la persoanele normale și în cantități crescute la pacienții cu adenom hipofizar. Aceste molecule au activitate biologică și imunologică variabilă, dar, în general, scăzută. Rolul fragmentelor de prolactină și a formelor glicozilate rămâne de stabilit.

Prolactina este esențială pentru lactație. Receptorii pentru prolactină sunt membri ai familiei receptorilor citokinici și se găsesc la om la nivelul glandei mamare, gonadelor, ficatului, rinichiului și glandelor suprarenale (vezi capitolul 327). Prolactina determină cancerul mamar la rozătoare, la om neputând fi stabilită o legătură similară (vezi capitolul 91). A fost sugerat un posibil rol al prolactinei în modularea imună.

În timpul sarcinii, creșterea producției de estrogeni stimulează dezvoltarea și replicarea celulelor lactotrope hipofizare și determină creșterea sintezei de prolactină. Hipofiza își dublează dimensiunile în timpul sarcinii, revenind apoi la normal după naștere. În sarcină, prolactina pregătește glandele mamare pentru alăptare. Nivelul crescut de estrogeni inhibă acțiunea prolactinei asupra glandelor mamare, astfel încât lactația nu poate începe decât după scăderea estrogenilor, care se produce postpartum. Nivelul prolactinei crește și în organismul fătului începând din săptămâna 25, probabil datorită transferului de estrogeni materni și stimulării hipofizei fetale. Nivelul prolactinei scade însă rapid după naștere, atingând nivelul minim la 2-4 săptămâni după naștere. Concentrații mari de prolactină sunt prezente în lichidul amniotic, având probabil origine uterină și placentară. Semnificația funcțională a acestei prolactine nu este cunoscută.

În condiții normale, secreția de prolactină de către hipofiza anterioară este controlată de hipotalamus. Distrugerea hipotalamusului sau secționarea tijei hipofizare crește secreția de prolactină și concentrația sa serică. Eliberarea de prolactină din celulele hipofizare după secționarea tijei hipofizare necesită, la animale, secreția autocrină a peptidului intestinal vasoactiv (VIP) de către celulele pituitare. Factorul major hipotalamic inhibitor al prolactinei este dopamina, dar factorii peptidici inhibitori, cum ar fi endotelina și calcitonina, pot avea și ei un rol. Nucleii arcuat și paraventricular ai hipotalamusului produc dopamina; aceasta ajunge prin axoni la terminațiile nervoase din eminența mediană, de unde este eliberată în circulația portă (sistemul dopaminic tuberoinfundibular) și ajunge la nivelul hipofizei anterioare, unde inhibă eliberarea prolactinei prin intermediul receptorilor D_2 hipofizari (receptori dopaminergici, legați de adenilatciclază). De asemenea, dopamina poate avea o acțiune și la nivelul hipofizei posterioare. Administrarea intravenoasă a dopaminei (2 μg/min/kg corp) sau ingestia orală de precursori (levodopa) sau de antagoniști (bromocriptina) ai dopaminei inhibă eliberarea prolactinei și, eventual, inhibă proliferarea celulelor lactotrope și sinteza prolactinei. Creșterea prolactinei sanguine mărește sinteza hipotalamică de dopamină, care, în schimb, inhibă parțial eliberarea prolactinei printr-o buclă „scurtă“ de feedback.

Creșterea prolactinei din timpul suptului, somnului, stress-ului și după administrarea de estrogeni pare să necesite un factor eliberator al prolactinei, care nu a fost convingător identificat. Deși TRH este, de asemenea, un stimulator potent al eliberării prolactinei, TSH și prolactina se află sub control independent în cele mai multe circumstanțe; lactația nu conduce la creșteri al TSH și hipotiroidismul primar poate sau nu să determine exces prolactinic. Antagoniștii serotoninici, cum ar fi metysergidul, inhibă creșterea prolactinei, determinată de supt sau estrogen-indusă, dar secreția prolactinică de repaus este independentă de serotonină. Antagoniștii opioidelor, cum ar fi naloxona, blochează eliberarea de prolactină după stress, supt și administrarea de estrogeni, acest fapt sugerând rolul opioidelor endogene, iar morfina stimulează eliberarea prolactinei. Totuși, secreția bazală de prolactină nu este influențată de antagoniștii opioidelor. La individul normal și la femeile însărcinate, creșterea bruscă a prolactinei se produce la o oră postpradial, dar această creștere nu apare la pacienții cu prolactinoame. Mecanismul este necunoscut.

HIPERPROLACTINEMIA Caracteristici clinice Excesul de prolactină (hiperprolactinemia) poate avea mai multe cauze, este adesea asociat cu hipogonadismul și/sau galactoreea și poate indica prezența unui adenom hipofizar sau a unei afecțiuni hipotalamice. 10-40% dintre femeile cu amenoree au hiperprolactinemie și circa 30% dintre femeile cu amenoree și galactoree au tumori hipofizare secretante de prolactină.

Hipogonadismul asociat cu hiperprolactinemia pare să se datoreze inhibării eliberării hipotalamice de LHRH, care determină o scădere a secreției LH și FSH. Acest hipogonadism funcțional poate fi privit parțial ca un mecanism fiziologic util, prin care alăptarea scade fertilitatea și întârzie reapariția menstruațiilor. În general, cu cât este mai crescut nivelul prolactinei plasmatice, cu atât este mai probabilă prezența deficitului estrogenic și amenoreei. Marea variabilitate a manifestărilor clinice, în ciuda unor grade similare de hiperprolactinemie, se datorează, cel mai probabil, bioactivității diferite a formelor anormale de prolactină produse de tumori. Hiperprolactinemia la femei determină și apariția unor cicluri menstruale neregulate sau infertilitate în pofida unor menstre regulate, din cauza scurtării fazei luteale. Excesul de prolactină la bărbați poate determina scăderea libido-ului, impotență și infertilitate. În unele studii, 8% din bărbații impotenți și 5% din cei infertili au hiperprolactinemie. Prin creșterea prolactinei, nivelele de LH și FSH la bărbați scad, iar testosteronul seric este deseori diminuat.

Galactoreea, definită ca producția de lapte în afara perioadei postpartum, este prezentă la 30-90% dintre femeile cu hiperprolactinemie (vezi capitolul 338). Aceste variații ale incidenței

Tabelul 328-2

Cauzele hiperprolactinemiei

STĂRI FIZIOLOGICE	
Sarcină	Somn
Alăptare (la început)	Stimularea mameloanelor
„Stres“	Ingestia de alimente
MEDICAMENTE	
Antagoniștii receptorilor dopaminergici	Agenți care scad nivelul dopaminei
Fenotiazine	Metildopa
Butirofenone	Rezerpină
Tioxantine	Hormoni
Metoclopramid	Estrogeni
Sulpirida	Antiandrogeni
Respiridon	Substanțe opioide
	Verapamilul
STĂRI PATOLOGICE	
Tumori pituitare	
Prolactinoame	
Adenoame secretante de GH și prolactină	
Adenoame secretante de ACTH și prolactină (sindromul Nelson și boala Cushing)	
Adenoame cromofobe nefuncționale cu compresia tijei hipofizare	
Afecțiuni hipotalamice și ale tijei hipofizare	
Boli granulomatoase, în special sarcoidoza	
Craniofaringioame și alte tumori	
Iradieri ale craniului	
Secționarea tijei hipofizare	
Sindromul de șa goală	
Anomalii vasculare, inclusiv anevrisme	
Hipofizita limfocitară	
Carcinom metastatic	
Hipotiroidism primar	
Insuficiența renală cronică	
Ciroză	
Traumatisme ale peretelui toracic (inclusiv intervențiile chirurgicale, zona zoster)	
Convulsii	

reflectă parțial diferențele în inspectarea acesteia de către clinicieni. Galactoreea poate apărea fără hiperprolactinemie, în special la femeile multipare. Totuși, galactoreea este deseori datorată excesului de prolactină; când galactoreea este asociată cu amenoree, hiperprolactinemia este prezentă în 75% din cazuri. Hiperprolactinemia la bărbați determină rar ginecomastie sau galactoree (vezi capitolul 338).

Diagnostic diferențial Excesul de prolactină poate fi consecința mai multor cauze (tabelul 328-2) și rezultă prin mai multe mecanisme: (1) producție autonomă (adenoame pituitare); (2) scăderea dopaminei sau a activității inhibitorii a dopaminei (de exemplu, datorată unor afecțiuni hipotalamice sau unor medicamente care inhibă sinteza dopaminei, eliberarea sau acțiunea acesteia); (3) stimuli care depășesc acțiunea inhibitorie normală a dopaminei (exemplu: estrogenii, posibil hipotiroidia) și (4) scăderea clearance-ului prolactinei (insuficiență renală). Nici un test nu poate diferenția cauzele fiziologice de cele farmacologice sau patologice ale hiperprolactinemiei.

Concentrația de prolactină este ușor crescută (<20 µg/l) la femei față de bărbați (<15 µg/l). În sarcină, concentrația de prolactină începe să crească în timpul trimestrului 2, atingând vârful la termen; valorile maxime sunt cuprinse între 100-300 µg/l, de obicei sub 200 µg/l. Un test de sarcină este necesar la toate pacientele cu amenoree asociată cu hiperprolactinemie sau doar cu amenoree. Nivelul mediu al prolactinei scade postpartum, dar crește în timpul fiecărei alăptări. După câteva luni, concentrația prolactinei (bazală și stimulată de supt) scade; la 4-6 luni postpartum nivelul bazal de prolactină este normal, iar creșterea indusă de supt este redusă sau absentă, în ciuda continuării alăptării. Nivelul de prolactină este crescut 1 oră după alimentație și după crizele convulsive.

La pacienții cu hiperprolactinemie trebuie realizată o anamneză atentă a tratamentului medicamentos efectuat. Medicamentele ce blochează dopamina (de exemplu: fenotiazine, butirofenone, metoclopramid, respiridon) și medicamentele ce scad nivelul dopaminei (de exemplu: metildopa și rezerpina) sunt cauze importante de hiperprolactinemie. Consumul cronic de cocaină determină o hiperprolactinemie ușoară. Concentrația de prolactină este de obicei mai mică de 100 µg/l în cazul utilizării acestor droguri (respiridon fiind o excepție notabilă), dacă nu există o insuficiență renală. Totuși, au fost evidențiate concentrații mai mari de 275 µg/l. Deși dozele crescute de estrogeni determină hiperprolactinemie, contraceptivele orale ce conțin cantități scăzute de estrogeni nu determină hiperprolactinemie.

Stadiul terminal al insuficienței renale se asociază cu creșterea prolactinei serice la 70-90% dintre femei și 25-60% dintre bărbați. Aceasta determină hipogonadism la unii pacienți cu insuficiență renală. La această creștere pot contribui scăderea clearance-ului prolactinei și creșterea secreției de prolactină. Creșterea prolactinei serice în ciroza hepatică nu a fost satisfăcător explicată.

Hipotiroidia primară severă poate determina o creștere ușoară a prolactinei serice, prin creșterea TRH sau scăderea tonusului dopaminergic. Deoarece hipotiroidia primară poate determina și mărirea șeii turcești, mimând un adenom hipofizar, testele funcționale tiroidiene sunt esențiale la toți pacienții cu un nivel crescut de prolactină serică. Rar, insuficiența corticosuprarenaliană primară poate determina o creștere reversibilă a prolactinei serice.

La 10.000 de adulți „normali“, muncitori într-o fabrică din Japonia, prevalența hiperprolactinemiei de peste 75 µg/l a fost de 0,4%, ea fiind datorată mai multor cauze.

Dacă o pacientă cu hiperprolactinemie a jeun nu este gravidă, în perioada postpartum, cirotică, după o convulsie, sub tratament medicamentos, hipotiroidiană sau cu insuficiență renală, cel mai probabil este vorba de o afecțiune hipofizară sau hipotalamică. Producția ectopică de prolactină de către alte tumori decât cele hipofizare este rară sau absentă. Afecțiuni ale hipotalamusului sau tijei hipofizare determină o creștere moderată a prolactinemiei (de obicei sub 150 µg/l). Hiperprolactinemia apare la 25-50% din pacienții cu tumori hipotalamice.

Adenoamele hipofizare secretante de prolactină (prolactinoame) sunt împărțite arbitrar în microadenoame (<10 mm) și macroadenoame (≥10 mm). Adenoamele hipofizare nesecretante cu dimensiuni mari pot determina o creștere moderată a prolactinei, datorată probabil compresiei tijei hipofizare și alterării alimentării cu dopamină a glandei. Unii acromegalici (25-45%), unii pacienți cu sindrom Nelson și câțiva dintre pacienții cu boala Cushing au niveluri ridicate de prolactină serică datorită atât cosecreției de prolactină de către tumoră, cât și compresiei tijei.

Evaluare paraclinică Nivelul seric al prolactinei ar trebui determinat la toți indivizii cu hipogonadism, infertilitate sau galactoree neexplicate. În cazul în care concentrația bazală a prolactinei este crescută, sunt necesare alte teste, dacă s-a stabilit că creșterile minime ale prolactinei (sub 30 µg/l) nu sunt consecința stress-ului sau ingestiei de alimente. Nivelul prolactinemiei va fi măsurat a jeun sau la peste 1 oră după alimentație. Deși nu există nici un test simplu care să poată diferenția variatele cauze ale hiperprolactinemiei, o valoare a prolactinemiei de peste 300 µg/l certifică diagnosticul de prolactinom, iar o valoare de peste 150 µg/l la o pacientă care nu este însărcinată este determinată de obicei de un adenom hipofizar. Administrarea agoniștilor dopaminei, precum bromocriptina, scade nivelul prolactinei oricare ar fi etiologia bolii, astfel încât nu este folositoare ca test diferențial (figura 328-3). La majoritatea pacienților cu prolactinoame se produce doar o creștere minimă sau nu se produce nici o creștere a prolactinei

ca răspuns la acțiunea TRH, comparativ cu o creștere de minim 200% la indivizii normali sau cu o creștere intermediară (de obicei dublarea prolactinei serice) la pacienții cu afecțiuni hipotalamice și la cei sub tratament cu agenți inhibitori ai dopaminei. Din păcate, răspunsul la TRH este prea variabil pentru a avea valoare diagnostică. Anticorpii antiprolactină pot produce o falsă creștere (sau scădere) a nivelului prolactinei la testele radioimune, dar nu și la testele imunoradiometrice; prezența menstrei normale la o femeie cu un nivel al prolactinei >100 ng/dl sugerează acest fenomen.

Pacienții cu hiperprolactinemie neexplicată necesită rezonanță magnetică nucleară (RMN) la nivelul hipotalamusului și hipofizei. Macroadenoamele hipofizare și majoritatea microadenoamelor sunt ușor vizualizate prin acest test, mai ales prin marcare cu gadolinium. Orice tumoră care modifică fluxul dopaminei dinspre hipotalamus spre hipofiză poate provoca hiperprolactinemie, fenomen numit „hiperprolactinemie de tijă“. RMN este esențială pentru diferențierea leziunilor intraselare, cum ar fi microprolactinoamele și adenoamele mari „nefuncționale“, de leziunile supraselare, cum ar fi craniofaringioamele, germinoamele și meningioamele. Când nu sunt evidențiate anomalii radiologice, afecțiunea este denumită *hiperprolactinemie idiopatică*, deși poate fi prezent un microadenom.

Microprolactinoamele nu determină hipopituitarism (exceptând hipogonadismul). Dacă este descoperită o mică leziune hipofizară la un pacient cu hipopituitarism și hiperprolactinemie, trebuie suspectată mai degrabă sarcoidoza sau alte leziuni ce implică tija hipofizară, decât un microprolactinom. La pacienții cu macroprolactinoame sau leziuni hipotalamice, evaluarea funcției hipotalamice și examinarea câmpului vizual sunt esențiale.

Prolactinomul *Patologie* Prolactinoamele sunt cele mai frecvente adenoame hipofizare secretante. Microadenoame sunt descoperite la 6-24% din autopsiile neselectate. 40% din aceste mici tumori conțin prolactină evidențiată prin tehnici imunologice de colorație, însă fracțiunea care secretă prolactina nu este cunoscută. Circa 70% dintre adenoamele despre care se credea că sunt nefuncționale, erau de fapt prolactinoame. Carcinoamele hipofizare cu secreție de prolactină sunt rare.

Mărimea prolactinomului se corelează cu producția de hormon; în general, cu cât tumora are dimensiuni mai mari, cu atât mai mari sunt nivelele de prolactină. Tumorile hipofizare mari, cu o creștere moderată de prolactină (50-100 μg/l), nu sunt prolactinoame adevărate și comportamentul lor biologic este diferit. Microprolactinoamele determină doar hiperprolactinemie și hipogonadism, în timp ce macroprolactinoamele pot influența și secreția altor hormoni hipofizari și pot determina cefalee, tulburări ale câmpului vizual și alte simptome de compresiune.

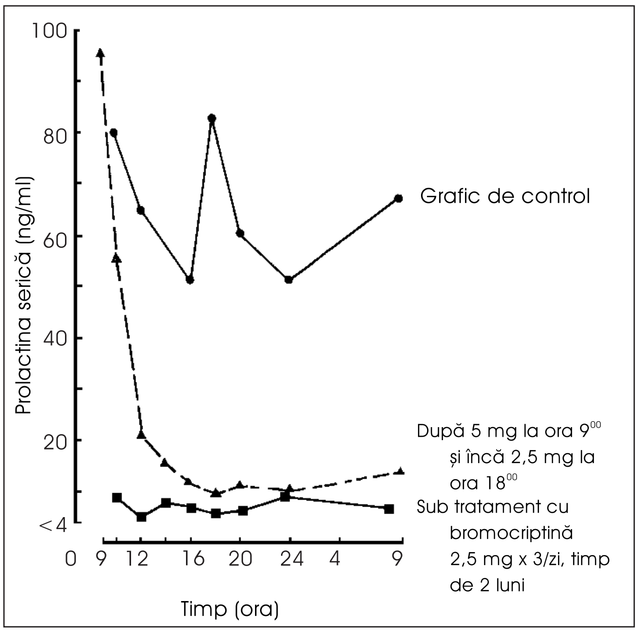


FIGURA 328-3 Modificări ale concentrației prolactinei serice la o femeie cu hiperprolactinemie „idiopatică“ după o doză inițială de 5 mg de bromocriptină și apoi o doză zilnică de 7,5 mg. (*După GH Besser și MO Thorner, Postgrad Med J 52:66, 1976*).

Fiziopatologia dezvoltării prolactinoamelor nu este înțeleasă. Oncogenele cunoscute nu au nici un rol în majoritatea prolactinoamelor. Totuși, o mutație *ras* poate fi importantă în rarele cazuri de prolactinoame mari, invazive și în carcinoamele metastatice hipofizare.

Manifestări clinice Microprolactinoamele sunt mai frecvente decât macroprolactinoamele și 90% din pacienții cu microprolactinoame sunt femei, pe când 60% din pacienții cu macroprolactinoame sunt bărbați. Ciclurile menstruale neregulate, amenoreea și galactoreea pot determina diagnosticarea mai rapidă a bolii, acest fapt explicând parțial preponderența microadenoamelor la femei. Disfuncții sexuale apar la majoritatea bărbaților cu prolactinoame, dar acesta este un motiv de prezentare la medic pentru mai puțin de 15% din pacienți. Deși întârzierea în solicitarea ajutorului medical explică existența tumorilor cu dimensiuni mai mari la bărbați, nu a fost exclus un comportament mai agresiv al tumorilor la aceștia.

Estrogenii stimulează creșterea celulelor lactotrope, însă nu a fost stabilit un rol etiologic al contraceptivelor orale în patogeneza prolactinoamelor. La multe femei cu prolactinoame se produce întâi galactoree, dacă se află sub tratament cu contraceptive orale, sau apare amenoree la întreruperea acestora. În unele cazuri, aceste femei au început tratamentul cu contraceptive orale pentru neregularitatea ciclului menstrual, care era determinată de existența unui prolactinom. Deși amenoreea produsă la întreruperea contraceptivelor orale este rară (circa 2%), aproximativ o treime din pacientele cu acest tip de amenoree au un prolactinom. Apariția galactoreei la o femeie care folosește contraceptive orale necesită determinarea prolactinei. Aproximativ 5-7% dintre pacientele cu prolactinom nu au avut niciodată menstruație (amenoree primară), ducând la concluzia că prolactinomul este una din cauzele tratabile de amenoree primară. Prolactinoamele pot crește în timpul gravidității, 15% din pacientele cu prolactinom fiind diagnosticate în perioada postpartum.

Femeile cu prolactinom care doresc să nască necesită o atenție specială. Tratamentul medical al pacientelor cu microprolactinoame se soldează în 95-98% din cazuri cu o sarcină fără evenimente, la restul bolnavelor pot apărea cefalee sau tulburări ale câmpului vizual din cauza măririi tumorii, situații care rareori necesită tratament. Mărirea asimptomatică a microprolactinoamelor, determinată prin studii radiologice, apare la circa 5% din paciente. În cazul macroprolactinoamelor, complicațiile creșterii tumorii în timpul sarcinii sunt mai frecvente. Mărirea simptomatică a tumorilor apare la aproximativ 15% dintre aceste paciente, deși tratamentul anterior cu bromocriptină poate diminua acest risc.

La pacientele cu prolactinom, efectul sarcinii asupra secreției de prolactină este variabil. O creștere a prolactinei în timpul sarcinii poate să nu apară nici chiar la pacientele ale căror tumori cresc în dimensiune. Rareori macroprolactinoamele la bărbați cresc în timpul tratamentului de substituție cu testosteron, probabil ca rezultat al conversiei extraglandulare a testosteronului în estrogen. Siguranța contraceptivelor orale la pacientele cu microprolactinoame este discutabilă, însă este puțin probabil ca acest tratament să determine o creștere semnificativă a tumorii sau a nivelului de prolactină.

℞ TRATAMENT

Evoluția naturală a hiperprolactinemiei netratate este incomplet înțeleasă. Deși adenoamele hipofizare de dimensiuni mari

provin din tumori mici, majoritatea microadenoamelor nu evoluează spre macroadenoame. În general, 90-95% din microprolactinoamele netratate rămân stabile sau se produce o scădere a concentrației prolactinei după 7 ani. Prolactinemia se normalizează la o treime din pacienții cu hiperprolactinemie idiopatică (posibil cu microprolactinoame), după cinci ani, fără tratament; acestă proporție crește la două treimi dacă prolactina bazală este mai mică de 40 μg/l. La 30 de pacienți cu grade diferite de hiperprolactinemie (între 30 și 260 μg/l), urmăriți în medie 5,2 ani, nivelul prolactinei a crescut cu peste 50% la o cincime din pacienți, iar o altă cincime au prezentat semne de creștere a adenomului la CT. Prolactina s-a redus cu mai mult de 50% la o treime din pacienți și a revenit la normal la o cincime. Anomaliile radiografice au dispărut la o șesime dintre pacienți.

Tocmai de aceea, nu toți pacienții cu microprolactinoame necesită tratament. Femeile cu microprolactinom necesită tratament când doresc o sarcină sau au amenoree (datorită riscului de osteoporoză), când prezintă acnee, hirsutism, scăderea libidoului sau galactoree supărătoare. Bărbații cu microadenoame trebuie tratați când prezintă hipogonadism (risc de osteoporoză), scăderea potenței sau a libidoului sau infertilitate. Pacienții cu macroprolactinoame necesită tratament pentru a preveni efectele compresive ale tumorilor.

Tratamentul de elecție este cel medical. Agoniștii dopaminei scad concentrația de prolactină la aproape toți pacienții cu hiperprolactinemie (figura 328-3). Bromocriptina, un derivat de ergotamină cu acțiune agonistă dopaminică, este singurul agent eficace în scăderea nivelului prolactinei folosit în Statele Unite ale Americii. Bromocriptina se administrează în două doze zilnice, în timpul mesei, pentru prevenirea iritațiilor tractului gastrointestinal; unii pacienți pot fi tratați prin administrarea unei singure doze pe zi. Tratamentul se începe cu o doză mică de 0,625-1,25 mg administrate cu o gustare la culcare, pentru a minimiza efectele adverse ca greața, vărsăturile, astenia fizică, congestia nazală și hipotensiunea posturală. Doza se crește treptat până la 2,5 mg, de două ori pe zi. La unii pacienți cu microadenoame, controlul este obținut cu 2,5 mg la culcare; doza crește la 15 mg/zi la cei cu macroprolactinoame. Succesul terapeutic trebuie monitorizat prin aprecierea manifestărilor clinice, măsurarea nivelului prolactinei în ser și mărimii tumorii prin RMN. Deși medicamentul este scump, este eficient în toate formele de hiperprolactinemie și deseori rezolvă și galactoreea determinată de alte cauze. Agoniștii dopaminei cu acțiune retard administrați parenteral sau oral și cei mai noi, proveniți din alte substanțe decât ergotamina, administrați oral sunt eficienți și în unele cazuri sunt tolerați mai bine decât bromocriptina. Intoleranța gastrointestinală față de bromocriptina orală poate fi evitată prin administrarea vaginală. Nici agenții mai noi și nici administrarea vaginală nu sunt autorizate în SUA.

Bromocriptina este tratamentul de elecție la pacienții cu microprolactinoame care au una din indicațiile de tratament expuse mai sus. Concentrația de prolactină revine la normal la aproape toți pacienții care tolerează medicamentul, după câteva zile de utilizare a dozei terapeutice (vezi figura 328-3). Menstruația revine de obicei în două luni, dar poate întârzia mai mult de un an. Deoarece sarcina se poate produce fără reluarea ciclului menstrual, un contraceptiv de baraj este recomandat până când ciclul menstrual devine regulat. Tratamentul cu bromocriptină poate fi oprit în momentul primei absențe a menstruației, la apariția sarcinii. Utilizarea bromocriptinei în timpul gravidității nu este aprobată în SUA deși ea nu este asociată cu un risc crescut de anomalii congenitale sau cu avortul. De obicei efectele bromocriptinei nu sunt permanente, însă la o șesime dintre pacienții cu microprolactinoame concentrația normală de prolactină se menține și după încetarea tratamentului.

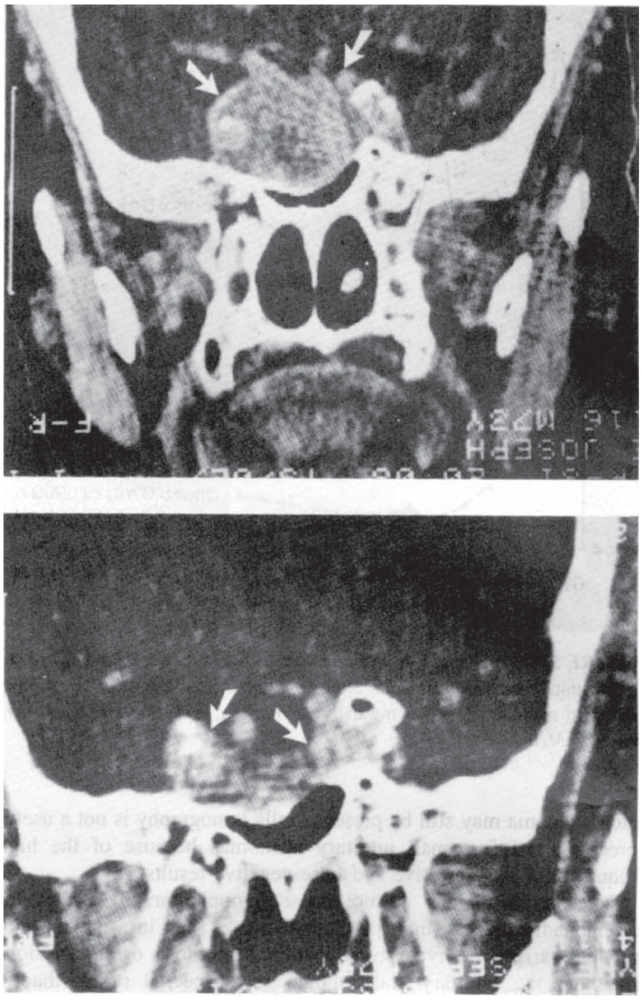


FIGURA 328-4 Tomografie computerizată frontală la un bărbat cu un macroadenom secretant de prolactină: (sus) imaginea dinaintea tratamentului, (jos) imaginea după un an de tratament cu bromocriptină. Limita superioară a tumorii este evidențiată prin săgeți (*după ME Molitch*, 1987).

La pacienții cu macroprolactinoame, bromocriptina scade de obicei nivelul prolactinei serice și dimensiunile tumorii (figura 328-4), dar ambele efecte pot fi incomplete. La bărbați concentrația de testosteron începe de obicei să crească la 3 luni de la începerea tratamentului, însă poate rămâne sub limitele normale. La unii pacienți numărul spermatozoizilor revine la normal. La aproape 90% dintre femeile înainte de menopauză ciclul menstrual se reia.

Scăderea dimensiunilor tumorii se produce cel mai rapid în primele trei luni de tratament. După trei luni, 40% dintre tumori scad cu peste 50%. Dintre pacienții tratați timp de 1 an, 90% prezintă reduceri de peste 50% ale tumorii. Majoritatea tumorilor scad ca dimensiuni; mai important, tulburările câmpului vizual se ameliorează la 90% dintre pacienții aflați sub tratament. Dacă afectarea câmpului vizual nu este rezolvată într-o perioadă scurtă de timp (1-3 luni), trebuie practicată intervenția chirurgicală. Nivelul de prolactină a scăzut cu peste 20% la mai mult de 90% dintre pacienți și s-a normalizat la o treime dintre ei. După mai mult de doi ani de tratament, doza de bromcriptină se poate deseori reduce, însă rar se întrerupe tratamentul. La pacienții la care persistă hiperprolactinemia simptomatică în pofida unui răspuns parțial la bromocriptină pot fi necesare iradierea sau intervenția chirurgicală.

Deși concentrația de prolactină revine rapid la nivelul dinaintea tratamentului, când se întrerupe un tratament îndelungat cu bromocriptină, mărirea dimensiunilor tumorii poate apărea după luni sau ani. Când se pune problema sarcinii la o pacientă

cu macroprolactinom, această creștere lentă a tumorii trebuie avută în vedere. La pacientele care rămân gravide după un tratament îndelungat cu bromocriptină poate exista un risc mai mic de creștere a tumorii în timpul sarcinii. În SUA, tratamentul cu bromocriptină se oprește de obicei în momentul confirmării sarcinii; dacă simptomele legate de prezența tumorii apar în timpul sarcinii, tratamentul trebuie reluat. Totuși, mulți medici din afara SUA utilizează bromocriptina în timpul sarcinii la pacientele cu macroprolactinoame. Nu există nici o dovadă a producerii unor efecte adverse asupra fătului de către aceasta. Femeile însărcinate cu macroprolactinoame trebuie testate frecvent pentru aprecierea câmpului vizual, pentru a monitoriza creșterea tumorii.

Pacienții care prezintă la nivelul șeii tumori mari, nonprolactinice, care produc hiperprolactinemie prin compresia tijei, sunt uneori tratați din greșeală cu bromocriptină. Deși în aceste cazuri, nivelul prolactinei revine la normal, mărimea tumorii nu este influențată. Acești pacienți trebuie tratați chirurgical dacă masa tumorală este foarte mare sau dacă este necesară obținerea unui fragment de țesut pentru diagnostic.

În timp ce tratamentul medical este indicat în majoritatea prolactinoamelor, cel chirurgical, cel mai frecvent realizat prin abordare transsfenoidală, este indicat în unele situații, cum ar fi la femeile cu microprolactinoame care doresc o sarcină și care nu pot tolera bromocriptina. După rezecția microprolactinoamelor, concentrația serică a prolactinei a revenit la normal la 80-90% din pacienți, de obicei în 24 de ore. Din păcate, rata de recurență poate fi mai mare de 40% după 6 ani. Intervenția chirurgicală poate fi dificilă și poate avea mai multe complicații la pacienții cu microprolactinoame tratați mai mult de 3 luni cu bromocriptină.

Intervenția chirurgicală poate fi necesară la pacienții cu macroprolactinoame, cu tulburări persistente ale câmpului vizual în ciuda tratamentului cu bromocriptină și la cei care nu tolerează agoniști dopaminergici. Tumorile cu componente chistice sau hemoragice pot necesita decompresiune chirurgicală pentru ameliorarea simptomelor vizuale și a cefaleei. Tratamentul chirurgical poate fi necesar și la pacienții cu prolactinoame, care necesită agenți neuroleptici pentru afecțiuni psihiatrice, deoarece agoniștii dopaminici contracarează aceste medicamente și pot precipita episoadele psihotice.

Tratamentul chirurgical este rar curativ pentru macroprolactinoame. Concentrațiile de prolactină revin la normal la 30% din pacienții tratați chirurgical, dar rata recurențelor poate fi mai mare de 80% în acest subgrup. Tocmai de aceea, postoperator este necesară terapia cu bromocriptină pe termen lung.

Radioterapia are un rol limitat în tratamentul prolactinoamelor. Radioterapia convențională – 4500 cGy (4500 rad) timp de 25 de zile – determină o scădere lentă a concentrației serice a prolactinei. Deși concentrația de prolactină se normalizează la aproximativ 30% din pacienții cu microprolactinoame în 2 până la 10 ani după radioterapie, rar se folosește iradierea pentru tratamentul microprolactinoamelor. Riscul hipopituitarismului a făcut din această metodă de tratament doar a patra opțiune, după tratamentul medical, chirurgical și abținerea de la orice tratament. Radioterapia poate fi necesară la macroprolactinoamele cu creștere rapidă și persistentă, în ciuda tratamentului cu agoniști dopaminici și a intervenției chirurgicale, sau după efectuarea intervenției chirurgicale la pacienții care nu tolerează agoniști dopaminici. Rolul radioterapiei convenționale, al iradierii țintite cu raze gamma („cuțit gamma“) și al iradierii cu particule grele (protoni) nu a fost stabilit.

DEFICITUL DE PROLACTINĂ Deficitul de prolactină se manifestă prin lipsa lactației. Insuficiența lactației este deseori cel mai timpuriu semn al panhipopituitarismului determinat de infarctul hipofizar în perioada peripartum. Regiunile laterale ale hipofizei, unde se află majoritatea celulelor lactotrope, au o irigație sanguină scăzută. În timpul sarcinii, lactotropele hipertrofiate și hiperplazice au un risc crescut de necroză. Dacă se produce hipotensiune sistemică, precum în hemoragia postpartum, hipofiza poate suferi infarctizare (sindromul Sheehan). Pacientele cu diabet zaharat sunt susceptibile la infarctizarea peripartum a hipofizei, chiar și în absența unei hemoragii importante. Distrucția autoimună a hipofizei (hipofizita limfocitară) poate apărea, de asemenea, în fazele tardive ale sarcinii, dar deseori se asociază cu un nivel ridicat de prolactină.

Multe din investigațiile radioimunologice ale nivelului prolactinei nu pot distinge concentrațiile normale de cele scăzute; de aceea, testele de stimulare ale secreției de prolactină sunt necesare pentru a diagnostica deficitul. După administrarea TRH sau a clorpromazinei, o creștere a prolactinei serice mai mică de 200% sugerează deficitul de prolactină. Dacă este prezent deficitul de prolactină, este necesară evaluarea celorlalți hormoni hipofizari pentru a evidenția alte manifestări ale hipopituitarismului.

HORMONUL DE CREȘTERE

FIZIOLOGIE Hormonul de creștere (GH, somatotropina) este secretat de către celulele somatotrope, care alcătuiesc peste 50% din celulele hipofizei anterioare. Hipofiza normală conține 3-5 mg GH și secretă 500-875 μg GH pe zi. Hormonul de creștere are în proporție de 85% o structură identică cu hormonul lactogen placentar (hPL, somatonanotropina corionică). Genele pentru GH și hPL sunt situate pe cromozomul 17 și se pare că provin prin duplicație genică. Hormonul de creștere uman este alcătuit dintr-un singur lanț polipeptidic cu 191 aminoacizi (cu greutatea moleculară de 22.000 Da) și conține două legături disulfurice; el provine dintr-o moleculă precursoare mai mare (28.000 Da). Prin clivare alternativă a acestui precursor rezultă o moleculă de GH de 22 kDa, cu activitate biologică și imunologică redusă. GH este depozitat în granulele citoplasmei sub formă polimerică, cu o greutate moleculară mare. O altă formă de GH (GH-V) se găsește în placentă, este forma dominantă de GH circulant în al treilea trimestru de sarcină, fiind un puternic somatogen.

În circulație există multiple forme de GH. Forma dominantă este un monomer (cu greutatea moleculară de 22 kDa), însă sunt prezente și forme mai mari, oligomerice (de exemplu forma de GH „mare“ de 44.000 Da) și forme mici (20 kDa). Toate aceste variante alcătuiesc concentrația totală de GH circulant. Câteva proteine de legare a GH contribuie la heterogenitatea formelor de GH circulant. Proteina de transport cu afinitate crescută pentru GH, care este specifică pentru forma de GH cu 22 kDa, pare a fi produsă prin clivajul domeniului extracelular al receptorului GH. O altă proteină transportoare, cu afinitate mai redusă, leagă și forma activă, de 22 kDa și pe cea inactivă, de 20 kDa.

Este caracteristică eliberarea pulsatilă de GH. Nivelul circulant este foarte mic în majoritatea zilei, dar acest nivel de bază este punctat de 4-8 creșteri marcate, care apar după masă sau efort, în timpul somnului cu unde lente sau fără o cauză aparentă. Timpul de înjumătățire în plasmă este de 20-30 de minute. Secreția de GH este scăzută la sugari, puțin mai mare în timpul copilăriei și crește puternic în timpul pubertății. Secreția de GH este mai scăzută la adulți decât la puberi. După deceniul al treilea se produce o scădere progresivă a secreției de GH (variabilă individual).

Hormonul de creștere este necesar pentru creșterea normală în înălțime. Deficitul de GH determină nanismul; excesul de GH (înaintea închiderii epifizelor) determină gigantismul. Se pare că GH nu este principalul stimulator direct al creșterii, ci mai curând acționează indirect prin stimularea formării altor hormoni. Acești factori, numiți *somatomedine* (SMs,

hormoni mediați de somatotropină) sau *factori de creștere insulin-like* (IGF), sunt dependenți de GH și sunt responsabili de stimularea creșterii (vezi capitolul 329). IGF-I (denumită curent somatomedina C), cea mai importantă somatomedină pentru creșterea postnatală, este produsă de ficat, condrocite, rinichi, mușchi, hipofiză și tractul gastrointestinal. Ficatul este sursa majoră de IGF-I circulant. IGF-I este o proteină bazică (7600 Da), care circulă legată de 6 transportoare a IGF distincte (IGF-BP_s). IGF-BP3 este proteina majoră de transport și este dependentă de hormonul de creștere. Efectul net al proteinelor transportoare este creșterea timpului de înjumătățire al IGF-I circulante de la 3 la 18 ore, comparativ cu timpul de înjumătățire de 20-30 minute al hormonului liber. Rolul specific al IGF-BP_s în reglarea acțiunii IGF este în curs de investigare. Sinteza locală de IGF-I/SM-C, în special la nivelul osului, poate juca un rol important în creștere prin efectele sale paracrine.

IGF-I are o structură similară cu proinsulina și exercită unele acțiuni insulin-like. Mai mult, GH este un factor trofic pentru secreția insulinei, facilitând eliberarea ei ca răspuns la diferiți secretagogi; persoanele cu deficit de GH prezintă scăderea eliberării de insulină la stimulare prin glucoză. Insulina poate fi astfel considerată o somatomedină.

În timpul perioadei prenatale și neonatale, creșterea se realizează independent de GH, la copiii cu deficit de GH, proveniți din mame cu deficit de GH talia fiind normală. Totuși, nivelul de IGF-I este ridicat în timpul sarcinii; concentrația este corelată cu cea a hPL, care poate regla producția de IGF-I. Nivelul de IGF-I la naștere este mai scăzut decât la adulți și crește progresiv în copilărie, pentru a ajunge la 8-10 ani la aceeași valoare ca la adulți. Nivelul de IGF-I este influențat de starea de nutriție, scăzând în malnutriție. Creșterea concentrației serice de IGF-I se produce în timpul pubertății, probabil datorită accelerării creșterii la pubertate.

Deși concentrația de IGF-I se corelează cu creșterea liniară, această relație este imprecisă, deci GH poate avea efect direct asupra creșterii sau poate determina producerea de somatomedină în celulele țintă.

Hormonul de creștere are și alte efecte asupra metabolismului, inclusiv stimularea încorporării aminoacizilor în proteine. Deși majoritatea acestor efecte sunt mediate de IGF, GH poate stimula direct captarea aminoacizilor în anumite țesuturi. Unii aminoacizi, de exemplu arginina, sunt stimulatori potenți ai eliberării GH.

Hormonul de creștere poate acționa ca un antagonist al insulinei, inhibând captarea tisulară a glucozei. Pacienții cu deficit de GH sunt predispuși la hipoglicemie indusă de insulină, iar pacienții cu exces de GH dezvoltă rezistență la insulină. GH este unul dintre hormonii de contrareglare care ajută la restabilirea glicemiei normale (vezi capitolul 335). Hipoglicemia este un stimul puternic al eliberării GH și o creștere rapidă a glicemiei inhibă eliberarea GH. Paradoxal, pacienții cu diabet zaharat de tip I au concentrații crescute de GH. GH crește eliberarea acizilor grași liberi din adipocite. Absența acestui efect poate fi responsabilă pentru aspectul infiltrat („puhav") al copilului cu deficit de GH și de procentul mare de țesut adipos la adulții cu deficit de GH. Creșterea concentrației serice a acizilor grași liberi tinde să aplatizeze eliberarea GH. GH are o acțiune opusă insulinei asupra captării glucozei și eliberării acizilor grași și completează acțiunea anabolizantă a acesteia asupra captării aminoacizilor.

Hormonul de creștere este controlat printr-o dublă reglare hipotalamică (tabelul 328-3). Secreția este stimulată de către hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH, somatocrinină) și este inhibată de către hormonul inhibitor al eliberării hormonului de creștere (somatostatină, factorul inhibitor al eliberării somatotropinei, SRIF). GHRH pare a juca cel mai important rol, secționarea tijei hipofizare determinând eliberarea

Tabelul 328-3

Reglarea secreției hormonului de creștere

Clasa agentului	Stimulare	Inhibare
Factori hipotalamici	GHRH	Somatostatină
Amine	Stimulare α2-adrenergică (norepinefrină, clonidină)	Stimulare β-adrenergică
	Blocanți β-adrenergici (propranolol)	Blocanți α2-adrenergici (yohimbină)
	Stimulare dopaminergică (levodopa, bromocriptină, apomorfină)	Blocanți dopaminici (clorpromazină)
	Stimuli serotoninergici (L-triptofan)	Blocanți ai serotoninei (metisergid, ciproheptadină)
Hormoni	Scăderea IGF-I/ SM-C	Creșterea IGF-I/ SM-C (obezitate)
	Estrogeni	Progesteron
	Vasopresină	Glucocorticoizi*
	Glucagon†	
Factori metabolici	Hipoglicemie‡	Hiperglicemie
	Scăderea acizilor grași liberi	Creșterea acizilor grași liberi
	Aminoacizi (arginină)†	
Alții	Efort‡	Antagoniști colinergici muscarinici (atropină)
	Stres‡	
	Somn†	
	Colinergici (stimuli muscarinici) (pyridostigmine)	

* De fapt glucocorticoizii stimulează eliberarea GH
† Probabil mediere prin stimulare colinergică
‡ Probabil mediere prin stimulare α-adrenergică

insuficientă a GH. Deși neuronii ce sintetizează GHRH și somatostatină sunt diferiți, ei au interconexiuni reciproce.

Hormonul eliberator al hormonului de creștere Hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH) are 44 aminoacizi, pentru a-și exercita efectul fiind necesari 29. GHRH aparține aceleiași familii de substanțe care include și secretina, glucagonul, peptidul intestinal vasoactiv (VIP) și peptidul inhibitor gastric (GIP). Nucleul arcuat al hipotalamusului este regiunea principală de producție a GHRH, deși există câțiva neuroni producători de GHRH și în nucleul ventromedial. Axonii ce conțin peptidul se proiectează în zona eminenței mediane și se termină la nivelul vaselor porte. GHRH este prezent, de asemenea, în mucoasa intestinului subțire.

Receptorul GHRH este un receptor transmembrator cuplat cu proteina G, iar GHRH stimulează atât transcripția genei GH, cât și sinteza și eliberarea GH, efecte mediate de cAMP (adenozin monofosfat ciclic). Administrarea intravenoasă a GHRH (0,1-3,3 μg/kg corp) produce un vârf secretor al GH la 30-60 minute, cu revenire la secreția de bază după 2-3 ore (figura 328-5)

Somatostatina Somatostatina, un tetradecapeptid ciclic, este hormonul cu cea mai largă distribuție dintre hormonii eliberatori hipotalamici. Sursele primare hipotalamice sunt regiunile periventriculară și preoptică mediană ale hipotalamusului anterior. Somatostatina se găsește în granulațiile neurosecretorii ale axonilor care se termină în eminența mediană. Pe lângă funcționarea sa ca hormon, somatostatina este sintetizată și distribuită în creier, fiind utilizată ca neurotransmițător în multe regiuni, inclusiv măduva spinării, trunchiul cerebral și cortex. De asemenea, somatostatina este prezentă la nivelul tractului gastrointestinal și al altor organe. Celulele secretoare de somatostatină (celulele D) din insulele pancreatice participă la reglarea secreției de insulină și glucagon, fiind o exemplificare a reglării de tip paracrin a acestui hormon (vezi capitolul 334). Somatostatina acționează printr-o familie de cel puțin 5 receptori membranari cuplați cu proteina G, care utilizează mai multe căi diferite ale mesagerilor secundari.

Somatostatina este produsă prin prelucrarea unei molecule precursoare cu dimensiuni mai mari și se găsește sub două forme: cu 28 și cu 14 aminoacizi. Somatostatina cu 28 aminoacizi are un timp de înjumătățire mai mare și este un inhibitor mai puternic al secreției GH, TSH și insulinei. Somatostatina cu 14 aminoacizi este forma cea mai abundentă, dar are o activitate inhibitorie mai mică asupra GH. Are o afinitate mai mare pentru receptorii hipotalamici și corticali, având o capacitate mai mare de inhibare a eliberării glucagonului, de scădere a debitului sanguin splanhnic, a motilității intestinale și a secreției gastrice exocrine. Analogii somatostatinei sunt eficienți în tratamentul acromegaliei, adenoamelor hipofizare secretante de TSH, tumorilor pancreatice secretorii, sindromului carcinoid și al altor afecțiuni.

Somatostatina inhibă secreția GH și scade răspunsul GH la substanțele stimulante ale secreției, fără a modifica nivelul ARNm al GH. De asemenea, somatostatina determină scăderea TSH-ului seric la indivizi normali sau hipotiroidieni și scade eliberarea TSH-ului ca răspuns la TRH. Somatostatina mediază probabil hipotiroidia secundară care poate apărea la copiii cu deficit de GH, tratați cu GH. Somatostatina nu are un efect semnificativ asupra eliberării prolactinei, gonadotropinelor sau ACTH-ului la subiecții normali, dar poate diminua concentrația de ACTH la pacienții cu sindrom Nelson. Somatostatinoamele sunt celule pancreatice, insulare, rare sau tumori duodenale care secretă somatostatină (vezi capitolul 95).

Eliberarea hormonului de creștere se află sub un control fiziologic complex (vezi tabelul 328-3). Diferiți mediatori acționează prin intermediul GHRH și al somatostatinei. IGF-I are un efect feedback important asupra secreției GH. O concentrație crescută de IGF-I inhibă eliberarea GH prin creșterea sintezei de somatostatină și printr-un efect direct asupra hipofizei. O scădere a concentrației IGF-I, de exemplu în inaniție, determină o creștere compensatorie a eliberării GH.

Anumiți neurotransmițători influențează eliberarea GH:

1. Agoniștii α-adrenergici, precum clonidina, stimulează eliberarea de GHRH și GH, un efect mediat, probabil, prin intermediul scăderii secreției hipotalamice somatostatinei. Unii stimuli ai eliberării GH, cum sunt hipoglicemia determinată de insulină, galanina și efortul, acționează prin mecanism α-adrenergic. β-blocanții potențează efectul stimulator al clonidinei (și al altor agenți) asupra GH. Blocanții α_2 adrenergici, cum ar fi yohimbina, scad eliberarea GH.
2. Stimularea receptorilor muscarinici colinergici, de exemplu cu inhibitori de acetilcolinesterază, facilitează eliberarea de GH și se crede că acest efect este datorat, de asemenea, și inhibării eliberării somatostatinei. Inducerea eliberării de GH de către arginină, glucagon sau somn este inhibată de antagoniștii receptorilor muscarinici. Atropina este cel mai eficient agent blocant al eliberării GH, mediată de peptidele opioide.
3. Administrarea orală de precursori sau agoniști dopaminici care traversează bariera, cum ar fi levodopa, apomorfina sau bromocriptina, determină creșterea nivelului seric al GH. Deși aceste substanțe pot fi folosite pentru a testa secreția adecvată de GH (așa numita rezervă de GH), mecanismul stimulării dopaminice rămâne controversat; probabil că este mediat de GHRH. Agoniștii dopaminei pot inhiba eliberarea GH de la nivelul adenoamelor secretante de hormon de creștere.
4. Deși agoniștii serotoninici stimulează eliberarea de GH, rolul serotoninei în reglarea fiziologică a GH este nesigur.

Obezitatea reduce răspunsul GH la stimuli multipli, chiar la GHRH. Prin scăderea în greutate se restabilește dinamica normală a GH. În mod contrar, persoanele malnutrite, inclusiv femeile cu anorexie nervoasă, au deseori un nivel crescut de secreție a GH și al concentrației sale plasmatice, parțial ca rezultat al scăderii nivelului seric de IGF-I posibil ca urmare a rezistenței la GH la nivel celular. Administrarea orală a glucozei scade concentrația serică a GH și răspunsul GH la acțiunea GHRH. De asemenea, arginina stimulează eliberarea GH prin inhibarea eliberării somatostatinei. Atât secreția bazală de GH, cât și cea stimulată sunt reduse la pacienții cu depresie majoră.

Anumiți hormoni influențează eliberarea GH. Mulți factori care stimulează eliberarea GH au un efect mai mare la femei decât la bărbați, efect mediat de estrogeni. Totuși, administrarea de androgeni la băieții prepuberi crește eliberarea de GH. Pentru testarea rezervei de GH la copii, poate fi necesară administrarea de estrogeni în scopul stabilirii eliberării corespunzătoare a GH. Deși estrogenul crește concentrația de GH, el scade efectul său biologic prin blocarea sintezei IGF-I. Acest efect este similar cu efectul estrogenului asupra prolactinei, sinteza fiind stimulată, dar acțiunea ei asupra lactației fiind inhibată. Administrarea cronică a glucocorticoizilor inhibă eliberarea GH și poate inhiba și acțiunea somatomedinei, determinând inhibarea creșterii la copii. Administrarea acută a glucocorticoizilor stimulează eliberarea GH, răspunsul fiind redus sau absent la obezi. Deficitul de ACTH și TSH se poate asocia cu un deficit reversibil de GH. Peptidul eliberator al GH (GHRP) este un hexapeptid sintetic, care stimulează eliberarea GH de către hipofiză, fără a interacționa cu GHRH sau cu receptorii opioizi. Potențialul terapeutic al acestui peptid este încă în studiu.

EXCESUL HORMONULUI DE CREȘTERE: ACROMEGALIA ȘI GIGANTISMUL **Manifestări clinice** Excesul de GH produce acromegalie, o afecțiune cronică, debilitantă, ce se dezvoltă insidios, determinând creșterea excesivă a oaselor și țesuturilor moi (tabelul 328-4). Acromegalia apare cu o prevalență egală la cele două sexe, cel mai frecvent la vârste mijlocii. Este o afecțiune rară, cu o prelevanță de 50-70 cazuri la un milion de indivizi și o incidență de 3-4 cazuri/milion pe an. Aceste cifre pot reprezenta o subestimare cauzată de sub-

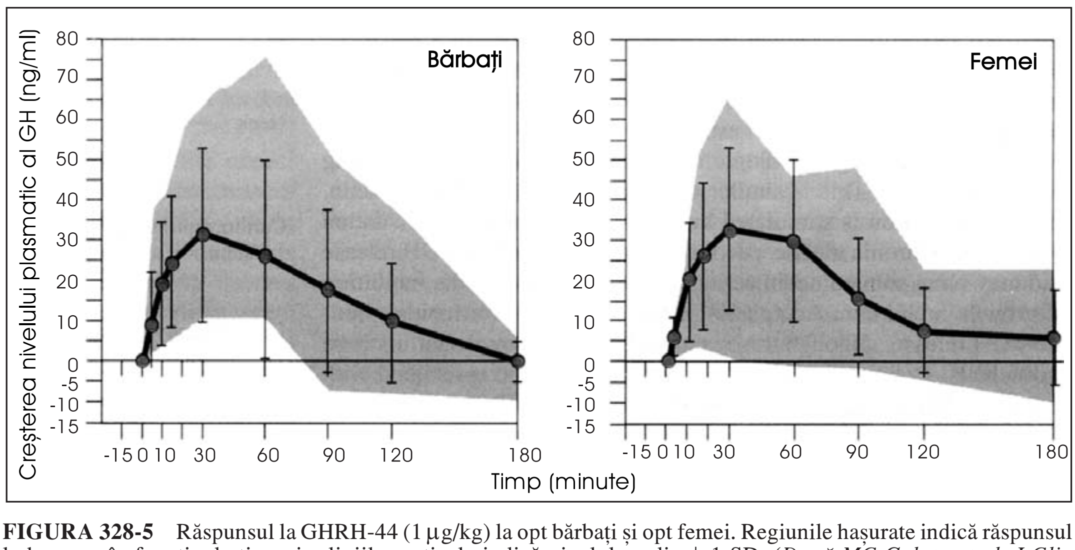


FIGURA 328-5 Răspunsul la GHRH-44 (1 µg/kg) la opt bărbați și opt femei. Regiunile hașurate indică răspunsul la hormon în funcție de timp, iar liniile verticale indică nivelul mediu ± 1 SD. (*După MC Gelato et al, J Clin Endocrinol Metab 59:200, 1984*).

diagnosticarea acestei afecțiuni. Când excesul de GH apare la copii înaintea închiderii cartilajelor de creștere, se accelerează creșterea liniară și se produce gigantismul. Tumorile pot fi mai agresive și pot determina apariția mai rapidă a acromegaliei la pacienții tineri.

La majoritatea pacienților se produce creșterea oaselor și a țesuturilor moi, apărând mărirea mâinilor, picioarelor și craniului, prognatism, creșterea limbii, spații largi între dinți și un aspect grosolan al trăsăturilor feței; aceste manifestări sunt rar motive de prezentare la medic. Se spune că pacienții cu acromegalie seamănă mai mult între ei decât cu rudele lor (figura 328-6). Hipertrofia laringelui și mărirea sinusurilor, cu hiperpneumatizarea craniului determină vocea specifică. Palmele umede, păstoase, creșterea anexelor pielii, acanthosis nigricans și pielea uleioasă sunt manifestări comune.

Acromegalia este mai mult decât o afecțiune desfigurantă estetic. Pacienții sunt slăbiți și obosiți. Rata metabolismului bazal crește, determinând transpirații abundente. Apneea obstructivă din timpul somnului poate fi o cauză importantă a hipersomnolenței. Majoritatea pacienților au simptome neurologice și musculo-scheletice, care includ cefaleea, compresiunile nervoase și paresteziile – frecvent datorate sindromului de tunel carpian –, slăbiciunea musculară și artralgiile (implicând în special umerii, spatele și genunchii). Hipertrofia cartilajelor și creșterea osoasă excesivă determină frecvent artrită degenerativă, cifoscolioză și, uneori, stenoze de canal medular. Hipertensiunea arterială apare la aproximativ o treime dintre pacienți și se caracterizează prin supresia secreției de renină și aldosteron, asociată cu creșterea volumului plasmatic și a sodiului total. La aproape toți pacienții acromegalici cu hipertensiune arterială și la aproximativ jumătate dintre cei fără hipertensiune se produce o creștere a masei ventriculului stâng sau o îngroșare a pereților ventriculului stâng. Deși nu s-a stabilit dacă există o cardiomiopatie specifică, la pacienții cu acromegalie se poate produce insuficiență cardiacă congestivă, în absența altor cauze. Poate apărea amenoree (cu sau fără hiperprolactinemie) și hirsutism. Multe organe, inclusiv ficatul și rinichii, își măresc dimensiunile fără evidențierea unei alterări funcționale. Gușa tiroidiană, rezultată probabil prin stimularea de către IGF-I a creșterii celulelor tiroidiene, este frecventă: apare la aproximativ 40% din pacienți și 3-7% din pacienți sunt hipertiroidieni. Unele studii au raportat dureri abdominale și hernii inghinale la aproximativ o treime dintre pacienți și polipi nazali în 15% din cazuri. În maxim 10% din cazuri se produc anevrisme intracraniene.

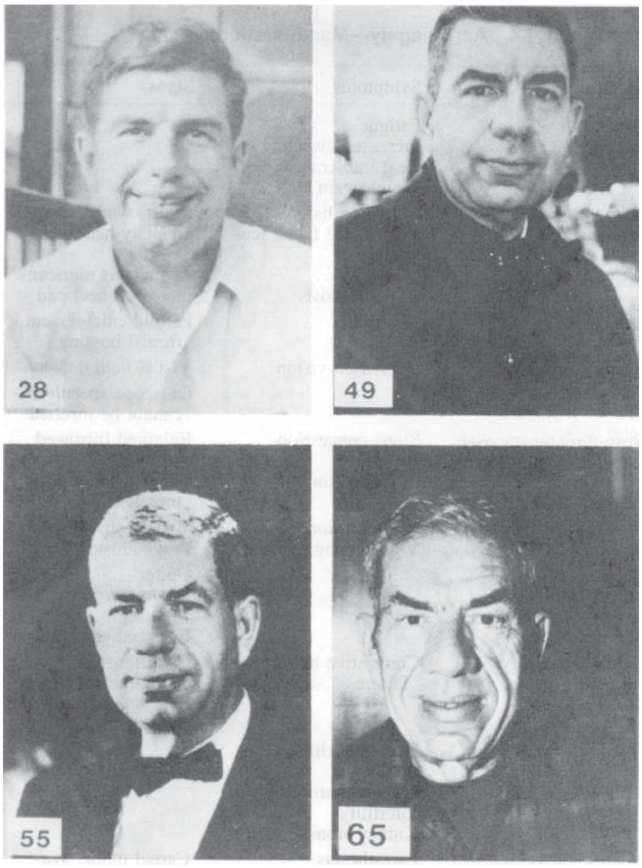


FIGURA 328-6 Fotografii ale unui pacient cu acromegalie, la vârsta de 28, 49, 55 și 65 ani, la 6 luni după înlăturarea unui adenom secretant de GH. Observați creșterea progresivă a dimensiunilor nasului, buzelor și pliurilor tegumentului, în special pliul naso-labial și pliurile frunții (*după S Reichlin, Med Grand Rounds 1:9, 1982*).

Pacienții cu acromegalie netratată au probabil o speranță mai mică de viață, datorită creșterii deceselor prin afecțiuni cardiovasculare, cerebrovasculare și respiratorii și, conform unor studii, prin neoplasme. În studiile în care au fost monitorizate metode moderne de tratament s-a observat că efectele afecțiunii asupra supraviețuirii sunt mai puțin importante. La pacienții care au și diabet zaharat mortalitatea este mai mare. Se pare că nevii pediculați se corelează cu creșterea prevalenței polipozei colonice și, posibil, cu riscul crescut de cancer de colon. A fost sugerată monitorizarea periodică prin colonoscopie.

Tabelul 328-4

Manifestările clinice ale acromegaliei

Localizare	Simptome	Semne
Generală	Astenie fizică Transpirații abundente Intoleranță la căldură Creștere în greutate	
Tegumente și țesut subcutanat	Mărirea mâinilor, picioarelor Aspect grosolan al trăsăturilor feței Tegumente unsuroase Hipertricoză	Palme umede, calde, cu consistență păstoasă și aspect cărnos Nevi pediculați Acanthosis nigricans Creșterea țesutului moale al călcâielor
Cap	Cefalee	Mărirea parotidelor și boselor frontale
Ochi	Scăderea acuității vizuale	Alterarea câmpului vizual
Urechi		Nu se poate introduce speculul otoscopului
Nas, gât, sinusuri paranazale	Congestia sinusală	Limbă mărită, brăzdată
	Creșterea dimensiunilor limbii	Urme de mușcături pe limbă
	Malocluzie	Creșterea spațiilor dintre dinți
	Schimbarea vocii	Prognatism
Gât		Gușă Apnee obstructivă în timpul somnului Creșterea sinusurilor
Sistemul cardio-respirator	Insuficiență cardiacă congestivă	Hipertensiune arterială Cardiomegalie Hipertrofie ventriculară stângă
Sistem genito-urinar	Scăderea libidoului Impotență Oligomenoree Infertilitate Litiază renală	
Sistem nervos	Parestezii Somnolență	Sindrom de tunel carpian
Mușchi	Slăbiciune	Miopatie proximală
Sistem osos	Dureri articulare (umeri, spate, genunchi)	Osteoartroză

Investigații de laborator La 80% dintre pacienți apare rezistență la insulină, deși toleranța anormală la glucoză (20-40%) și diabetul zaharat clinic (13-20%) sunt mai puțin frecvente. Hipercalciuria este frecventă, datorată probabil nivelului circulant crescut de 1,25 dihidroxivitamină D; litiaza renală apare la aproximativ o cincime dintre pacienți. Dacă se produce hipercalcemie, aceasta nu se datorează acromegaliei, ci sugerează existența unui hiperparatiroidism primar, ca parte a unui sindrom neoplazic endocrin multiplu de tip I (MEN I) (vezi capitolul 340). GH determină creșterea reabsorbției tubulare renale de fosfat printr-un mecanism nedefinit. Creșterea fosfatului seric se produce la circa jumătate din pacienți. Hiperprolactinemia apare la mai mult de jumătate din pacienți și este responsabilă pentru galactoree, amenoree și scăderea libidoului.

Fiziopatologie La aproape toți pacienții cu acromegalie și gigantism au fost descoperite adenoame hipofizare bine definite. Tumorile tind să apară la nivelul regiunilor laterale ale șeii turcești, unde se găsesc, în mod normal, foarte multe celule somatotrope. Uneori, au fost evidențiate tumori localizate ectopic, de-a lungul liniilor de migrație a pungii Rathke, cum sunt sinusul sfenoid sau regiunile parafaringiene.

Nivelul de GH se corelează, în linii mari, cu dimensiunea tumorii. Tumorile tind să aibă dimensiuni mai mari și să fie mai agresive la pacienții tineri. În momentul diagnosticării, 75% dintre adenoamele somatotrope sunt macroadenoame; totuși, 70% au dimensiuni sub 20 mm la diagnosticare. Această caracteristică este diferită față de cea din prolactinoame, dintre care două treimi sunt microadenoame în momentul diagnosticării. Teste agresive de screening pentru acromegalie, efectuate la pacienții cu ușoare modificări clinice, pot pune un diagnostic timpuriu, când dimensiunile tumorii sunt încă reduse și mai ușor curabile.

Colorația imunohistochimică și microscopia electronică a tumorilor somatotrope pot fi de ajutor în aprecierea evoluției. Tumorile dens granulate au creștere mai lentă. Carcinoamele secretante de GH sunt rare și pot fi diagnosticate doar în prezența metastazelor la distanță. Tumorile care determină invazie locală sunt numite *adenoame invazive*.

Dovezi recente sugerează o etiologie hipofizară primară a acromegaliei. Majoritate tumorilor secretante de GH (dar și alte tumori hipofizare) au origine monoclonală. O mutație celulară poate determina hipersecreție de GH (ca și creșterea tumorală). La circa 40% dintre tumorile somatotrope există o mutație în cadrul subunității alfa a proteinei G stimulatoare (Gs). Aceste proteine G în mod normal cuplează semnalele de suprafață cu sinteza AMP ciclic în interiorul celulei. Activarea proteinelor Gs este asociată cu legarea GTP la subunitatea α, permițând acesteia să stimuleze sinteza de AMP ciclic. Subunitatea α liberă are în mod normal activitate GTP-azică intrinsecă, inactivând GTP și prevenind astfel formarea continuă a AMP ciclic. Subunitatea α mutantă la pacienții acromegalici nu are activitate GTP-azică; astfel, se produce o stimulare continuă a AMP ciclic, determinând producția autonomă de GH.

Un alt mecanism implicat în creșterea tumorală a adenoamelor somatotrope este deleția regiunii 11q13 a cromozomului 11, o porțiune despre care se credea că implică o genă supresoare normală. Această pierdere apare atât la o parte din sindroamele MEN1 (vezi capitolul 340), cât și în tumorile sporadice. O dovadă mai nouă a etiologiei primare a acromegaliei este faptul că nivelul periferic al GHRH este scăzut, deși aceste dovezi nu exclud posibilitatea ca excesul hipotalamic de GHRH sau deficiența de somatostatin să fie cauza la unii pacienți. Variații anormale ale GH la pacienții acromegalici „vindecați" chirurgical se pot datora existenței unei afecțiuni hipotalamice subdiacente, a unei tumori reziduale sau a unui exces anterior de GH.

Acromegalia indusă de GHRH este rară (sub 1% în unele studii) dar nu se poate deosebi clinic de acromegalia determinată de tumorile hipofizare. Acest diagnostic trebuie suspectat când examenul histologic evidențiază mai curând o hiperplazie a somatotropelor hipofizare decât un adenom. Carcinoidul bronșic și tumorile insulare pancreatice sunt cele mai frecvente cauze de secreție ectopică de GHRH, însă GHRH este secretat și de carcinomul pulmonar cu celule mici, carcinomul tiroidian medular și carcinoidul intestinului subțire, cât și de tumorile timice care conțin GHRH. Multe dintre tumorile ce se asociază cu sinteză de GHRH determină și sinteza ectopică de ACTH. Gangliocitoamele hipotalamice, hamartoamele și glioamele pot sintetiza GHRH (și somatostatină) și pot determina hiperplazia somatotropelor și acromegalie. GHRH nu este dozat de rutină în acromegalie, ci doar în cazurile cu hiperplazia somatotropelor sau când se descoperă o tumoră nonpituitară.

Sinteza ectopică izolată de GH a fost descrisă la un pacient cu tumoră pancreatică insulară; dimensiunea tumorii (420 g) a sugerat o sinteză nesemnificativă de GH, deoarece tumorile hipofizare secretante de GH au de obicei dimensiuni reduse.

Diagnostic Simptomele la pacienții cu acromegalie apar în medie cu 9 ani înainte de diagnosticare, în acest timp aceștia consultând mai mulți medici. Suspiciunea diagnostică este pasul cel mai dificil în acest proces. Medicii care examinează pacientul pentru prima dată pot diagnostica mai ușor afecțiunea decât cei care urmăresc evoluția insidioasă a bolii. Când se evidențiază modificări sugestive ale fizionomiei, este utilă compararea cu fotografii mai vechi (figura 328-6).

Odată ce diagnosticul este suspectat, confirmarea este simplă. Hormonul de creștere, determinat în condiții bazale sau aleator, poate avea valori crescute la indivizii normali, în special la femei și la persoane cu diabet zaharat necontrolat, insuficiență renală sau în condiții de stress; determinările întâmplătoare de GH nu trebuie utilizate ca test screening pentru acromegalie. Există două teste diagnostice, și anume măsurarea concentrației de GH după supresie prin administrarea glucozei și determinarea concentrației de IGF-I. Concentrația de GH se determină la 60-120 minute după administrarea orală a 100 g glucoză. Deși o concentrație serică de GH sub 5 μg/l era anterior acceptată ca fiind normală, o valoare mai mică de 2 mg/l după supresie este un criteriu mai riguros și trebuie aplicat. Acromegalicii au de obicei o concentrație de GH după administrarea glucozei de peste 10 mg/l; la unii sunt determinate valori de sub 5 μg/l după supresie, însă rar valori de sub 2 μg/l. Concentrația IGF-I este, de asemenea, un test screening foarte bun pentru diagnosticarea acromegaliei. Se pot obține rezultate greșite datorită unor teste comerciale incerte, datorită necorelării cu vârsta a valorilor normale (în special în timpul pubertății) și posibilității unor rezultate fals-negative în lipsa alimentației. Determinarea concentrației serice a IGF-I se corelează cu activitatea bolii chiar și la pacienții cu concentrații bazale de GH de sub 10 μg/l. La creșterea concentrației GH peste 20 μg/l, concentrația IGF-I se menține în platou; aceasta poate explica faptul că scăderea dramatică a GH după tratament nu determină o îmbunătățire clinică. Deși concentrația de GH scade, IGF-I poate rămâne la valori apropiate de maxim până când GH ajunge sub 20 μg/l.

Concentrațiile de GH în acromegalie pot varia în timpul zilei, deși variațiile nu sunt niciodată nedetectabile, ca la persoanele normale. Nivelul GH crește ca răspuns la hipoglicemia indusă de insulină și la administrarea de arginină, iar răspunsul la GHRH este crescut la majoritatea acromegalicilor. Infuzia de somatostatină diminuează concentrația GH, însă de obicei nu până la valori normale. Tumorile hipofizare secretante de GH răspund la stimuli care nu influențează somatotropele normale: TRH crește GH în 80% din cazuri, iar LHRH crește GH în circa 10-15% din cazuri. Agoniștii dopaminei stimulează eliberarea GH la indivizii normali, însă inhibă eliberarea GH la majoritatea pacienților cu acromegalie.

Proteinele transportoare de IGF ($IGF\text{-}BP_s$) reprezintă o familie de proteine care leagă IGF-I și îi modulează acțiunea

la nivel celular. IGF-BP-3 este un marker al funcției integrale a somatotropului și măsurarea lui s-a dovedit a fi un test util în determinarea nivelului hormonului de creștere.

La toți pacienții cu adenoame hipofizare cu dimensiuni mari trebuie efectuate teste pentru determinarea nivelului IGF-I și a răspunsului GH la administrarea glucozei. În cazuri rare, pacienții cu concentrații serice crescute de GH și IGF-I și cu hipofiză mărită nu prezintă semne clinice evidente de acromegalie. Acest sindrom numit *adenom somatotrop silențios* este neexplicat.

Investigarea radiologică este necesară după confirmarea prin teste de laborator a suspiciunii clinice de acromegalie. Deși radiografia uzuală a craniului sau vizualizarea inferioară a șeii turcești arată modificări la 90% dintre pacienții cu acromegalie, efectuarea unei RMN evidențiază mai bine dimensiunile tumorii și este necesară pentru stabilirea tratamentului. Pe radiografia craniană pot apărea și alte modificări utile pentru diagnosticarea acromegaliei: îngroșarea craniului cu creșterea densității osoase, lărgirea sinusurilor paranazale, proliferarea celulelor mastoidiene aeriene și prognatism. Pe imaginea radiologică a oaselor se poate observa mărirea corpurilor vertebrale cu pensare anterioară, ciocuri la nivelul falangelor distale ale mâinii și piciorului, creșterea lungimii și grosimii coastelor și claviculelor și curbarea femurului, tibiei și peroneului. Imaginea radiologică a țesuturilor moi demonstrează creșterea grosimii țesutului moale al călcâielor (>18 mm la femei și >21 mm la bărbați).

Trebuie efectuate teste pentru evidențierea hipopituitarismului (datorat compresiei țesutului normal hipofizar) și hiperprolactinemiei (datorată atât compresiei tijei, cât și cosecreției de prolactină de către tumoră). Efectele compresive ale adenoamelor somatotrope cu dimensiuni mari pot determina anomalii neurologice (tulburări ale câmpului vizual, leziuni ale nervului oculomotor sau abducens). De asemenea, acromegalia se poate asocia cu hiperparatiroidism și cu tumori pancreatice insulare în sindromul de neoplazii endocrine multiple (MEN I) și, rar, cu feocromocitom sau hiperaldosteronism (vezi capitolul 340). Subunitatea α a hormonilor glicoproteici poate fi secretată în exces în acromegalie și se poate folosi ca un maker adițional al reapariției tumorii.

Rx TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt: (1) restabilirea unui nivel normal de GH și IGF-I; (2) stabilizarea sau micșorarea dimensiunilor tumorii și (3) conservarea funcției normale a hipofizei. Deși valori ale GH < 5 µg/l sunt interpretate frecvent ca o vindecare, o valoare < 2 µg/l cu un nivel normal de IGF-I este un criteriu mai bun; la pacienții cu valori ale GH între 2-5 µg/l simptomatologia poate persista, ca și concentrațiile crescute de IGF-I.

Tratamentul chirurgical Intervenția chirurgicală transsfenoidală are avantajul obținerii unui răspuns terapeutic rapid; ea este potențial curativă, fiind tratamentul de elecție. Anesteziștii trebuie avertizați asupra potențialelor dificultăți de intubație determinate de modificările anatomice ale maxilarului, limbii, epiglotei și laringelui. Concentrația GH poate reveni la normal în câteva ore, iar modificările țesuturilor moi (nu și cele osoase) pot fi remediate chiar înaintea externării pacientului. Succesul acestei intervenții depinde de efectuarea unei rezecții complete, fiind influențat de dimensiunile tumorii. Rata de vindecare variază de la 80% pentru microadenoame, la mai puțin de 50% pentru tumorile mai mari de 1 cm în diametru. Nivelul preoperator al GH are, de asemenea, o valoare predictivă. Pentru chirurgii cu experiență, rata aparentă de vindecare (GH <5 µg/l) este în medie de 75% la pacienții cu nivelul preoperator al GH <40 µg/l și de doar 35% la cei cu nivel preoperator al GH >40 µg/l. Criterii mai stricte de vindecare, precum nivelul GH <2 µg/l și concentrație normală de IGF-I sunt rar utilizate, rata de vindecare chirurgicală fiind, probabil, de 20-40% când sunt aplicate aceste criterii. Acest fapt poate explica reapariția tumorii și acromegalia recurentă, care apar mai frecvent decât s-a crezut. Persistența răspunsului GH la stimularea TRH poate avea valoare predictivă în aprecierea riscului de recădere chiar și la acei pacienți cu concentrații „normale“ de GH după intervenția chirurgicală. La 10-20% dintre pacienții cu tumori de dimensiuni mari se poate produce hipopituitarism postoperator, însă la mai mult de 10% dintre pacienții cu insuficiență hipofizară anterioară intervenției chirurgicale se restabilește funcționarea normală a hipofizei.

Iradierea Iradierea hipofizei cu particule grele este folosită cu succes în scăderea concentrației GH în acromegalie, însă aceasta se produce lent. Pacienții cu extensie supraselară a adenomului hipofizar nu beneficiază de acest tratament. Ciclotronul Harvard utilizează vârful Bragg cu iradiere protonică, obținându-se peste 12.000 cGy (12.000 rad) în centrul adenomului hipofizar. La pacienții cu un nivel mediu de GH de 60 µg/l înaintea începerii tratamentului, concentrația de GH este <5 µg/l în 29% din cazuri după 2 ani, la 40% după 4 ani, la 75% după 10 ani și la 92% după 20 ani. Riscul hipopituitarismului este de cel puțin 20%.

Radioterapia pituitară convențională – 4500 cGy (4500 rad) timp de 5 săptămâni, poate determina scăderea nivelului GH, dar acest efect poate să se dezvolte după ani de zile. GH scade de obicei cu 50% după 2 ± 1 an. Concentrații de GH <5 µg/l se produc la 50% dintre pacienți după 5 ani și la 70% după 10 ani (la pacienții cu nivel preterapeutic mediu al GH de 60 µg/l). Concentrația GH este <2,5 µg/l la 40% dintre pacienți, iar valori <1 µg/l se obțin la 20% dintre pacienți după 10-15 ani. Hipopituitarismul este o sechelă frecventă, 50% dintre pacienți necesitând tratament de substituție. Hipopituitarismul este determinat probabil de lezarea hipotalamusului, care este mai puțin frecventă când se utilizează particule grele focalizate sau radiații gamma. Doze mai mari printr-o iradiere țintită – 4000-7000 cGy (4000-7000 rad) – pot fi obținute folosind unitatea cobalt 60 gamma („cuțit gamma“), care asigură radiații focalizate prin porți multiple (peste 200 la unele unități), ce converg asupra țintei urmărite. Iradierea se efectuează într-o ședință unică; radiațiile obținute la nivelul tumorii sunt echivalente cu de 2-3 ori cantitatea obținută prin iradiere convențională. Rezultatele nu sugerează un avantaj asupra radioterapiei convenționale (în afara comodității), metoda având aceeași eficacitate și risc al producerii hipopituitarismului; oricum, aceste date sunt încă preliminare. Rarele complicații ale iradierii hipofizei includ dezvoltarea malignității în câmpul de iradiere, alterări ale aparatului vizual, necroză cerebrală și alterări cognitive. Radioterapia este indicată la pacienții la care tratamentul chirurgical și cel medicamentos nu au dat rezultate, când tumora este inoperabilă sau când intervenția chirurgicală este contraindicată sau refuzată de pacient. Datorită intervalului lung existent între iradierea hipofizei și apariția răspunsului terapeutic, tratamentul medicamentos trebuie asigurat pe parcursul acestei perioade.

Tratamentul medicamentos Bromocriptina este un adjuvant în tratament, însă rar dă rezultate utilizată singură. Îmbunătățirea stării clinice a pacienților s-a obținut în peste 90% dintre cazuri, folosind doze cuprinse între 20-60 mg/zi. Scăderi obiective ale dimensiunilor mâinii și degetului inelar, precum și ameliorarea diabetului zaharat, pot apărea în absența scăderii valorilor GH. Concentrația GH scade <10 µg/l la doar 35% dintre pacienți, iar valori <5 µg/l sunt obținute la doar 21% dintre aceștia; nivelul IGF-I/ se normalizează la doar 8% dintre bolnavi. Dimesiunile tumorii scad rar.

Un analog al somatostatinei cu acțiune îndelungată, octreotidul, scade concentrația GH <5 µg/l și normalizează nivelul

IGF-I la jumătate din pacienți. Reduceri moderate ale dimensiunilor tumorii se obțin în 30-50% din cazuri. Medicamentul se administrează subcutanat, de mai multe ori pe zi. Doza medie este de este de 100-200 μg la 8 ore, însă se pot folosi doze de la 50 la 250 μg la 6-12 ore, până la o doză maximă de 1500 μg/zi. A fost utilizată și administrarea prin pompe cu injectare subcutanată continuă pentru a preveni creșterile GH între administrări. Efectele adverse tranzitorii sunt minime, constând în durere locală, steatoree și crampe abdominale; riscul de litiază biliară este mare, putând fi determinat de scăderea contractilității vezicii biliare. Octreotidul este de 2000 ori mai potent decât somatostatina în inhibarea secreției GH, însă de doar 1,5-2 ori mai puternic în ceea ce privește inhibarea secreției insulinei. Deși se poate produce alterarea toleranței la glucoză sau agravarea diabetului zaharat, efectul de scădere al nivelului GH poate ameliora toleranța la glucoză. Inhibarea TSH nu determină hipotiroidie. Cefaleea dispare rapid, probabil prin efectul posibil asupra debitului sanguin cerebral. Rolul acestui agent ca tratament primar al acromegaliei trebuie studiat în continuare, însă unii pacienți sunt tratați cu succes de peste 5 ani. Probabil că octreotidul este mai eficient ca terapie adjuvantă după intervenția chirurgicală nereușită și/sau radioterapie. În unele studii, rata de reușită a intervenției chirurgicale la pacienții cu acromegalie cu macroadenoame invazive a fost mai mare după un tratament inițial cu octreotid; totuși, acest lucru nu a fost confirmat.

Toți pacienții cu acromegalie necesită urmărire îndelungată și investigarea unei posibile recurențe. Variațiile nivelului GH determinat în diferite laboratoare pot fi considerabile; de aceea, când este posibil, se vor efectua determinări repetate ale nivelului GH în același laborator. Creșteri false ale concentrației GH la unii acromegalici se pot datora anticorpilor ce înlocuiesc GH în testele radioimunologice utilizate. Supravegherea apariției polipilor colonici și/sau cancerului colonic, incluzând colonoscopia, este oportună la toți pacienții; alții susțin necesitatea supravegherii doar la cei cu risc înalt: la pacienții de peste 50 ani, la acei pacienți care suferă de acromegalie de peste 10 ani și la cei cu mult mai de 3 nevi cutanați.

DEFICITUL DE HORMON DE CREȘTERE ȘI NANISMUL HIPOFIZAR Hormonul de creștere este frecvent primul hormon afectat în bolile hipofizare și hipotalamice. La adulți, deficitul de GH este de obicei asimptomatic și poate fi diagnosticat doar pe baza testelor de stimulare a eliberării GH. Consecințele deficitului de GH și tratamentul acestuia la adult sunt încă în studiu. Deficitul de GH poate contribui la creșterea mortalității prin afecțiuni cardiovasculare la adulții cu hipopituitarism; acești pacienți au însă o mortalitate scăzută prin cancer. La diabeticii cu deficit de GH se produce o reducere a necesarului de insulină, putând să apară hipoglicemie. La copii, deficitul de GH determină alterarea creșterii și o statură mică, fiind frecvent o consecință a deficitului hipotalamic de GHRH (vezi capitolul 329). Tratamentul de substituție pe termen scurt, la adulții cu deficit de GH, determină îmbunătățirea toleranței la efort, scăderea grăsimii corporale și creșterea masei musculare. Studii pe termen lung a beneficiilor, riscurilor și dozelor optime ale GH la adulți se află în desfășurare.

GONADOTROPINELE

FIZIOLOGIE Gonadotropinele, LH și FSH, sunt secretate de celulele gonadotrope (vezi și capitolele 336 și 337). Aceste celule, care constituie circa 10% din hipofiza anterioară, se află dispersate în lobul anterior, de obicei situate lângă lactotrope. Majoritatea gonadotropelor produc și LH și FSH, însă unele sintetizează doar un singur hormon.

LH și FSH sunt glicoproteine cu dimensiuni similare (30.000 Da), care au o subunitate α comună – prezentă și la TSH și la gonadotropina corionică umană (hCG) – și câte o unitate β specifică. Lanțurile α și β sunt codificate de gene diferite, lanțurile α fiind produse deseori în exces. Componenta glucidică influențează comportamentul biologic și durata de acțiune și poate varia în timpul ciclului menstrual. Deși atât FSH, cât și LH sunt secretate intermitent, timpul mai lung de înjumătățire al FSH determină o fluctuație mai redusă a concentrației de FSH în timpul zilei. FSH și LH reglează funcțiile ovariene și testiculare. De asemenea, hipofiza normală produce și hCG.

FSH stimulează creșterea celulelor granulare ale foliculilor ovarieni și controlează aromataza, responsabilă de producerea estradiolului în aceste celule. LH stimulează producția de androgeni de către celulele tecii ovariene, aceștia difuzând în celulele granulare, unde sunt convertiți în estrogeni. Estradiolul, principalul estrogen, atinge nivelul maxim cu o zi înainte de vârful LH, care la rândul său determină producerea ovulației. După ovulație, LH contribuie la formarea corpului luteal. După fecundație, nu mai este necesară acțiunea gonadotropinelor hipofizare pentru menținerea sarcinii.

În testicule, LH este responsabil în primul rând de controlul sintezei testosteronului de celulele Leydig. FSH și testosteronul intratesticular stimulează producerea spermei de către tubii seminiferi. Atât LH, cât și FSH sunt necesari pentru realizarea unei spermatogeneze normale, în timp ce producția de testosteron necesită doar prezența LH.

Hormonul eliberator al hormonului luteinizant – LHRH, cunoscut și ca hormonul eliberator de gonadotropină (GnRH) –, un decapeptid sintetizat de nucleii arcuați ai hipotalamusului, este responsabil de eliberarea LH și FSH. LHRH este prezent și în alte regiuni ale creierului, nu doar în hipotalamus. Se pare că agoniștii noradrenergici facilitează eliberarea LHRH, în timp ce opioidele endogene o inhibă.

LHRH acționează asupra receptorilor hipofizari cu afinitate crescută, stimulând sinteza și eliberarea LH și FSH. Răspunsul hipofizei la LHRH are variații mari în timpul vieții. LHRH și gonadotropinele apar la făt la 10 săptămâni de gestație. În timpul primelor trei luni după naștere, LHRH determină o creștere marcată a gonadotropinelor. Sensibilitatea la LHRH diminuă apoi până la pubertate. Înaintea pubertății, răspunsul FSH la LHRH este mai mare decât cel al LH. La debutul pubertății, sensibilitatea la LHRH crește și se produce o sinteză intermitentă a LH, consemnată la început în timpul somnului. Mai târziu, în cursul pubertății și în anii cu potențial reproducător, există o secreție intermitentă diurnă, cu responsivitate crescută la LHRH a LH față de FSH. După menopauză, concentrațiile de LH și FSH cresc, nivelul FSH postmenopauză fiind mai mare decât cel al LH.

Eliberarea pulsatilă a LHRH determină eliberarea intermitentă a LH și FSH. Totuși, o administare susținută de LHRH și analogi ai săi inhibă eliberarea de LH și FSH. Acest fenomen a fost utilizat cu succes în terapia pubertății precoce, mediată de gonadotropină. În contrast, administrarea intermitentă a LHRH la indivizii cu deficit de LHRH poate restabili funcția ovariană și testiculară.

Relația feedback între steroizii gonadici și hipotalamus și hipofiză este detaliată în capitolele 336 și 337. Doze scăzute de estrogeni scad frecvența pulsațiilor de LHRH și, mai important, scad răspunsul hipofizei la LHRH, acest fenomen fiind mai evident la femeile aflate în perioada postmenopauză, care au un nivel ridicat al gonadotropinelor. Cu toate acestea, creșterea susținută a estrogenilor constituie un semnal feedback pozitiv, care stimulează eliberarea LHRH și LH; acest fenomen este parțial responsabil pentru creșterea LH înaintea ovulației. Sensibilitatea LHRH la acest semnal feedback pozitiv determinat de estrogeni crește începând cu mijlocul pubertății până spre finalul ei. Deși progesteronul scade frecvența pulsațiilor LHRH, creșterea progesteronului la sfârșitul fazei foliculare crește răspunsul LH la LHRH, contribuind la vârful

de LH. La bărbații castrați, administrarea testosteronului suprimă de obicei LH până la niveluri nedetectabile și, mai puțin frecvent, scade FSH la niveluri normale (dar nu nedetectabile). Inhibina, un hormon peptidic produs de celulele Sertoli testiculare și de celulele ovariene granulare, este un puternic inhibitor al eliberării FSH (nu și al LH). Rolul său fiziologic este încă studiat. Testosteronul scade frecvența pulsațiilor LH, probabil printr-un efect direct asupra eliberării LHRH, și este convertit în multe țesuturi, inclusiv în creier, la estradiol, care inhibă răspunsul hipofizar la LHRH.

Dozarea gonadotropinelor În evaluarea insuficienței gonadale, asociată cu concentrații scăzute ale testosteronului la bărbați și cu niveluri scăzute ale estrogenilor la femei, măsurarea gonadotropinei ajută la separarea hipogonadismului primar de cel central (secundar, hipogonadotropic). Concentrații înalte de gonadotropină sunt indicative de insuficiență gonadală primară; concentrații joase sau normale de gonadotropină sugerează o afecțiune hipotalamică sau hipofizară (vezi capitolul 330). Insuficiența gonadală primară la femeile aflate în postmenopauză sau după ovarectomie și la bărbații cu insuficiență testiculară determină o creștere marcată a concentrațiilor LH și FSH. Aceste concentrații crescute de gonadotropină asigură existența unei activități adecvate a gonadotropelor hipofizare și stabilește că afecțiunea este la nivel gonadal. Pe de altă parte, determinarea gonadotropinelor este rar indicată la femei cu menstruații ovulatorii și la bărbați la care cantitatea de spermă formată este normală.

HIPOGONADISMUL HIPOGONADOTROP (CENTRAL, SECUNDAR) Deficitul izolat de gonadotropină poate fi o afecțiune congenitală sau ereditară. Sindromul Kallmann este o tulburare genetică heterogenă ce afectează unul din 10.000-60.000 de indivizi; a fost descrisă transmiterea X-linkată sau autosomală. Sindromul Kallmann se caracterizează printr-un deficit de gonadotropină determinat de scăderea LHRH, asociat cu anosmie și defecte anatomice medii. Neuronii secretanți de LHRH migrează din placarda olfactivă la nivelul creierului împreună cu nervul olfactiv și cu alți nervi. În sindromul Kallmann X-linkat, mutația determină tulburarea migrației neuronale. Majoritatea pacienților cu sindrom Kallmann secretă gonadotropine ca răspuns la administrarea unor cantități adecvate de LHRH. Mutațiile din subunitatea β a LH reprezintă alte cauze de hipogonadism.

Defectele dobândite ale sintezei LHRH sunt frecvente. Hiperprolactinemia determină amenoree prin inhibarea eliberării LHRH, efectul fiind probabil mediat prin creșterea dopaminei hipotalamice. Amenoreea din anorexia nervoasă, inaniție, cea a alergătorilor de fond și din „stress“ este probabil determinată tot de inhibarea eliberării LHRH. Deficitul de gonadotropină poate apărea în stadiile relativ inițiale ale adenoamelor hipofizare cu dimensiuni crescute. De asemenea, deficitul de gonadotropină apare la pacienții cu tulburări endocrine poliglandulare, de etiologie probabil autoimună (vezi capitolul 340), și la pacienții cu hemocromatoză.

Persoanele cu deficit de LHRH care doresc să fie fertile este posibil să răspundă la terapia intermitentă cu LHRH sau agoniștii săi. Când deficitul de gonadotropină este determinat de o afecțiune hipofizară, fertilitatea poate fi obținută prin utilizarea unui tratament injectabil cu FSH (menotropină) sau gonadotropină corionică (un hormon cu activitate LH-like).

SECREȚIA ECTOPICĂ DE GONADOTROPINĂ Sinteza ectopică de gonadotropină (de obicei hCG) poate fi determinată de germinoame tip nonseminom (vezi capitolul 98), carcinoame pulmonare, hepatoame și alte tumori. La copii se poate produce pubertate precoce, iar la bărbat, ginecomastie. La femei nu există un sindrom clinic distinct.

TUMORI HIPOFIZARE SECRETANTE DE GONADOTROPINĂ Tumorile hipofizare secretante de gonadotropină, ca și alte adenoame hipofizare, au origine monoclonală, implicând faptul că este responsabilă o mutație într-o singură gonadotropă. Subunitățile inhibină care produc activina, un membru al familiei peptidice a factorului β de transformare a creșterii, sunt produse de aceste tumori și pot juca un rol în creșterea acestor tumori. Tumorile hipofizare secretante de gonadotropină au de obicei dimensiuni mari și sunt diagnosticate la bărbații cu libidou scăzut, nivel redus de testosteron și nivel normal sau ușor crescut de prolactină. Deși 20-25% din macroadenoamele hipofizare sunt considerate nefuncționale (nu există un sindrom clinic determinat de supraproducția hormonală), multe din aceste tumori produc gonadotropină. Unele sintetizează cantități crescute de gonadotropine normale (de obicei FSH sau FSH și LH, rar numai LH), cu sau fără apariția manifestărilor clinice. Mărirea testiculelor determinată de supraproducția de FSH și creșterea testosteronului determinată de supraproducția de LH pot apărea, însă rar. Descoperirea unei concentrații crescute de FSH poate fi greșit interpretată ca hipogonadism primar, dacă nu se suspectează prezența unui adenom hipofizar. Nivelul inhibinei poate fi crescut (ca o consecință a creșterii FSH), în contrast cu nivelul scăzut de inhibină la pacienții cu hipogonadism primar. În unele cazuri, FSH are o activitate biologică crescută, posibil ca rezultat al alterării glicozilării. Alteori, există cantități normale de gonadotropine intacte, dar este dezechilibrată producția subunităților gonadotropinei, în special a subunității α a FSH sau a subunității β a LH. Deși concentrația LH este de obicei normală sau crescută, nivelul de testosteron este scăzut și răspunde normal la administrarea hCG. Acest fapt sugerează că LH este inactiv biologic (posibil un defect de glicozilare) sau că există o reacție imunologică încrucișată, determinată de supraproducția unei subunități a LH. Unele tumori secretă cantități normale de gonadotropine și de subunități ale acestora, însă există un răspuns anormal la stimularea de către TRH. Creșterea FSH ca răspuns la stimularea TRH (400 μg intravenos) apare la 40% dintre pacienții cu tumori secretante de gonadotropină, dar ea nu survine la indivizi normali, la bărbații cu hipogonadism sau la femeile aflate în postmenopauză; creșterea răspunsului subunității gonadotropinice α și a subunității β a LH se întâlnește, de asemenea, frecvent. Unele tumori exprimă gene gonadotropinice ARNm și/sau produc hormoni in vitro, însă in vivo nu determină anomalii.

La femeile cu macroadenoame aflate în postmenopauză poate fi dificil de apreciat dacă creșterea gonadotropinei se datorează menopauzei sau unui adenom secretant de gonadotropină. Testarea cu TRH poate furniza un răspuns parțial. Majoritatea acestor tumori produc o cantitate crescută de beta LH, de FSH sau LH ca răspuns la administrarea TRH.

Tratamentul macroadenoamelor hipofizare nesecretante și a celor secretante de gonadotropină este similar: intervenție chirurgicală și/sau radioterapie. Răspunsul la bromocriptină, un analog al somatostatinei, sau la analogi ai LHRH nu este eficient în reducerea dimensiunilor tumorii, chiar dacă răspunsul hormonal este cel scontat.

Bărbații cu hipogonadism primar (cu nivel scăzut de testosteron, nivel crescut de LH și FSH) sunt uneori investigați pentru prezența unei tumori secretante de gonadotropină. Nu există un mod simplu de diferențiere a acestor 2 situații clinice. Hipogonadismul primar este frecvent; tumorile secretante de gonadotropină sunt rare. Tumorile au de obicei dimensiuni crescute, fiind necesare investigații radiologice pentru excluderea unei tumori. Un răspuns testicular normal la administrarea hCG indică un adenom secretant de gonadotropină, însă acesta este un test dificil, slab standardizat.

TIREOTROPINA

FIZIOLOGIE TSH este un hormon glicoproteic (cu greutate moleculară de 28.000), alcătuit dintr-o subunitate α comună cu cea a LH, FSH și hCG și o subunitate β diferită,

care îi conferă specificitate (vezi și capitolul 331). Subunitățile individuale nu au activitate biologică intrinsecă. TSH este sintetizat de către tireotrope, care alcătuiesc aproximativ 5% din celulele hipofizei anterioare. TSH reglează biozinteza, depozitarea și eliberarea hormonilor tiroidieni, influențând astfel dimensiunile tiroidei. TSH apare în hipofiza fetală la aproximativ 10 săptămâni de gestație. Nivelul de TSH variază în mod normal între 0,5 și 5 mU/l, cu o mică creștere nocturnă. Creșterea nocturnă a TSH este absentă la cei cu hipotiroidism central.

Hormonul eliberator de tireotropină (TRH), mediatorul hipotalamic principal al eliberării TSH, este un tripeptid cu concentrație maximă în regiunea medială a nucleilor hipotalamici paraventriculari și în eminența mediană. TRH se găsește și în alte zone: în hipofiza posterioară, în diferite regiuni ale creierului și măduvei spinării și în tractul gastrointestinal. TRH stimulează secreția de TSH prin creșterea calciului liber din citoplasmă; fosfatidilinozitolul și fosfolipidele din membrană participă probabil la stimularea secreției de TSH de către TRH. TRH crește glicozilarea și, în consecință, activitatea biologică a TSH. De asemenea, TRH stimulează eliberarea prolactinei. Răspunsul prolactinei este crescut în hipotiroidie și scăzut în hipertiroidie. Stimularea GH de către TRH poate apărea în acromegalie, insuficiență renală, depresie, la copii normali și, ocazional, la adulții normali.

Hormonii tiroidieni – tiroxina (T_4) și triiodotironina (T_3) – inhibă sinteza TSH prin acțiune directă la nivelul hipofizei. Acești hormoni se leagă de receptorii nucleilor hipofizari, dar T_3 are o afinitate de 40 de ori mai mare pentru acești receptori decât T_4. T_4 exogen este un inhibitor mai puternic al eliberării TSH decât T_3, deoarece T_4 circulant este un mijloc mai eficient de ajungere a T_3 la hipofiză față de T_3 însuși. Jumătate din T_3 intrahipofizar provine din conversia T_4 la acest nivel. Efectele T_4 și T_3 asupra eliberării TRH din hipotalamus nu sunt cunoscute la om, însă, la animale, ei determină inhibarea sintezei și eliberării TRH. În hipertiroidie, TSH este inhibat și răspunsul TSH la acțiunea TRH este absent; în hipotiroidia primară, concentrația bazală de TSH este crescută și răspunsul la acțiunea TRH este exagerat.

Somatostatina scade eliberarea bazală a TSH, răspunsul TSH la acțiunea TRH și vârful nocturn al TSH. Dopamina și glucocorticoizii scad concentrația bazală a TSH și răspunsul acestuia la acțiunea TRH. Pacienții cu insuficiență corticosuprarenală primară netratată pot avea un nivel ușor crescut de TSH. Nivelul TSH scade cu severitatea bolii.

Concentrația de TSH poate fi interpretată doar când se cunoaște valoarea concentrației serice a hormonilor tiroidieni (vezi capitolul 327). În hipertiroidia comună, nivelul hormonilor tiroidieni este crescut și eliberarea TSH este inhibată. Hipertiroidia indusă de TSH este rară. Doar prin metode cu sensibilitate crescută de determinare a TSH se poate face diferențierea între concentrații normale și scăzute. O concentrație de TSH în ser, detectabilă printr-o metodă foarte sensibilă, exclude hipertiroidia comună. Un nivel scăzut de hormoni tiroidieni și o concentrație crescută de TSH seric sunt caracteristice pentru hipotiroidia primară. Concentrațiile joase de hormoni tiroidieni asociate cu concentrații „scăzute“ sau „normale“ de TSH există în hipotiroidia centrală (secundară). Testul de stimulare cu TRH (fără un răspuns al TSH în hipertiroidie, răspuns exagerat al TSH în hipotiroidia primară) a fost înlocuit cu metode de dozare a TSH cu sensibilitate crescută. Testul de stimulare cu TRH nu este util în diagnosticarea hipotiroidiei centrale sau în diferențierea unei afecțiuni hipofizare de una hipotalamică.

HIPOTIROIDIA PRIMARĂ Insuficiența tiroidiană (hipotiroidia primară) determină o hipertrofie compensatorie a tireotropelor. În insuficiența tiroidiană de lungă durată, hipofiza și șaua turcească se pot mări, determinând uneori tulburări ale câmpului vizual. Deși la animale pot apărea după îndepărtarea tiroidei tumori secretante de TSH, creșterea nivelului de TSH și a dimensiunilor hipofizei în hipotiroidia umană nu sunt autonome, normalizându-se după tratamentul cu hormoni tiroidieni. Deoarece la pacienții cu hipotiroidie primară se poate produce hiperprolactinemie, mărirea hipofizei (hiperplazia) poate fi diagnosticată incorect ca prolactinom; restabilirea concentrațiilor normale de prolactină după tratamentul cu hormoni tiroidieni exclude acest diagnostic. Uneori, hipotiroidia primară severă poate afecta eliberarea GH și ACTH la stimularea adecvată a acestora (așa numitul mixedem hipofizar), iar la copiii hipotiroidieni se poate produce pubertate precoce. Aceste tulburări dispar prin tratament cu hormoni tiroidieni.

HIPOTIROIDIA SECUNDARĂ Hipotiroidia determinată de afecțiuni hipofizare sau hipotalamice poate fi dificil de diagnosticat. În hipotiroidia primară, nivelul seric al TSH crește înainte ca nivelul hormonilor tiroidieni să scadă sub normal. În hipotiroidia secundară nu există o astfel de modificare de laborator în stadiile timpurii. De obicei, pacienții cu hipotiroidie centrală nu au gușă, iar mulți dintre ei au și deficiențe ale altor hormoni trofici hipofizari.

La unii pacienții cu hipotiroidism hipotalamic există creșteri mici ale TSH, mai curând decât concentrații normale sau scăzute, după cum era de așteptat. Deși creșterile TSH depășesc rar 10 mU/l, ele sunt mai mari decât nivelul așteptat pentru hipotiroidismul determinat de deficiența de TSH. În aceste cazuri este prezentă o tireotropină inactivă biologic, însă activă imunologic. După administrarea TRH, crește concentrația de TSH, dar și potența TSH crește. Acest fapt sugerează rolul adițional al TRH în reglarea activității biologice a moleculei TSH prin controlul ratei sale de glicozilare. Deși hipotiroidia primară asimptomatică este, de asemenea, caracterizată de creșteri ușoare ale TSH, cele două afecțiuni pot fi diferențiate cu ușurință prin nivelul seric al T4. Pacienții cu hipotiroidie centrală și nivel crescut de TSH au concentrații foarte scăzute de T_4, iar pacienții cu hipotiroidie asimptomatică au un nivel de T_4 apropiat de normal. Determinarea nivelului TSH nu trebuie utilizată pentru conducerea terapiei de substituire în hipotiroidia centrală, deoarece concentrația de TSH scade înainte de a se obține o înlocuire completă a hormonilor tiroidieni; de aceea, trebuie monitorizat nivelul periferic de T_4 și T_3 liber. Afectarea severă a tiroidei poate determina modificări de laborator care nu pot fi diferențiate de cele din hipotiroidia centrală, așa numitul sindrom al bolnavilor eutiroidieni.

HIPERTIROIDIA HIPOFIZARĂ (INDUSĂ DE TSH) Hipertiroidismul nu este în mod obișnuit o afecțiune determinată de excesul de TSH. Totuși, au fost diferențiate două tipuri de hipertiroidism mediat de TSH.

Tumorile hipofizare Acestea sunt de obicei macroadenoame cu secreție autonomă de TSH, care nu răspunde la acțiunea inhibitorie a hormonilor tiroidieni sau la acțiunea stimulativă a TRH. Pacienții cu acest tip de tumori par să prezinte boală Graves, cu niveluri înalte de tiroxină liberă și gușă difuză, cu radioiodocaptare mare. Totuși, acești pacienți nu prezintă modificările oculare și tegumentare ale bolii Graves și nu prezintă nivelurile supresive ale TSH. O caracteristică a acestor tumori este supraproducția de subunități α ale hormonului glicoproteic (TSH α), cu un raport molar între nivelul seric de TSH α și TSH normal de peste 1:1. Subunitatea α liberă poate fi un marker tumoral important, diferențiindu-se de subunitatea α normală prin faptul că unul dintre aminoacizii săi este blocat de un glucid și astfel nu se poate combina cu subunitățile β. Aceste tumori pot produce și alți hormoni hipofizari în afara TSH, cel mai frecvent GH. La unii pacienți, nivelul TSH se află în limite normale; se presupune că bioactivitatea crescută a TSH explică hipertiroidia la acești pacienți. Terapia constă, în general, în rezecție chirurgicală transsfenoidală a tumorii, dar controlul hipertiroidismului poate necesita iod radioactiv sau medicamente antitiroidiene. Octreotidul poate

scădea nivelul TSH când îndepărtarea completă a tumorii nu este posibilă.

Rezistența hipofizei la acțiunea hormonilor tiroidieni În această situație, hormonii tiroidieni nu inhibă adecvat secreția de TSH în absența unui adenom hipofizar. Secreția de TSH nefiind inhibată, nivelul TSH crește și rezultă o producție excesivă de hormoni tiroidieni. Țesuturile periferice nu sunt rezistente la acțiunea hormonilor tiroidieni, și astfel se produce hipertiroidism clinic. Rezistența hipofizei la acțiunea hormonilor tiroidieni nu este completă; astfel, secreția TSH poate fi inhibată prin concentrații crescute de hormoni tiroidieni și stimulată de TRH; bromocriptina și octreotidul pot normaliza nivelul TSH. Rezistența hipofizară este de obicei diagnosticată după excizia tiroidei, când nivelul TSH nu revine la valorile normale prin utilizarea unor doze terapeutice de hormoni tiroidieni. Totuși, după tratarea hipertiroidiei, rezistența hipofizară nu are consecințe clinice, deși determinarea TSH nu poate fi utilizată pentru monitorizarea adecvată a terapiei de substituție hormonală. La unii pacienți, defectul molecular la nivelul receptorului β al hormonului tiroidian este același ca și în cazul rezistenței generalizate la hormonii tiroidieni (vezi capitolul 331).

ADRENOCORTICOTROPINA

FIZIOLOGIE ACTH este produs de către corticotrope, care alcătuiesc aproximativ 15% din celulele hipofizei anterioare, fiind localizate îndeosebi în regiunea centrală a glandei. ACTH este sintetizat ca parte a unei molecule precursoare, cu dimensiuni mai mari, numită *pro-opiomelanocortină* (POMC, 265 aminoacizi). ACTH conține 39 aminoacizi, cei 26 aminoacizi dinspre capătul N-terminal având o activitate biologică aproape completă. În hipofiza anterioară POMC este clivată, formând ACTH, β-lipotropină și un precursor N-terminal.

ACTH controlează eliberarea cortizolului din corticosuprarenală. Deși aldosteronul este reglat în principal de către sistemul renină-angiotensină, ACTH stimulează, de asemenea, eliberarea sa în faza acută. Alți derivați ai POMC, cum este hormonul γ-melanocitostimulator (γ-MSH), influențează producția aldosteronului și se găsesc în concentrații plasmatice crescute la pacienții cu hiperaldosteronism idiopatic. Pacienții cu deficit de ACTH au o producție de aldosteron apropiată de normal și nu necesită terapie de substituție cu mineralocorticoizi.

Hormonul eliberator al corticotropinei (CRH) este principalul reglator, dar nu singurul, al eliberării ACTH. CRH este alcătuit dintr-un singur lanț polipeptidic, cu 41 aminoacizi. CRH este produs în primul rând de neuronii nucleilor paraventriculari ai hipotalamusului, însă este prezent și în alte regiuni ale creierului, cum sunt sistemul limbic și cortexul, ca și în placentă, pancreas, intestin și medulosuprarenală. CRH circulant, care în majoritate are origine extrahipotalamică, este legat de o proteină de transport cu afinitate crescută. CRH stimulează sinteza AMP ciclic, reglează nivelul calciului intracelular și crește concentrația ARN-ului mesager al POMC. Vasopresina crește capacitatea CRH de stimulare a ACTH, printr-un mecanism independent de AMP ciclic, și poate avea rol fiziologic în eliberarea ACTH. Naloxona, antagonist opioid, eliberează CRH (în consecință și ACTH) la om.

ACTH este eliberat intermitent, cu un ritm circadian. După un somn normal, concentrația de ACTH atinge cel mai înalt nivel dimineața (în jurul orei 4 a.m.) și cel mai scăzut seara târziu. Ritmul diurn normal al cortizolului plasmatic se produce ca urmare a acestor modificări ale ACTH. În insuficiența corticosuprarenaliană primară (boala Addison), concentrația de cortizol este scăzută iar cea de ACTH este crescută, determinând hiperpigmentare datorită proprietății ACTH-ului de stimulare a melanocitelor. Administrarea cortizolului inhibă eliberarea ACTH, un fenomen dependent de rata de creștere a cortizolului și de concentrația sa absolută. Nivelul crescut de cortizol plasmatic inhibă eliberarea ACTH produsă prin CRH și poate suprima eliberarea CRH. Când se administrează doze farmacologice de glucocorticoizi pentru perioade lungi de timp, axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană poate rămâne inhibată mai multe luni după oprirea medicației, probabil ca rezultat al supresiei prelungite a CRH hipotalamic (vezi capitolul 332).

Stressul, incluzând hipocalcemia, intervențiile chirurgicale, epuizarea psihică, stimulează eliberarea ACTH, parțial prin creșterea eliberării CRH. Totuși, cantitatea de ACTH eliberată este mai mare decât ar putea fi obținută prin stimularea maximală cu CRH. În afecțiunile severe, necesarul de cortizol poate crește de peste zece ori; imposibilitatea asigurării cantității necesare de cortizol în aceste situații poate determina insuficiență corticosuprarenaliană simptomatică, atunci când rezerva glandulară nu este adecvată.

Sistemul imun este strâns legat de axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HPA). Glucocorticoizii inhibă reactivitatea imunologică, iar mediatori imuni precum interleukina-1 sunt stimulatori puternici ai secreției ACTH. Acești mediatori pot explica parțial legătura care există între „stress" și activarea HPA, răspunsul cortizolic produs limitând răspunsul imun.

La persoanele normale, nivelul ACTH-ului circulant este scăzut – 2-18 pmoli/l (10-80 pg/ml). Determinarea ACTH plasmatic prin utilizarea testelor obișnuite este dificilă și deseori nu se pot diferenția valorile scăzute de cele normale. Determinările întâmplătoare ale ACTH au o semnificație clinică scăzută. Testele pentru diagnosticarea insuficienței și hiperfuncției corticosuprarenaliene se bazează pe determinarea nivelului cortizolic și al metaboliților săi și mai puțin pe determinarea ACTH.

EXCESUL DE ACTH (BOALA CUSHING ȘI SINDROMUL NELSON) Manifestări clinice Excesul de cortizol se caracterizează prin distribuția centrală a țesutului adipos, slăbiciune musculară, apariția unor striații purpurice, hipertensiune arterială, amenoree, scăderea libidoului, impotență, osteoporoză, astenie fizică și tulburări psihice. Acest sindrom se poate produce prin sintetizarea în exces a ACTH la nivel hipofizar sau ectopic, prin existența unei tumori corticosuprarenaliene sau prin administrare exogenă de glucocorticoizi.

Prezența excesului de cortizol este sugerată de insuficienta supresie a nivelului cortizolului de la ora 8 a.m. <140 nmol/l (<5 μg/dl) după un test de supresie nocturnă cu dexametazonă (1 mg oral la miezul nopții). Pentru că există multe cauze de insuficiență fals pozitivă a supresiei, diagnosticul se stabilește prin evidențierea unei excreții urinare crescute de cortizol liber și/sau 17-hidroxicorticosteroizi, care nu scade adecvat după administrarea de dexametazonă în doze scăzute, timp de două zile (0,5 mg la 6 ore, 8 doze). Alte teste de supresie (sau de stimulare) se folosesc pentru diferențierea sindromului Cushing produs de afecțiuni hipofizare (boala Cushing) de alte cauze. La pacienții cu hipersecreție hipofizară de ACTH, administrarea unor doze crescute de dexametazonă noaptea (8 mg la ora 12^{oo} p.m.) determină o reducere a cortizolului plasmatic de peste 50% la ora 8^{oo} a.m. Administrarea de dexametazonă timp de două zile (2 mg la 6 ore, 8 doze) determină în mod obișnuit o reducere cu peste 60% a 17-hidrocorticosteroizilor urinari și o reducere cu peste 90% a cortizolului urinar liber. 17-hidrocorticosteroizii urinari cresc după administrarea metiraponului în boala Cushing. În contrast, majoritatea tumorilor adrenale și ectopice care produc autonom cortizol și/sau ACTH nu prezintă supresie sub dexametazon sau stimulare sub metapyron.

Nivelul plasmatic de ACTH este normal sau la limita superioară a normalului în boala Cushing și crește exagerat după administrarea de CRH. Nivelul ACTH este scăzut în boala Cushing adrenală și nu crește după administrarea de CRH. În boala Cushing ectopică, nivelurile ACTH pot fi extrem de mari, dar, mai frecvent, sunt ușor crescute față de

normal, suprapunându-se peste nivelurile din boala Cushing hipofizară. Totuși, majoritatea pacienților cu boală Cushing ectopică nu prezintă creșterea ACTH după administrarea de CRH. Boala Cushing hipofizară este determinată la 90% din pacienți de un microadenom corticotrop și, la restul pacienților, de macroadenoame. Hiperplazia corticotropelor a fost demonstrată în câteva cazuri. Microadenoamele au de obicei dimensiuni reduse (3-6 mm sau mai puțin) și pot fi dificil de diagnosticat chiar și prin utilizarea RMN cu marcare cu gadolinium. Până acum, intervenția chirurgicală era deseori recomandată doar pe baza testelor dinamice. Totuși, unele tumori producătoare de ACTH, în particular carcinoidul bronșic, determină rezultate ale testelor hormonale dinamice similare cu cele din boala Cushing, conducând la un diagnostic eronat și la terapie chirurgicală inutilă. Tehnica cateterizării bilaterale a sinusului pietros inferior pentru localizarea locului de sinteză a ACTH poate fi utilă pentru confirmarea provenienței hipofizare a ACTH și pentru localizarea adenomului când examenele imagistice au dat rezultate negative.

Sindromul Nelson (caracterizat prin hiperpigmentare și nivel înalt al ACTH-ului plasmatic, în ciuda terapiei adecvate de substituție glucocorticoidă) este produs prin creșterea unei tumori hipofizare, reziduale după suprarenalectomie bilaterală la pacienții cu boală Cushing de origine hipofizară. Aceste tumori provoacă efecte de masă cum ar fi hemianopsia bitemporală prin compresia chiasmei optice sau paralizia nervului oculomotor prin invazia sinusului cavernos. Aceste tumori sunt de obicei ușor de identificat la RMN și pot fi agresive, având o creștere rapidă.

℞ TRATAMENT

Intervenția chirurgicală transsfenoidală este folosită cu succes pentru tratarea microadenoamelor la aproximativ 80% din pacienți. Când intervenția chirurgicală a fost reușită, concentrația plasmatică de cortizol scade până aproape de zero și deseori rămâne scăzută mai multe luni, din cauza refacerii lente a secreției de CRH și ACTH la nivelul hipotalamusului și hipofizei reziduale normale. De aceea, substituția glucocorticoidă este necesară până la recuperarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Sindromul Cushing poate reapărea și o supraveghere pe termen lung este utilă și importantă. Până acum, suprarenalectomia bilaterală era tratamentul de elecție în boala Cushing de origine hipofizară. Din păcate, după această intervenție, sindromul Nelson apare la 10-30% dintre pacienți, în special la cei tineri.

Sinteza ectopică a ACTH reprezintă o cauză de sindrom Cushing în 10-15% din cazuri și poate determina mari dificultăți în stabilirea diagnosticului (vezi capitolele 102 și 332). Când sinteza de ACTH este determinată de creșterea rapidă a unei tumori precum carcinomul pulmonar cu celule mici, multe din simptomele sindromului Cushing pot fi absente. Pacienții au mai frecvent hipokalemie, slăbiciune musculară, pierdere ponderală și hiperpigmentare. Concentrația de ACTH depășește frecvent 66 pmoli/l (300 pg/ml) și nu se modifică după administrarea de dexametazonă. Concentrația ACTH poate fi mai scăzută la determinarea prin metodele imunoradiometrice, care nu măsoară fragmentele de dimensiuni mari ale moleculelor POMC. Când unele tumori cu creștere lentă, precum carcinoidul timic, carcinoidul bronșic, carcinomul medular tiroidian și tumorile insulare pancreatice, produc ACTH, apar manifestările caracteristice sindromului Cushing. La ultimul grup de pacienți, determinarea ACTH și răspunsul cortizolului la administrarea dexametazonei pot avea valori similare cu cele ale pacienților cu adenoame hipofizare. Când diferențierea dintre sinteza hipofizară și cea ectopică de ACTH este nesigură, este necesară cateterizarea bilaterală a sinusului pietros inferior pentru a măsura ACTH-ul. Rareori, sindromul Cushing poate fi determinat de o sinteză ectopică a CRH.

DEFICITUL DE ACTH (INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ SECUNDARĂ) Deficitul de ACTH poate apărea singur sau asociat cu cel al altor hormoni hipofizari anteriori. Deficitul izolat reversibil de ACTH apare frecvent după administrarea de lungă durată a glucocorticoizilor. Dacă aceasta se oprește brusc sau se continuă cu administrarea unor doze fiziologice când există o afecțiune severă, poate apărea insuficiența corticosuprarenaliană (vezi capitolul 332). Simptomele constau în greață, vărsături, fatigabilitate, dureri articulare, vertij, putând apărea și febră, hipotensiune arterială, hiponatremie și hipoglicemie. La vârstnici poate surveni demență reversibilă. Deși cortizolul este necesar pentru eliminarea apei libere, el nu este necesar pentru eliminarea potasiului. Din această cauză, pacienții cu deficit de ACTH au hiponatremie, dar nu au hipokalemie, spre deosebire de cei care suferă de insuficiență corticosuprarenaliană primară. Hiperpigmentarea poate să nu apară. Acești factori fac diagnosticarea insuficienței corticosuprarenaliene secundare mai dificilă decât confirmarea insuficienței corticosuprarenaliene primare. Deficitul izolat de ACTH poate apărea înaintea terapiei cu glucocorticoizi și poate avea origine hipotalamică sau hipofizară. Diagnosticul este de multe ori omis.

În general, pacienții care suferă o intervenție chirurgicală la nivelul hipofizei trebuie tratați cu doze de „stress“ de glucocorticoizi până la reluarea în postoperator a activității normale a corticosuprarenalelor. La toți pacienții cu macroadenoame hipofizare sau cu afecțiuni hipotalamice este necesară testarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene, dar, când se planifică o intervenție chirurgicală la nivelul hipofizei, investigarea poate fi limitată până când operația este efectuată.

PEPTIDELE OPIOIDE ENDOGENE

Peptidele opioide endogene se fixează pe o familie de receptori opioizi. Endorfinele, enkefalinele și dinorfinele, deși înrudite chimic, rezultă din căi diferite de biosinteză. În hipofiză, β-endorfina, cea mai abundentă endorfină, este sintetizată ca parte componentă a unei molecule precursoare cu dimensiuni mai mari (pro-opiomelanocortina, POMC), care conține și secvența completă a moleculelor de ACTH, γ-MSH, β-MSH și β-lipotropina (β-LPH) (figura 328-7). Acest mod de biosinteză reprezintă singura cale de producere a ACTH la nivel hipofizar. În insuficiența corticosuprarenaliană, sindromul Nelson și după administrarea de CRH, nivelele plasmatice ale ACTH și β-endorfinei cresc în paralel. Sinteza ectopică tumorală a

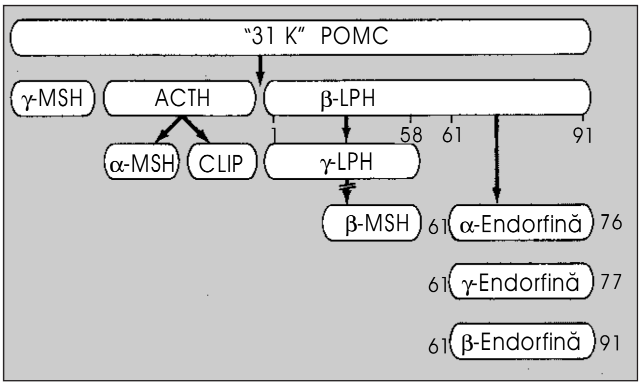


FIGURA 328-7 Căile de biosinteză ale β-endorfinei în hipofiză. Un singur precursor proteic, pro-opiomelanocortina (POMC), cu greutate moleculară de aproximativ 31.000, este sintetizat inițial prin translația unei gene care codează structura adenocorticotropinei (ACTH), β-lipotropinei (β-LPH) și β-endorfinei. Prin clivajul prohormonului în alte țesuturi decât cel hipofizar se formează și alți hormoni, din același precursor. Abrevieri: MSH=hormonul stimulator al melanocitelor; LPH=lipotropină; CLIP=peptidul intermediar corticotropin-like; ACTH=adrenocorticotropină.

ACTH este asociată cu exces de β-endorfină și β-LPH. Din păcate, prelucrarea diferențiată a POMC de către tumori nu permite delimitarea sintezei hipofizare a ACTH de cea ectopică prin analiza metaboliților. Sinteza unui ACTH „mare" și „foarte mare" de către tumori reflectă prelucrarea incompletă a precursorului POMC; detecția unor niveluri mai înalte a ACTH la testele radioimune decât la cele imunoradiometrice reflectă, de asemenea, această prelucrare incompletă. Raportul crescut de β-LPH față de ACTH se poate datora unei prelucrări crescute a ACTH către un peptid lobulat, intermediar, corticotropin-like (CLIP) de către tumoră. Prelucrări alternative ale POMC apar și în alte țesuturi. De exemplu, neuronii hipotalamici produc POMC care servește ca precursor pentru β-endorfină în creier; ACTH nu este produsul final al metabolismului POMC în aceste celule.

Alți doi precursori opioizi generează opioizi endogeni foarte potenți, incluzând enkefalinele, dinorfinele și neoendorfinele. Acești precursori opioidici sunt produși în mai multe regiuni ale creierului, inclusiv în diferiți nuclei hipotalamici. Dinorfina se localizează frecvent împreună cu vasopresina în neuroni.

Cea mai mare cantitate de endorfină se găsește la nivelul hipofizei. Celulele care conțin ACTH și endorfină sunt situate în regiunea anteromedială și la nivelul limitei posterioare a lobului anterior și în fibrele nervoase ale lobului posterior. Sistemul limbic conține cantități importante de endorfină imunoreactivă, sugerând implicarea sa în procesul memoriei, învățării și în producerea emoțiilor.

Neuronii ce conțin enkefaline au o distribuție largă la nivelul sistemului nervos central. Nivelul enkefalinelor este crescut în special la nivelul coarnelor dorsale ale măduvei spinării, o regiune care conține receptori opioizi și este implicată în transmiterea durerii (vezi capitolul 12). Enkefalinele pot acționa la acest nivel pentru a inhiba transmiterea durerii prin nervii senzitivi. Euforia produsă de morfină poate fi în relație cu producția de enkefalină în locus coeruleus. Concentrația de enkefalină în plexul mienteric al mușchilor longitudinali din tractul gastrointestinal este mai mare decât în creier. Enkefalina este eliberată împreună cu epinefrina și norepinefrina ca parte componentă a răspunsului simpatic la stress, precum și la pacienții cu feocromocitrom.

Pentru definirea rolului fiziologic al opioidelor endogene au fost folosite două modalități de abordare: aprecierea efectelor administrării morfinei sau peptidelor opioide endogene și studiul acțiunilor antagoniștilor. Au fost identificate cinci tipuri de receptori opioizi, fiind dificilă desprinderea unor concluzii prin utilizarea antagoniștilor. Naloxona blochează efectele opioidelor secretate endogen pe receptorii mu și epsilon, relevând rolul tonic sau fiziologic al peptidelor opioide. Opioidele exogene și endogene inhibă eliberarea gonadotropinelor și TSH, astfel putând fi explicată amenoreea la consumatoarele de narcotice. Opioidele scad funcția axei hipofizo-suprarenale la oameni și stimulează sinteza de GH și prolactină. Naloxona determină creșterea nivelului LH și FSH, poate preveni hiperprolactinemia produsă de stress și poate reiniția menstrele la unele paciente cu amenoree hipotalamică. Nivelul de ACTH și cortizol crește doar după doze crescute de naloxonă. Naloxona poate inhiba eliberarea vasopresinei la unii pacienți cu sindrom de secreție inadecvată de vasopresină (SIADH).

Acțiunile fiziologice ale acestor hormoni pot include: (1) proprietăți analgezice asemănătoare morfinei; (2) euforie sau alte modificări de comportament și (3) funcția de neurotransmițător și neuromodulator. Peptidele opioide pot avea un rol în procesul de memorare, învățare, în răspunsul la stress, în reproducere, în transmisia durerii și în reglarea apetitului, temperaturii și respirației. De asemenea, enkefalinele și endorfinele pot media parțial răspunsul placebo, analgezia din acupunctură, amenoreea indusă de stress și patogeneza șocului. Anomaliile biochimice ale acestui sistem pot determina sedare, iritabilitate, agitație, comportament violent, catalepsie, narcolepsie, catatonie, obiceiul de a fuma, alcoolism și consumul de droguri.

AFECȚIUNI ALE HIPOTALAMUSULUI ȘI HIPOFIZEI

Bolile care afectează hipotalamusul și hipofiza pot produce manifestări endocrine și neendocrine.

HIPOTALAMUSUL Greutatea normală a hipotalamusului la om este de doar 4 g; disfuncțiile hipotalamusului se produc doar când există o afectare bilaterală. Tumorile din această regiune au în mod obișnuit o creștere lentă și pot atinge dimensiuni mari până la apariția simptomelor. Semnele de hidrocefalie determinate de obstrucția ventriculului trei pot fi asociate cu hipopituitarism și afectarea hipotalamusului. Semnele și simptomele neurologice pot fi determinate de compresia nervului optic, a chiasmei sau tractului optic. Tumorile cu dimensiuni crescute pot afecta funcțiile lobului frontal sau temporal.

Funcțiile neendocrine ale hipotalamusului includ:

1. *Ingestia de alimente și comportamentul alimentar*. Hipotalamusul bazal controlează menținerea unei greutăți constante. Unele regiuni ale hipotalamusului sunt implicate în procesul foamei și sațietății. Se crede că nucleul ventromedial e implicat în reglarea sațietății și există un centru al foamei în hipotalamusul lateral. Stimularea apetitului și oprirea ingestiei de alimente sunt influențate de multe neuropeptide și neurotransmițători. Apetitul este stimulat de acidul γ-aminobutiric (GABA), dopamină, β-endorfină, enkefalină și neuropeptidul Y și este inhibat de serotonină, norepinefrină, colecistokinină, neurotensină, TRH, bombesină, naloxonă, stomatostatină și peptidul intestinal vasoactiv (VIP). La om, obezitatea de origine hipotalamică se asociează de obicei cu leziuni în vecinătatea nucleului ventromedial; se pare că această obezitate implică modificarea punctului de reglare a greutății. În leziunile acestei regiuni, apare un comportament agresiv și o hiperfagie pronunțată (posibil datorată golirii rapide a stomacului), până la stabilizarea unui nou punct de reglare, moment în care pacientul prezintă scăderea activității fizice și dezinteres pentru hrană. Modelele animale de obezitate includ șoarecii *ob*/*ob* la care deficitul de leptină previne sațietatea și șoarecii *db*/*db* la care receptorul pentru leptină este deficient. Comportamentul alimentar este influențat și de alți factori, cum sunt hormonii tiroidieni și suprarenalieni. Afecțiunile hipotalamice acute determină de obicei hiperglicemie, în timp ce afecțiunile cronice sunt rareori asociate cu hipoglicemia.
2. *Termoreglarea*. Hipotalamusul anterior conține neuroni sensibili la cald și la frig, care răspund la modificările temperaturii locale sau ale mediului înconjurător (vezi capitolele 17 și 19). În aceste arii hipotalamice serotonina stimulează producerea de căldură, în timp ce epinefrina și norepinefrina inhibă acest proces. Hipotalamusul posterior, ca răspuns la aferențele venite dinspre hipotalamusul anterior conservă căldura (inducând frisoane și vasoconstricție) și controlează pierderea de căldură inducând vasodilatație și transpirație. Injectarea de acetilcolină în această regiune determină hipotermie. Febra din infecții este generată de hipotalamus. Celulele fagocitare din organism produc o serie de citokine pirogene, incluzând interleukina-1 și factorul de necroză tumorală, care stimulează hipotalamusul anterior să producă prostaglandina E_2. Prostaglandina E_2 ridică punctul de echilibru al reglării termostatice, determinând conservarea căldurii, și crește producerea de căldură până ce temperatura sângelui și temperatura centrală egalează noul punct de reglare hipotalamic.

În afecțiunile hipotalamusului pot apărea tulburări ale controlului termic. Poikilotermia (o modificare a temperaturii corpului mai mare de 1°C la schimbarea temperaturii mediului înconjurător) este de obicei consecința leziunilor mari ale hipotalamusului posterior. Hipotermia este rar consecința unei afectări difuze a hipotalamusului (vezi capitolul 19). Hipotermia paroxistică determinată de transpirații și vasodilatație se asociază cu oboseală, scăderea atenției, hipoventilație și aritmii; acest sindrom rar poate fi asociat cu agenezia corpului calos și răspunsul la anticonvulsivante, clonidină și ciproheptadină este variabil. Hipertermia acută poate însoți unele procese patologice acute, precum hemoragia din ventriculul trei, intervențiile chirurgicale la nivelul hipotalamusului sau infarctul hipotalamic. O astfel de febră rar durează mai mult de 2 săptămâni. Hipertermia paroxistică cu frisoane episodice, vârfuri febrile și fenomene vegetative este rară, dar poate răspunde la anticonvulsivante. Este important de știut că insuficiența suprarenalei poate determina febră sau hipotermie și că hipotiroidismul poate produce hipotermie.

3. *Ritmul nictemeral*. Leziunile centrului somnului, situat în hipotalamusul anterior, determină insomnie și agitație, de exemplu la unii pacienți cu encefalită. Hipotalamusul posterior este important în trezire și în menținerea stării de veghe; distrugerea hipotalamusului posterior prin ischemie, encefalită sau traumatisme poate determina hipersomnolență, trezirea fiind însă posibilă. Leziuni cu dimensiuni mai mari cu extindere spre formațiunea reticulată a mezencefalului rostral pot determina comă (vezi capitolul 24).
4. *Memoria și comportamentul*. Prin lezarea regiunilor ventromediale și premamilare ale hipotalamusului se produce o pierdere a memoriei pe termen scurt, frecvent asociată cu sindrom Korsakoff. Totuși, leziunile dorsomediale talamice se corelează mai bine cu pierderea memoriei (vezi capitolul 380). Memoria pe termen lung este intactă de obicei. Leziuni hipotalamice de dimensiuni crescute pot determina simptome și semne de demență. Rolul ACTH, fragmentelor de ACTH, vasopresinei și ocitocinei în integrarea memoriei este încă în studiu. Reacțiile de mânie se produc în regiunile ventromediale, iar distrucția hipotalamusului lateral poate determina apatie.
5. *Setea*. Hipotalamusul este centrul de sinteză a vasopresinei și centrul de control al setei prin osmolalitatea serică. Alterarea mecanismului setei se poate produce în leziuni hipotalamice; rareori, acestea determină polidipsie primară fără diabet insipid (vezi capitolul 330).
6. *Funcționalitatea sistemului nervos vegetativ*. Eferențele parasimpatice sunt organizate la nivelul hipotalamusului anterior, iar căile simpatice în hipotalamusul posterior. Hemoragiile subarahnoidiene pot determina hipotensiune, brahicardie, anomalii electrocardiografice și necroză miocardică; ultimele modificări pot fi prevenite prin blocaj simpatic. Epilepsia diencefalică este un sindrom rar, asociat cu paroxisme de hiperactivitate autonomă. Acest sindrom nu este cert de natură epileptică și de obicei nu răspunde la anticonvulsivante. Manifestările clinice pot mima feocromocitomul.

La copii există un sindrom diencefalic caracterizat prin emaciere, hiperkinezie, tulburări afective, deseori cu o dispoziție euforică, care poate fi determinat de glioame ale hipotalamusului anterior. Majoritatea acestor copii decedează până la vârsta de doi ani, iar, la cei care supraviețuiesc, manifestările clinice se modifică producându-se creșterea apetitului cu obezitate, iritabilitate și reacții de mânie.

În general, tumorile cu creștere lentă produc demență, modificări ale ingestiei alimentare (obezitate sau emaciere) și disfuncții endocrine. Procesele de distrucție acută determină mai frecvent comă și alterarea sistemului nervos vegetativ.

Afecțiunile hipotalamusului anterior cuprind craniofaringioamele, glioamele de nerv optic, meningioamele de creastă sfenoidă, afecțiunile granulomatoase (sarcoidoza), germinoamele și anevrismele arterei carotide interne. Adenoamele hipofizare supraselare și meningioamele tuberculului șeii pot cuprinde și hipotalamusul. Leziunile hipotalamusului posterior includ glioame, hamartoame, ependimoame, germinoame și teratoame.

Pubertatea precoce, în special la băieți, poate fi asociată cu „pinealoamele". Totuși, aceste tumori sunt de fapt germinoame și se pare că pubertatea precoce se datorează mai curând producției ectopice de hCG de către aceste tumori decât efectului gonadotropinelor hipofizare.

Craniofaringiomul Craniofaringiomul ia naștere din resturi ale pungii Rathke și reprezintă 3-5% din neoplasmele intracraniene. Majoritatea acestor tumori sunt situate deasupra șeii turcești, dar aproximativ 15% se găsesc la nivelul șeii. Ele sunt de obicei chistice sau parțial chistice, conțin frecvent calciu și sunt mărginite de un epiteliu scuamos stratificat. Deși craniofaringioamele se manifestă de obicei în copilărie, 45% dintre pacienți au peste 20 de ani, iar 20% au peste 40 de ani în momentul diagnosticării.

Copiii se prezintă la medic cu semne de hipertensiune intracraniană, determinată de hidrocefalie (80%), și anume cefalee, vărsături și edem papilar. Tulburări ale vederii cum sunt orbirea și amputări ale câmpului vizual apar la 60% dintre pacienți. Uneori, pacienții au o talie mică (7-40%), însă întârzierea vârstei osoase este mai frecventă. Retardul dezvoltării sexuale se produce la 20% dintre pacienți și poate fi prezent diabetul insipid.

Aproximativ 80% din adulți se prezintă cu acuze vizuale, iar la alți 10%, printr-o examinare atentă, se evidențiază alterări ale vederii. Edemul papilar este prezent la circa 15% dintre adulți. Cefaleea (40%), deteriorarea psihică sau modificările de personalitate (26%) și hipogonadismul (35%) sunt relativ frecvente. Hiperprolactinemia este prezentă la o treime până la o jumătate din pacienți, însă nivelul de prolactină depășește rar 100-150 μg/l. Pot apărea și diabet insipid (15%), creștere ponderală (15%) și panhipopituitarism (7%). Rar, conținutul chisturilor se varsă în lichidul cefalorahidian, determinând meningita aseptică, iar hipofizita inflamatorie poate să apară când craniofaringiomul se extinde intraselar. Craniofaringioamele pot crește și devin simptomatice în timpul sarcinii.

Calcificarea supraselară (vezi figura 328-15) de tip flocular, granular sau curbiliniu se observă pe radiografia craniană la majoritatea copiilor și la unii adulți cu craniofaringiom. Totuși, calcificarea este evidențiată la majoritatea adulților prin tomografie computerizată. Și germinoamele hipotalamice se pot calcifica. Modificările de pe radiografia craniană cuprind calcificarea, mărirea șeii turcești și semne de hipertensiune intracraniană la 90% dintre copii și 60% dintre adulți.

Tratamentul craniofaringiomului este deseori nesatisfăcător. Înlăturarea completă determină frecvent deficite funcționale majore. În general, recomandăm o abordare mai conservatoare: biopsie și rezecție parțială, urmată de radioterapie convențională. Tumorile cu un diametru mai mic de 3 cm au prognostic mai bun.

Tumorile celulelor germinale Germinoamele au originea în partea posterioară a ventriculului trei, în partea anterioară a acestuia (supra sau intraselar) sau în ambele regiuni (vezi și capitolul 98). Germinoamele (numite și *teratoame atipice*) erau confundate cu tumorile parenchimatoase ale epifizei (pinealoame); când sunt localizate în regiunea anterioară a ventriculului trei, sunt cunoscute ca „pinealoame ectopice". Germinoamele infiltrează frecvent hipotalamusul și uneori metastazează în lichidul cefalorahidian sau la distanță.

Majoritatea pacienților au diabet insipid asociat cu o insuficiență variabilă a hipofizei anterioare. La băieți poate apărea pubertate precoce, determinată probabil de sinteza hCG de către aceste tumori. Diplopia, cefaleea, vărsăturile,

letargia, scăderea ponderală și hidrocefalia sunt frecvente. Dezvoltarea tumorii începe de obicei în copilărie, însă diagnosticul poate fi pus la adulții tineri. Deoarece germinoamele sunt radiosensibile, recunoașterea timpurie este importantă. Germinoamele de tip nonseminom sintetizează hCG și/sau alfa-fetoproteină, în timp ce seminoamele pure produc rar markeri tumorali (vezi capitolul 375). Concentrațile crescute de hCG sau de alfa-fetoproteină în lichidul cefalorahidian sunt diagnostice; când acestea se evidențiază, de obicei nu mai este necesară biopsia. Când markerii tumorali sunt absenți, se va lua în considerare efectuarea biopsiei. Când tumora este localizată în regiunea anterioară a ventriculului trei, se poate practica biopsie pe cale transsfenoidală. Biopsia tumorilor din regiunea pineală se efectuează mai greu, unii autori recomandând radioterapie empirică sau chimioterapie, în timp ce alții preferă biopsie chirurgicală sau extirpare, urmată de radioterapie și chimioterapie (vezi capitolul 375).

ADENOAMELE HIPOFIZARE Adenoamele hipofizare constituie 10-15% din neoplasmele intracraniene. Ele pot determina exces sau deficit de hormoni ai hipofizei anterioare, pot produce simptome prin extinderea lor la structurile înconjurătoare. Tumorile hipofizare cu dimesiuni reduse sunt prezente la autopsie la 6-24% dintre adulți. Aceste tumori hipofizare întâmplătoare („incidentaloame“ hipofizare) sunt diagnosticate în prezent mai frecvent datorită utilizării curente a examenelor RMN și TC. Adenoamele hipofizare au origine monoclonală. Mecanismul tumorogenezei este necunoscut, cu excepția mutațiilor proteinei G în unele adenoame somatotrope și a rarelor mutații *ras* în adenoamele hipofizare invazive.

Patologie Tumorile hipofizare erau înainte clasificate în tumori bazofile, acidofile și cromofobe, pe baza colorației cu hematoxilină și eozină. Adenoamele corticotrope sunt de obicei bazofile; tumorile dens granulate, secretante de prolactină sunt acidofile; majoritatea prolactinoamelor, a tumorilor cu granulație scăzută secretante de GH, tumorile secretante de TSH și gonadotropină și tumorile nesecretante sunt cromofobe. Deoarece în această clasificare nu se fac referiri la sinteza de hormoni, ea a fost abandonată. Totuși, despre multe din tumorile hipofizare nesecretante se spune că sunt „cromofobe“. Altă clasificare se bazează pe colorația imunohistochimică: corticotrope (ACTH și POMC), somatotrope (GH), tireotrope (TSH), gonadotrope (LH și FSH și subunitățile lor), lactotrope (prolactină) și cu celule nule.

Tumorile hipofizare au fost clasificate după mărime și caracteristicile invazive de către Kovacs și Horvath. Microadenoamele sunt tumorile cu diametru maxim de 10 mm, iar macroadenoamele au cel mai mare diametru ≥10 mm. Microadenoamele pot determina exces hormonal, dar nu determină hipopituitarism, invazia structurilor vecine sau mărirea șeii turcești. Adenoamele intrahipofizare se găsesc în interiorul glandei pituitare; adenoamele intraselare sunt limitate la șaua turcească. Adenoamele difuze pot umple șaua turcească și pot determina eroziuni regionale ale pereților acesteia. Diferențierea dintre adenoamele intraselare și cele difuze poate fi dificilă. Adenoamele invazive erodează pereții șeii, invadează osul sfenoid, sinusurile cavernoase, chiasma optică, ventriculul trei și creierul. Carcinoamele hipofizare sunt rare și sunt diagnosticate când produc metastaze la distanță.

Manifestări endocrine Excesul de hormoni ai hipofizei anterioare este suspectat la examenul clinic și confirmat de investigațiile paraclinice adecvate (vezi tabelul 328-5). Cele mai frecvente tumori hipofizare secretorii sunt prolactinoamele. Acestea determină galactoree și hipogonadism, manifestat prin amenoree, infertilitate și impotență. Tumorile secretante de GH determină acromegalie sau gigantism. Adenoamele corticotrope determină exces de cortizol (boala Cushing). Deși adenoamele hipofizare secretante de hormoni glicoproteici reprezintă al-2-lea tip frecvent, sindroamele clinice datorate excesului de LH, FSH sau TSH sunt rare. Adenoamele secretante de TSH sunt o cauză rară de hipertiroidism. Majoritatea pacienților cu adenoame secretante de gonadotropină au tumori nefuncționale clinic cu hipogonadism, deși poate apărea mărirea testiculelor sau exces de testosteron.

Aproximativ 15% dintre pacienții cu tumori care se prezintă la intervenție chirurgicală au adenoame care secretă mai mulți hormoni hipofizari. Cea mai frecventă combinație este de GH și prolactină, altele des întâlnite fiind GH-TSH; GH-prolactină-TSH și ACTH-prolactină. Majoritatea acestor tumori sunt alcătuite dintr-un singur tip de celule care secretă doi hormoni (unimorfe), dar unele conțin mai multe tipuri celulare, fiecare sintetizând un singur hormon (polimorfe).

Prolactinoamele la femei și adenoamele corticotrope la ambele sexe sunt diagnosticate în stadiul de microadenoame, pe când majoritatea pacienților cu acromegalie și bărbații cu prolactinoame au macroadenoame în momentul diagnosticării. Tumorile secretante de hormoni glicoproteici au dimensiuni destul de mari când sunt depistate.

Aproximativ 30-40% dintre pacienții cu adenoame care se prezintă pentru intervenție chirurgicală au adenoame aparent nesecretorii, deși majoritatea se colorează imunohistochimic pozitiv pentru hormonii pituitari. Aceste statistici sunt influențate de faptul că majoritatea prolactinoamelor nu necesită intervenție chirurgicală. În unele cazuri, în special în cazul tumorilor secretante de gonadotropină, secreția hormonală este omisă. Unele dintre tumorile hipofizare „nesecretante“, ca și unele dintre cele funcționale, secretă părți ale moleculelor hormonilor glicoproteici, cel mai frecvent subunitatea α. Excesul de subunități α este frecvent la pacienții cu adenoame secretante de TSH, iar FSH α și β pot fi produse în exces la pacienții cu tumori secretante de gonadotropină.

Tumorile cu celule nule (fără identificarea unor hormoni specifici la colorațiile imunologice) au, de asemenea, dimensiuni crescute când sunt diagnosticate, deoarece nu este prezent un exces hormonal care poate da indicii pentru diagnosticarea în stadiile inițiale. Ca și tumorile secretante de glicoproteine, care sunt, de asemenea, clinic nefuncționale, caracteristicile de prezentare sunt în relație cu efectele de masă. Oncocitoamele sunt tumori hipofizare nesecretorii, cu mitocondrii numeroase, descoperite frecvent la bărbații vârstnici.

Adenoamele hipofizare participă ocazional la sindromul neoplazic endocrin multiplu de tip I (MEN 1) (vezi capitolul 340). Această afecțiune transmisă autosomal dominant determină adenoame hipofizare, tumori secretoare ale pancreasului endocrin și hiperparatiroidism prin glande paratiroide multiple. Adenoamele hipofizare pot fi alcătuite din orice tip de celulă. Insulinoamele și gastrinoamele sunt cele mai frecvente tumori pancreatice în MEN 1. Tumorile pancreatice secretante de GHRH pot determina acromegalie și hiperplazie hipofizară.

Efectele mecanice ale tumorilor hipofizare *Modificări ale câmpului vizual* Chiasma optică este situată anterior și superior de hipofiză, de obicei la 8-13 mm deasupra diafragmei șeii și, la 80% din indivizii normali, deasupra fosei pituitare; la circa 15%, chiasma este situată anterior de tuberculul șeii (prefixată), iar la 5% coincide parțial cu regiunea posterioară a șeii (postfixată). Deoarece 90% din axonii chiasmei pleacă din maculă, pierderea vederii centrale se produce timpuriu. Mulți bolnavi descriu vedere în ceață sau confuză.

Cea mai frecventă tulburare a câmpului vizual la pacienții cu adenom hipofizar este hemianopsia bitemporală, iar la 8% din pacienți se produce o pierdere a vederii la un ochi și un defect temporal la celălat ochi. Alteori, pacienții pot avea mai degrabă scotoame bitemporale decât hemianopsie, mai ales când leziunea crește rapid și este asociată cu o chiasmă prefixată. Din această cauză, examinarea câmpului vizual trebuie să urmărească mai mult decât vederea laterală. La 9% dintre pacienții cu modificări ale câmpului vizual există tulburări doar la un singur ochi, cel mai frecvent un

defect temporal superior. Uneori se produce o pierdere monoculară a câmpului vizual, ca în scotoamele centrale, mimând altă cauză a leziunii decât afectarea hipofizară. Adenoamele hipofizare care produc tulburări ale câmpului vizual sunt macroadenoame cu mărirea șeii este și extensie supraselară.

Paralizia nervului oculomotor Adenoamele hipofizare se pot extinde lateral, invadând sinusurile cavernoase și determinând paralizii ale nervului oculomotor. Când acestea apar, nu există de obicei și tulburări ale câmpului vizual. Afectarea nervului III cranian este cea mai frecventă, putând mima neuropatia diabetică a nervului III, prin aceea că reactivitatea pupilei este de obicei păstrată. Alte tulburări asociate cu extensia laterală a adenomului pot fi: afectarea nervilor cranieni IV și VI, dureri și parestezii pe teritoriul inervat de nervul V cranian, precum și compresia sau obstrucția arterei carotide.

Cefaleea este frecventă la pacienții cu tumori de dimensiuni crescute și este prezentă la majoritatea pacienților cu acromegalie. Cefaleea poate fi exacerbată de tuse. Se pare că ea se datorează elongației diafragmei selare, dar poate avea și origine vasculară și poate fi multiplu localizată, inclusiv în vertex, regiunile retroorbitală, frontooccipitală, frontotemporală sau cervico-occipitală.

Tumorile hipofizare cu dimensiuni foarte mari pot invada hipotalamusul, determinând hiperfagie, tulburări ale termoreglării, pierderea conștienței și a controlului hormonal hipotalamic. Hidrocefalia obstructivă care afectează ventriculul trei sau determină diabet insipid este mai puțin frecventă în adenoamele hipofizare decât în craniofaringioame sau alte tumori extrahipofizare. Invadarea tumorală a lobului temporal poate determina producerea unor crize epileptice parțiale complexe; invadarea fosei posterioare se poate asocia cu afectarea trunchiului cerebral, iar invadarea lobilor frontali determină alterarea statusului mental și semne provocate de lipsa controlului frontal.

Apoplexia hipofizară Infarctizarea acută hemoragică a adenomului hipofizar poate produce un sindrom foarte grav, cu cefalee, greață, vărsături și pierderea conștienței. Pot fi prezente oftalmoplegia, tulburări vizuale și pupilare și reacții meningeale. Majoritatea acestor simptome sunt determinate

Tabelul 328-5

Evaluarea hormonilor hipofizari

Hormon	Exces	Deficit
Hormonul de creștere	A Determinarea hormonului de creștere plasmatic la 1 oră după administrare de glucoză per os B Determinarea IGF-I	A Determinarea hormonului de creștere plasmatic la 30, 60 și 120 de minute după administrarea uneia din următoarele substanțe: 1. Insulină ordinară - 0,1-0,15 unit./kg iv 2. Levodopa - 10 mg/kg per os 3. L-arginină - 0,5 mg/kg intravenos timp de 30 de minute B Determinarea IGF-I
Prolactina	A Determinarea prolactinei serice bazale de preferință pe stomacul gol	A Determinarea prolactinei serice la 10-20 de minute după administrarea uneia din următoarele substanțe: 1 TRH - 200-500 μ g iv. 2 Clorpromazină - 25 mg im
TSH	A Determinarea T_4, T_4 liber, T_3, TSH, TSH α	A Determinarea T_4, T_4 liber, indicele de T_4 liber, TSH
Gonadotropine	A Determinarea FSH, LH, LH β, testosteronului, FSH β, răspunsului FSH la TRH	A Determinarea LH bazal, FSH la femeile după menopauză, nu se fac determinări la femeile cu menstruație B Determinarea testosteronului, FSH și LH la bărbați
ACTH	A Determinarea cortizolului liber urinar* B Supresia cu dexametazonă prin una din următoarele metode: 1 Determinarea cortizolului plasmatic la ora 8 a.m. după administrarea de 1 g dexametazonă la ora 12 p.m. 2 Determinarea cortizolului plasmatic la ora 8 a.m., a 17-hidroxisteroizilor urinari /24 h sau a cortizolului liber urinar /24 h după 0,5 mg dexametazonă administrată oral la 6 ore† 8 doze C Supresia cu doze crescute de dexametazonă prin una din următoarele metode: 1 Determinarea cortizolului plasmatic după administrarea de 8 mg dexametazonă oral la ora 12 p.m. 2 Determinarea cortizolului plasmatic sau 17-hidroxisteroizilor sau cortizolului liber urinar /24 h la ora 8 a.m. după administrarea a 8 mg dexametazonă în 8 doze la 6 ore D Răspunsul la metirapon (după același protocol ca în determinarea deficitului de ACTH); E Răspunsul ACTH și cortizolului plasmatic la hormonul eliberator de corticotropină ovin (1 μg/kg corp).	A Determinarea cortizolului seric la 30 și 60 de minute după administrarea de insulină ordinară 0,05-0,15 U/kg iv. B Răspunsul la metirapon prin una din următoarele metode: 1. Determinarea 11-deoxicortizolului plasmatic la ora 8^{00} a.m. după administrarea a 30 mg/kg corp de metirapon la ora 12^{00} p.m. (doza maximă 2 g)† 2. Determinarea 17-hidroxicorticoizilor urinari /24 h sau 11-deoxicortizolului plasmatic cu o zi înainte și o zi după administrarea a 750 mg metirapon la 4 ore, 6 doze† 3. Determinarea 17-hidroxi-corticoizilor urinari /24 h cu o zi înainte și o zi după administrarea a 500 mg metirapon la 2 ore, 12 doze† C Testul de stimulare cu ACTH: determinarea cortizolului plasmatic și aldosteronului la 0, 30 și 60 de minute după administarea i.m. sau i.v. a 0,25 mg cosintropină D ?Răspunsul ACTH-ului și cortizolului plasmatic la administrare de hormon eliberator de corticotropină ovin (1 μg/kg corp)
Arginin-vasopresina (AVP)	A Determinarea sodiului seric și a osmolalității plasmatice și urinare în prezența unei funcționări normale a rinichiului, suprarenalelor și tiroidei B Determinarea simultană a osmolalității serice și a nivelului ADH	A Compararea osmolalității urinare și osmolalității serice în condițiile creșterii secreției AVP‡ B Determinarea simultană a osmolalității serice și a nivelului AVP

* Testele A și B stabilesc diagnosticul sindromului Cushing. Testele C, D și E localizează boala Cushing la nivel hipofizar. Frecvent este necesară cateterizarea bilaterală a sinusului pietros inferior.

† Administrarea metiraponului în timpul mesei

‡ Poate fi obținută prin privare de apă sau administrare de sare

de compresia directă exercitată de tumoră, în timp ce reacțiile meningeale apar datorită prezenței sângelui în lichidul cefalorahidian. Acest sindrom poate evolua lent, într-o perioadă de 24-48 de ore, sau poate determina moarte subită.

Apoplexia hipofizară se produce cel mai frecvent la pacienții cu adenoame somatotrope sau corticotrope, dar poate fi și manifestarea clinică inițială a unei tumori hipofizare; diagnosticul este uneori, inițial, trecut cu vederea. Folosirea anticoagulantelor sau radioterapia predispun la infarctizări hemoragice. Rar, apoplexia hipofizară determină „autohipofizectomie" cu „vindecarea" acromegaliei, bolii Cushing sau hiperprolactinemiei. Hipopituitarismul este o sechelă frecventă; deși nivelul hormonilor poate fi normal în faza acută, concentrațiile de cortizol scad rapid în următoarele zile. Unele cazuri de morbiditate și mortalitate asociate cu apoplexia hipofizară se datorează insuficientei recunoașteri și terapii a insuficienței adrenale acute. Nivelul steroizilor gonadali scade în câteva zile, iar cel al tiroxinei în câteva săptămâni. Diabetul insipid este rar.

Este importantă diferențierea apoplexiei hipofizare de ruperea unui anevrism; RMN poate permite această diferențiere, însă deseori este necesară efectuarea unei angiografii. Apoplexia hipofizară acută este considerată o urgență neurochirurgicală și poate fi necesară decompresia rapidă a hipofizei, de obicei pe cale transsfenoidală. Multe tumori hipofizare conțin mici focare hemoragice, care sunt asimptomatice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul ideal al adenomului hipofizar trebuie să corecteze permanent hipersecția hormonală fără a determina hipopituitarism și trebuie să reducă dimensiunile tumorii sau să o îndepărteze fără morbiditate sau mortalitate suplimentare. Tratamentul microadenoamelor poate îndeplini aceste condiții, în timp ce terapia macroadenoamelor are o rată mai mică de reușită. Pentru evaluarea tratamentului este foarte importantă punerea în balanță a tulburărilor produse de tumoră și a celor produse de tratament. Indiferent de dimensiunea tumorii, tratamentul nu trebuie să înrăutățească starea pacientului mai mult decât afecțiunea. Afecțiuni grave precum boala Cushing sau acromegalia necesită un tratament mai agresiv decât prolactinoamele (vezi și subcapitolele referitoare la hormonii hipofizari).

Tratamentul medical La majoritatea pacienților cu microprolactinoame care necesită terapie, tratamentul uzual în Statele Unite este cel cu bromocriptină, un agonist al dopaminei. Bromocriptina corectează hiperprolactinemia la aproape toți pacienții cu microprolactinoame; totuși, la oprirea administrării, nivelul de prolactină poate reveni la cel de dinaintea începerii tratamentului. Agoniști mai puternici ai dopaminei sunt utilizați în afara Statelor Unite. Cabergolina, un agonist dopaminic administrat de 1-2 ori pe săptămână, se află în studiu în Statele Unite.

Efectele adverse ale bromocriptinei – greața, iritația gastrică și hipotensiunea arterială ortostatică – pot fi reduse prin prescrierea inițială a unei doze mici (0,625-1,25 mg), înainte de culcare, cu o gustare. Alte efecte adverse sunt cefaleea, fatigabilitatea, crampele abdominale, congestia nazală și constipația. Doza de bromocriptină este de obicei crescută progresiv până la administrarea a 2,5 mg, de două ori pe zi, până când nivelul prolactinei și/sau simptomele revin la normal. La unii pacienți controlul se obține cu o sigură doză la culcare. Bromocriptina administrată vaginal este mai bine tolerată de unele paciente.

Tratamentul cu bromocriptină este eficient și în macroadenoamele secretante de prolactină cu dimensiuni mari. Nu se folosește în macroadenoamele nefuncționale, cu o creștere minimă a prolactinei. Nivelul prolactinei este redus cu cel puțin 80% la 90% dintre pacienți și se normalizează la circa 40% dintre aceștia. La majoritatea pacienților dispar tulburările câmpului vizual. Dimensiunile tumorii scad cu 50% la circa 40% dintre pacienți în primele 3 luni. Reducerea dimensiunilor tumorii poate determina diminuarea hipopituitarismului. La adenoamele gigante, micșorarea tumorii după administrarea de bromocriptină poate determina, rar, o hemoragie intracraniană devastatoare sau o pierdere de lichid cefalorahidian. Nivelul prolactinei crește rapid la oprirea bromocriptinei; totuși, reluarea creșterii tumorale poate fi întârziată.

Când nu dispar rapid tulburările câmpului vizual (exemplu: după 1-3 luni de tratament cu bromocriptină) este necesară intervenția chirurgicală. Hiperprolactinemia simptomatică, cu răspuns inadecvat la bromocriptină, necesită în continuare tratament chirurgical și/sau radioterapie. Alte indicații chirurgicale se referă la pacienții cu tumori chistice sau hemoragice și la pacienții care necesită agenți neuroleptici (bromocriptina poate contracara eficiența acestor medicamente). În Statele Unite, tratamentul cu bromocriptină este oprit la apariția sarcinii și este reinstituit dacă reluarea creșterii tumorale este simptomatică; bromocriptina poate fi administrată în sarcină, însă în Statele Unite nu se admite această indicație.

Octreotidul, un analog al somatostatinei, este cel mai eficient tratament adjuvant în acromegalie. Nivelul IGF-I revine la normal la mai mult de jumătate din pacienții tratați. Bromocriptina este un adjuvant eficient la unii pacienți cu acromegalie, în special la cei care au hiperprolactinemie asociată. Concentrația de GH și IGF-I se normalizează rar, însă se poate produce diminuarea simptomelor și reducerea dimensiunilor tumorii. Bromocriptina, deși are o eficiență mai redusă, este frecvent încercată la pacienții cu acromegalie persistentă după chirurgia transsfenoidală, deoarece poate fi administrată per os. Bromocriptina și octreotidul pot fi, de asemenea, administrate la subiecții acromegalici în timp ce se așteaptă instalarea efectului radioterapiei. Octreotidul poate fi folositor ca terapie adjuvantă la pacienții cu adenoame secretante de TSH. Adenoamele nefuncționale și cele secretante de gonadotropină scad în dimensiuni cu 10% sau mai puțin, ca răspuns la doze mari de octreotid sau bromocriptină; una din situațiile în care tratamentul medical este eficient este cazul tumorilor ce secretă subunitatea α.

Tratamentul chirurgical Intervenția chirurgicală transsfenoidală la pacienții cu microadenoame hipofizare este sigură și corectează frecvent secreția hormonală. Supraproducția hormonală se corectează în 24 de ore la 75% dintre pacienții cu boală Cushing, determinată de microadenoame corticotrope, la cei cu acromegalie cu concentrații de GH <40 μg/l și la cei cu microprolactinoame asociate cu concentrații serice ale prolactinei <200 μg/l. Rata vindecării chirurgicale depinde de experiența și îndemânarea neurochirurgului. Chirurgia transsfenoidală este tratamentul de elecție al bolii Cushing, cu o rată mare de vindecare în multe centre; atunci când boala Cushing nu este curabilă după operația inițială, o a doua intervenție este curabilă în 75% din situații. Dacă o a doua intervenție este lipsită de succes, opțiunile suplimentare sunt reprezentate de adrenalectomia bilaterală, radioterapia și/sau terapia medicală. Chirurgia este terapia de primă linie pentru acromegalie. Rata inițială de reușită în cazul microprolactinoamelor diferă în diverse spitale, între 50 și 95%. Din păcate, după reușita inițială a intervenției chirurgicale, hiperprolactinemia reapare la circa 17% dintre pacienți, urmăriți timp de 3-5 ani și, posibil, la 50% după 5-10 ani. Ratele de recurență după reușita inițială a intervenției chirurgicale în acromegalie și boala Cushing nu au fost stabilite cu acuratețe.

Noi tratăm majoritatea pacienților cu microadenoame cu bromocriptină, dar recomandăm tratamentul chirurgical pentru acei pacienți care sunt intoleranți la agoniștii dopaminei.

Tratamentul chirurgical nu determină, în general, hipopituitarism. Chirurgia este tratamentul de primă intenție în acromegalie și boala Cushing.

Rata mortalității în intervenția chirurgicală transsfenoidală pentru microadenoame este de 0,27%, iar rata morbidității este de circa 1,7%. Complicațiile majore sunt rinoreea cu lichid cefalorahidian, paralizia de oculomotor și pierderea vederii.

Pentru tumorile de dimensiuni mari, intervenția chirurgicală are o rată de reușită mai mică. La pacienții cu concentrația serică a prolactinei >200 μg/l, normalizarea nivelului hormonal apare la doar 30% din cazuri după intervenția chirurgicală și rata recurenței este mai mare de 80%. Acești pacienți vor fi tratați cu un agonist al dopaminei. Operația este reușită la circa 40-60% dintre pacienții cu boala Cushing datorată macroadenoamelor și la 30% din acromegalicii cu nivelul GH >40 μg/l. Creșterea ratei de reușită a intervenției chirurgicale la pacienții acromegalici cu macroadenoame invazive prin tratamentul preoperator cu octreotid este încă în studiu.

Pacienții cu macroadenoame nefuncționale necesită intervenție chirurgicală dacă tumora este simptomatică, este situată lângă chiasma optică sau este în creștere continuă. În asemenea cazuri, obiectivul poate fi decompresia structurilor adiacente, indiferent dacă rezecția completă a tumorii este posibilă.

Deși tulburările câmpului vizual sunt de obicei reversibile după intervenția chirurgicală pentru macroadenoame, vindecarea este mai puțin probabilă față de cazul microadenoamelor. Regiunea intraselară a tumorii ce invadează sinusul cavernos poate fi extirpată, însă extensia paraselară rămâne. Unele studii au raportat recurențe simptomatice în 85% din cazuri (datorate unor probleme structurale, precum tulburări ale câmpului vizual) după 10 ani, la pacienții la care s-a practicat doar intervenție chirurgicală. Când s-a utilizat radioterapia în combinație cu actul operator, recurența la 10 ani a fost de 15%. Aceste studii au fost efectuate înaintea apariției tehnicilor moderne radiologice, de determinare hormonală și de tratament medicamentos. Ratele de recurență sunt actualmente mai reduse, iar la unii pacienți cu recurență tardivă, o a doua intervenție chirurgicală poate avea succes.

Intervenția chirurgicală pentru macroadenoame are o rată de mortalitate în jur de 0,86% și o rată a morbidității de circa 6,3%. Hipopituitarismul apare la 10% dintre pacienți. Diabetul insipid tranzitoriu apare la 5% dintre bolnavi, iar diabetul insipid permanent la 1%. Complicațiile majore ale intervenției chirurgicale pentru macroadenoame sunt rinoreea cu lichid cefalorahidian (3,3%), pierderea definitivă a vederii (1,5%), paralizie oculomotorie permanentă (0,6%) și meningită (0,5%).

Radioterapia Radioterapia convențională este eficientă în prevenirea creșterii tumorale (70-90%), dar nu are rezultate satisfăcătoare în tratamentul acut al hiperactivității hipofizare. Terapia constă de obicei în administrarea a 4500 cGy (4500 rad) la 1,8 Gy (180 rad) pe zi, timp de 5 săptămâni, utilizând tehnicile rotaționale. Valori ale GH <5 μg/l se obțin la jumătate dintre acromegalici după 5 ani și la 70% după 10 ani; valori <2,5 μg/l se obțin la 40% dintre pacienți, iar valori <1μg/l la doar 20% după 10-15 ani. Nu sunt încă disponibile studii asupra IGF-I. Folosirea izolată a radioterapiei convenționale are rareori succes în tratamentul adenoamelor corticotrope la adulți. Complicațiile majore ale radioterapiei convenționale sunt hipopituitarismul, apărut la peste 50% dintre pacienți și astenia fizică cu durată de mai multe luni, la majoritatea pacienților. Apariția unor ușoare tulburări cognitive este mai puțin certă. Autorii folosesc de obicei radioterapia ca metodă adjuvantă la intervenția chirurgicală sau la tratamentul medicamentos, la pacienții cu hipersecreție hormonală simptomatică persistentă sau la cei cu tumori reziduale postoperatorii substanțiale, ori când reapare o creștere tumorală rapidă. Reluarea lentă a creșterii tumorale în decurs de 5-6 ani, se tratează de obicei prin repetarea intervenției chirurgicale.

„Cuțitul gamma“ asigură 4.000 până la 10.000 cGy (4.000-10.000 rad) într-o ședință prin cele câteva sute de fante, doza fiind echivalentă cu de 2-3 ori doza totală administrată prin radioterapie convențională. Rezultatele preliminare obținute prin utilizarea de 4.000-7.000 cGy în acromegalie sunt apropiate de cele din radioterapia convențională. Folosirea a 7.000-10.000 cGy în boala Cushing este benefică la până la 75% dintre pacienți, rezultatele fiind comparabile cu cele din radioterapia cu particule grele (vezi mai jos) și aparent mai bune decât cele din radioterapia convențională.

Terapia cu particule grele, care folosește fascicule protonice sau particule alfa, este eficientă în tratamentul adenoamelor secretante, însă răspunsul se obține lent. Tumorile cu extensie supraselară sau invazie tisulară nu beneficiază în general de acest tratament. Prin tratamentul cu fascicule de raze protonice obținute prin ciclotronul Harvard pot fi administrate în siguranță doze de peste 14.000 cGy (14.000 rad), fără afectarea structurilor vecine. După doi ani, la 28% dintre acromegalici se obțin valori ale GH <5 μg/l; rezultatele pozitive cresc la 56% la 5 ani și la 75% la 10 ani. Variația valorilor IGF-I nu a fost studiată. În boala Cushing, radio terapia cu fascicule protonice corectează excesul de cortizol la 55% dintre pacienți după 2 ani și la 80% după 5 ani. Această terapie scade eficient nivelul ACTH și oprește creșterea majorității adenoamelor corticotrope la pacienții cu sindrom Nelson, cu excepția celor invazive în momentul terapiei. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului altor tumori prin fascicule protonice nu sunt disponibile.

Complicațiile radioterapiei cu particule grele sunt: hipopituitarism la cel puțin 20% dintre pacienți, deși prevalența pe termen lung a acestei complicații nu se cunoaște cu certitudine; alterări ale câmpului vizual și ale nervului oculomotor, de obicei tranzitorii la 1,5% din pacienți. Principalul neajuns al tuturor formelor de radioterapie este perioada lungă de timp până la corecția hipersecreției hormonale. Complicațiile rare includ malignizări în câmpul de iradiere, afectări ale aparatului vizual, alterări cognitive și necroză cerebrală. Radioterapia este o alternativă eficientă la chirurgie pentru pacienții cu acromegalie, boală Cushing sau tumori nefuncționale, intraselare, de dimensiuni mari, care au contraindicații sau refuză intervenția chirurgicală.

Adenoamele hipofizare pot fi descoperite în timpul efectuării unei RMN sau a unei tomografii computerizate cu alte scopuri („incidentaloame“ hipofizare). În prezența microadenoamelor hipofizare, trebuie identificată și tratată hipersecreția hormonală; hipopituitarismul și simptomele structurale nu apar. Dacă nu se găsesc anomalii hormonale la un pacient cu microadenom descoperit accidental, monitorizarea pe termen lung este necesară pentru urmărirea creșterii tumorale. Urmărirea pacienților se face prin efectuarea de tomografii computerizate, la început la 6 luni, apoi anual în primii 2 ani, iar apoi la 2-5 ani.

În prezența macroadenoamelor hipofizare trebuie identificate hiper- sau hiposecreția hormonală și efectele lor compresive, inclusiv tulburările câmpului vizual. Abordarea acestor tumori active hormonal a fost descrisă mai sus. Trebuie tratate cu bromocriptină tumorile nefuncționale? Sunt indicate intervențiile chirurgicale sau radioterapia profilactică? La ce interval trebuie repetate RMN și evaluările hormonale? Răspunsurile nu se cunosc. Autorii recomandă intervenția chirurgicală pentru tumorile învecinate direct cu chiasma optică. Pentru celelalte tumori, RMN trebuie repetată la 6 și 12 luni și apoi anual. Dacă se produce o creștere a tumorii se indică intervenție chirurgicală sau radioterapie convențională, cu „cuțit gamma“ sau cu protoni. Bromocriptina reduce dimensiunile a 10-15% dintre tumori; nu se cunoaște câte se stabilizează fără tratament.

HIPOPITUITARISMUL *Hipopituitarismul* se referă la deficitul unuia sau mai multor hormoni hipofizari și are multe cauze (tabelul 328-6). Deficitul de hormoni hipofizari poate fi congenital sau dobândit (vezi capitolul 329). Deficitul izolat de GH sau gonadotropină este frecvent. Deficitul temporar de ACTH ca o consecință a tratamentului glucocorticoid îndelungat este, de asemenea, frecvent, însă deficitul permanent izolat de ACTH sau TSH este rar. Deficitul oricărui hormon al hipofizei anterioare poate apărea la nivelul glandei pituitare sau al hipotalamusului. Mutații la nivelul Pit-1, un factor specific hipofizar al transcripției, determină o deficiență combinată de GH, prolactină și TSH. Când se produce diabet insipid, defectul primar este aproape invariabil situat în hipotalamus sau în partea superioară a tijei hipofizare; deseori diabetul insipid este asociat cu hiperprolactinemie medie și hipofuncția hipofizei anterioare.

Manifestările hipopituitarismului depind de hormonii hipofizari specifici care sunt deficitari. La copii, insuficiența creșterii determinată de deficitul de GH este un motiv frecvent de prezentare la medic. Deficitul de GH la adulți are manifestări mai puțin relevante, precum apariția unor cute fine în jurul ochilor și gurii, iar la persoanele cu diabet zaharat, creșterea sensibilității la insulină. Grăsimea subcutanată poate fi crescută, iar masa musculară scăzută. Mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare la persoanele cu deficit de GH este crescută. Manifestările determinate de deficitul de gonadotropină includ amenoree și infertilitate la femei și deficit de testosteron, scăderea libidoului, pierderea pilozității corporale și faciale, cu păstrarea inserției adolescentine a părului scalpului, la bărbați. Deficitul de TSH determină hipotiroidism cu oboseală, intoleranță la frig și tegumente infiltrate, în absența gușii. Deficitul de ACTH determină deficit de cortizol, manifestat prin oboseală, scăderea apetitului, scădere ponderală, diminuarea pigmentării tegumentului și mameloanelor; răspuns anormal la stress caracterizat prin febră, hipotensiune arterială și hiponatremie, și o rată crescută a mortalității. Față de insuficiența corticosuprarenaliană primară (boala Addison), deficitul de ACTH nu determină hiperpigmentare, hiperpotasemie sau pierdere de sare. În deficitul combinat de ACTH și gonadotropină se poate produce pierderea pilozității axilare și pubiene. La copiii cu deficit combinat de GH și de cortizol se produce frecvent hipoglicemie. Deficitul de prolactină determină absența lactației postpartum. Deficitul de AVP (vasopresină) determină diabet insipid, cu poliurie și sete marcată. Când adenoamele hipofizare afectează activitatea hipofizei anterioare, deseori primul hormon compromis este GH, urmat de deficitul de gonadotropine, TSH și ACTH. Panhipopituitarismul poate fi acompaniat de secreție inadecvată de vasopresină (vezi capitolul 330).

Tabelul 328-6

Etiologia hipopituitarismului

Deficite hormonale izolate
- Deficite congenitale sau dobândite, incluzând mutații la nivelul Pit-1

Tumori
- Adenoame hipofizare cu dimensiuni mari
- Apoplexie hipofizară
- Tumori hipotalamice: craniofaringioame, germinoame, cordoame glioame, meningioame și altele
- Metastaze tumorale

Boli inflamatorii
- Boli granulomatoase: sarcoidoză, tuberculoză, sifilis, hipofizită granulomatoasă
- Granulom eozinofilic
- Hipofizită limfocitară (autoimună)

Afecțiuni vasculare
- Necroza post partum Sheehan
- ?Necroza diabetică peripartum
- Anevrism carotidian

Procese traumatice
- Intervenții chirurgicale
- Secționarea tijei hipofizare
- Radioterapie (convențională – hipotalamus, cu particule grele – hipofiză)
- Traumatisme

Anomalii de dezvoltare
- Aplazia hipofizei
- Encefalocel bazal

Procese infiltrative
- Hemocromatoză
- Amiloidoză

Cauze „idiopatice“
- ?Boli autoimune

Etiologie Afectarea hipofizei anterioare este cel mai frecvent produsă de adenoamele hipofizare (cu sau fără infarctizare), de intervențiile chirurgicale la nivelul hipofizei, iradierea acesteia, traumatisme craniene închise sau de infarctizare în perioada post partum (sindromul Sheehan). Infarctizarea post partum a hipofizei apare în contextul unei hemoragii cu hipotensiune sistemică; se presupune că vasospasmul determină distrucția hipofizară. Glanda pituitară mărită în timpul sarcinii poate fi mai vulnerabilă la ischemie. Imposibilitatea alăptării este cel mai frecvent simptom inițial, alte simptome ale hipopituitarismului putând să apară după luni sau ani. Afecțiunea este uneori diagnosticată la mai mulți ani după producerea evenimentului primar. Deși diabetul insipid clinic este rar în acest context, este frecventă scăderea răspunsului vasopresinei la stimulii adecvați. Și pacientele cu diabet zaharat sunt predispuse la apariția hipopituitarismului în ultimul trimestru al sarcinii.

Hipofizita limfocitară care determină hipopituitarism este o boală a femeilor, apărută în timpul sarcinii sau în perioada post partum, și apare rar la bărbați și la femeia în postmenopauză. În acest sindrom, se observă frecvent o leziune la RMN sau tomografie computerizată, iar biopsia evidențiază infiltrare limfocitară. Hipofizita limfocitară este produsă prin distrucție autoimună a hipofizei și este asociată frecvent cu alte boli autoimune, ca tiroidita Hashimoto (autoimună) și atrofia gastrică (vezi capitolele 331 și 340). Au fost identificați la unii pacienți anticorpi circulanți anticelule secretante de prolactină. Nu este clar dacă hipofizita autoimună este o cauză frecventă a hipopituitarismului „idiopatic“ la adulți.

Afectarea hipotalamusului sau a tijei hipofizare are cauze multiple (vezi tabelul 328-6). Anumite leziuni ale acestei regiuni, precum sarcoidoza, carcinomul metastatic, germinomul, histiocitoza și craniofaringioamele, determină de obicei diabet insipid și hipofuncția hipofizei anterioare. Hipofizita infundibulară necrotizantă este o entitate rară, asociată cu necroza hipofizei sau tijei. Insuficiența hipofizară provocată de radioterapia convențională la nivelul creierului sau hipofizei se pare că are origine hipotalamică, deși de obicei nu apare diabet insipid.

Hipopituitarismul „funcțional“ este frecvent. Anorexia nervoasă, stressul sever și afecțiunile majore se asociază cu deficit reversibil de LHRH. La copii, stressul emoțional poate determina deficit de GH și oprirea creșterii (*nanism psihosocial*). Bolile severe se pot asocia cu deficit de TSH și T_4 liber (parte a sindromului „bolnavilor eutiroidieni“). Deficitul de ACTH se produce după inhibiția de lungă durată a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Diagnostic (vezi tabelul 328-5) Pentru diagnosticarea deficitului de GH, testul de stimulare cel mai eficient este inducerea hipoglicemiei cu insulină, la valori sub 2,2 pmol/l (40 mg/dl) (figura 328-8). Alți agenți farmacologici care produc creșterea GH sunt arginina, care scade efectele inhibitorii ale somatostatinei, și levodopa și clonidina, care cresc nivelul GHRH endogen. O concentrație de GH >10 μg/l după stimularea cu hipoglicemie, levodopa sau arginină exclude deficitul de GH; nu se știe clar dacă acest punct terminus al testului trebuie redus la 5-7 μg/dl. Determinarea GH bazal sau a concentrației serice a IGF-I sunt mai puțin sigure, deoarece nivelul GH

nu este detectabil la persoanele normale timp de mai multe zile, iar concentrația IGF-I la pacienții cu deficit de GH se poate situa în limite normale. Secreția de GH din 24 de ore poate fi diminuată la unii copii cu statură mică și cu răspuns normal la stimularea GH. Sunt disponibile puține informații despre modul de diagnostic cel mai bun la adulții cu deficiență de GH; nu există diferențe substanțiale în răspunsul GH la stimuli provocatori, între bărbații normali și cei cu deficiență de GH.

Deficitul de cortizol datorat deficitului de ACTH poate fi fatal. Eliberarea cortizolului în condiții bazale poate fi păstrată chiar în condițiile unei distrucții extinse ale hipofizei; în aceste situații, trebuie apreciată capacitatea de răspuns a secreției hipofizare de ACTH la „stress“. Un nivel seric matinal al cortizolului <3 μg/dl este întotdeauna diagnostic în acest context pentru insuficiența adrenală; un nivel >19μg/dl stabilește funcționalitatea adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Nivelul cortizolului matinal situat între aceste valori necesită alte investigații. Dacă se suspectează insuficiența corticosuprarenală cronică, o stimulare rapidă cu cosintropină este cel mai bun test screening. Dacă apare o injurie hipotalamică sau hipofizară în ultimele luni, este necesar un test de toleranță la insulină sau metirapon.

Testul rapid de stimulare a ACTH (tabelul 328-5) este cel mai sigur și mai convenabil test screening pentru determinarea funcției normale a axului hipofizo-adrenal, dacă se suspectează un deficit cronic. Deși acest test măsoară direct numai integritatea funcțională a glandelor adrenale, el evaluează indirect funcția hipotalamo-hipofizară, deoarece glandele suprarenale depind de ACTH-ul endogen. Când producția de ACTH este alterată, suprarenalele se atrofiază și își pierd capacitatea de a răspunde la ACTH-ul exogen. Deoarece atrofia se dezvoltă în săptămâni sau luni, testul de stimulare la cosintropină poate oferi rezultate normale, în ciuda injuriei recente a hipotalamusului sau hipofizei, care determină deficit de ACTH. De aceea, în timp ce testele de stimulare anormale ale ACTH indică un ax hipofizo-suprarenal anormal, un răspuns normal la testul rapid de stimulare a ACTH [cortizol >500 nmoli/l (19 μg/dl)] nu stabilește întotdeauna că axul hipofizo-suprarenal este normal. La pacienții care au prezentat insuficiență hipotalamică sau hipofizară în ultimele 3 luni, este necesar unul din testele descrise mai sus.

Testul de toleranță la insulină se efectuează fără riscuri la pacienții tineri, fără afecțiuni cardiace sau boli care predispun la crize epileptice (vezi figura 328-8 și tabelul 328-5). Se determină răspunsul cortizolului și al GH. Dacă suspiciunea de hipopituitarism este mare, se va administra o doză mică de insulină ordinară (0,05-0,1 U/kg corp). După obținerea unei hipoglicemii adecvate, nivelul maxim de cortizol plasmatic trebuie să fie mai mare de 500 nmoli/l (19 μg/dl), deși au fost sugerate și alte criterii. Deoarece testul cu metirapon poate precipita producerea insuficienței corticosuprarenaliene acute la pacienții cu o rată de secreție cortizolică bazală scăzută, acest test va fi efectuat doar în condiții de spitalizare. Un răspuns normal la administrarea metiraponului (tabelul 328-5) a fost definit în mod variat, însă unul dintre criterii este creșterea 11-deoxicortizolului plasmatic la peste 200 nmoli/l (>7,5 μg/dl) și creșterea 17-hidroxisteroizilor urinari pe 24 de ore de cel puțin de două ori peste nivelul bazal, în mod obișnuit la o valoare mai mare de 60 μmoli/zi (>22 mg/zi). Cortizolul plasmatic trebuia să scadă concomitent sub 110 nmoli/l (<4 μg/dl) pentru a avea certitudinea unei stimulări adecvate a eliberării ACTH. Deși răspunsul ACTH la hipoglicemia indusă de insulină și la metirapon nu a fost bine standardizat, o concentrație maximă de ACTH >40 pmoli/l (>200 pg/ml) este considerată normală. Când este disponibil CRH, testele CRH pot fi mai sigure pentru evaluarea integrității acestui ax. Este important să se specifice că măsurarea ACTH-ului plasmatic sau a cortizolului urinar pe 24 de ore nu sunt utilizate pentru a diagnostica insuficiența adrenală secundară, datorită suprapunerii cu valorile normale.

Funcția gonadotropinică este mai ușor de evaluat. La femeile cu ciclu menstrual regulat secreția de gonadotropină este normală și determinarea acesteia este inutilă. De asemenea, la un bărbat cu un nivel seric de testosteron și spermatogeneză normale nu este necesară determinarea gonadotropinelor. La femeile în post menopauză, nivelul gonadotropinelor este crescut (menopauza fiind un test de stimulare endogenă); un nivel „normal“ sugerează un deficit de gonadotropină. Deficitul estrogenic la femei și cel de testosteron la bărbați în absența unui nivel crescut de gonadotropine implică insuficiență gonadotropică.

Pentru diagnosticarea hipotiroidismului central (deficit de tireotropină) trebuie determinat inițial nivelul seric al T_4 și T_4 liber (sau indexul T_4 liber). Dacă acestea au valori normale, funcția TSH-ului este probabil să fie normală. Dacă T_4 și T_4 liber sunt scăzute și nivelul TSH-ului seric nu este crescut, există hipotiroidism central. O creștere minimă a TSH (cu TSH inactiv biologic) poate apărea în hipotiroidismul hipotalamic, de obicei cu concentrații scăzute de T_4 liber. Hipotiroidismul central moderat, o entitate posibilă la pacienții cu o afecțiune hipofizară cunoscută, care au concentrații spre limita normală inferioară a T_4 și T_4 liber, rămâne un diagnostic clinic. Înaintea diagnosticării deficitului izolat de TSH la pacienții cu caracteristicile biochimice ale hipotiroidismului central fără evidențierea vreunui deficit de hormoni hipofizari este importantă excluderea sindromului de deficit de globulină transportoare a tiroxinei (TBG) (T_4 scăzut, creșterea captării cu rășini a T_3, indice de T_4 liber scăzut sau la limita inferioară

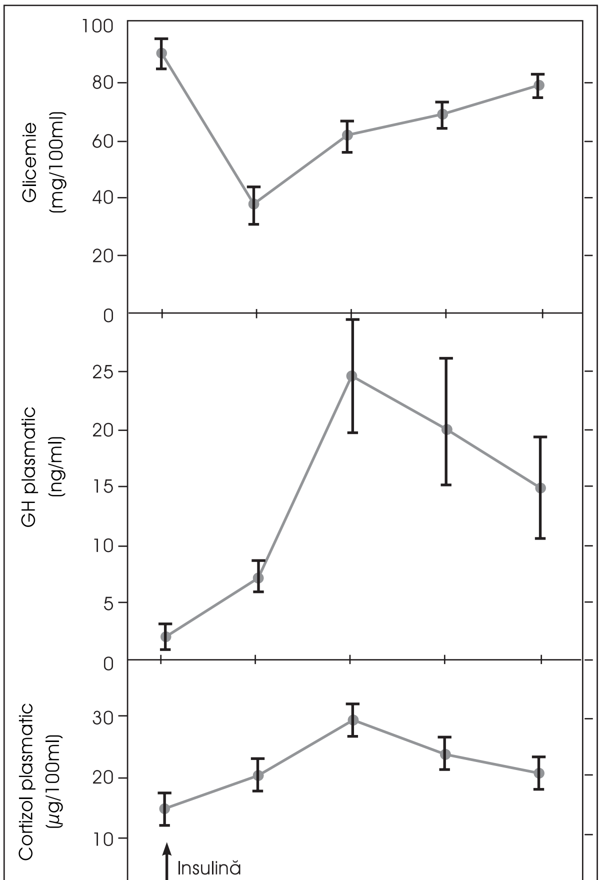


FIGURA 328-8 Testul de toleranță la insulină. După administrarea intravenoasă de insulină ordinară (0,1 U/kg corp) se așteaptă producerea hipoglicemiei și creșterea GH-ului și cortizolului plasmatic. Acest test permite evaluarea GH și ACTH la pacienții cu afecțiuni hipofizare (*după KJ Catt, Lancet 1:933, 1970*).

a normalului, TSH normal) și a sindromului „bolnavilor eutiroidieni“ (T_4 scăzut, T_4 liber și indice al T_4 liber scăzut, TSH normal sau scăzut) (vezi capitolul 331).

Unele teste diagnostice utilizează hormonii eliberatori hipotalamici pentru aprecierea rezervei hipofizare. În timp ce aceste teste *nu ajută* la aprecierea activității hipofizei anterioare, ele pot fi folositoare în anumite situații. La pacienții cu deficit izolat de gonadotropină, răspunsul acesteia la gonadorelină (LHRH sintetic) poate fi folositor pentru identificarea pacienților care vor răspunde la tratamentul cu gonadorelină. Testul cu CRH poate fi folositor în diagnosticul diferențial al sindromului Cushing, și a fost propus ca un test pentru răspunsul hipofizo-suprarenalian la stres. Testul de stimulare cu TRH este util la unii pacienți pentru susținerea diagnosticului de hipertiroidism, acromegalie recurentă sau tumori secretante de gonadotropină și în acele cazuri în care certificarea deficitului de prolactină este necesară pentru diagnosticul de deficit generalizat de hormoni ai hipofizei anterioare (de exemplu, în hipotiroidismul central moderat). Testul cu TRH nu este necesar pentru evaluarea hipotiroidismului central și nu este sigur în diferențierea hipotiroidismului hipofizar de cel hipotalamic. „Megatestele“ cu hormoni eliberatori multipli au o mică importanță clinică.

Rx TRATAMENT

În panhipopituitarism trebuie substituiți mai mulți hormoni, însă administrarea cortizolului este cea mai importantă. Autorii preferă prednisonul din motive de comoditate și de cost, însă mulți medici utilizează cortizonul acetat sau hidrocortizonul (cortizol). Prednisonul (5-7,5 mg) sau cortizonul acetat (20-37,5 mg) trebuie administrat la unii pacienți în doză unică dimineața, în timp ce la alții este necesară administrarea mai multor doze (două treimi la ora 8^{00} a.m., o treime la ora 3^{00} p.m.). La pacienții cu hipopituitarism pot fi necesare doze de glucocorticoid mai mici decât la pacienții cu boala Addison și poate să nu fie obligatorie înlocuirea mineralocorticoidului. În situații de stress sau în pregătirea acestor pacienți pentru intervenții chirurgicale hipofizare sau în alte regiuni, trebuie administrate doze mai mari de glucocorticoizi (de exemplu, pentru intervențiile chirurgicale majore 50-75 mg de hemisuccinat de hidrocortizon i.m sau i.v., la 6 ore sau 15 mg metilprednisolon i.m. sau i.v., la fiecare 6 ore). Levotiroxina este terapia de elecție în hipotiroidismului central (0,05-0,15 mg/zi). Se indică mai curând monitorizarea nivelului T_4 liber decât al TSH. Deoarece tiroxina accelerează degradarea cortizolului și poate precipita criza suprarenaliană la pacienții cu rezervă hipofizară limitată, substituirea glucocorticoizilor trebuie întotdeauna să preceadă tratamentul cu levotiroxină în panhipopituitarism. Hipogonadismul la femei se tratează cu combinația estrogen-progesteron și la bărbați cu esteri testosteronici injectabili sau cu plasturi transdermici cu testosteron. Pentru obținerea fertilității se utilizează gonadotropină injectabilă la pacienții cu afecțiuni hipofizare, în timp ce în patologia hipotalamică poate avea succes gonadorelina. Tratamentul deficitul de GH la adulți este în studiu; la copii este necesară de obicei administrarea de GH, iar la cei cu afecțiuni hipotalamice poate fi eficientă administrarea de GHRH injectabil (vezi capitolul 329). Diabetul insipid se tratează prin administrare intranazală de desmopresină (de obicei 0,05-0,1 ml, de două ori pe zi) (vezi capitolul 330).

INVESTIGAREA RADIOLOGICĂ A HIPOFIZEI Radiografia craniană convențională posteroanterioară și laterală definește contururile șeii turcești (figura 328-9). Anomaliile care pot fi identificate pe aceste filme includ mărirea, eroziunile,

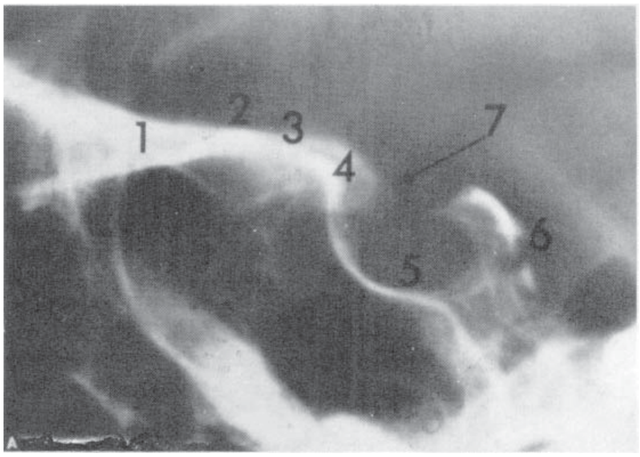


FIGURA 328-9 Radiografia șeii turcești, vedere laterală. S-a notat cu (1) planul sfenoidal, (2) limbul sfenoidal, (3) șanțul chiasmatic, (4) tuberculul șeii, (5) peretele inferior al șeii cu lamina dura, (6) peretele posterior al șeii, (7) apofiza clinoidă anterioară și (8) sinusul sfenoid [*După SM Wolpert, The Pituitary Adenoma în KD Post et al, (eds), New York, Plenum, 1980.*]

hiperostoza și calcificările în regiunea șeii. Totuși, studierea detaliată a leziunilor hipofizare și hipotalamice necesită efectuarea RMN sau CT (figura 328-10). Imaginile tomografice anterioare ale șeii sunt necesare pentru descrierea anatomiei oaselor înaintea intervenției chirurgicale transsfenoidale; totuși, dozele mari de radiații și informațiile limitate obținute fac din tomografia de rutină o metodă depășită. Când se suspectează un anevrism sau o malformație vasculară drept cauză a măririi șeii, poate fi necesară efectuarea unei angiografii; frecvent, RMN face ca această examinare să nu mai fie necesară.

RMN (efectuată de obicei înainte și după injectarea intravenoasă a unui agent de contrast – gadoliniu; vezi capitolul 362) este metoda imagistică de elecție pentru anomaliile hipofizare și hipotalamice. Prin RMN pot fi obținute informații detaliate despre chiasma optică, tija hipofizară, hipofiză, regiunea intracavernoasă a arterei carotide și sinusul cavernos (figura

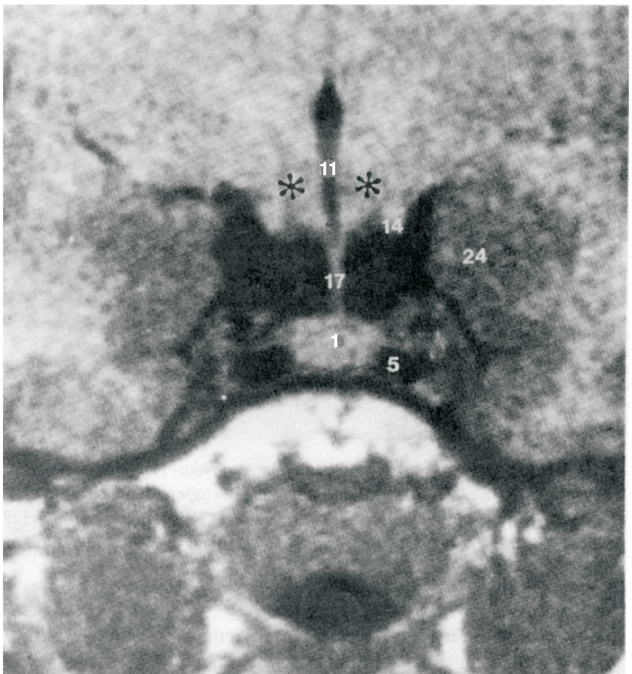


FIGURA 328-10 RMN T1 coronală prin regiunea posterioară a hipotalamusului supraoptic (*). Se observă (1) hipofiza anterioară, (5) sinusul cavernos cu artera carotidă internă, (14) tractul optic proximal, (17) tija hipofizară, (24) lobul temporal median și (11) ventriculul trei (*După Quint, 1992*).

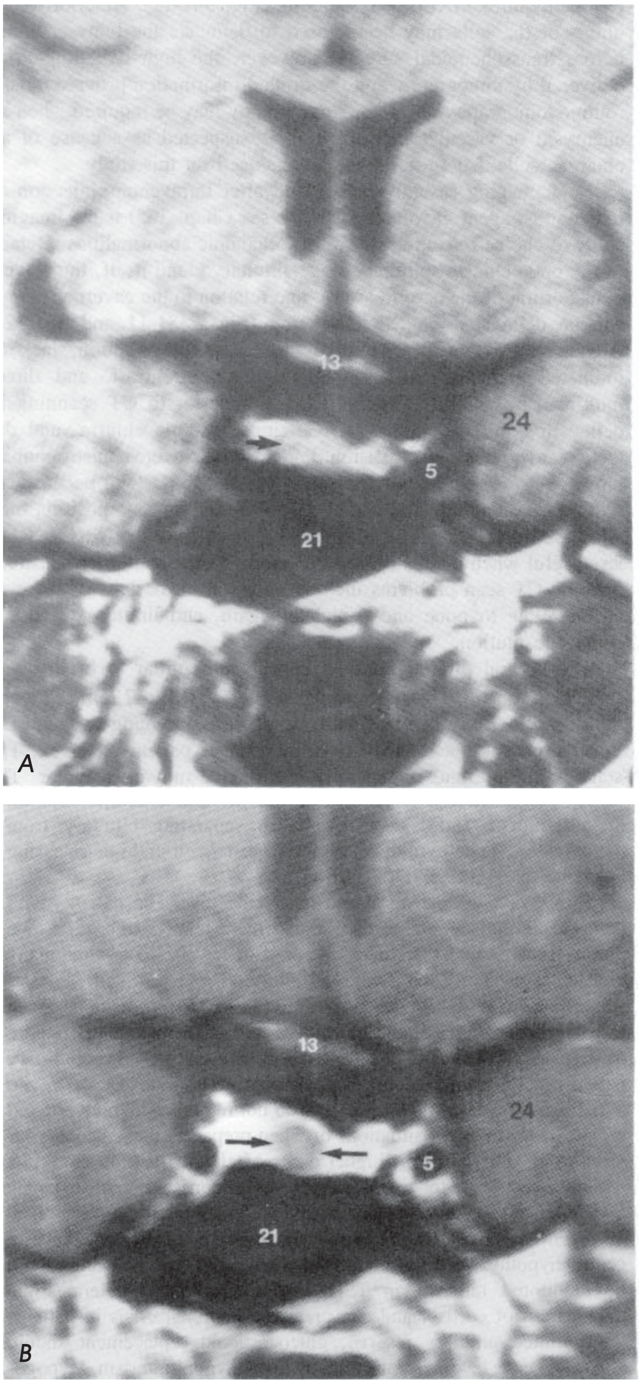


FIGURA 328-11 *A*. Scanare RMN fără contrast, T1 coronală, care arată asimetria glandei pituitare (*săgeată*), datorată probabil unui microadenom hipofizar. S-a notat cu (5) artera carotidă internă din sinusul cavernos, cu (13) chiasma optică, cu (21) sinusul sfenoid și cu (24) lobul temporal. *B*. RMN cu substanță de contrast (gadoliniu), T1 coronală, care identifică un microadenom de 4 mm, situat în dreapta liniei mediane (*săgeți*). (*După DJ Quint*, *1992*)

328-10 și 328-11). Avantajele asupra tomografiei computerizate sunt lipsa iradierii, examinare fără material iodat de contrast, contrastul tisular superior și capacitate de evidențiere directă a mai multor planuri. RMN este net superioară tomografiei în descrierea microadenoamelor, vizualizarea chiasmei optice și detectarea invadării sinusului cavernos. La pacienții cu claustrofobie severă, cei care nu pot sta nemișcați și cei cu implante metalice (clipsuri metalice consecutive tratamentului anevrismelor, pacemakere și implante metalice osoase) este necesară efectuarea CT. Utilizarea sedativelor și o poziție de decubit ventral pot permite pacienților cu claustrofobie moderată să tolereze RMN. RMN este mai puțin folositor când este necesară detalierea eroziunilor osoase sau a calcifi-cărilor. Problemele specifice pentru CT hipofizar sunt iradierea cristalinului, dificultăți în obținerea vederilor coronale directe, artefacte determinate de amalgamuri osoase și dentare și rezoluția limitată în țesuturile moi.

Hipofiza normală are un aspect asemănător cu substanța albă pe majoritatea imaginilor obținute la RMN; ea are o înălțime de 3-7 mm, deși pot fi găsite valori de până la 9 mm, în special la femeile tinere. Limita superioară este plată, concavă sau la pacienții tineri convexă. Tija hipofizară este situată median și are de obicei sub 2 milimetri în diametru. Hipofiza posterioară determină un semnal luminos pe imaginile amplificate T1; la 10% din indivizii normali lipsește acest semnal intens. Lichidul cefalorahidian apare întunecat pe imaginile amplificate T1 și luminos pe imaginile amplificate T2 și este ușor vizualizat în interiorul șeii la pacienții cu sindrom de șa goală (figura 328-12). Glanda pituitară normală, tija hipofizară și sinusul cavernos sunt vizualizate mai bine pe imaginile amplificate T1 după administrarea intravenoasă de gadoliniu. Semnalul produs de microadenoame nu crește sau crește cu întârziere, permițând o rezoluție mai bună a acestor leziuni (figura 328-11). La 5 minute după adminis-trarea de gadoliniu acest contrast poate să dispară. Deviația tijei hipofizare și bombarea superioară a hipofizei sugerează prezența unui microadenom, dar nu sunt specifice. La până la 20% din persoanele normale există anomalii ale hipofizei pe imaginile obținute la CT cu substanță de contrast sau la RMN. La autopsii efectuate aleator, până la un sfert din indivizi au mici anomalii ale hipofizei (de exemplu, microadenoame, chisturi, metastaze, infarctizări), dar nu este sigur dacă aceste anomalii corespund celor de pe CT sau RMN.

Localizarea adenoamelor corticotrope la pacienții cu boală Cushing poate ajuta la direcționarea abordării chirurgicale. În aceste situații, RMN poate fi negativă la 30% sau mai mult dintre cazuri, iar la unii pacienți cu boala Cushing hipofizară pot exista adenoame nefuncționale incidentale. Cateterizarea bilaterală a sinusului pietros inferior pentru măsurarea ACTH (preferabil cu administrare de CRH) este folositoare când RMN este negativă și nu s-a realizat diferențierea între o

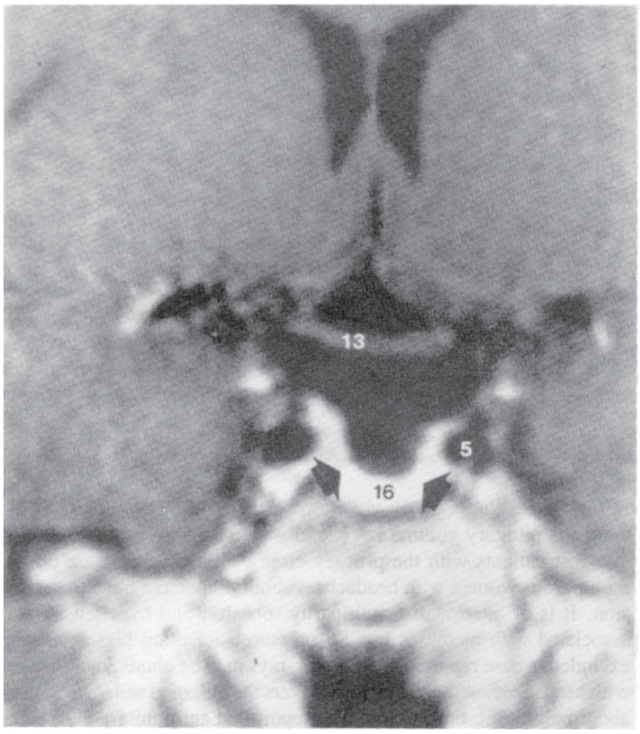


FIGURA 328-12 Șaua goală. RMN coronală cu substanță de contrast la nivelul regiunii hipofizare demonstrează o lărgire a șeii turcești (*săgeți*) cu creșterea țesutului hipofizar normal (16) dispus inferior. Chiasma optică este notată cu (13) și artera carotidă intracavernoasă cu (5) (*După DJ Quint*, *1992*)

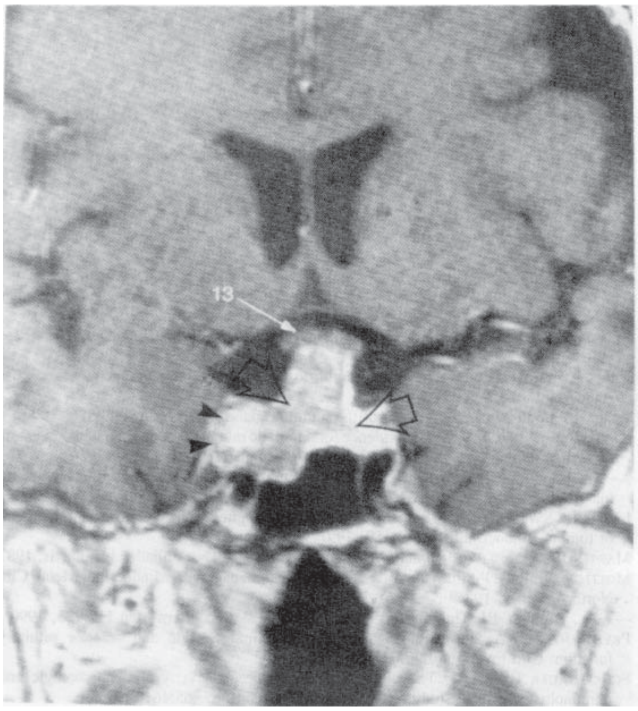


FIGURA 328-13 Macroadenom. RMN efectuată la nivelul regiunii hipofizare vizualizează o creștere a masei selare (*săgeți*), care ridică chiasma optică (13) și invadează sinusul cavernos drept (*vârfuri de săgeți*). Examinarea cu substanță de contrast diferențiază chiasma optică fără fixare mărită (13) de tumoră cu fixare crescută. (*După DJ Quint*, *1992*)

boală Cushing hipofizară și una ectopică. Nu este sigur dacă este necesară la toți pacienții la care se presupune existența unei boli Cushing hipofizare. La pacienții cu nivel ușor crescut de prolactină, scopul metodelor imagistice la nivel hipofizar sau hipotalamic este excluderea altor entități patologice importante, vizualizarea unui microprolactinom fiind mai puțin importantă, această afecțiune tratându-se de obicei medical.

Macroadenoamele hipofizare care determină mărirea șeii turcești, cu sau fără erodare osoasă, pot fi luate în discuție după efectuarea unei radiografii convenționale. Totuși, aceste semne nu sunt specifice. Alte semne pe radiografia craniană în acromegalie pot include prognatismul, mărirea sinusurilor paranazale, hiperostoza protuberanței occipitale externe, creșterea densității osului central al șeii și o șa mărită, pătrată cu un tubercul proeminent. Adenoamele secretante de GH se pot calcifica și pot regresa, transformându-se în calculi sau pietre.

Macroadenoamele sunt bine descrise de RMN. Vizualizarea coronală este optimă (figura 328-13) pentru evidențierea comprimării chiasmei optice, invaziei sinusului cavernos, încastrării vaselor și invaziei bazei craniului. Peretele median al sinusului cavernos este subțire și nu este vizualizat direct. Peretele lateral al sinusului cavernos este un reper important; prezența de țesut între peretele lateral al sinusului cavernos și artera carotidă internă este un semn sigur de invazie. Macroadenoamele sunt hiperdense pe imaginile T2 la 1/3-1/2 dintre pacienți; celelalte au aceeași intensitate ca și țesutul normal. Zonele vechi de hemoragie sau formarea de chisturi determină un semnal local foarte intens și pot fi vizualizate la până la 22% dintre macroadenoame (vezi mai jos). În zonele hemoragice, semnalul este luminos pe T1 și T2; în zonele cu lichid, semnalul luminos are o intensitate joasă pe T1 și crescută pe T2. Aproximativ o cincime dintre pacienții cu macroadenoame au o șa parțial goală datorită degenerescenței sau necrozei tumorii și prezintă densitate tipică lichidului cefalorahidian la nivelul șeii. Mărirea hipofizei reziduale diferențiază această

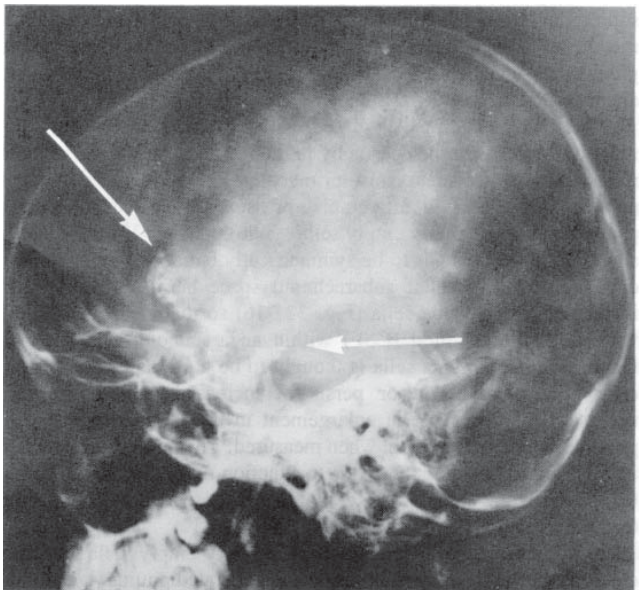


FIGURA 328-14 Radiografie laterală de craniu la un pacient cu craniofaringiom. Se observă calcificarea densă din regiunea supraselară (*săgeți*).

afecțiune de șaua goală primară (vezi mai jos), în care hipofiza reziduală are dimensiuni normale. Hiperplazia hipofizară (de exemplu, hiperplazia tireotropelor în hipotiroidismul primar sau a lactotropelor în graviditate) determină o mărire simetrică a hipofizei.

Apoplexia hipofizară este determinată de o creștere rapidă a dimensiunilor unui macroadenom hipofizar, din cauza unei hemoragii sau infarctizări; mărirea șeii este aproape întotdeauna evidentă pe filmele radiografice. Hemoragia acută (<7 zile) este hipointensă sau izointensă față de substanța cerebrală pe imaginile T1 și T2. În timpul fazei subacute (7-14 zile), intensitatea semnalului este crescută la periferia hematomului (din cauza produșilor rezultați din degradarea hemoglobinei, precum methemoglobina), cu persistența centrului hipointens. După 14 zile (faza cronică), întreg hematomul apare luminos pe imaginile T1 și T2.

Craniofaringioamele pot fi deseori suspectate pe baza calcificării nodulare sau curbate, vizualizată pe radiografie în regiunea supraselară (figura 328-14). Această calcificare este vizibilă la 80-90% dintre copii și la aproximativ jumătate dintre adulți. Pe tomografia computerizată sunt prezente componente chistice cu calcificări circulare sau nodulare, la majoritatea copiilor și la 80% dintre adulți. Semiologia RMN este variabilă; unele chisturi au caracteristici asemănătoare cu lichidul cefalorahidian; altele au intensitate mai mică decât lichidul cefalorahidian pe T1, dar intensitate mai mare decât acesta pe T2, în timp ce altele mimează hemoragiile subacute, având intensitate crescută pe T1 și T2. De obicei, calcificarea nu este vizualizată pe RMN, decât dacă are dimensiuni mari. Unele craniofaringioame sunt în principal solide.

Majoritatea meningioamelor din regiunea selară determină modificări pe radiografiile craniene, inclusiv calcificări ale tumorilor și hiperostoza planului sfenoidal sau a șanțului chiasmatic. Meningioamele pot produce și mărirea șeii, mimând adenoamele hipofizare. Ele pot fi vizualizate cu greutate prin RMN fără substanță de contrast, deoarece au aceeași densitate cu substanța cenușie. Densitatea majorității meningioamelor crește la administrarea de gadoliniu, ca și la CT cu substanță de contrast iodată. Vizualizarea prin RMN la 45 de minute poate fi necesară pentru a permite dispariția substanței de contrast, fixată normal în interiorul glandei pituitare și a suprafețelor mucoase. Includerea arterei carotide este frecventă în meningioame, însă rară în celelalte tumori din regiunea șeii.

Anevrismele din regiunea șeii prezintă calcificări concentrice, vizualizate pe radiografii craniene la aproximativ 30% din pacienți. Ele pot determina mărirea șeii, de obicei cu o depresiune

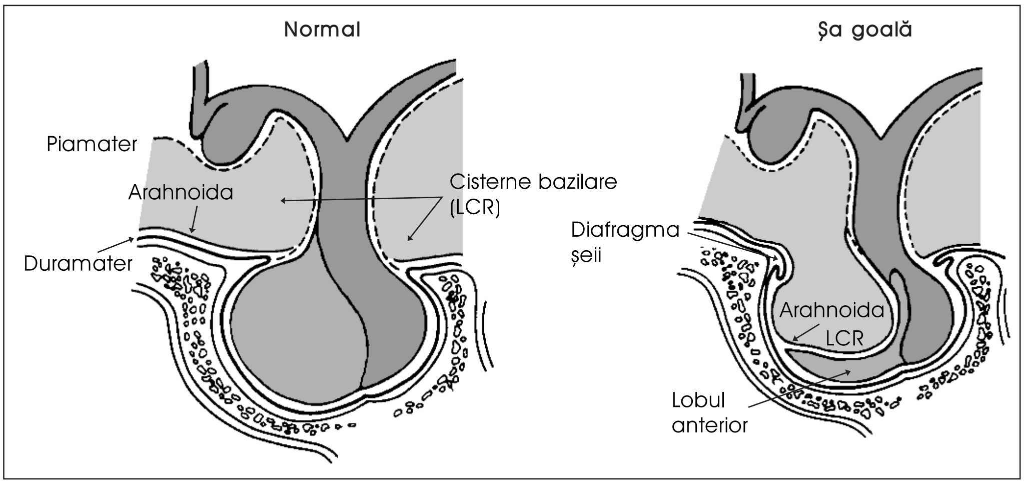


FIGURA 328-15 Sindromul de șa goală. (*Stânga*) Relațiile anatomice normale. În sindromul de șa goală (imaginea din *dreapta*) se produce balonizarea șeii atunci când un diverticul arahnoidian herniază printr-o diafragmă selară incompetentă. (*După RM Jordan et al, 1977*)

laterală și erodarea peretelui inferior al șeii. Multe anevrisme sunt vizualizate pe RMN cu o nuanță întunecată, datorată fluxului sanguin prin lumen. Trombii multilamelari determină un semnal puternic pe T1; porțiunea encefalică adiacentă poate avea un semnal slab pe T2, datorită depozitării hemosiderinei. În cazurile dificile, în special acelea cu tromboză completă, pot fi necesare și alte examinări, precum angiografia cu substracție digitală, angiografia convențională și/sau angiografia prin rezonanță magnetică.

Pe RMN sau tomografia computerizată pot fi vizualizate și alte entități patologice din regiunea șeii. În hemocromatoză, hipofiza este întunecată, în special pe imaginile T2 datorită depozitării fierului. Alte entități supraselare sunt glioamele chiasmei optice sau ale hipotalamusului, metastaze din hipotalamus sau tija hipofizară, germinoame, granuloame sarcoide, histiocitoză, tumori dermoide, epidermoide și chisturi arahnoide.

ȘAUA MĂRITĂ – SINDROMUL DE ȘA GOALĂ Mărirea șeii poate fi determinată de adenoame hipofizare, tumori sau chisturi hipotalamice, anevrisme, hipotiroidie sau hipogonadism primar și creșterea presiunii intracraniene. De asemenea, se întâlnește la pacienții cu sindrom primar de șa goală (figura 328-15). În această situație, șaua tinde să fie balonizată simetric, fără producerea eroziunilor osoase. Spațiul subarahnoidian supraselar herniază printr-un diafragm incomplet al șeii (figura 328-15), astfel încât șaua se umple cu lichid cefalorahidian (LCR) conținut într-un sac delimitat de arahnoidă. Se pare că este necesar ca diafragmul șeii să fie incomplet. Nu este clar dacă pentru mărirea șeii la acești pacienți este nevoie de creșterea presiunii LCR, tranzitorie sau persistentă, dar presiunea LCR este de obicei normală în momentul determinării. Hipofiza este aplatizată și împinsă într-o parte, însă activitatea sa rămâne normală. Faptul că LCR umple șaua poate fi cel mai bine demonstrat cu ajutorul RMN (vezi figura 328-12).

Este importantă diferențierea sindromului primar de șa goală de șaua mărită goală parțial, determinată de un adenom hipofizar degenerat. În primul caz, volumul hipofizei este de obicei normal, în timp ce, în al doilea, acesta este în general crescut.

Majoritatea pacienților cu sindrom primar de șa goală sunt obezi sau femei multipare, cu cefalee; circa 30% au hipertensiune arterială. Este important de știut dacă multiparitatea, obezitatea și hipertensiunea arterială se asociază cu creșterea presiunii LCR. Se poate vorbi de selectivitatea investigațiilor, deoarece radiografii craniene efectuate la pacienții cu cefalee descoperă lărgirea șeii. Tulburările endocrine sunt rare. Existența anticorpilor antihipofizari la 70% dintre acești pacienți este greu de interpretat. Uneori se poate produce hiperprolactinemie, posibil datorită tracțiunii tijei hipofizare sau coexistenței microprolactinoamelor. Rezerva secretorie de GH este frecvent anormală la acești pacienți, probabil ca rezultat al obezității. Rinoreea spontană cu LCR și pseudotumorile cerebrale au fost găsite fiecare la aproximativ 10% din cazuri. Rinoreea cu LCR necesită de multe ori corectare chirurgicală. Au fost evidențiate tulburări ale câmpului vizual, posibil prin hernierea chiasmei optice la nivelul șeii turcești. După ce diagnosticul de șa goală este stabilit de RMN sau tomografie computerizată, alte investigații sunt necesare pentru a exclude excesul sau deficitul hormonal; când nivelul hormonal este normal, terapia este lipsită de griji.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

BLACK PMCL et al: *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven, 1984

CROWLEY WR, ARMSTRONG WE: Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. Endocrinol Rev 13:33, 1992

HOLLENHORST RW, YOUNGE BR: Ocular manifestations produced by adenoma of the pituitary gland: Analysis of 1000 cases, in *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*, PO Kohler, GT Ross (eds). Amsterdam, Excerpta Medica, 1973, p 53

JUNEAU P et al: Malignant tumors of the pituitary gland. Arch Neurol 49:555, 1992

KATZNELSON L et al: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 76: 1089, 1993

KLIBANSKI A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. N Engl J Med 324:822, 1991

KRENNING EP et al: Somatostatin receptor scintigraphy. Nucl Med Annu 1, 1995

KUPERSMITH MJ et al: Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. Ann Intern Med 121: 473, 1994

LAMBERTS SWJ: The role of somatostatin and its analogues in the diagnosis and treatment of tumors. Endocrinol Rev 12:450, 1991

MINDERMANN T et al: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol 41: 359, 1994

MOLITCH ME: Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 80: 3, 1995

SCHEITHAUER BW et al: The pituitary gland in pregnancy: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc 65:461, 1990

SNYDER PJ: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am 22: 163, 1993

PROLACTINA

BEVAN JS et al: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocrinol Rev 13:220, 1992

KATZ E et al: Increased levels of bromocriptine following vaginal as compared to oral administration. Fertil Steril 55:882, 1991

MOLITCH ME: Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 21: 877, 1992

MOLITCH ME: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. N Engl J Med 321:1364, 1985

MOLITCH ME et al: Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 60:698, 1985

SCHLECTE J et al: The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 68:412, 1989

WEBSTER J: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 331: 904, 1994

HORMONUL DE CREȘTERE

ARIMURA A: Regulation of growth hormone secretion, in *The Pituitary Gland*, H. Imura (ed). New York, Raven, 1994, p 217

ASA SL et al: A case for hypothalamic acromegaly: A clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. J Clin Endocrinol Metab 58:796, 1984

BATES AS et al: Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. Clin Endocrinol 42: 425, 1995
BAUMANN G: Growth hormone heterogeneity: Genes, isohormones, variants, and binding proteins. Endocrinol Rev 12:424, 1991
EZZAT S, MELMED S: Are patients with acromegaly at increased risk of neoplasia? J Clin Endocrinol Metab 72:245, 1991
EZZAT S et al: Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, muticenter study. Ann Intern Med 117, 711, 1992
MELMED S: Acromegaly. N Engl J Med 322:966, 1990
MELMED S et al: Consensus statement: Benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. Am J Med 97: 468, 1994
MELMED S et al: Clinical Review 75. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 80: 3395. 1995
NEWMAN C et al: Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly and results of a multicenter trial in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab 80: 2768, 1995
PLOCKINGER U et al: Preoperative octreotide treatment of growth hormone-secreting and clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: Effect on tumor volume and lack of correlation with immunohistochemistry and somatostatin receptor scintigraphy. J Clin Endocrinol Metab 79: 1416, 1994
RAJASOORYA C et al: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol 41: 95, 1994
ROSS DA, WILSON CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas in a series of 214 patients. J Neurosurg 68:854, 1988
RUDMAN D et al: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N. Engl J Med 323:1, 1990
SANO T et al: Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: Clinical, biochemical and morphological manifestations. Endocrinol Rev 9:357, 1988
THORNER MO, VANCE ML: Growth hormone 1988. J Clin Invest 82:745, 1988
THORNER MO et al: Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery 29:663, 1991

TSH

BECK-PECCOZ P et al: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 312:1085, 1985
CHANSON P et al: Octocotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. Ann Intern Med 119:236, 1993
FAGLIA G et al: Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary. Horm Res 26:79, 1987
JACKSON IMD: Regulation of thyrohopin secretion, in *The Pituitary Gland*, H Imura (ed). New York, Raven, 1994, p 179

GONADOTROPINELE ȘI SUBUNITĂȚILE α

DANESHDOOST L et al: Recognition of gonadotroph adenomas in women. N Engl J Med 324:589, 1991
HESELTINE DM et al: Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle-stimulating hormone. Clin Endocrinol 31:411, 1989
KATZNELSON L et al: Imbalanced follicle-stimulating hormone β-subunit hormone biosynthesis in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 74:1343, 1992
MOGHISSI KS: Clinical applications of gonadotropin-releasing hormones in reproductive disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 21:125, 1992
OPPENHEIM DS, KLIBANSKI A: Medical therapy of glycoprotein hormone-secreting pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 18:339, 1989
OPPENHEIM DS et al: Prevalence of alpha-subunit hypersecretion in patients with pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 64:1187, 1990
SNYDER PJ et al: Extensive personal experience: Gonadotroph adenomas. 80: 1059, 1995
TSATSOULIS A et al: Bioactive gonadotrophin secretion in man. Clin Endocrinol 35:193, 1991

ACTH

ARONS D, TYRELL B (eds): Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 23(3):1994
BATEMAN A et al: The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinol Rev 10:92, 1989
FLACK MR et al: Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 116:211, 1992
LORIAUX DL, NIEMANN L: Corticotropin-releasing hormone testing in pituitary disease. Endocrinol Metab Clin North Am 20:363, 1991
ORME SM, BELCHETZ PE: Isolated ACTH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 35:213, 1991
ORTH DN: Corticotropin-releasing hormone in humans. Endocrinol Rev 13:164, 1992
ORTH DN: Cushing's Syndrome. N Engl J Med 332: 79, 1995
SCHLAGHECKE R et al: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary response to exogenous corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med 326:226, 1992

ENDORFINELE

BERTAGNALX: Proopiomelanocortin-derived peptides. Endocrinol Metab Clin North Am 23: 467, 1994

HIPOTALAMUSUL

BRAY GA, GALLAGHER TFJ: Manifestations of hypothalamic obesity in man: A comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. Medicine 54:301, 1974
DINARELLO CA: Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med 54:301, 1984
KLOOS RT: Spontaneous periodic hypothermia. Medicine 74:268, 1995
PLUM F, VAN UITERT R: Nonendocrine disease and disorders of the hypothalamus, in *The Hypothalamus*, S Reichlin et al (eds). New York, Raven, 1978, pp 415-473

CRANIOFARINGIOAMELE

BANNA M: Craniopharyngioma: Based on 160 cases, Br J Radiol 49:206, 1976
PAJA M et al: Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. Clin Endocrinol 42: 467, 1995

HIPOPITUITARISMUL

ARAFAH BM: Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 62:1173, 1986
CONSTINE, LS et al: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N. Engl j Med 328:87, 1993
EDWARDS OM, CLARK JDA: Post-traumatic hypopituitarism. Medicine 62:281, 1986
GRINSPOON S, BILLER B: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 79: 923, 1994
JONES SL et al: An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. Clin Endocrinol 41: 123, 1994
MUIR A, MACLAREN NK: Autoimmune diseases of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads and hypothalamic-pituitary axis. Endocrinol Metab Clin North Am 20:619, 1991
OELKERS W: Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 321:492, 1989
ROSEN T, BENGTSSON BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet 336:285, 1990
VANCE ML: Hypopituitarism. N Engl J Med 330: 1651, 1994

RADIOLOGIE

CHAKERES DW et al: Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. Radiol Clin North Am 27:265, 1989
GLICK RP, TIESI JA: Subacute pituitary apoplexy: Clinical and magnetic resonance imaging characteristics. Neurosurgery 27:214, 1990
HALL WA et al: Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population, Ann Intern Med 120:817, 1994
JOHNSON MR et al: The evaluation of patients with a suspected pituitary microadenoma: Computed tomography compared to magnetic resonance imaging. Clin Endocrinol 36:335, 1992

329

Raymond L. Hintz

TULBURĂRI DE CREȘTERE

CREȘTEREA NORMALĂ Copiii pot crește rapid în perioade relativ scurte de timp; medicii trebuie să cunoască standardele de dezvoltare și de creștere în funcție de vârstă. Consemnarea acestor modificări poate fi utilizată drept indicator

al stării generale de sănătate. Modificări minime ale stării de sănătate pot fi reflectate inițial printr-o deviație de la rata normală de creștere, iar un copil cu o creștere normală are rar o boală sistemică gravă. De aceea înălțimea și ritmul de creștere sunt importante.

Studiile longitudinale sau pe secțiuni indică existența diferențelor de creștere la diferite grupuri etnice. Totuși, copiii normali, alimentați corespunzător, au rate foarte asemănătoare de creștere. De exemplu, înălțimea medie a copiilor, care la naștere este de 50 cm, crește cu aproximativ 25 cm în primul an de viață, cu 12,5 cm în al doilea și cu 6 cm pe an până la pubertate. Această formulă poate fi folosită pentru estimarea înălțimii medii la copii peste 10 ani. Au fost imaginate nomograme pentru a stabili cu mai mare acuratețe creșterea medie și limitele deviațiilor standard (figurile 329-1 și 329-2).

CONTROLUL CREȘTERII Creșterea implică atât multiplicarea celulară cât și creșterea dimensiunilor fiecărei celule. Importanța relativă a acestor procese variază de la organ la organ și cu vârsta. Controlul și integrarea creșterii variază de la un țesut la altul și în funcție de stadiul de dezvoltare.

Creșterea prenatală Dezvoltarea prenatală exemplifică complexitatea integrării și controlului creșterii. În această perioadă, o singură celulă devine un organism complex în care miliarde de celule conlucrează armonios. Viteza de creștere este uluitoare; rata cea mai rapidă de creștere apare în timpul celui de-al doilea trimestru. Controlul creșterii prenatale este realizat prin mecanisme diferite de cele din perioada postnatală. Hormonul de creștere și cei tiroidieni au efecte relativ minore asupra creșterii din timpul vieții intrauterine. Creșterea prenatală depinde de fluxul sanguin uterin și de alți factori materni și este mai puțin influențată de factorii care determină statura finală. La naștere, corelația dintre lungimea corpului și înălțimea adultului este slabă ($r = 0,3$); la doi ani ea este mai puternică ($r = 0,7$), indicând faptul că factorii care influențează statura adultului devin operativi timpuriu în viața postnatală.

Factorii genetici Statura este o trăsătură poligenică (vezi capitolul 65), astfel încât nu există o metodă simplă de anticipare a înălțimii pe care un copil o va avea la maturitate. Totuși, există o corelație între înălțimea medie a părinților și înălțimea medie atinsă de copiii lor.

Nutriția Următorul factor important care influențează creșterea este nutriția. Lipsuri alimentare severe, ca în marasm sau în kwashiorkor (vezi capitolul 74), alterează creșterea, la fel ca și deficiențele subclinice de substanțe nutritive și deficiențele selective de vitamine și minerale. Tendința creșterii staturii medii la adult în ultimul secol se poate datora îmbunătățirii alimentației, în special a aportului de proteine în perioada de creștere rapidă din copilărie.

Hormonii *Hormonul de creștere* Hormonul de creștere (GH sau somatotropina) joacă rolul central în controlul creșterii la copii de la naștere până la sfârșitul pubertății. În

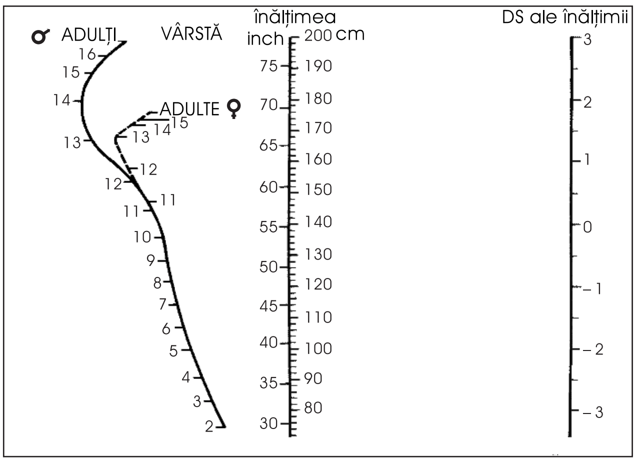


FIGURA 329-1 Nomograma înălțimii la băieți și fete.

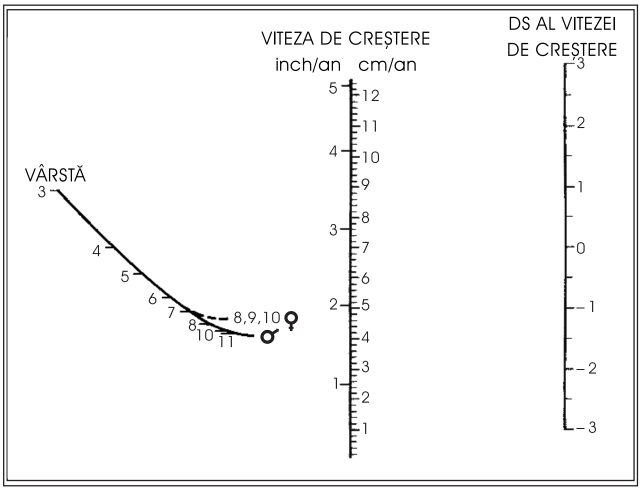


FIGURA 329-2 Nomograma ratei de creștere la băieți și fete.

cazul absenței totale a GH, creșterea liniară este de aproximativ 1/3-1/2 din rata normală. GH are de asemenea rol în controlul anabolismului de-a lungul vieții.

GH este un membru al familiei de hormoni care include prolactina hipofizară și lactogenul placentar uman (hPL) (vezi capitolul 328). Cea mai comună formă de GH în hipofiză și în circulație este cea cu greutate moleculară de 22 KDa („22 K"). Acesta este hormonul din glandele pituitare umane care a fost purificat și studiat. A doua formă ca frecvență este cea de 20 KDa („20 K"). Această variantă este codată de secvența genică a hormonului de creștere 22 K, însă un segment exonic al genei hormonului de creștere nu este transcris, de aceea rezultă un hormon cu dimensiune mai mică. Nu este clar dacă această variantă are funcții specifice; se pare că forma 20 K are activitate de stimulare a creșterii echivalentă, însă probabil este mai puțin activă în metabolismul glucidelor decât forma 22 K.

Secreția GH se află sub controlul stimulant și inhibitor al hipotalamusului (vezi capitolul 328). Factorul de inhibare a eliberării somatotropinei (somatostatina, SRIF) este un peptid format din 14 aminoacizi, sintetizat în hipotalamus și cu o distribuție largă în alte țesuturi din afara hipotalamusului; este un inhibitor potent al secreției mai multor hormoni, inclusiv insulina, glucagonul și gastrina.

Acțiunea biologică a hormonului eliberator al GH (GRH, somatocrinină) se datorează primilor 29 de aminoacizi din totalul de 44 ai acestui peptid, aminoacidul amino-terminal fiind crucial pentru acțiunea sa biologică. Pacienții cu deficit idiopatic de GH pot avea mai degrabă deficit de GRH decât incapacitate hipofizară de sinteză a GH. Într-adevăr, jumătate sau mai mult dintre indivizii cu deficit de GH răspund la administrarea intermitentă prelungită de GRH prin creșterea GH-ului plasmatic și accelerarea ratei de creștere.

Sinteza somatostatinei și GRH-ului, deci și eliberarea GH, este influențată de mai mulți factori (figura 329-3). Centrii superiori ai sistemului nervos central au axoni care se termină la nivelul celulelor hipotalamice secretoare de somatostatină și GRH, având acțiune pozitivă sau negativă. În plus, GH și factorii de creștere insulin-like controlați de GH (IGF_s) influențează secreția sau acțiunea GRH și a somatostatinei. Secreția de GH este episodică, cu un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt (10-15 minute). O proporție semnificativă de GH din ser este legat de o proteină transportoare a GH (GHBP) care este înrudită structural cu receptorii GH. Deși mici cantități de GH sunt secretate în perioada de veghe, majoritatea GH se produce în timpul nopții, în special în timpul fazei a treia și a patra a somnului.

Factorii de creștere insulin-like Deși GH poate avea efecte directe asupra creșterii, majoritatea acțiunilor de promovare a acesteia sunt mediate de factori de creștere insulin-like (IGF) sau de peptidele somatomedinice. Două peptide IGF umane, IGF-I și IGF-II, au în proporție de 50% o structură omoloagă cu insulina umană și în proporție de 70% o structură omoloagă între ele. Somatomedina C (SM-C) și IGF-I sunt structural și funcțional echivalente. Peptidele IGF sunt strâns legate de șase proteine transportoare plasmatice specifice (IGFBP) și au timp de înjumătățire mai degrabă de ordinul orelor decât al minutelor. Nivelele de IGF-I și IGFBP-3 sunt dependente de secreția de GH și în consecință sunt crescute în acromegalie și scăzute în hipopituitarism. Aceste nivele sunt de asemenea dependente de vârstă, fiind scăzute la începutul copilăriei, cu un vârf în adolescență, și diminuându-se după vârsta de 50 de ani. Nivelul plasmatic al IGF-II este de asemenea dependent de prezența unei cantități minime de GH, însă creșterile suprafiziologice ale GH nu determină creșterea suplimentară a IGF-II. De aceea valorile IGF-II sunt scăzute în hipopituitarism, însă în acromegalie nu sunt crescute. Nivelul plasmatic al IGF-II este constant de la vârsta de 1 an până în apropierea deceniului al optulea de viață.

Hormonii tiroidieni Spre deosebire de modelul de creștere din deficitul de GH, absența totală a hormonilor tiroidieni determină o oprire aproape completă a creșterii liniare. De aceea existența unei secreții adecvate de hormoni tiroidieni pare a fi o condiție absolut necesară pentru creșterea normală. Există mai multe mecanisme incriminate în acest fenomen. Hormonii tiroidieni au efecte directe asupra metabolismului celular și deficitul de hormoni tiroidieni determină scăderea secreției de GH consecutivă stimulării. În plus, acțiunea IGF-I asupra celulelor din cartilaje poate fi dependentă de hormonii tiroidieni.

Steroizii gonadici Androgenii și estrogenii au un efect maxim de stimulare a creșterii la pubertate. În mare parte accelerarea creșterii din perioada pubertății se datorează acestor hormoni. Androgenii au un efect stimulant direct asupra creșterii și maturației oaselor, cartilajelor și mușchilor. Estrogenii par a avea o acțiune bifazică, stimulând creșterea când sunt în cantități mici și inhibând-o când sunt în concentrații crescute. În plus, estrogenii sunt responsabili pentru închiderea epifizelor și oprirea creșterii liniare.

Insulina Insulina are o puternică acțiune anabolizantă în afară de efectele sale asupra metabolismului glucidelor. Ea constă în stimularea sintezei proteice și a diviziunii celulare. Creșterea excesivă a copiilor proveniți din mame diabetice poate fi consecința nivelului plasmatic ridicat al insulinei la făt. Relația structurală strânsă a insulinei cu grupul IGF al factorilor de creștere și capacitatea ei de a se fixa pe receptorii IGF-I pot explica unele dintre efectele cantităților crescute de insulină. Totuși, insulina are și o acțiune proprie de stimulare a creșterii în unele tipuri de celule.

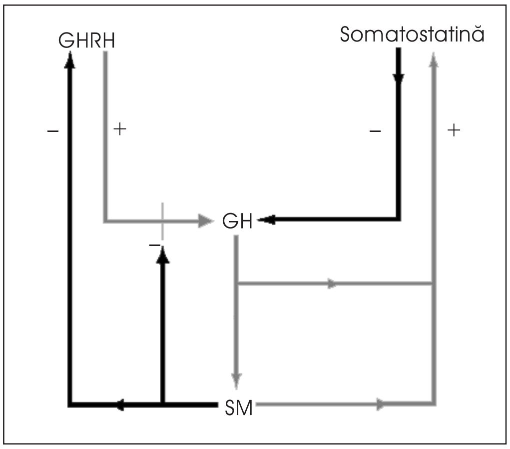


FIGURA 329-3 Controlul feedback al secreției hormonului de creștere; GH = hormon de creștere, GHRH = hormonul eliberator al hormonului de creștere, SM = somatomedine (factori de creștere insulin-like). Influențele stimulatoare sunt notate cu săgeți gri. Influențele inhibitoare sunt notate cu negru.

Alți factori Factorul de creștere al nervilor, care este înrudit structural cu familia de peptide insulină-IGF, acționează asupra dezvoltării nervilor simpatici și are un posibil efect asupra conservării și reparării altor neuroni. Factorul de creștere epidermic controlează maturarea tegumentului, dar acționează și asupra altor tipuri de celule. Factorul de creștere derivat din trombocite este eliberat de acestea de la nivelul cheagului și este un mitogen puternic pentru multe celule. Nivelul plasmatic, mecanismele de control, interacțiunile cu alte peptide stimulatoare ale creșterii și rolul fiziologic al acestor factori rămân să fie descoperite.

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR DE CREȘTERE

Majoritatea indivizilor cu talie mică nu au o afecțiune propriu zisă, însă prezintă deviații de la modelul normal de creștere (tabelul 329-1). Astfel, primul pas în diagnosticarea tulburărilor de creștere este identificarea acelor persoane a căror talie variază în limite normale și care nu au, probabil, nevoie de tratament.

Înălțimea și rata de creștere Un factor important în diagnosticul diferențial la indivizii cu talie mică este determinarea raportului procentual dintre înălțimea pacientului și cea a persoanelor de aceeași vârstă. Acest factor se determină folosind o nomogramă, cum este cea ilustrată în figura 329-1. Se unesc printr-o linie vârsta și înălțimea pacientului. Intersecția cu scala din dreapta estimează numărul deviațiilor standard (DS) de la înălțimea medie corespunzătoare vârstei. În general, cu cât este mai îndepărtată înălțimea medie pacientului de înălțimea corespunzătoare vârstei, cu atât crește posibilitatea ca această talie mică să fie datorată unei boli. O înălțime peste nivelul – 2 DS indică faptul că pacientul este probabil normal. Rata creșterii trebuie de asemenea determinată, dacă este posibil, fie din datele existente despre creștere, fie din examinare a pacientului (vezi figura 329-2). O rată de creștere mult mai scăzută decât media este îngrijorătoare.

Deoarece statura redusă este frecventă, judecata clinică joacă un rol important în abordarea acestei probleme. La indivizii cu o talie mult scăzută (– 3 DS sau mai mult raportat la vârstă) trebuie imediat efectuată o evaluare, în timp ce la indivizii care prezintă anomalii mai puțin severe este necesară supravegherea în timp, astfel încât rata de creștere să poată fi evaluată. O rată de creștere semnificativ scăzută necesită investigații suplimentare. Diagnosticarea întârzierilor constituționale de creștere se face prin excludere. În general, dacă se exclud hipotiroidia, deficitul de GH și cele mai frecvente afecțiuni sistemice, este indicată doar monitorizarea pacientului. Totuși, limita dintre „normal“ și „patologic“ poate fi estompată, și indicațiile de tratament se pot modifica. Mai mult, persistența incapacității de menținere a unei rate normale de creștere este o indicație pentru reluarea investigațiilor.

Anamneză Elementele importante ale istoricului bolii sunt greutatea și vârsta gestațională la naștere, dezvoltarea copilului după naștere și prezența unei afecțiuni sistemice. Este de asemenea crucială determinarea taliei părinților și a

Tabelul 329-1

Cauzele nanismului

Diagnostic	Practica uzuală, %	Centru de referință, %
Întârzieri constituționale ale creșterii	98	80
Deficit de GH	0,1	10
Hipotiroidism	0,2	4
Afecțiuni sistemice	0,3	3
Anomalii cromozomiale	0,1	1
Displazii osteo-cartilaginoase	0,3	1
Probleme psiho-sociale	1	1

SURSĂ: Adaptat după Horner et al.

Tabelul 329-2

Semne clinice în sindroamele care determină nanism

Sindrom	Semne clinice specifice
Deficit de GH	Bose frontale, obezitate centrală, voce cu tonalitate înaltă
Hipotiroidie	Tegumente uscate, păr uscat, facies imatur
Sindrom Cushing	Obezitate centrală, striații, hipertensiune arterială
Disgenezie gonadală	Gât palmat, multiplii nevi pigmentari, torace în scut, întârzierea dezvoltării sexuale
Pseudohipoparati-roidism	Facies în formă de lună plină și obezitate, metacarpiene scurte, retard psihic
Displazie osteocartilaginoasă	Disproporționalitate corporală, macrocefalie
Nanism Russell-Silver	Talie mică la naștere, facies „ascuțit", asimetrie

rudelor de gradul 1 și 2, precum și anamneza dezvoltării acestora în timpul pubertății. Istoricul familial al dezvoltării din timpul pubertății târzii poate ajuta la diagnosticare.

Examen obiectiv Trebuie evaluată proporția dintre componentele corpului. Membrele relativ scurte comparativ cu trunchiul sugerează o hipotiroidie de lungă durată sau o condrodistrofie cum este nanismul acondroplastic, deși unele forme mai subtile de condrodistrofie pot fi dificil de recunoscut (vezi și capitolul 348). Este importantă de asemenea interpretarea raportului greutate/înălțime. Un copil cu talie mică care are o greutate mică pentru înălțimea sa poate fi malnutrit sau poate avea o afecțiune sistemică. Pe de altă parte, un copil cu talie mică care are greutate mare pentru înălțimea sa este probabil să aibă o afecțiune endocrină. Pacienții cu sindrom Cushing, deficit de GH sau hipotiroidie au frecvent o greutate crescută în raport cu înălțimea. Unele constatări ale examenului fizic pot sugera anumite sindroame specifice (tabel 329-2).

Investigații de laborator Evaluarea vârstei osoase poate indica o posibilă patologie și poate estima înălțimea finală a adultului. Deoarece manifestările hipotiroidiei pot fi minime, activitatea tiroidei trebuie apreciată de rutină. Determinarea IGF-I și IGFBP-3 sunt, de asemenea, proceduri screening utile, majoritatea pacienților cu deficit de GH având valori scăzute ale acestora. Sindroamele de rezistență la GH, precum nanismul Laron, sunt caracterizate de niveluri scăzute de IGF-I, nivel scăzut al GHBP și niveluri crescute de GH. Pentru alte afecțiuni se pot folosi teste corespunzătoare (descrise în tabelul 329-3). La orice fată cu talie mică neexplicată trebuie efectuat cariotipul cromozomial.

Tabelul 329-3

Investigații de laborator folosite ca screening pentru determinarea etiologiei nanismului

Test sau radiografie	Afecțiune
Tiroxină serică	Hipotiroidie
GHBP	Sindromul rezistenței la GH
IGF-I și IGFBP-3	Deficit de GH
Vârsta osoasă	Întârziere constituțională de creștere, hipotiroidie, deficit de GH
Rezonanță magnetică nucleară	Craniofaringioame sau alte leziuni ale sistemului nervos central
Calciu seric	Pseudohipoparatiroidism
Fosfat seric	Rahitism rezistent la vitamina D
Bicarbonat seric	Acidoză tubulară renală
Ureea sangvină	Insuficiență renală
Hemoleucograma completă	Anemie, tulburări nutriționale
Viteza de sedimentare a hematiilor	Boli inflamatorii ale intestinului
Cariotipul cromozomial	Disgenezie gonadală sau alte anomalii

Testarea secreției de GH Deoarece secreția de GH este episodică și deci variabilă, determinarea întâmplătoare a GH plasmatic nu este o investigație corespunzătoare pentru stabilirea deficitului de GH. Unele teste de stimulare a GH folosite ca screening sunt cuprinse în tabelul 329-4 (vezi și capitolul 328). Datorită timpului lung de înjumătățire al IGF-I și IGFBP-3, o determinare aleatorie în timpul zilei reflectă cu acuratețe concentrația plasmatică medie. Dacă se ține seama de standardele raportate la vârstă, determinarea IGF-I și IGFBP-3 constituie un test screening rezonabil pentru determinarea deficitului de GH. Un nivel scăzut de IGF-I sau de IGFBP-3 necesită o evaluare mai cuprinzătoare. Celelalte teste enumerate sunt metode indirecte și nefiziologice de provocare a eliberării GH. În clinica în care lucrează autorii, un nivel de GH de 10 μg/l (10 ng/ml) după un test cu clonidină este considerat un răspuns normal. Dacă nu se obține această valoare trebuie folosite alte teste pentru evaluarea rezervei de GH, după cum au fost descrise în capitolul 331.

Rx TRATAMENT

Deficitul de GH Singura indicație a GH uman este tratamentul copiilor cu deficit de GH. Doar 1/4.000-1/20.000 de copii au deficit de GH. Aproximativ jumătate din aceste cazuri se datorează deficitului idiopatic, restul cazurilor fiind secundare tumorilor și/sau radioterapiei. În aproximativ o

Tabelul 329-4

Teste screening pentru aprecierea secreției de GH

DOZĂRI RADIOIMUNOLOGICE ALE IGF-I *

Vârsta, ani	Valoare la bărbați, μg/l	Valoarea la femei, μg/l
1-2	31-160	11-206
3-4	45-230	75-320
5-6	51-288	70-320
7-8	157-385	125-396
9-10	136-308	123-330
11-12	180-440	191-462
13-14	220-616	286-660
15-16	200-836	242-660
17-18	286-627	240-506

DOZAREA RADIOIMUNOLOGICĂ A IGFBP-3 *

Vârsta	Valoare, mg/l	Medie, mg/l
1-12 luni	0,5-1,2	1,3
1-5 ani	1,4-3,0	2,1
5-7 ani	1,5-3,4	2,4
7-9 ani	2,1-4,2	3,0
9-11 ani	2,0-4,8	3,3
11-13 ani	2,1-6,2	3,8
13-15 ani	2,2-5,9	4,2
15-18 ani	2,5-4,8	3,8
Adulți, 20-30 ani	2,0-4,2	3,0

TESTUL CU CLONIDINĂ AL ELIBERĂRII DE GH

NPO după miezul nopții
Administrare orală de clonidină

Greutate corporală, kg	Doză, mg
5-15	0,05
15-25	0,10
25-35	0,15
35-50	0,20
> 50	0,25

Eșantioane pentru determinarea GH la 0, 60 și 90 de minute
Efecte adverse: hipotensiune ortostatică și somnolență
Pacientul va fi ținut în clinostatism până la dispariția hipotensiunii ortostatice.
Răspunsul normal: valori ≥ 10 μg/l (10 ng/ml) în orice eșantion.

* Valoarea normală în raport cu vârsta (poate varia în funcție de metoda utilizată).

treime din ultimele situații, deficitul de GH apare izolat, la celelalte două treimi existând deficite hormonale hipofizare multiple. Nanismul datorat insuficienței renale cronice sau disgeneziei gonadale, este de asemenea o indicație pentru tratamentul cu GH. Dacă statura mică se datorează unei afecțiuni sistemice, tratamentul se adresează afecțiunii de bază. În mod similar, în nanismul produs de hipotiroidie sau excesul cortizolic se tratează afecțiunea primară. În general, cu cât afecțiunea este mai rapid diagnosticată și tratată, cu atât se obține un efect mai bun asupra creșterii; dacă tratarea bolii determinante este întârziată până după pubertate, pot să nu apară îmbunătățiri ale staturii sau acestea sunt reduse.

Spre deosebire de ceilalți hormoni peptidici, de exemplu insulina, GH are o specificitate de specie limitată. GH uman stimulează creșterea liniară a copiilor cu deficit de GH, în timp ce hormonul bovin nu este eficient la om. Prelevarea glandelor pituitare la autopsie pentru prepararea GH uman nu asigură cantități adecvate de hormon pentru tratamentul tuturor copiilor cu deficit de GH, acest preparat fiind util pentru tratamentul cu GH al altor afecțiuni. Mai mult, administrarea de GH hipofizar uman în Statele Unite și în alte câteva țări a fost oprită în 1985, din cauza apariției bolii Creutzfeldt-Jakob la unii pacienți care au fost tratați cu GH uman. Producerea GH sintetic începând din anul 1985 a soluționat această problemă. Hormonul este deja disponibil pentru pacienții cu deficit de GH și posibilitatea de asigurare nelimitată a acestuia a permis studierea altor întrebuințări terapeutice ale GH, inclusiv tratamentul disgeneziei gonadale.

Majoritatea copiilor cu deficit de GH răspund la tratamentul cu GH prin accelerarea ratei de creștere până la limite normale sau peste normal. Ca și la alți hormoni, există o variație a răspunsului în funcție de dozele folosite. Au fost testate doze între 0,01-0,1 mg pe kilogram corp, administrate subcutan, zilnic. Există o mare variabilitate a răspunsului dar, de obicei, dozele mai mari determină rate medii mai mari ale creșterii. Într-adevăr, cu o doză zilnică de 0,025-0,050 mg/kg la majoritatea pacienților cu deficit de GH se produce un răspuns bun al creșterii. Dacă nu se obține o rată de creștere adecvată, dozele pot fi crescute până la obținerea rezultatului scontat sau până la limita maximă de 0,50 mg/kg corp pe săptămână. Dozele de GH peste acest nivel sunt asociate cu risc crescut de intoleranță la glucoză și cu alte complicații.

O metodă alternativă pentru tratamentul deficitului de GH, aflată în studiu, este utilizarea fie a hormonului eliberator de GH (GHRH), fie a peptidului eliberator de GH (GHRP). Pentru că cel puțin jumătate din copiii cu deficit de GH sunt capabili să secrete GH ca răspuns la GHRH, această metodă poate fi folositoare la acești pacienți.

Alte cauze de nanism **NANISMUL IDIOPATIC SEVER** Hormonul de creștere a fost administrat unor pacienți cu creștere insuficientă determinată de alte cauze în afara deficitului de GH. Unii copii cu nanism sever (peste 2,5 DS sub media corespunzătoare vârstei) nu au deficit de GH, dar răspund la tratamentul cu GH. Mulți dintre acești pacienți au un nivel scăzut de IGF-I, IGFBP-3 și/sau GHBP și pot avea un defect parțial al controlului secreției GH. La majoritatea acestor copii se produce o accelerare pe termen scurt a ratei de creștere, ca răspuns la terapia cu GH; nu s-a stabilit dacă după tratamentul cu GH înălțimea finală a acestor copii este mai mare decât înălțimea preconizată fără administrarea de GH. Mai mult, nu se cunoaște dacă apar efecte adverse importante pe termen lung.

Disgenezia gonadală GH poate avea un rol și în tratamentul disgeneziei gonadale (vezi capitolul 66). Majoritatea femeilor cu disgenezie gonadală au o înălțime medie la maturitate cuprinsă între 135 și 142 cm. Androgenii pot determina o accelerare pe termen scurt a ratei de creștere la fetele cu această afecțiune, însă nu determină o statură finală mai mare la maturitate. Utilizarea unor doze mici de GH se asociază cu o mărire a ratei de creștere. Rezultatele mai multor studii multicentrice asupra tratamentului cu GH sintetic, fie izolat, fie în asociație cu androgeni, sunt încurajatoare și prin răspunsul inițial al creșterii și prin creșterea înălțimii finale.

Tulburări scheletale Hormonul de creștere a fost folosit și la tratarea unui mic număr de subiecți cu o mare varietate de alte tulburări de creștere, incluzând displazia os-cartilaj și alte sindroame genetice, asociate cu nanism. Nu este clar dacă GH este eficient în aceste tulburări.

BIBLIOGRAFIE

Baumann G: Growth hormone heterogeneity: Genes, isohormone, variants and binding proteins. Endocr Rev 12:424, 1991

Blum WF et al: A specific radioimmunoassay for the growth hormone-dependent somatomedin binding protein: Its use for diagnosis of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 70:1291, 1990

Brown P: Potential epidemic Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. N Engl J Med 313:728, 1985

Frasier SD: A review of growth hormone stimulation tests in children. Pediatrics 53:929, 1974

Grumbach M: Growth hormone therapy and the short end of the stick. N Engl J Med 319:238, 1988

Hindmarsh PC et al: Wider indications for treatment with biosynthetic human growth hormone in children. Clin Endocrinol 34:417, 1991

Hintz RL: Growth factors. Curr Opin Pediatr 2:786, 1990

Hintz RL: Untoward events in patients treated with GH in the USA. Horm Res 38(Suppl 1):44, 1992

Hintz RL et al: Efficacy of growth hormone therapy in patients without classically defined growth hormone deficiency. Growth Genet Horm 8(Suppl 1):10, 1992

Hintz RL: The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab 80:2298, 1995.

Hopwood NJ et al: Growth response of non-growth hormone deficient children with marked short stature during three years of growth hormone therapy. J Pediatr 123:215, 1993

Horner JM et al: Growth deceleration patterns in constitutional short stature: An aid to diagnosis. Pediatrics 62:529, 1978

Lantos J et al: Ethical issues of growth hormone therapy. JAMA 261:1020, 1989

Lee PDK et al: Efficacy of insulin-like growth factor I levels in predicting the response to provocative growth hormone testing. Pediatr Res 27:45, 1990

Rosenfeld RG et al: Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner's syndrome. J Pediatr 49:121, 1992

Rosenfeld RG et al: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 80:1532, 1995

Tanner JM, Davis PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 107:317, 1985

Tanner JM, Isrealsohn WJ: Parent-child correlations for body measurements of children between the ages of one month and 7 years. Ann Hum Genet 26:245, 1963

Tanner JM, et al: Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. Arch Dis Child 46:317, 1985

Thorner MO et al: Growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide as potential therapeutic modalities. Acta Paediatr Scand (Suppl) 376:29, 1990

Vipani OV et al: Prevalence of severe growth hormone deficiency. Br Med J 2:427, 1977

330

Arnold M. Moses, David H. P. Streeten

AFECȚIUNI ALE NEUROHIPOFIZEI

Axonii din cele două sisteme în esență independente – hipotalamus-neurohipofiză – pleacă din nucleii supraoptic și paraventricular și ajung prin tija pituitară la nivelul hipofizei posterioare. Hormonii vasopresină și ocitocină, formați în celule ganglionare distincte, migrează prin axoni ca părți ale unor precursori proteici. Ei sunt depozitați în granulațiile secretoare din terminațiile nervoase ale neurohipofizei și sunt eliberați prin exocitoză în circulația sanguină ca răspuns la stimulii adecvați. Vasopresina sau hormonul antidiuretic (AVP sau ADH) reglează conservarea apei, iar eliberarea sa este coordonată cu activitatea centrului setei care reglează ingestia de lichide. Ocitocina stimulează contracțiile uterine și ejecția laptelui.

SINTEZA, ELIBERAREA ȘI ACȚIUNEA VASOPRESINEI

SINTEZĂ Vasopresina (AVP) este sintetizată în neuronii magnocelulari ai hipotalamusului anterior ca prehormon și este modificată în aparatul Golgi pentru a forma un prohormon care este stocat în veziculele neurosecretorii. În timp ce este transportat la axonii terminali, prohormonul este clivat în AVP, o proteină cu greutatea moleculară 10.000 numită *neurofizină* și un glicopeptid cu 39 aminoacizi. Cei trei produși sunt eliberați în circulația periferică.

ACȚIUNE Vasopresina conservă apa și crește concentrației urinei prin legarea de receptorii V_2 de pe suprafața bazolaterală a celulelor principale ale ductelor colectoare renale. La acest nivel AVP crește fluxul hidroosmotic al apei din lumenul tubular prin celulă spre interstițiul medular și capilarele peritubulare. AVP crește, de asemenea, permeabilitatea ductelor colectoare pentru uree și crește absorbția de sodiu în porțiunea groasă, ascendentă a ansei Henle. Concentrații mari de AVP ce acționează pe receptorii V_1 pot produce vasoconstricție, ca răspuns la hipotensiunea severă sau la administrarea de vasopresină pentru tratamentul varicelor esofagiene sângerânde.

Vasopresina, probabil cea din axonii care se termină în scoarța cerebrală, poate avea rol în procesele de învățare și memorare, iar AVP din fibrele eminenței mediane participă la stimularea secreției de corticotropină ca răspuns la stress.

NIVELUL HORMONAL NORMAL Concentrația plasmatică și urinară a AVP poate fi determinată prin teste radioimunologice. Rezultatele pot fi exprimate fie ca unități bazate pe activitatea presoare la cobai, fie prin cantitatea de AVP purificată. Arginin vasopresina are o activitate biologică de aproximativ 400 unități pe miligram (1 mU = 2,5 ng = 2,3 pmol). În condițiile unei ingestii aleatoare de lichide neurohipofiza conține aproximativ 8 unități de AVP. În aceleași condiții, concentrația plasmatică periferică de AVP variază între 1,4 și 5,6 pmol/l (1,5-6 ng/l). La cel din urmă nivel plasmatic și peste acesta, osmolalitatea urinei este maximă. Concentrația sanguină de AVP variază, cu un nivel maxim noaptea târziu și dimineața devreme și un minim la începutul după amiezii. În condițiile de hidratare normală, subiecții sănătoși eliberează aproximativ 370-1.400 pmoli (400-1.500 ng) din hipofiză și excretă 23-80 pmol (25-90 ng) de AVP în urină în 24 de ore. În timpul a 24-28 de ore de deshidratare, cantitatea eliberată crește de 3-5 ori.

METABOLIZARE Inactivarea AVP se produce în cea mai mare parte în ficat și rinichi, prin clivajul glicinamidei terminale, rezultând o substanță inactivă biologic. Aproximativ 7-10% din AVP secretată este excretată prin urină ca hormon activ.

CONTROLUL ELIBERĂRII AVP **Reglarea osmotică** În condiții normale eliberarea AVP este reglată în primul rând de osmoreceptorii din hipotalamus. Modificări în concentrațiile plasmatice ale substanțelor pentru care membranele celulare sunt impermeabile determină modificări de volum ale celulelor osmoreceptoare, care la rândul lor influențează activitatea electrică neuronală și controlează atât sinteza cât și eliberarea AVP. Relațiile dintre osmolalitatea plasmatică efectivă și eliberarea AVP mențin în mod normal osmolalitatea plasmatică între limite foarte precise. Osmolalitatea plasmatică medie a subiecților normali după o încărcare lichidiană cu 20 ml/kg corp este de 281,7 mmol/kg de apă plasmatică, iar osmolalitatea care produce eliberarea AVP consecutiv perfuzării de soluție salină hipertonă la subiecții încărcați lichidian este de 287,3 mmol/kg. Astfel, după o diureză completă, creșterea osmolalității plasmatice necesară pentru a iniția antidiureza rezultată prin injectarea unei soluții saline hipertone este de doar 5,6 mmol/kg sau 2%.

Perfuzarea unei soluții saline hipertone la un subiect încărcat hidric determină o creștere liniară în timp a osmolalității plasmatice. După un timp, se produce o scădere rapidă, progresivă a clearance-ului apei libere fără o modificare semnificativă a excreției de solvați sau de creatinină. Se poate defini pragul osmotic pentru eliberarea AVP drept osmolaritatea plasmatică existentă la apariția antidiurezei în aceste condiții și care s-a produs la o osmolaritate plasmatică medie de 287 mmoli/kg. Pragul osmotic pentru eliberarea AVP poate fi determinat, cu rezultate foarte asemănătoare, și prin construirea graficului relației liniare dintre osmolaritatea plasmatică și concentrația plasmatică sau urinară de AVP, obținute simultan în timpul perfuziei saline hipertone, și extrapolând linia de regresie rezultată la nivelul axei x (osmolaritatea plasmatică).

Reglarea volemiei Scăderea volumului plasmatic, prin intermediul receptorilor de întindere din atriul stâng și posibil din venele pulmonare, stimulează eliberarea AVP prin scăderea impulsurilor inhibitorii plecate de la atriul stâng spre hipotalamus. Impulsurile neuronale ajung prin nervul vag la formațiunea reticulată a mezencefalului și diencefalului și de aici la nucleii supraoptic și paraventricular, unde sunt integrate împreună cu alți stimuli care influențează eliberarea AVP. Presiunea pozitivă din expir, repausul în ortostatism și vasodilatația pot activa acest mecanism, care servește la refacerea volumului plasmatic, chiar la un nivel care depășește inhibiția osmotică a eliberării AVP. După contracția volumului plasmatic, concentrația AVP circulant poate atinge un nivel de 10 ori mai mare decât acela indus de hipertonie. Creșterea volumului plasmatic inhibă eliberarea AVP printr-un mecanism contrar, determinând diureză și corectarea hipervolemiei. Presiunea negativă din inspir, clinostatismul, lipsa forței gravitaționale (ca în călătoriile spațiale), submersia în apă și expunerea la frig pot activa acest mecanism.

Reglarea prin baroreceptori Activarea baroreceptorilor carotidieni și aortici ca răspuns la hipotensiunea arterială determină eliberarea AVP. Hipotensiunea arterială produsă de hemoragii este cel mai puternic stimul și poate crește uneori nivelul plasmatic al AVP la 560 pmol/l (600 ng/l). Această concentrație de AVP poate determina vasoconstricție, care probabil are rol în normalizarea tensiunii arteriale.

Controlul nervos Câțiva neurotransmițători și neuropeptide din hipotalamus influențează eliberarea AVP. Acetilcolina stimulează eliberarea AVP prin efectul nicotinic asupra neuronilor supraoptici. Angiotensina II, histamina, bradikinina și neuropeptidul Y stimulează probabil eliberarea AVP. Norepinefrina, prostaglandinele și dopamina stimulează sau inhibă eliberarea AVP în funcție de condițiile existente. Acidul gamma aminobutiric pare a acționa ca neurotransmițător inhibitor; serotonina și substanța P sunt prezente în nucleul supraoptic,

însă influența lor asupra eliberării AVP nu este clară. Acțiunea reglatoare a peptidelor opioide asupra eliberării AVP este neclară; unele studii indică un efect stimulant, altele un efect inhibitor sau lipsa vreunui efect. Deși rolul acestor neurotransmițători și peptide precum și al altor substanțe nu este încă bine definit, acțiunea antidiuretică a stresului, vărsăturilor și durerii și acțiunea diuretică a hipnozei, a condiționării psihologice și a inhalării de dioxid de carbon indică existența unei influențe importante a centrilor superiori asupra eliberării AVP.

Vârsta Îmbătrânirea se asociază cu creșterea eliberării AVP ca răspuns la mărirea osmolalității plasmatice și cu creșterea progresivă a concentrației plasmatice de AVP. Aceste modificări par a determina un risc crescut de retenție lichidiană și hiponatremie la vârstnici, în ciuda scăderii concomitente a capacității maxime de concentrare urinară ca răspuns la AVP, care este de obicei evidentă după vârsta de 60 de ani.

Influențe farmacologice Agenții farmacologici care pot stimula eliberarea AVP sunt nicotina, morfina, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, clofibratul, clorpropamida și unele anticonvulsivante sau antidepresive triciclice. Etanolul are proprietăți diuretice prin inhibarea neurohipofizei în anumite condiții. Unii antagoniști narcotici inhibă de asemenea eliberarea AVP. Experimental, clorpromazina, rezerpina și fenitoina inhibă eliberarea AVP din hipofiză și creșterea excreției urinare a AVP post deshidratare. La om, fenitoina și clorpromazina pot inhiba eliberarea AVP, producând diureză.

RĂSPUNSUL VASOPRESINEI LA DESHIDRATARE ȘI LA SUPRAÎNCĂRCAREA LICHIDIANĂ Lipsa apei determină stimularea osmotică și volemică a eliberării vasopresinei prin creșterea osmolalității plasmatice și scăderea volumului plasmatic. Osmolalitatea urinară maximă în lipsa aportului de apă depinde de osmolaritatea medularei renale și de alți factori intrarenali. Ca răspuns la lipsa lichidelor timp de 18-24 de ore, la indivizii normali, osmolalitatea plasmatică crește rar peste 292 mmol/kg. Stimularea consecutivă a eliberării AVP crește concentrația plasmatică a acesteia de la 7,4 la 14 pmol/l (8-15 ng/l).

Administrarea apei scade osmolalitatea plasmatică și crește volumul sanguin, inhibând eliberarea AVP prin osmoreceptori și prin receptorii volumici atriali. Administrarea orală a 20 ml/kg de apă la adulții normali determină o scădere a osmolalității plasmatice în medie la 281,7 mmol/kg și o diureză maximă la 1-1 ½ h, cu o creștere a clearance-ului apei libere la aproximativ 12 ml/min și o scădere a osmolalității urinare la 40-60 mmol/kg. Întârzierea diurezei maximale este explicată prin timpul necesar pentru absorbția apei din intestin, pentru metabolizarea vasopresinei existente și pentru refacerea rinichiului după acțiunea acesteia.

INTERACȚIUNEA INFLUENȚELOR OSMOTICE ȘI VOLEMICE În condițiile deshidratării și încărcării hidrice, influențele osmotice și volemice acționează în paralel pentru medierea eliberării AVP. În alte circumstanțe, acestea se pot afla în competiție, iar variațiile volumului plasmatic pot modifica efectele stimulilor hipertoni asupra eliberării AVP. Factorii osmotici sunt predominanți în menținerea osmolarității plasmatice în limite strânse. Modificări mai ample ale volumului sanguin, precum cea indusă de hemoragie, pot inhiba și eventual predomina asupra influențelor osmotice, iar hipotensiunea arterială poate activa baroreceptorii arteriali, care stimulează puternic eliberarea AVP și pot predomina asupra influențelor inhibitorii existente concomitent.

RELAȚIA DINTRE ELIBERAREA AVP ȘI APORTUL DE APĂ INDUS DE SETE În condiții normale există o relație strânsă între eliberarea AVP și sete, ambele fiind reglate de modificări mici ale osmolalității plasmatice. Setea devine manifestă când osmolaritatea plasmatică depășește 292 mmol/kg. De aceea, setea apare doar când urina atinge

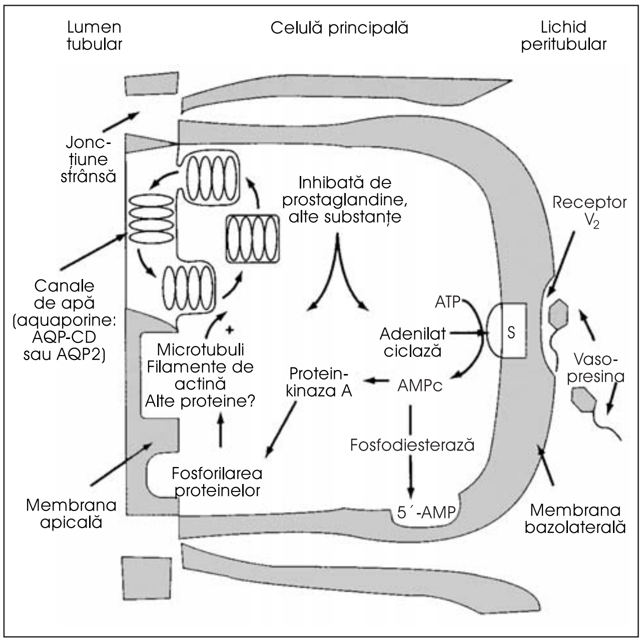


FIGURA 330-1 Reprezentarea schematică a mecanismului celular al acțiunii antidiuretice a vasopresinei la nivelul celulelor principale al canalului colector renal. Vezi textul pentru descrierea mecanismului. (*După H Valtin, JA Schafer, Renal Function 3d ed, Boston, Little,* Brown, *1955,* cu permisiunea autorilor)

concentrația maximă. Angiotensina II crește setea și eliberarea AVP în condițiile scăderii volumului extracelular. Astfel, în mod normal, pierderea de apă produce o ușoară hipernatremie, care crește setea și determină aport de lichide pentru refacerea și menținerea osmolarității plasmatice normale. În mod contrar, când se pierde percepția setei (adipsie), pierderile de lichide nu sunt corectate, producându-se hipernatremie, chiar dacă eliberarea de AVP este capabilă să producă concentrarea maximă a urinei.

EFECTELE GLUCOCORTICOIZILOR Hormonii corticosuprarenalei și hipofizei posterioare au efecte antagoniste asupra excreției apei. Cortizolul crește pragul osmotic pentru eliberarea de AVP consecutiv perfuzării unei soluții saline hipertone la subiecții cu încărcare lichidiană normală; glucocorticoizii au o acțiune protectoare împotriva intoxicării cu apă și contracarează răspunsul alterat la încărcarea cu lichide din insuficiența corticosuprarenaliană.

Deși alterarea capacității de diluare a urinei din insuficiența corticosuprarenaliană poate fi determinată parțial de excesul de AVP circulant, glucocorticoizii pot acționa și direct asupra tubilor renali, scăzând permeabilitatea la apă și crescând excreția apei libere în absența AVP.

ACȚIUNEA ANTIDIURETICĂ A VASOPRESINEI Mecanismul acțiunii AVP este schematizat în figura 330-1: (1) AVP se leagă de receptori V_2 de pe suprafața bazolaterală a celulelor principale ale ductelor colectoare medulare. Acest receptor V_2 are șapte domenii transmembranare (2) Complexele receptor-hormon activează o proteină de legare, stimulatoare, guanin nucleotidică (Gs). (3) Această proteină activează în schimb, adenilat ciclaza membranară care crește concentrația de AMP ciclic în citosol. AVP stimulează, de asemenea, producția de prostaglandină E_2, care în schimb, acționează ca un inhibitor feedback a activității adenilat ciclazei. (4) AMP ciclic activează protein-kinaza A. (5) Activarea proteinkinazei A determină fosforilarea unor proteine neidentificate. (6) Proteinele fosforilate stimulează exocitoza care determină inserția canalelor de apă, alcătuite din proteine numite aquaporine, în membrana apicală a celulei. Acest eveniment coincide cu apariția de particule agregate (figura 330-2). (7) Ca o consecință, membrana devine permeabilă la apă. (8) Când AVP este îndepărtat, canalele de apă sunt reinternalizate în celulă, iar particulele agregate membranare dispar. Ca urmare, membrana redevine imper-

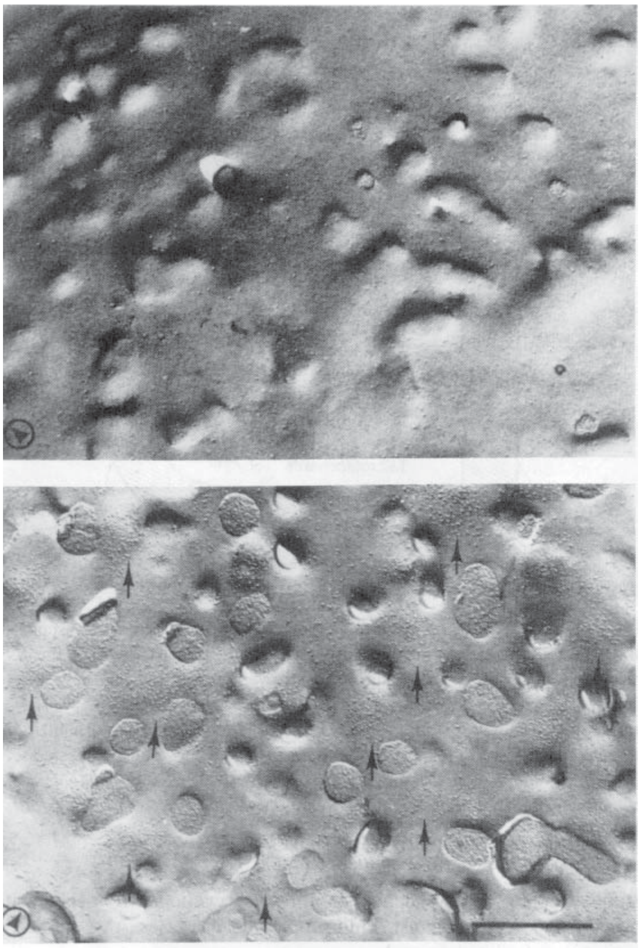


FIGURA 330-2 Absența virtuală a grămezilor de particule din membrana luminală a ductului colector renal obținută de la un cobai Brattleboro netratat (diabet insipid congenital) (*sus*). Evidențierea acestor grămezi de particule (*săgeți*) după tratamentul cu AVP (*jos*). Apariția grămezilor coincide cu inserția canalelor de apă în membrana celulară. (*După MC Harmanci et al, Am J Physiol 235:F440, 1978*).

meabilă la apă. (9) Membrana bazolaterală rămâne permeabilă la apă, permițând apei care a pătruns în celulă sub influența AVP să părăsească celula sub influența gradientului osmotic și să pătrundă în interstițiul medular și capilarele peritubulare.

Diferiți cationi și medicamente influențează acțiunea AVP. Calciul și litiul inhibă răspunsul adenilatciclazei la vasopresină. Litiul interferă și cu acțiunile biochimice rezultante, cum ar fi deficitul de potasiu. Demeclociclina inhibă stimularea de către AVP a adenilatciclazei și inhibă proteinkinaza dependentă de AMP ciclic. În mod contrar, clorpropamida crește activarea indusă de AVP a adenilatciclazei.

DEFICITUL DE VASOPRESINĂ: DIABETUL INSIPID

Diabetul insipid semnifică tranzitul prin organism al unei mari cantități de lichide diluate. Această stare cu aport exagerat de apă și poliurie hipotonică se poate datora insuficientei eliberării a AVP ca răspuns la stimuli fiziologici normali (diabetul insipid central sau neurogen) sau răspunsului scăzut al rinichiului la AVP (diabetul insipid nefrogen).

FIZIOPATOLOGIE Deficitul de eliberare a vasopresinei ca răspuns la stimuli adecvați poate fi determinat de leziuni la mai multe niveluri funcționale ale lanțului ce reglează în mod normal eliberarea hormonului. Pot fi definite patru tipuri de diabet insipid central. La pacienții cu primul tip de diabet insipid se produce o foarte mică creștere a osmolarității urinare, chiar în condițiile unei creșteri marcate a osmolarității plasmatice (linia 1, figura 330-3) și nu se evidențiază eliberare de AVP în timpul perfuziei cu soluții saline hipertone. La acești pacienți lipsește eliberarea AVP. În al doilea tip se produce o creștere rapidă a osmolarității urinare în timpul deshidratării (linia 2, figura 330-3), însă nu se evidențiază un prag osmotic în timpul perfuziei cu soluții saline. Acești pacienți au o alterare a mecanismului osmoreceptorilor, însă pot elibera AVP ca răspuns la hipovolemia din deshidratarea severă. La pacienții cu al treilea tip de diabet insipid se produce o anumită creștere a osmolarității urinare la creșterea osmolarității plasmatice (linia 3, figura 330-3), aceștia având un prag osmotic crescut

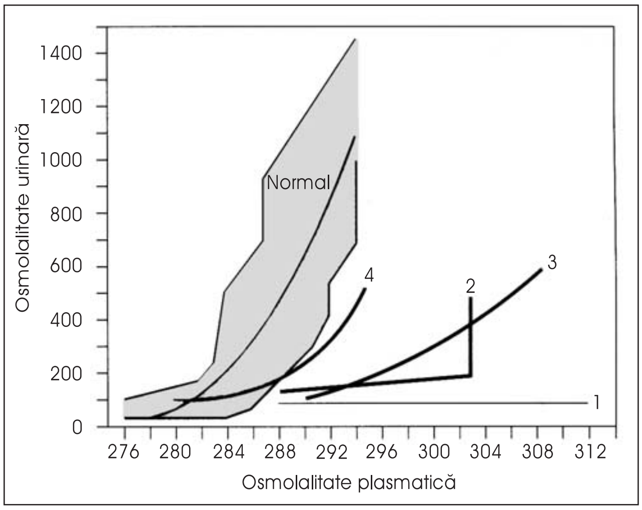


FIGURA 330-3 Relația dintre osmolalitatea plasmatică și urinară în timpul hidratării și deshidratării la subiecții adulți normali (*zona hașurată*) și în cele patru tipuri de diabet insipid.

Tabelul 330-1

Caracteristicile a 135 de cazuri de diabet insipid central de lungă durată* diagnosticat de autorii de la SUNY Health Science Center, Syracuse. Cauzele sunt prezentate în ordinea crescătoare a vârstei medii la debut

	Vârsta de debut, ani				
Cauză	**Medie**†	**Limite**	**Bărbați**	**Femei**	**Procent**
Granulomatoza celulelor Langerhans	2	1-30	3	2	4
Tumori cerebrale primare postoperator‡	15	6-50	9	11	15
Tumori cerebrale primare preoperator§	18	7-58	17	3	15
Idiopatic	20	<1-66	20	14	25
Traumatisme craniene	22	5-48	15	9	18
Encefalomalacie netraumatică	43	15-73	3	4	5
Anevrisme cerebrale rupte	39	-	1	0	1
Post-hipofizectomie	42	24-68	4	8	9
Sarcoidoză	42	-	0	1	1
Metastaze neoplazice	56	32-72	6	5	8
			(58%)	(42%)	

* Peste 6 luni sau până la deces
† Vârsta medie a întregului grup = 24 ani
‡ 16 cazuri au fost de craniofaringiom
§ 5 cazuri au fost glioame, 7 germinoame și 4 craniofaringioame

pentru eliberarea AVP. La acești bolnavi, mecanismul de eliberare a ADH este alterat datorită unui prag crescut al osmoreceptorilor. La al patrulea grup de pacienți, coordonatele osmolalității urinare și plasmatice sunt deplasate la dreapta față de normal (linia 4, figura 330-3). Eliberarea AVP la acești pacienți este inițiată la o osmolaritate plasmatică normală, însă este redusă cantitativ.

La pacienții cu tipul doi, trei și patru de diabet insipid se poate produce un efect antidiuretic bun ca răspuns la greață, nicotină, metacolină, clorpropamidă sau clofibrat, indicând faptul că sinteza AVP este suficientă pentru a exista o capacitate adecvată de concentrare urinară în prezența stimulilor ce eliberează AVP. Rareori, pacienții cu aceste tipuri de diabet insipid pot prezenta o hipernatremie asimptomatică asociată cu o poliurie moderată sau fără poliurie.

ETIOLOGIE În tabelul 330-1 au fost enumerate cauzele de diabet insipid central la 135 de pacienți care au îndeplinit criteriile descrise în subcapitolul „Teste diagnostice" (mai jos) și care prezintă această afecțiune de cel puțin 6 luni. Diabetul insipid debutează frecvent în copilărie sau la adultul tânăr (vârsta medie de debut este de 24 de ani) și predomină la bărbați. Cauzele cele mai importante sunt următoarele: (1) leziuni *neoplazice* sau *infiltrative* ale hipotalamusului sau hipofizei, precum adenoamele hipofizare, craniofaringioamele, germinoamele, pinealoamele, metastazele tumorale, leucemia, granulomatoza celulelor Langerhans (histiocitoza X) și sarcoidoza, care au determinat diabet insipid la 37 de pacienți. La aproximativ 60% dintre aceștia este prezentă și pierderea parțială sau totală a activității hipofizei anterioare. (2) *Intervențiile chirurgicale la nivelul hipotalamusului sau hipofizei* au generat diabet insipid la 32 de pacienți, fiind asociate de obicei cu hipopituitarism anterior. Diabetul insipid indus chirurgical apare de obicei între zilele 1 și 6 de la operație și deseori dispare după câteva zile. Poate reapărea și se poate croniciza după o „interfază" de 1-5 zile. Extirparea lobului posterior al hipofizei determină diabet insipid permanent doar dacă tija hipofizară este secționată destul de sus pentru a produce o degenerare retrogradă a majorității neuronilor din nucleul supraoptic. (3) *Traumatismele severe ale craniului*, asociate de obicei cu fracturi craniene, au determinat diabet insipid la 24 pacienți și s-au asociat cu hipopituitarism anterior la circa 1/6 dintre pacienți. Remisia spontană a diabetului insipid traumatic se poate produce chiar și după 6 luni, probabil prin regenerarea axonilor distruși de la nivelul tijei hipofizare. (4) *Diabetul insipid idiopatic* (la 34 de pacienți) debutează de obicei în copilărie și este rar asociat cu o disfuncție a hipofizei anterioare (< 20%). Acest diagnostic poate fi pus doar după o investigare atentă, care nu a evidențiat existența unei tumori, a unei leziuni infiltrative sau vasculare ori a altor cauze posibile de deficit de AVP. Prezența hipopituitarismului anterior, a hiperprolactinemiei sau evidențierea radiologică a leziunilor la nivelul sau deasupra șeii turcești vor determina continuarea investigațiilor pentru depistarea unei leziuni la intervale de 3-12 luni. Diagnosticul de diabet insipid idiopatic este tot mai probabil dacă în timpul monitorizării nu se evidențiază alte cauze. Numărul neuronilor din nucleii supraoptic și paraventricular poate fi scăzut în diabetul insipid idiopatic, putând exista anticorpi antinuclei hipotalamici. Rar, diabetul insipid poate fi moștenit ca o tulburare izolată autozomal dominantă sau ca parte a unui sindrom autozomal recesiv (DIDMOAD) care cuprinde diabet insipid (DI), diabet zaharat (DM), atrofie optică (OA) și surditate (D) (numit și *sindromul Wolfram*; vezi capitolul 340). (5) 7 pacienți aveau encefalomalacie netraumatică de cauze diferite, de exemplu șoc, oprire cardio-respiratorie, encefalopatie hipertensivă, intoxicații și meningită. Toți pacienții erau decerebrați, fiind menținuți în viață prin sisteme suportive totale. Diabetul insipid central a fost, de asemenea, raportat la pacienții cu hipofizită limfocitară și SIDA. La ultimul grup, diabetul insipid se poate datora infecției SNC cu virus herpes simplex, *Toxoplasma gondii* sau citomegalvirus; a fost raportat, de asemenea, și limfomul SNC.

Diabetul insipid poate apărea în timpul gravidității și poate dispare la câteva zile după naștere, sau poate debuta după naștere la femeile cu sindrom Sheehan, în special când deficitul de cortizol este substituit. Simptomele de diabet insipid mediu se pot agrava sau se pot ameliora în timpul gravidității. În această perioadă poate apărea și diabet insipid prin rezistență la AVP, probabil datorită creșterii nivelului circulant de vasopresinază placentară. Din fericire, aceste paciente răspund la tratamentul cu desmopresină.

MANIFESTĂRI CLINICE *Poliuria, setea excesivă* și *polidipsia* sunt aproape invariabil prezente în diabetul insipid. În mod caracteristic, aceste simptome au debut brusc atât când se produce debutul propriu zis al afecțiunii, cât și când dispare efectul vasopresinei după o terapie îndelungată. În cazuri severe, urina este decolorată, iar volumul ei poate fi foarte mare (până la 16-24 l/zi), fiind necesară micțiunea la fiecare 30-60 de minute, în timpul zilei și al nopții. Totuși, deseori, volumul de urină este doar moderat crescut (2,5-6 l/zi), fără a determina simptome supărătoare pentru pacientul care se acomodează cu turnoverul excesiv al apei. Concentrația urinei sub 290 mmol/kg (densitate specifică sub 1.010) este frecventă, dar poate fi mai mare decât concentrația serică când subiectul cu boală ușoară este privat de apă.

Creșterea redusă a osmolarității serice produsă prin poliurie hipotonă stimulează setea. Se ingerează mari cantități de lichide, fiind preferate băuturile reci, pacienții depunând uneori eforturi mari pentru obținerea acestora. Deși setea este probabil secundară pierderii de lichide, administrarea vasopresinei poate înlătura sau reduce setea, chiar și în absența ingestiei de lichide.

Funcționarea normală a centrului setei determină producerea polidipsiei consecutivă poliuriei, astfel încât deshidratarea este rară, singura modificare detectabilă fiind o creștere medie a sodiului seric. Când lichidele pierdute nu sunt înlocuite adecvat, se poate produce o deshidratare severă, care determină astenie fizică, febră, tulburări psihice, hipotensiune, tahicardie, prostrație și deces. Aceste manifestări sunt asociate cu creșterea osmolalității plasmatice și a concentrației serice a sodiului, care uneori depășește 175 mmol/l. În diabetul insipid idiopatic nu apare adipsie, însă aceasta poate rezulta din alterarea funcției centrului hipotalamic al setei, datorată extinderii afecțiunii care a produs diabetul insipid. Deshidratarea poate apărea în timpul stării de inconștiență produsă de anestezie, traumatisme craniene sau de alte cauze.

Poliuria se poate complica cu hidronefroză și insuficiență renală, în special la pacienții care nu își pot goli complet vezica, din cauza atoniei vezicale, stricturilor ureterale sau din alte cauze.

TESTE DIAGNOSTICE Etiologia poliuriei hipotone poate fi de obicei elucidată printr-o abordare clinică pragmatică. Deși stimuli ca greața, administrarea de nicotină, hipoglicemia și hipotensiunea arterială pot produce eliberarea AVP, rezultatele nu sunt relevante clinic. Faptul că unul sau mai mulți stimuli neosmotici își păstrează capacitatea de a stimula eliberarea AVP este de mică importanță pentru pacientul cu diabet insipid simptomatic. Tehnici, care utilizează determinările osmolalității plasmei și urinei, sunt disponibile, sigure și fără riscuri, permițând medicului să stabilească diagnosticul și să înceapă rapid tratamentul. Determinarea AVP plasmatic și urinar este costisitoare și de lungă durată, fiind necesară doar ocazional, când determinările osmolarității nu sunt relevante (figura 330-4). Testele diagnostice nu trebuie efectuate în prezența unei insuficiențe tiroidiene sau suprarenaliene netratate sau când există diureză osmotică (de exemplu în diabetul zaharat decompensat).

Evaluarea relației dintre osmolalitatea plasmatică și cea urinară Relația normală dintre osmolalitatea plasmei (în condițiile nemodificării ureei și glicemiei) și osmolalitatea

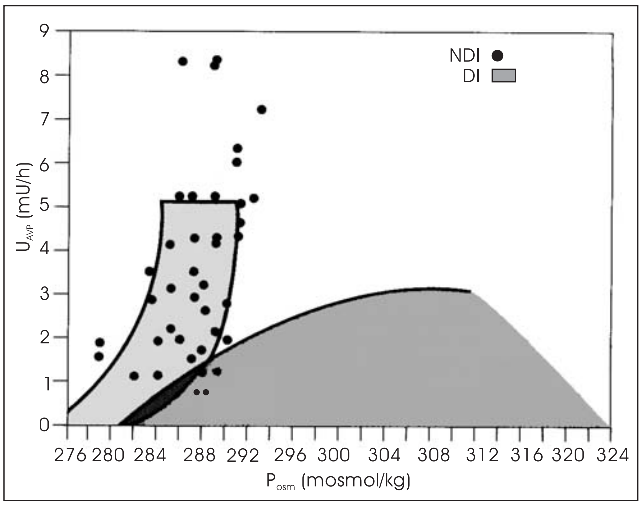


FIGURA 330-4 Relațiile dintre osmolalitatea plasmatică (P_{osm}) și excreția urinară de AVP (U_{AVP}) la subiecții normali (*regiunea gri deschis din stânga*), la pacienții cu diabet insipid (DI) central (*aria gri închis din dreapta*) și la pacienții cu diabet insipid nefrogen-NDI (*date individuale – puncte*). La pacienții cu SIADH și cu unele tipuri de hiponatremie relația va fi reprezentată printr-o regiune aflată în stânga celei normale. (*După AM Moses, in P Czernichow and AG Robinson (eds), Frontiers of Hormone Research, vol 13: Diabetes Insipidus in Man, Basel, Karger, 1985*)

urinei a fost reprezentată în figura 330-3. Dacă mai multe determinări simultane ale osmolarității plasmei și urinei la un pacient cu poliurie se vor încadra într-o regiune situată la dreapta celei normale, pacientul are diabet insipid central sau nefrogen. Ultimul diagnostic poate fi pus dacă răspunsul la injectarea vasopresinei este scăzut (vezi „Teste de restricție hidrică", mai jos) sau dacă concentrația plasmatică sau urinară de AVP este crescută. Corelarea osmolarității plasmei cu cea urinară este folositoare, în special la pacienții care au suferit o intervenție neurochirurgicală sau un traumatism cranian, când va diferenția rapid diabetul insipid de un exces parenteral de lichide. Dacă este necesar, hidratarea intravenoasă va fi încetinită temporar, realizându-se o diagramă cu mai multe valori ale osmolalității plasmatice și urinare, similară celei din figura 330-3, pentru a stabili dacă relația dintre ele este normală.

Teste de restricție hidrică Compararea osmolarității urinare după deshidratare cu cea consecutivă administrării vasopresinei este o metodă simplă și sigură de diagnosticare a diabetului insipid și de diferențiere a deficitului de vasopresină de alte cauze de poliurie. Acest test va trebui asociat cu aprecierea relației existente între osmolaritatea plasmatică și cea urinară.

Capacitatea maximă de concentrare a urinei variază între indivizi și nu pot fi definite limitele inferioare absolute ale „normalului" la pacienți fără afecțiuni specifice și la care AVP este sintetizat în cantități adecvate. Nu este posibilă susținerea unei sinteze insuficiente sau suficiente de AVP doar prin determinarea osmolalității urinare efectuată după perioade definite de lipsă de aport lichidian. Pe de altă parte, dacă după o deshidratare de lungă durată administrarea vasopresinei induce o creștere suplimentară a osmolalității urinare, existența deficitului de vasopresină este foarte probabilă.

Tehnică

1. Ingestia de lichide este oprită timp suficient pentru a se produce o osmolaritate urinară stabilă în timp (o creștere < 30 mmoli/kg pe oră, cel puțin 3 ore succesive). De obicei aceasta se asociază cu o scădere ponderală de minim 1 kg. La pacienții la care volumul urinar zilnic depășește 10 l, oprirea ingestiei de lichide trebuie începută între orele 4^{00} și 6^{00} a.m., astfel încât pacientul să fie urmărit cu atenție și să se oprească testul când pierderea ponderală depășește 2 kg sau când se deteriorează starea pacientului. La bolnavii la care există o creștere moderată a volumului de urină sau care prezintă hiponatremie, oprirea ingestiei de lichide poate fi începută la ora 12^{00} p.m.
2. Urina este colectată la fiecare oră și se va determina osmolalitatea începând cu ora 6^{00} a.m. până cel puțin la ora 12^{00} a.m., preferabil până la obținerea unei osmolarități stabile timp de trei ore consecutiv.
3. După obținerea unei osmolarități urinare stabile timp de 3 ore, se administrează pacientului vasopresină sub formă de 5 unități de vasopresin-arginină sau 1 µg de desmopresină prin injectare subcutanată, sau 10 µg de desmopresină prin spray nazal.
4. Osmolaritatea plasmatică se determină imediat înaintea injectării vasopresinei, iar osmolaritatea urinară se stabilește pe probele colectate între 30 și 60 de minute după administrarea vasopresinei.

În timpul acestui test trebuie monitorizate semnele vitale, însă atunci când se realizează după tehnica descrisă, efectele adverse sunt rare.

Interpretare La subiecții cu o funcționare normală a hipofizei, osmolaritatea urinară nu crește cu mai mult de 9% după administrarea vasopresinei, oricare ar fi osmolaritatea urinară maximă obținută după deshidratare. În diabetul insipid central creșterea osmolarității urinare după administrarea vasopresinei depășește 9%. Pentru a ne asigura de existența unei deshidratări adecvate, osmolaritatea plasmatică înaintea administrării vasopresinei trebuie să fie > 288 mmol/kg. La pacienții cu poliurie determinată de afecțiuni renale, hipopotasemie sau diabet insipid nefrogen (vezi mai jos), se produce o creșterea mică a osmolarității urinare prin deshidratare și nu se obține o creștere suplimentară după administrarea vasopresinei. La pacienții care consumă lichide compulsiv (polidipsie primară), este necesară oprirea prelungită a aportului de lichide pentru ca osmolalitatea plasmatică să ajungă la 288 mmol/kg și pentru obținerea unei osmolarități urinare constante; osmolaritatea urinară crește cu < 9% după administrarea vasopresinei exogene.

Perfuzarea unor soluții saline hipertone Acest test este necesar uneori pentru diferențierea diabetului insipid central parțial de polidipsia primară. În polidipsia primară, pragul osmotic este scăzut, normal sau ușor crescut, pe când în diabetul insipid central acesta este substanțial crescut sau absent. Testul de perfuzie salină este mai precis și oferă date mai cantitative decât cel de deshidratare. Totuși, unii pacienți nu pot tolera sarea și procedura necesită o tehnică mai complexă. (Pentru detalii consultați bibliografia.)

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diabetul insipid trebuie diferențiat de alte tipuri de poliurie hipotonă (polidipsia primară și diabetul insipid nefrogen) și de stările ce produc diureză osmotică (tabelul 330-2). Unele sunt recunoscute prin anamneză (de exemplu administrarea de litiu sau manitol, intervenții chirurgicale sub anestezie cu metoxifluran sau transplante renale). În alte afecțiuni examenul clinic sau tehnici simple de laborator vor indica diagnosticul (evidențierea glicozuriei, a unei afecțiuni renale, siclemiei, hipercalcemiei, hipopotasemiei, inclusiv a aldosteronismului primar).

Diabetul insipid nefrogen congenital este o afecțiune recesivă X-linkată, rezultată din mutații la nivelul genei receptorului V_2 (antidiuretic) localizată în regiunea q28 a cromozomului X. Au fost definite mai mult de 50 de tipuri de mutații ale receptorului V_2. Bărbații afectați au rezistență totală la acțiunea vasopresinei, în timp ce femeile heterozigote sunt asimptomatice sau au diferite grade de poliurie, rareori severă. Femeile cu simptome severe se pare că prezintă inactivare oblică a cromozomului X, ce determină expresia predominantă a alelelor mutante. Diabetul insipid nefrogen poate fi transmis și autozomal recesiv datorită unor mutații la nivelul genei aquaporinelor conducând la absența sau deficiența canalelor de apă, rezistente

Tabelul 330-2

Sindroamele poliurice majore

Tulburări primare ale ingestiei sau excreției hidrice
- A. Ingestie excesivă de lichide
  - 1. Polidipsie psihogenă
  - 2. Afecțiuni hipotalamice: histiocitoza X, sarcoidoza, traumatisme
  - 3. Polidipsia indusă medicamentos
    - a. Tioridazin
    - b. Clorpromazină
    - c. Medicamente anticolinergice (produc uscăciunea gurii)
- B. Afectarea reabsorbției tubulare sau a apei filtrate
  - 1. Deficitul de vasopresină
    - a. Diabetul insipid central
    - b. Inhibarea medicamentoasă a eliberării AVP
      - (1) Antagoniști narcotici
  - 2. Lipsa răspunsului tubilor renali la AVP
    - a. Diabetul insipid nefrogen (congenital și familial)
    - b. Diabetul insipid nefrogen (dobândit)
      - (1) Anumite afecțiuni renale cronice, consecutiv uropatiilor obstructive, stenoza unilaterală a arterei renale, după transplant renal, după necroză tubulară acută
      - (2) Deficit de potasiu, inclusiv aldosteronismul primar
      - (3) Hipercalcemie cronică, inclusiv hiperparatiroidismul
      - (4) Medicații: litiu, anestezia cu metoxifluran, demeclociclină
      - (5) Afecțiuni sistemice: mielom multiplu, amiloidoză, siclemie, sindrom Sjögren

Tulburări primare ale reabsorbției renale a solvaților (diureză osmotică)
- A. Glucoză: diabet zaharat
- B. Sare, în special clorură de sodiu
  - 1. Afecțiuni renale cronice, în special pielonefrita cronică
  - 2. După administrarea de diuretice, inclusiv manitol

la acțiunea AVP. Unele femei cu boală sporadică (defect necunoscut) răspund la doze mari de vasopresină. Efectele mediate de receptorul V_1 sunt nemodificate la pacienții cu diabet insipid nefrogen congenital.

Dacă nu se poate face diferența între diabetul insipid central și diabetul insipid nefrogen prin metode simple, evidențierea unei concentrații plasmatice sau urinare crescute de AVP în raport cu osmolalitatea plasmatică (figura 330-4) sau a unei concentrații relativ crescute de AVP față de osmolaritatea urinară va permite diagnosticarea diabetului insipid nefrogen.

Polidipsia primară Polidipsia primară sau psihogenă poate fi greu de diferențiat de diabetul insipid când poliuria și polidipsia sunt prezente zi și noapte. La cealaltă extremă, polidipsia poate să apară la intervale de săptămâni sau luni, condiție care se referă la PPI (polidipsia psihotică intermitentă). Între aceste extreme se află persoanele cu grade variabile de exces al turnoverului hidric. Când polidipsia este extremă, hiponatriemia de diluție poate să apară chiar atunci când capacitatea de diluție a urinei este normală. Totuși, acest fenomen este rar, deoarece adulții sănătoși pot excreta între 10 și 14 ml/min de apă fără solvați. Hiponatriemia este mai frecventă când capacitatea de diluție este alterată fie de afecțiuni renale, fie de medicamente, cum ar fi agenții antiinflamatori nonsteroidieni sau diureticele tiazidice.

Autorii au evaluat 22 de femei și 14 bărbați (vârsta medie 38 de ani) cu polidipsie primară simptomatică. La 13 dintre aceștia nu s-a putut identifica o cauză definită și 12 prezentau anumite afecțiuni psihiatrice frecvent tratate cu medicamente ce prezintă efecte anticolinergice, cum ar fi gura uscată. Doi au avut sarcoidoză la nivelul SNC, doi au avut în antecedente un traumatism cranian, și doi au dezvoltat simptomatologie după doze toxice de vitamina A sau tretinoin. La patru dintre cazuri, afecțiunea a fost în relație cu lactația prelungită, terapia cu litiu, stomatita cronică și hipertensiunea. O pacientă era sora unui subiect cu diabet insipid nefrogen congenital.

Diagnosticul de polidipsie primară este de obicei evident prin coexistența unor osmolarități plasmatice și urinare scăzute. Relația dintre osmolaritatea urinară și cea plasmatică în timpul lipsei de aport lichidian este tipic normală sau peste normal (la stânga de zona fiziologică în figura 330-3). Creșterea osmolalității urinare este minimă sau absentă după administrarea vasopresinei în momentul stabilizării osmolarității urinare în timpul restricției hidrice. Deoarece ingestia cronică crescută de lichide poate inhiba eliberarea AVP și deoarece poliuria cronică poate afecta gradientul osmotic medular, osmolaritatea urinară poate fi scăzută față de cea plasmatică (la dreapta regiunii normale în figura 330-3). De aceea, poate fi dificilă sau chiar imposibilă diferențierea polidipsiei primare de diabetul insipid central parțial. Într-adevăr, pacienții pot avea ambele afecțiuni. Tratarea acestor pacienți cu vasopresină, chiar și sub strictă supraveghere, determină de obicei intoxicație cu apă.

O abordare simplă pentru diagnosticarea pacienților cu poliurie hipotonă este descrisă în figura 330-5.

Determinarea cauzei poliuriei hipotone Odată ce s-a stabilit existența poliuriei hipotone, trebuie determinată cauza (vezi „Etiologie", mai sus). Chiar dacă tratarea afecțiunii determinante produce rar reducerea poliuriei, uneori afecțiunea inițială poate fi tratată cu succes (de exemplu germinoamele). În acest sens, producerea poliuriei poate fi considerată un marker tumoral.

Anamneza poate releva date importante, precum vârsta la debut și durata afecțiunii, prezența ei la alți membri ai familiei, persistența simptomelor, preferința pentru băuturi reci sau călduțe, existența unui traumatism cranian, evidențierea unui deficit al hipofizei anterioare, simptome sugerând prezența unei leziuni cerebrale înlocuitoare de spațiu etc. Examinarea poate evidenția un deficit sau un exces hormonal (în special hiperprolactinemie) sau unele afecțiuni maligne, granulomatoase sau infecțioase. Investigațiile obișnuite de laborator și radiografia toracică pot aduce informații importante.

La majoritatea pacienților cu diabet insipid central și polidipsie primară diagnosticate recent, trebuie efectuată rezonanță magnetică nucleară a regiunii hipotalamo-hipofizare. Prezența sau absența semnalului hiperintens al hipofizei posterioare pe imaginile T1 poate confirma diagnosticul, acest semnal fiind absent în diabetul insipid central și prezent în polidipsia primară. Informațiile obținute prin puncție lombară

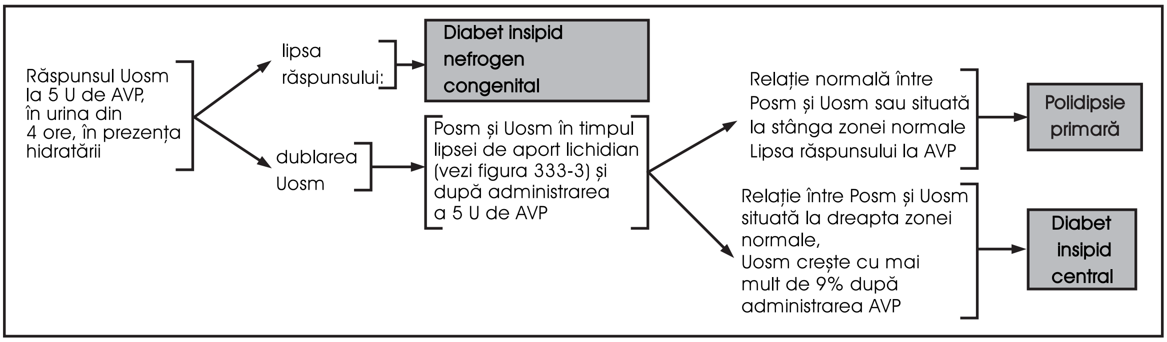


FIGURA 330-5 Abordarea poliuriilor hipotone.

sau, uneori, chiar prin biopsie hipotalamică pot diagnostica leziuni observate la rezonanța magnetică nucleară. Dacă aceasta este negativă la pacienți cu diabet insipid central, ea trebuie repetată la intervale crescătoare de timp.

℞ TRATAMENT

(vezi tabelul 330-3) Arginin-vasopresina apoasă poate fi administrată subcutan în doze de 5-10 unități și are obișnuit o durată de acțiune de 3-6 ore. Acest preparat reprezintă tratamentul inițial al pacienților inconștienți, cu debut acut de diabet insipid după un traumatism cranian sau o intervenție neurochirurugicală. Durata scurtă de acțiune a acestui agent permite recuperarea funcției neurohipofizei și reducerea riscului de apariție al intoxicației cu apă la pacienții care primesc lichide intravenos.

Desmopresina are o activitate antidiuretică prelungită și este aproape complet lipsită de efecte presoare. La utilizare intranazală în doze cuprinse între 10-20 µg (0,1-0,2 ml) sau injectare subcutanată sau intravenoasă (1-4 µg), are o activitate antidiuretică timp de 10-24 de ore la majoritatea pacienților. Acest analog este medicamentul de elecție în tratamentul majorității pacienților cu diabet insipid. Lypresinul este un spray nazal, o singură doză producând acțiune antidiuretică timp de 4-6 ore. Absorbția nazală a ambilor analogi poate fi scăzută în prezența unei infecții a tractului respirator superior sau a unei rinite alergice. În aceste circumstanțe și la pacienții cu diabet insipid inconștienți sau necooperanți, desmopresina trebuie administrată prin injectare subcutanată sau intravenoasă.

Pacienții cu diabet insipid care au rezerve de AVP (tipurile 2-4) pot răspunde la tratamentul oral cu clorpropamidă, clofibrat sau carbamazepină. Clorpropamida stimulează eliberarea AVP și potențează acțiunea antidiuretică a cantității insuficiente de AVP. Doze de 200-500 mg, administrate uzual o dată pe zi, sunt suficiente pentru un răspuns antidiuretic. Acțiunea sa începe la câteva ore după administrare și durează de obicei 24 de ore. Clorpropamida poate restabili percepția setei, putând fi folositoare la pacienți cu tulburări ale centrului setei. Agenții orali sunt rar utilizați din cauza producerii hipoglicemiei și a altor efecte adverse nedorite.

Polidipsia primară poate fi tratată eficient numai prin eliminarea problemei subiacente. Totuși, clozapinul poate ameliora sindromul PPI la grupul de pacienți cu polidipsie și schizofrenie.

Singura modalitate de tratare a majorității pacienților cu diabet insipid nefrogen este restricția solviților și administrare de tiazide sau alte diuretice. Hiponatremia rezultată determină o scădere a ratei de filtrare glomerulară, cu creșterea reabsorbției lichidelor în porțiunea proximală a nefronului și scăderea cantității de sodiu ajunsă în porțiunea ascendentă a ansei Henle, reducând consecutiv capacitatea de diluare a urinei. Unele femei cu diabet insipid nefrogen congenital și unii pacienți cu poliurie indusă de litiu au fost tratați eficient prin injectarea unor doze crescute de desmopresină.

Când se începe tratamentul antidiuretic la pacienții cu diabet insipid apărut de mult timp, trebuie interzis aportul excesiv de lichide, care poate determina intoxicație cu apă. Educația pacienților asupra aportului lichidian consecutiv setei trebuie efectuată în mod repetat la unii dintre aceștia. Aportul lichidian excesiv poate fi mai frecvent și mai sever la pacienții la care diabetul insipid se datorează unei sarcoidoze sau unui limfom. Tratamentul pacienților cu diabet insipid care prezintă adipsie poate fi dificil. Ingestia și excreția lichidelor, greutatea corporală, semnele vitale, sodiul seric și funcția renală trebuie monitorizate atent. Volumul urinar și pierderea lichidiană pe alte căi trebuie să fie aproximativ egale cu ingestia de lichide. Altfel, la acești pacienți se poate produce hipernatremie cu colaps circulator fără apariția setei. Pacienții confuzi, obnubilați sau inconștienți trebuie monitorizați în mod similar. O atenție specială trebuie acordată situațiilor în care pacienții cu diabet insipid tratat sunt expuși la proceduri care necesită restricția aportului de lichide, de exemplu pregătirea pentru o urografie intravenoasă, sau necesită hidratare, de exemplu după administrarea chimioterapiei. În prima situație ingestia de lichide trebuie corelată cu volumul urinar. La pacienții care primesc tratament antidiuretic lichidele nu trebuie administrate peste cantitățile determinate de sete sau de excreția urinară. Dacă este necesar un debit urinar crescut, tratamentul antidiuretic poate fi întrerupt sau poate fi administrat furosemid în timp ce se continuă tratamentul antidiuretic.

SINDROAME ASOCIATE CU EXCES DE VASOPRESINĂ

Un nivel sanguin mărit sau activitatea crescută a vasopresinei se asociază cu și probabil determină retenție hidrică, în câteva situații:

1. Ca un mecanism pentru *prevenirea creșterii osmolalității plasmatice,* care rezultă din retenția de sodiu în edemele asociate cu insuficiență cardiacă congestivă, ciroza cu ascită,

Tabelul 330-3

Medicamente utilizate în tratamentul diabetului insipid central

Calea de administrare	Descrierea produsului	Compoziția chimică	Concentrație	Cantitatea administrată și durata medie de activitate, h*
Intranazal	DDAVP sau desmopresin acetat prin tub sau spray nazal	Desmopresin acetat	100 µg/ml	10µg (0,1 ml) → 12 15µg (0,15 ml) → 16 20µg (0,2 ml) → 20
	Diapid spray nazal	Lypressin (lysine vasopresină)	50 USP units (185 µg/ml)	2-4 U → 4-6
Subcutanat sau intravenos	DDAVP injectabil	Desmopresin acetat	4 µg/ml	0,5 µg → 10 1,0 µg → 14 2,0 µg → 18 4,0 µg → 22
Subcutanat	Pitressin (apos)	Arginin vasopresin	50 µg (20 USP units)/ml	12,5 µg (5U) → 4
Agenți orali nonhormonali	Clorpropamidă		100 și 250 mg pe tabletă	200-500 mg → 12-24
	Clofibrat		500 mg pe capsulă	500 mg de 4 ori pe zi → 24 sau mai mult
	Carbamazepin		200 mg pe tabletă	400-600 mg → 24

*Toate duratele de acțiune sunt variabile printre pacienți, dar constante la același pacient. Desmopresin acetatul se folosește în cea mai mare concentrație (1,5 mg/ml) în tratamentul afecțiunilor hemoragice.

nefroze, edeme ortostatice, mixedem și tratamentul cu medicamente ce rețin sodiu (fludrocortizon, antiinflamatoare nesteroidiene și altele).
2. Ca un mecanism de *apărare împotriva hipovolemiei și/sau hipotensiunii arteriale* la pacienții cu insuficiență suprarenaliană, pierdere excesivă de lichide (vărsături, diaree, diureză indusă de medicamente și transpirație excesivă), lipsă de aport lichidian și probabil în respirație cu presiune pozitivă.
3. Ca o consecință a *eliberării vasopresinei din neurohipofiză indusă de medicamente sau de alte afecțiuni*:
   a. *Afecțiuni ale sistemului nervos central*: traumatisme craniene, hematoame subdurale, hemoragii subarahnoidiene, tromboze vasculare cerebrale, tumori cerebrale, atrofie cerebrală, encefalită acută, psihoză acută, meningită tuberculoasă și alte forme de meningite.
   b. *Medicamente care elibererază sau potențează acțiunea AVP*: clorpropamidă, vincristină, vinblastină, ciclofosfamidă, carbamazepină, anestezice generale, antidepresive triciclice.
4. *În producția și eliberarea ectopică de AVP*:
   a. *Din țesuturi neoplazice*: carcinomul pulmonar cu celule mici, cancerul pancreatic, limfomul, boala Hodgkin, limfomul limfocitar, timomul, cancerul duodenal sau al vezicii.
   b. *În afecțiuni pulmonare inflamatorii*: tuberculoză, abcese pulmonare, pneumonii, empiem.
5. *Alte afecțiuni*: sindromul Guillain-Barré, lupusul eritematos, porfiria acută intermitentă, hipertensiunea renovasculară severă și la vârstnici.

SINDROMUL DE SECREȚIE INADECVATĂ A AVP SAU SIADH SIADH este un termen aplicat pentru excesul de vasopresină tipurile 3-5 enumerate mai sus, asociat cu hiponatremie fără edeme (tabelul 330-4). La acești pacienți excesul de AVP este considerat inadecvat, deoarece apare în prezența unei hipoosmolarități plasmatice. SIADH este analog anomaliilor produse prin administrarea vasopresinei și apei la subiecții normali. Deși conceptual nu este greșită considerarea excesului de AVP din insuficiențele suprarenale și afecțiunile edematoase, hipovolemiante și hipotensive numerotate mai sus cu 1 și 2 drept secreție inadecvată de AVP, mecanismul patogenic și tratamentul diferit al acestora recomandă reconsiderarea acestor afecțiuni ca variante ale SIADH.

Patogeneza SIADH Originea ectopică a AVP la nivelul țesuturilor neoplazice și țesutului pulmonar a fost dovedită prin analiză tisulară. Celulele neoplazice obținute din tumorile pacienților cu SIADH pot sintetiza, depozita și elibera AVP. Atât AVP cât și neurofizina asociată sunt crescute în plasmă la peste 60% dintre pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici. Există o corelație foarte bună între creșterea AVP și a neurofizinei plasmatice pe de o parte și răspunsul clinic la tratament și recurențele bolii pe de altă parte. Prezența vasopresinei a fost dovedită și în țesuturile pulmonare tuberculoase. Se pare că leziunile intracraniene (meningita, encefalita, traumatismele, accidentele vasculare) determină stimularea eliberării AVP din neurohipofiză, acționând probabil prin intermediul unor mecanisme mediate de citokine. Unele medicamente, precum vincristina, clorpropamida și carbamazepina, produc eliberarea excesivă a AVP de la nivelul sistemului neurohipofizar, iar altele (de exemplu clorpropamida și antiinflamatoarele nesteroidiene) potențează acțiunea antidiuretică a AVP secretat.

Eliberarea excesivă sau efectul crescut la nivel tubular renal al vasopresinei determină producerea unei urine concentrate (cu osmolaritatea peste 300 mmoli/kg de obicei), în ciuda unei osmolarități plasmatice și a unei concentrații serice de

Tabelul 330-4

Cauzele SIADH

Neoplasme maligne cu secreție autonomă de AVP	Atrofia cerebrală
Carcinomul pulmonar cu celule mici	Encefalita acută
Cancerul pancreatic	Meningita tuberculoasă
Limfomul, limfomul limfocitar, boala Hodgkin	Meningita purulentă
Cancerul duodenal	Sindromul Guillain-Barré
Timomul	Lupusul eritematos
Afecțiuni pulmonare nemaligne	Porfiria acută intermitentă
Tuberculoza	**Medicamente**
Abcesul pulmonar	Clorpropamida
Pneumonia	Vincristina
Pneumonia virală	Vinblastina
Empiemul	Ciclofosfamida
Boli obstructive cronice	Carbamazepina
Boli ale sistemului nervos central	Ocitocina
Fracturi craniene	Anestezia generală
Hematomul subdural	Narcoticele
Hemoragia subarahnoidiană	Antidepresivele triciclice
Tromboza vasculară cerebrală	**Alte cauze**
	Hipotiroidismul
	Respirație cu presiunea pozitivă

sodiu scăzute. Eliminarea sodiului prin urină este menținută (de obicei peste 20 mmol/l) prin hipervolemie, inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și creșterea concentrației plasmatice a peptidului natriuretic atrial. Totuși, concentrația sodiului urinar poate scădea sub 20 mmol/l dacă ingestia de sodiu este scăzută, însă este mai mare dacă nu se fac restricții asupra aportului de sodiu. Concentrațiile sanguine de uree și acid uric au tendința la scădere, din cauza diluției plasmei și creșterii excreției compușilor azotați. Datorită hipervolemiei, tensiunea arterială nu scade în ortostatism, dar, în pofida hipervolemiei, nu se produce nici hipertensiune în clinostatism (exceptând cazurile în care este crescută simultan și angiotensina II) și nici edeme periferice (din motive necunoscute). Hipotonia extracelulară determină producerea edemelor intracelulare, iar edemul cerebral poate determina simptome severe.

Manifestări clinice ale SIADH În general, în producerea manifestărilor neurologice din SIADH este mai importantă rata scăderii concentrației serice de sodiu decât valoarea absolută a acesteia. Când SIADH este moderat, cu concentrații serice ale sodiului între 130 și 135 mmol/l, sau se produce progresiv în mai multe săptămâni, simptomele pot lipsi sau se pot limita la anorexie, greață, vărsături, ca și în alte forme de hiponatremie. Când hiponatremia este severă sau apare rapid, crește greutatea corporală și devin predominante simptomele de edem cerebral, cum sunt agitația, iritabilitatea, confuzia, coma și convulsiile, asociate cu modificări nespecifice ale EEG. Edemele cu godeu sunt absente aproape întotdeauna.

Diagnostic SIADH trebuie suspectat la pacienții cu hiponatremie și urină concentrată (osmolaritate > 300 mmol/kg), asociate cu letargie și absența hipotensiunii ortostatice, edemelor și manifestărilor de deshidratare. Diagnosticul de SIADH este pus când sunt excluse celelalte cauze de creștere a AVP. Diagnosticul este susținut prin determinarea unor niveluri ușor scăzute sau subnormale ale ureei sanguine, acidului uric seric, creatininei și concentrației de albumină. Totuși, în diagnosticarea SIADH este esențială diferențierea de: (1) *hiponatremiile de diluție*, notate mai sus cu 2, în special în insuficiența corticosuprarenaliană în care sunt caracteristice hipotensiunea ortostatică cu tahicardie și nivel ridicat sau la limita normală superioară a azotului ureic sanguin, (2) *stările edematoase* notate mai sus cu 1, în special hipotiroidia și insuficiența cardiacă congestivă cu hiponatremie, (3) *stările hipertensive* asociate cu hiponatremie determinate de stenoză renovasculară sau de tratament diuretic, (4) *polidipsia primară* în care întotdeauna urina este diluată (osmolaritate < 150 mmol/kg), (5) *pseudohiponatremie*, asociată cu creșterea glicemiei, trigliceridelor plasmatice și concentrației plasmatice a proteinelor

și (6) *sindromul de „celule bolnave“* (“sick cell” syndrome), în care hiponatremia este determinată de o sensibilitate scăzută a osmoreceptorilor hipotalamici, asociată cu o afecțiune cronică, debilitantă. Condițiile de la 1 la 5 din această listă sunt ușor de recunoscut prin asocierea anomaliilor plasmatice.

Când diagnosticul de SIADH nu este evident după excluderea celorlalte cauze de hiponatremie, diagnosticul pozitiv se pune de obicei pe baza unui *test de încărcare lichidiană*. Testul de încărcare lichidiană este util în special pentru diferențierea pacienților cu prag scăzut al osmoreceptorilor (care secretă normal apă) de celelalte stări cu hiponatremie asociate cu o urină concentrată. Acest test nu trebuie efectuat până când concentrația serică a sodiului nu ajunge la un nivel sigur (peste 125 mmol/l) prin restricția aportului de lichide și/sau, dacă este necesar, prin administrarea de soluții saline. Pacientul este rugat să ingereze cantitatea de apă (20 ml/kg corp până la 1500 ml) în 10-20 de minute; urina va fi colectată pe fiecare oră, pacientul fiind în clinostatism, timp de 4-5 ore, dimineața. Cel puțin 65% din cantitatea de apă trebuie eliminată în primele 4 ore sau 80% în 5 ore, iar cea mai scăzută osmolaritate urinară, obținută de obicei în a doua oră, trebuie să fie mai mică de 100 mmol/kg. Este esențială, pentru prevenirea intoxicațiilor hidrice la pacienții care nu pot elimina normal apa, interzicerea ingestiei de lichide în restul zilei. Imposibilitatea eliminării suficiente a încărcăturii lichidiene poate apărea în insuficiența suprarenaliană sau în insuficiența renală, ca și în SIADH. De asemenea, este importantă precizarea că SIADH nu poate fi diagnosticat în prezența durerilor severe, greței, „stresului“, hipovolemiei, hipotensiunii arteriale sau altor stări în care poate surveni stimularea eliberării AVP, chiar în prezența hipotoniei plasmatice.

Dozarea AVP plasmatic și urinar (P_{AVP}, U_{AVP}) este utilă în stabilirea diagnosticului de SIADH. AVP plasmatic deseori nu poate fi măsurat în stările de hiponatriemie, însă este detectabil, chiar după o încărcare lichidiană, în SIADH. Corelația osmolarității plasmatice (Posm) cu concentrațiile P_{AVP} sau U_{AVP} se situează la stânga valorilor normale în SIADH (figura 330-4) și în alte stări de hiponatremie asociate cu existența unei urini concentrate. Astfel, la majoritatea pacienților cu SIADH, concentrațiile P_{AVP} și U_{AVP}, care pot fluctua semnificativ, nu sunt corelate cu modificările concomitente ale Posm. Uneori lipsa corelațiilor între Posm și P_{AVP} sau U_{AVP} poate fi nerelevantă. Rar, de exemplu, nivelul bazal nestimulat al AVP poate fi crescut inadecvat și nu se modifică în condițiile creșterii Posm, până ce Posm nu se normalizează. Creșterea suplimentară a Posm indusă de administrarea unei soluții saline hipertone sau de oprirea ingestiei lichidelor poate determina creșteri normale sau subnormale ale P_{AVP} sau U_{AVP}. Acest fenomen neobișnuit poate reflecta „scurgerea“ necontrolată a AVP în circulație.

Abordarea diagnosticului SIADH este reprezentată în figura 330-6.

℞ TRATAMENT

Restricția ingestiei de lichide la 800-1000 ml/zi este esențială. Deoarece această ingestie hidrică este aproape întotdeauna depășită de excreția urinară plus pierderea insensibilă de lichide, o balanță lichidiană negativă asigură o reducere zilnică progresivă a greutății, o creștere treptată a concentrației serice a sodiului și a osmolarității și ameliorarea simptomelor. Este utilă verificarea eficacității restricției aportului lichidian prin urmărirea zilnică a modificării greutății și a concentrației sodiului, până când acesta depășește în ser 135 mmol/l.

Restricția lichidiană trebuie continuată pentru menținerea unei natremii normale până când cauza de SIADH va fi înlăturată. În plus față de restricția hidrică, la pacienții cu confuzie severă, convulsii sau comă, trebuie administrate 200-300 ml soluție de clorură de sodiu 3% sau 5% intravenos, timp de 3-4 ore. Concentrația de sodiu nu trebuie crescută prea rapid, pentru a nu se produce mielinoliză pontină. Atâta timp cât se utilizează restricția lichidiană, nu va rezulta insuficiență cardiacă congestivă, însă pentru mai multă siguranță se poate administra simultan furosemid intravenos.

Identificarea și corectarea cauzei de SIADH trebuie realizate cât mai curând posibil. Trebuie oprită administrarea medicamentelor ce determină retenție lichidiană. Se vor trata adecvat hipotiroidismul, tuberculoza și alte infecții pulmonare, meningeale sau ale SNC, dacă sunt prezente. Când sursa eliberării autonome de AVP și a SIADH este o tumoră malignă, intervenția chirurgicală, radioterapia și/sau chimioterapia sunt adeseori benefice simptomatic, chiar dacă neoplasmul nu poate fi vindecat.

Antagonizarea eliberării sau acțiunii AVP este rar eficientă. Deși fenitoina inhibă eliberarea AVP, ea este rar eficientă în SIADH. Medicamentele care blochează efectele AVP asupra tubilor renali pot fi uneori utile. Demeclociclina este cel mai puternic inhibitor al acțiunii AVP, disponibil pentru administrare cronică în doze de 900-1200 mg/zi. Pacienții care primesc demeclociclină trebuie urmăriți atent pentru evidențierea insuficienței renale, suprainfecțiilor bacteriene sau a pierderilor lichidiene excesive. Sărurile de litiu interferă cu acțiunea AVP de reabsorbție tubulară a apei și pot determina poliurie prin acest mecanism. Din păcate, litiul are efecte adverse severe la pacienții cu hiponatremie, din acest motiv nefiind recomandat pentru tratamentul SIADH.

Prognostic Prognosticul SIADH depinde de etiologia sa. SIADH indus medicamentos este corectat rapid și complet prin oprirea administrării agentului implicat. În mod similar, tratarea eficientă a infecțiilor pulmonare sau ale SNC poate determina îmbunătățirea sau eventual vindecarea SIADH. Deși SIADH produs de carcinomul pulmonar cu celule mici

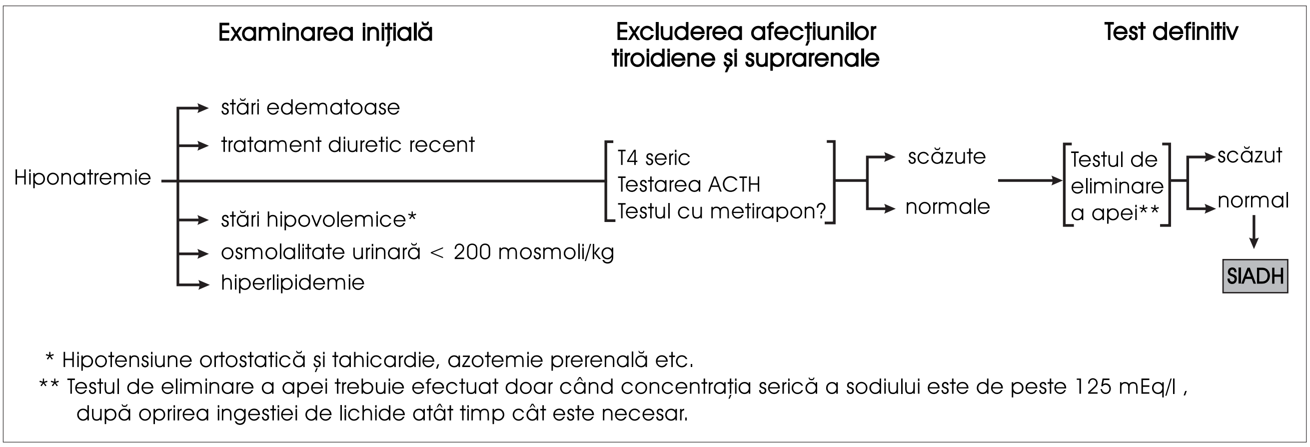


FIGURA 330-6 Diagnosticarea SIADH la pacienții cu hiponatremie.

sau de alte tumori maligne poate fi deseori controlat printr-o restricție lichidiană strictă, prognosticul la acești pacienți este determinat de afecțiunea malignă de bază.

SISTEMUL PARAVENTRICULO-NEUROHIPOFIZAR ȘI OCITOCINA

BIOCHIMIE ȘI FIZIOLOGIE Ocitocina, un nonapeptid care diferă prin doi aminoacizi de vasopresină, este produsă în corpurile celulare ale nucleului paraventricular și, în cantități mai reduse , în nucleul supraoptic. Este sintetizată și transportată în granulații neurosecretorii prin axonii neuronali la neurohipofiză, unde este depozitată sau eliberată, împreună cu neurofizina ocitocin specifică. Eliberarea ocitocinei este stimulată prin impulsuri nervoase de la nivelul hipotalamusului, care determină depolarizarea terminațiilor neurosecretoare ale hipofizei posterioare și consecutiv eliberarea ocitocinei printr-un proces dependent de calciu, similar cu mecanismul eliberării vasopresinei. Estrogenii stimulează eliberarea ocitocinei și a neurofizinei sale. Secreția ocitocinei, ca și cea a vasopresinei, este inhibată de etanol. Unii stimuli, precum durerea, determină eliberarea simultană a ocitocinei și vasopresinei, însă cei mai mulți stimuli determină eliberarea independentă a celor doi hormoni. Ocitocina este eliberată în timpul suptului, în timp ce vasopresina este eliberată în cantități mult mai mari decât ocitocina în prezența unui stimul osmotic sau în hemoragii. Manevrarea sau distensia tractului genital feminin, produsă artificial sau în timpul sarcinii, este un stimul mai eficient pentru eliberarea ocitocinei decât suptul.

Ocitocina acționează asupra membranelor celulelor miometriale și mioepiteliale, determinând creșterea forței de contracție. Sensibilitatea miometrului la ocitocină crește în timpul sarcinii, fiind probabil un rol al ocitocinei în inițierea și menținerea travaliului. Ocitocina poate avea rol în supraviețuirea fătului, deoarece poate grăbi stadiile finale ale nașterii și poate scădea riscul de anoxie. Ocitocina are acțiune contractilă asupra miometrului postpartum și asupra celulelor mioepiteliale ale alveolelor mamare, determinând ejecția laptelui din celulele secretoare la nivelul mamelonului. La om, ocitocina este de 100 de ori mai puternică decât vasopresina în acțiunea de ejecție a laptelui. Dimpotrivă potența antidiuretică a ocitocinei este de 200 de ori mai mică decât cea a vasopresinei. Probabil că ocitocina nu are alte efecte fiziologice semnificative în afara celor de la nivelul uterului și glandei mamare.

Un miligram de preparat purificat de ocitocină conține 450 UI de hormon, iar cantitatea de ocitocină din hipofiza posterioară este similară cu cea de vasopresină. Chiar dacă nu se cunoaște nici un rol al ocitocinei la bărbați, lobul neural al bărbatului depozitează ocitocină în cantități similare cu cele de la femeie. Concentrația plasmatică a ocitocinei atât la femei cât și la bărbați are creșteri episodice, cu valori cuprinse între 1-4 pmol/l (1,25-5 ng/l), însă fără variații diurne. La femeile normale se produce o creștere a concentrației plasmatice a ocitocinei la jumătatea ciclului menstrual, de la valori preovulatorii de aproximativ 2 pmol/l (2,5 ng/l) până la valori maxime de 4-8 pmol/l (5-10 ng/l) în momentul ovulației. În timpul travaliului, ocitocina plasmatică crește și apoi scade rapid la valorile prepartum, după naștere. În timpul suptului, concentrația plasmatică a ocitocinei mamei este de obicei de aproximativ10-20 pmol/l (12-25 ng/l). Timpul de înjumătățire al ocitocinei în plasmă este de aproximativ 3-5 minute. Eliminarea ocitocinei din circulație se face în cea mai mare parte prin ficat și rinichi, deși se poate face și prin uter sau glandele mamare.

UTILIZAREA CLINICĂ A OCITOCINEI Utilizarea clinică a ocitocinei este limitată la inducerea travaliului, controlul hemoragiei consecutive unui avort incomplet sau unui chiuretaj și la tratamentul unei tulburări în ejecția laptelui. Pentru discutarea utilizării ocitocinei în obstetrică, cititorul va consulta cărți de specialitate. Ocitocina trebuie folosită cu atenție, deoarece poate determina ruptură uterină și moarte fetală. Acțiunea antidiuretică a ocitocinei poate fi obținută prin administrarea unei singure doze intravenoase de 100 mU. Efectul antidiuretic maxim se obține cu doze de 40-50 mU/min. Deși utilizarea a 10-40 de unități de ocitocină pe litru de lichid administrat intravenos este frecventă în practica obstetricală, se poate produce intoxicație cu apă. Acțiunea vasodilatatoare a ocitocinei poate determina hipotensiune, tahicardie, aritmii și moarte subită la pacientele cu afecțiuni cardiace. Anestezicele pot modifica răspunsul cardiovascular la ocitocină. De exemplu, la pacienții sub anestezie cu ciclopropan, ocitocina determină hipotensiune mai mare și tahicardie mai redusă față de subiecții neanesteziați. Efectul vasodilatator al ocitocinei poate fi blocat de vasopresină.

BIBLIOGRAFIE

Cross BA, Leng G: *Progress in Brain Research*, vol 60: *The Neurohypophysis: Structure, Function and Control*. Amsterdam, Elsevier, 1983

Czernichow P, Robinson AG: *Frontiers of Hormone Research*, vol 13: *Diabetes Insipidus in Man*. Basel, Karger, 1985

Durr JA: Diabetes insipidus in pregnancy. Am J Kidney Dis 9:276, 1987

Knoers NVAM et al: Inheritance of mutations in the V_2 receptor gene in thirteen families with nephrogenic diabetes insipidus. Kidney Int 46:170, 1994

Leadbetter RA, Shutty MS JR: Differential effects of neuroleptics and clozapine on polydipsia and intermittent hyponatremia. J Clin Psychiatry 55:9(Suppl B), 1994

Mcleod JF et al: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a signal peptide mutation. J Clin Endocrinol Metab 77:599, 1993

Miller M et al: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med 73:721, 1970

Moses AM: Osmotic thresholds for AVP release using plasma and urine AVP and free water clearance. Am J Physiol 256:R892, 1989

Moses AM, Clayton B: Impairment of osmotically stimulated AVP release in patients with primary polydipsia. Am J Physiol 265:R1247, 1993

Moses AM, Streeten DHP: Pathophysiologic and pharmacologic alterations in the release and action of ADH. Metabolism 25:697, 1976

Moses AM et al: Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. J Clin Endocrinol Metab 59:1044, 1984

Moses AM et al: Two distinct pathophysiological mechanisms in congenital nephrogenic diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 66:1259, 1988

Moses AM et al: The use of T_1-weighted magnetic resonance imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. Am J Neuroradiol 13:1273, 1992

Reichlin S: *The Neurohypophysis. Physiological and Clinical Aspects*. New York, Plenum, 1984

Robertson GL: The regulation of vasopressin function in health and disease. Recent Prog Hormone Res 33:333, 1977

331

Leonard Wartofsky

AFECȚIUNI ALE TIROIDEI*

Funcția normală a glandei tiroide constă în secreția L-tiroxinei (T_4) și 3,5,3'-triiodo-L-tironinei (T_3), hormonii activi tiroidieni care influențează multiple procese metabolice (figura 331-1). Afecțiunile tiroidei se manifestă prin alterări calitative sau cantitative în secreția hormonală, mărirea tiroidei (gușă) sau ambele. Secreția insuficientă de hormoni determină *hipo-*

* Revizuit și actualizat de Sidney Ingbar

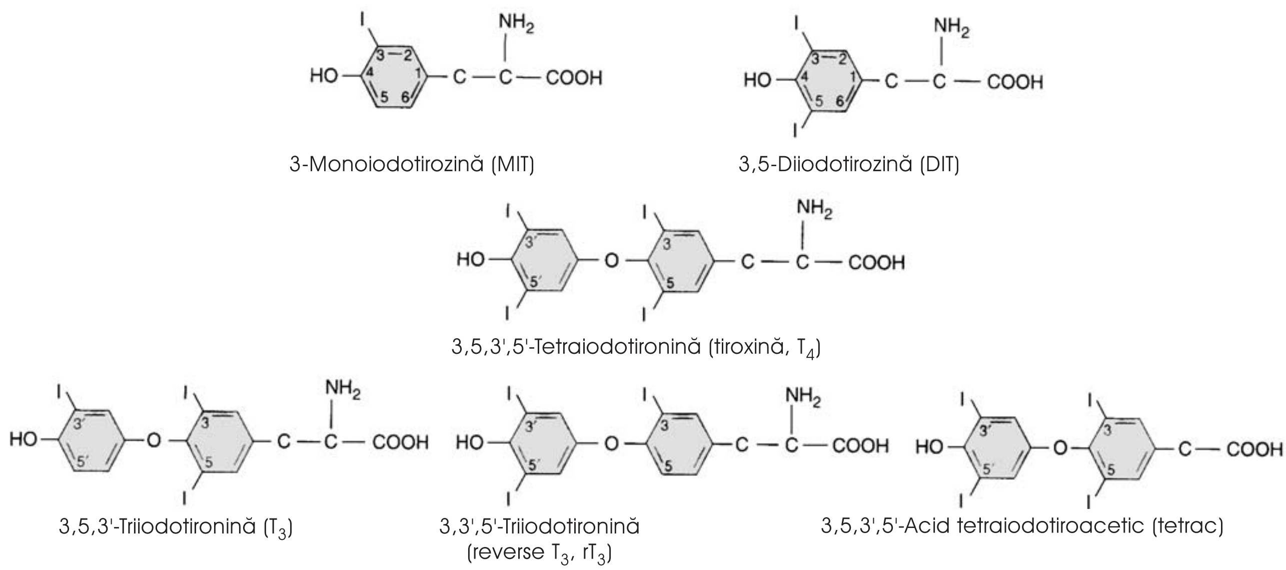


FIGURA 331-1 Formulele structurale ale tiroxinei, ale precursorilor săi și ale unor metaboliți.

tiroidie sau *mixedem*, în care scăderea consumului caloric (hipometabolismul) este caracteristica principală. În mod contrar, secreția excesivă a hormonilor determină hipermetabolism și alte manifestări denumite *hipertiroidie* sau *tireotoxicoză*. Mărirea glandei tiroide (care cântărește în mod normal 15-18 g la adult) poate fi generalizată sau focală. Mărirea generalizată poate fi asimetrică, lobul drept având o tendință mai mare la creștere decât lobul stâng. Gușa poate fi asociată cu o secreție hormonală crescută, normală sau scăzută, în funcție de afecțiunea determinantă. Mărirea focală reflectă de obicei o afecțiune tumorală, benignă sau malignă, prima fiind uneori responsabilă pentru hipersecreția hormonală și hipertiroidie, cea din urmă însă manifestându-se rar în acest mod. Gușa poate comprima structurile adiacente de la nivelul gâtului sau mediastinului.

EMBRIOLOGIE, ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE

Tiroida are originea embriologică într-o invaginare a epiteliului faringian, o oarecare contribuție având și pungile faringiene laterale. Coborârea progresivă a tiroidei pe linia mediană dă naștere ductului tireoglos, care se extinde de la foramen cecum de lângă baza limbii, până la istmul tiroidian. Rămășițele tisulare pot persista de-a lungul traseului acestui tract sub formă de „tiroidă linguală“, chisturi sau noduli ai tireoglosului sau ca o structură ce se continuă cu istmul tiroidian, denumită *lobul piramidal*. Ultimul nu se distinge de obicei, exceptând cazurile în care restul glandei este mărit. Rar, tiroida linguală poate fi singurul țesut tiroidian funcțional. În aceste cazuri secreția sa poate să nu fie suficientă pentru menținerea unui status metabolic normal (eutiroidian). Aplazia tiroidei și insuficiența funcțională a țesutului tiroidian ectopic sunt cauze ale hipotiroidiei neonatale sporadice (1 din 4.000-5.000 nou-născuți), care răspunde tratamentului precoce.

Tiroida fetală dobândește capacitatea de a concentra și organifica iodul la aproximativ 10 săptămâni de sarcină. T_4 și hormonul stimulator al tiroidei (tireotropină, TSH) sunt detectabile în sânge curând după această dată și concentrația lor crește în timpul celui de-al doilea trimestru. Creșterea T_4 seric se datorează creșterii secreției tiroidei și apariției în plasmă a globulinei de transport a tiroxinei (TBG), iar creșterea TSH reflectă maturarea hipotalamusului fetal, care secretă hormonul eliberator al tireotropinei (TRH). TRH matern străbate ușor placenta și poate juca un rol în dezvoltarea axei hipofizo-tiroidiene la făt. TSH matern nu străbate însă placenta. T_3 este detectabil în sânge mai târziu, în timpul celui de-al doilea trimestru, însă concentrația sa sanguină și în lichidul amniotic rămâne scăzută până după naștere. În mod contrar, concentrația analogului său 3,3',5'-triiodo-L-tironina (revers T_3, rT_3) este crescută în sângele fetal și în lichidul amniotic în comparație cu concentrația sa în sângele matern (vezi figura 331-1). Aceste diferențe se datorează alterărilor calitative ale metabolismului T_4 la făt. Nivelul scăzut al T_3 în sângele fetal și în lichidul amniotic față de concentrațiile crescute din sângele matern indică faptul că transferul de T_3 de la mamă la făt este scăzut, acest fapt fiind valabil și pentru T_4. Astfel, T_4 provenit din tiroida fetală constituie hormonul tiroidian majoritar la făt. De aceea, exceptând posibilul rol al TRH-ului matern, axul fetal hipofizo-tiroidian este o unitate funcțională distinctă de cea maternă.

Tiroida normală la adult are doi lobi, uniți printr-un istm, și se situează anterior și caudal de cartilajele laringiene. Septul fibros desparte glanda în pseudolobi, care sunt alcătuiți la rândul lor din vezicule, denumite *foliculi* sau *acini*, înconjurați de rețele capilare. În mod normal pereții foliculilor sunt alcătuiți din epiteliu cuboidal. În interiorul lumenului se găsește un *coloid* proteic, care conține o singură proteină, *tireoglobulina*, care include secvența peptidică din care sunt sintetizate și depozitate T_4 și T_3. Tiroida conține și o populație mai redusă de celule, celulele C. Acestea produc calcitonina și dau naștere carcinomului tiroidian medular, prin transformare malignă.

ECONOMIA HORMONILOR TIROIDIENI: FIZIOLOGIE

Termenul de *economia hormonilor tiroidieni* semnifică procesele implicate în sinteza hormonilor la nivelul glandei tiroide, transportul și circulația T_3 și T_4, acțiunea și metabolizarea lor la nivelul țesuturilor periferice și mecanismele reglatoare care mențin aprovizionarea normală cu hormoni tiroidieni.

TSH ȘI RECEPTORUL TSH

Hormonul tireotrop hipofizar (TSH) controlează funcția tiroidiană și acționează prin legarea la receptorii TSH (TSH-R) situați pe membrana bazolaterală a celulelor foliculare tiroidiene. Legarea de TSH-R determină activarea adenilat ciclazei și a fosfolipazei C, care asigură căile semnalului intracelular ce reglează funcția și dezvoltarea tiroidei. TSH-R este un membru

al familiei de receptori cuplați cu proteinele G și este organizat în trei domenii: un domeniu extracelular cu 398 aminoacizi; un domeniu ce traversează membrana cu 266 aminoacizi și un domeniu carboxi-terminal intracelular cu 83 aminoacizi. Această proteină este codată de o singură genă mai mare de 60 kilobaze lungime. Mutații somatice și expansiuni clonale ale genei TSH-R par să implice stimularea cronică a cascadei AMPc, conducând la adenoame toxice foliculare.

SINTEZA ȘI SECREȚIA HORMONILOR Sinteza hormonilor tiroidieni depinde de asigurarea la nivelul tiroidei a unor cantități adecvate de iod, care intră în alcătuirea T_4 și T_3, de un metabolism normal al iodului la nivelul glandei și de sinteza proteinei receptoare a iodului, tireoglobulina. Structura tireoglobulinei favorizează iodarea și în special formarea de T_4 și T_3. Secreția unor cantități normale de hormoni necesită la rândul său o rată normală de sinteză hormonală și un proces adecvat de hidroliză a tireoglobulinei și de eliberare a hormonilor activi. Iodul ajunge la nivelul tiroidei sub formă anorganică sau ionică și provine din deiodarea hormonilor tiroidieni ori din iodul alimentar, din apă sau medicamente. În trecut, un aport alimentar de iod de aproximativ 0,2 mg/zi era considerat normal în Statele Unite și era suficient pentru a menține o concentrație plasmatică a iodului de aproximativ 40 nmoli/l (0,5 μg/dl). Totuși, datorită prezenței iodului în unele alimente și răspândirii utilizării sale în prepararea unor medicamente, a preparatelor vitaminice și agenților antiseptici, nivelul aportului de iod a crescut la aproximativ 0,5-1 mg/zi, cu o creștere corespunzătoare a concentrației sale plasmatice. Iodul este extras din plasmă de către tiroidă, rinichi, glandele salivare și gastrointestinale, însă, deoarece iodul care ajunge în secrețiile gastrointestinale este reabsorbit, clearance-ul net este realizat de către tiroidă și rinichi. Într-adevăr, există o competiție pentru iodul plasmatic între cele două organe. Clearance-ul renal depinde în cea mai mare măsură de rata de filtrare glomerulară și nu este influențat de factori umorali sau de concentrația plasmatică a iodului. Astfel, reglarea ratei de aport de iod la nivelul tiroidei în funcție de rata de excreție urinară este mediată mai degrabă de modificările tiroidiene decât de aviditatea renală.

Sinteza și secreția hormonilor tiroidieni activi poate fi împărțită în patru faze (figura 331-2), fiecare fiind sub controlul TSH. Prima implică transportul activ al iodului în celulele tiroidiene, proces mediat de o proteină situată în membrana plasmatică a acestor celule, numită Na^+/I^- cotransportoare. Acest fenomen se produce cu o viteză care depășește difuzia pasivă a iodului în afara glandei, astfel încât tiroida menține un gradient de concentrație al iodului (raportul concentrație iod tiroidian/concentrație iod plasmatic), care de obicei este 25, dar poate fi peste 500 în anumite condiții. Energia necesară pentru transportul iodului depinde de metabolismul oxidativ de la nivelul glandei.

A doua fază a biosintezei hormonale implică oxidarea iodului, rezultând o formă cu valență mai mare, capabilă să iodeze resturile tirozil ale tireoglobulinei, o glicoproteină cu o greutate moleculară de aproximativ 660.000, care este sintetizată la nivelul celulelor foliculare. Oxidarea iodului este realizată de către o peroxidază, care utilizează peroxidul de hidrogen generat în cursul metabolismului oxidativ al glandei. Organificarea iodului se produce la limita dintre celule și coloid, produșii rezultați fiind în mare parte incluși în tireoglobulina nou sintetizată, care apoi suferă exocitoză în lumenul folicular. Astfel rezultă precursori legați de peptide, monoiodotirozina (MIT) și diiodotirozina (DIT).

În a-3-a fază, aceste iodotirozine suferă o condensare oxidativă mediată tot de peroxidază. Această reacție de cuplare se produce la nivelul moleculei de tireoglobulină rezultând mai multe iodotironine, inclusiv T_4 și T_3. Deși cantități mici de tireoglobulină sunt detectabile în sânge, cea mai mare cantitate de tireoglobulină este reținută un timp în interiorul glandei, servind drept mijloc de depozitare a hormonilor tiroidieni. Eliberarea hormonilor activi în circulație implică pinocitoza coloidului folicular la nivelul marginii apicale a celulelor, sub forma picăturilor de coloid. Acestea fuzionează cu lizozomii tiroidieni, rezultă „fagolizozomi", în care tireoglobulina este hidrolizată de către proteaze. Faza finală este eliberarea iodotironinelor libere T_4 și T_3 în sânge. Tiroida este unica sursă endogenă de T_4; în contrast, secreția tiroidiană asigură în mod normal doar aproximativ 20% din producția de T_3, restul fiind generat în țesuturi extraglandulare prin îndepărtarea enzimatică a iodului din poziția 5' a inelului exterior al T_4. Iodotirozinele inactive rezultate din hidroliza tireoglobulinei sunt deiodate de către o enzimă din interiorul tiroidei, iodotirozin dehalogenaza. În mod normal, iodul astfel eliberat este refolosit în sinteza hormonală, dar o mică proporție se pierde în sânge (scurgere de iod); această pierdere poate deveni mare în anumite circumstanțe.

Tiroida concentrează și alți anioni monovalenți, precum pertehnetatul, care este disponibil ca izotop sodic radioactiv [^{99m}Tc] pertehnetat. Față de iod, pertehnetatul este legat în cantitate mică; astfel, timpul său de staționare în interiorul tiroidei este scurt. Această proprietate, împreună cu timpul său scurt de înjumătățire, face din pertehnetat un radioizotop valoros în explorarea tiroidei prin scintigrafie.

Reacțiile descrise sunt inhibate de o multitudine de agenți numiți *gușogeni*, deoarece prin capacitatea lor de a inhiba sinteza hormonală și indirect sinteza stimulată de TSH, ei induc formarea gușii. Anionii anorganici precum percloratul și tiocianatul inhibă transportul iodului, reducând astfel substratul necesar formării hormonilor. Gușa și hipotiroidia care se produc pot fi totuși prevenite sau ameliorate prin doze de iod suficient de mari pentru a asigura cantități adecvate, care pătrund în interiorul glandei prin difuzie pasivă. Agenții antitiroidieni folosiți uzual, cum sunt derivații de tiouree și mercaptoimidazol au acțiuni mai complexe asupra biosintezei hormonale. Acești agenți inhibă oxidarea inițială (organificarea) iodului, scad proporția de DIT față de MIT și blochează cuplarea iodotirozinelor necesară în formarea iodotironinelor active hormonal.

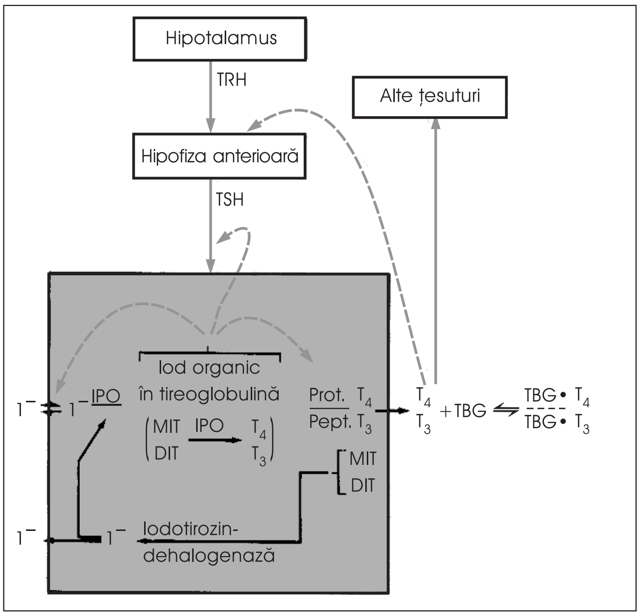


FIGURA 331-2 Reprezentarea schematică a sintezei și secreției hormonilor tiroidieni și a mecanismelor intratiroidiene și supratiroidiene de reglare a funcției acesteia. *Săgețile mici, groase*, indică căile de metabolizare a iodului; *săgețile drepte* marchează efectele de stimulare; *săgețile întrerupte*, curbe, arată influențele inhibitorii. TRH – hormonul eliberator al tireotropinei; TSH – hormonul stimulator al tiroidei; IPO – iod-peroxidaza; prot – proteaza tiroidiană; pept – peptidaza tiroidiană; MIT – monoiodotirozina; DIT – diiodotirozina; T_4 – tiroxină; T_3 – 3,5,3'-triiodotironina.

Această ultimă reacție este cea mai sensibilă. Astfel, sinteza iodotironinelor active hormonal poate fi redusă, deși încorporarea totală a iodului în tiroidă este minim inhibată. Acțiunea gușogenă a tioureei nu este prevenită de cantități crescute de iod. Într-adevăr, unii agenți slab gușogeni, precum sulfonamidele și antipirina, sunt mai puternici când sunt administrați împreună cu iodul, un efect încă neînțeles. Chiar iodul, când este administrat în doze mari, blochează reacțiile de organificare și cuplare. Această acțiune (efectul Wolff-Chaikoff) este în mod normal tranzitorie, însă administrarea îndelungată a iodului se poate asocia cu inhibarea continuă a sintezei hormonale și cu apariția gușii, cu sau fără hipotiroidie (mixedem produs de iod). Mulți pacienți cu boala Graves, îndeosebi după tratament cu iod radioactiv sau după intervenție chirurgicală, sau cu boala Hashimoto sunt sensibili la efectul blocant al iodului și dezvoltă hipotiroidie la administrare îndelungată de iod. Tiroida fetală este la fel de sensibilă, de aceea la gravide nu trebuie administrate cantități mari de iod, deoarece există pericolul producerii gușii cu hipotiroidie la făt. Doze mari de iod pot inhiba proteoliza tireoglobulinei și eliberarea hormonilor, efect responsabil de acțiunea benefică a iodului în hipertiroidie. Excesul de iod poate produce și tireotoxicoză la indivizi susceptibili, după cum se va discuta mai jos. Litiul are unele efecte asupra metabolismului intratiroidian al iodului, unul dintre acestea fiind inhibarea eliberării hormonilor. Glucocorticoizii determină reducerea nivelului seric al hormonilor tiroidieni, prin inhibarea secreției TSH și scăderea fixării T_4 de TBG. T_3 seric este de asemenea scăzut parțial din cauza inhibiției conversiei T_4 în T_3. Un efect inhibitor direct al glucocorticoizilor asupra tiroidei poate apărea în boala Graves, posibil prin inhibarea imunoglobulinelor stimulante ale tiroidei. Dexametazona, în asociere cu iodul, poate determina o reducere rapidă a gradului tireotoxicozei.

TRANSPORTUL ȘI METABOLIZAREA HORMONILOR

TRANSPORTUL HORMONILOR În sânge, T_4 și T_3 sunt aproape în întregime fixați de proteinele plasmatice. T_4 este fixat, în ordinea descrescătoare a intensității, de globulina de transport a tiroxinei (TBG), de o prealbumină transportoare a T_4 (transtiretina, TTR) și de albumină. Lipoproteinele cu densitate crescută transportă aproximativ 3% din T_4 circulant și 6% din T_3. Datorită afinității crescute pentru T_4, TBG este principalul sistem de transport. T_4 și proteinele lui transportoare se află într-un echilibru reversibil, cea mai mare parte a hormonului fiind fixată, și doar aproximativ 0,03% fiind liberă. Deși TTR transportă doar aproximativ 15% din T_4 circulant, contribuția sa la cantitatea de T_4 liber este comparabilă cu cea a TBG, datorită unei constante de disociere crescută. T_3 nu este în mod semnificativ fixată de TTR și este fixată de 10-20 de ori mai slab decât T_4 pe TBG. În consecință, proporția obișnuită de T_3 liber (aproximativ 0,3%) este de 8-10 ori mai mare decât cea de T_4. Numai forma liberă sau nelegată de hormon este disponibilă pentru țesuturi, de aceea starea metabolică este mai bine corelată cu concentrația de hormon liber decât cu concentrația totală hormonală din plasmă, și reglarea homeostatică a funcției tiroidiene este îndreptată spre menținerea unei valori normale a hormonilor liberi. În plus, fixarea relativ slabă a T_3 permite începerea și încetarea mai rapidă a acțiunii sale.

Perturbările interacțiunii dintre hormonii tiroidieni și proteinele plasmatice sunt în general de două tipuri (tabelul 331-1). În primul, axa hipofizo-tiroidiană este normală intrinsec, iar controlul homeostatic al secreției hormonilor tiroidieni este intact. În aceste condiții, modificările patologice provin din alterarea proteinelor transportoare ale hormonilor tiroidieni. De exemplu, o creștere a TBG scade inițial concentrația hormonilor liberi, diminuând astfel cantitatea de hormoni disponibilă la nivel tisular. Concentrația hormonală serică totală crește apoi până ce cantitatea de hormoni liberi revine la normal. Creșterea concentrației totale de hormoni contrabalansează scăderea formei libere, având ca rezultat o concentrație absolută a hormonilor liberi normală și o starea metabolică adecvată a pacientului. Modificări contrare apar la scăderea concentrației TBG. Tabelul 331-2 rezumă aceste stări asociate cu alterări primare ale concentrației TBG. Transportul hormonilor tiroidieni este afectat de asemenea când sunt crescute alte proteine sanguine transportoare sau când apar proteine anormale de transport. Acestea sunt prezentate mai jos.

Tabelul 331-1

Clasificarea tulburărilor interacțiunii dintre hormonii tiroidieni și proteinele plasmatice

Tipul anomaliei	T_4 și T_3 serice	Procentul de FT_4 și FT_3 sau RT_3U	FT_4 și FT_3 sau FT_4I și FT_3I
AFECTARE PRIMARĂ A TBG			
Creșterea concentrației	↑	↓	N
Scăderea concentrației	↓	↑	N
AFECTARE PRIMARĂ A FUNCȚIEI TIROIDEI			
Hipotiroidie	↓	↓	↓
Hipertiroidie	↑	↑	↑

NOTĂ: FT_4 = T_4 liber; FT_3 = T_3 liber; FT_4I = indicele T_4 liber; FT_3I = indicele T_3 liber; N = normal; RT_3U = captarea cu rășini a T_3; TBG = globulina de transport a tiroxinei

Al doilea tip de tulburare a interacțiunii dintre hormonii tiroidieni și proteinele lor de transport rezultă din alterarea primară a concentrației sanguine a hormonilor tiroidieni, de exemplu în hipotiroidie sau în tireotoxicoză. În aceste condiții controlul homeostatic normal al secreției hormonilor tiroidieni dispare, din cauza afectării mecanismului de control sau pentru că acesta, deși este intact, nu poate să contrabalanseze efectele negative ale afecțiunii asupra altor regiuni. În aceste condiții, concentrația TBG se modifică puțin sau deloc, iar concentrația de hormoni liberi variază direct proporțional cu concentrația totală de hormoni. Deoarece mecanismele homeostatice nu pot normaliza concentrația de hormoni liberi, modificările primare ale funcției tiroidiene determină alterări persistente ale concentrației de hormoni totali și liberi și, în consecință, alterări ale statusului metabolic.

METABOLISMUL HORMONILOR După pătrunderea în interiorul celulelor, T_4 și T_3 suferă reacții care în final duc la excreția sau inactivarea lor. Se produce îndepărtarea secvențială a atomilor de iod (monodeiodări) din hormonii tiroidieni, în final nucleul tironinei rămânând fără iod. Aceste deiodări au loc la aproximativ 70% din T_4 și T_3. În cazul T_4, cea mai importantă modificare este 5'-monodeiodarea, care determină formarea T_3. Deoarece aproximativ 30% din T_4 este convertit

Tabelul 331-2

Circumstanțe asociate cu modificarea concentrației TBG

Creșterea TBG	Scăderea TBG
Sarcină	Androgeni
Nou născuți	Doze crescute de glucocorticoizi
Contraceptive orale și alte surse de estrogeni	Afecțiuni hepatice cronice
Tamoxifen	Afecțiuni sistemice severe
Hepatită infecțioasă și hepatită cronică activă	Acromegalie activă
Ciroză biliară	Sindrom nefrotic
Porfirie acută intermitentă	Determinată genetic
Perfenazină	
Determinată genetic	

în T_3 și T_3 are o acțiune metabolică de aproximativ trei ori mai puternică decât T_4, aproape întreaga activitate metabolică a T_4 poate fi atribuită acțiunii T_3 pe care o generează. În mod normal, producția extraglandulară este responsabilă pentru aproximativ 80% din producția de T_3, restul provenind din secreția tiroidiană. În consecință, afecțiunile și agenții farmacologici care alterează formarea T_3 scad concentrația serică de T_3 (tabelul 331-3). Când pacienții cu hipoactivitate tiroidiană sunt tratați cu T_4 de sinteză (levotiroxină) pentru a menține concentrația serică a T_4 în jurul valorii normale, se mențin și concentrațiile normale sau aproape normale de T_3. Faptul că tiroida secretă cantități relativ mici de T_3 nu se aplică în stările în care ea este hiperfuncțională sau se află sub o stimulare crescută prin TSH. În aceste condiții, raportul secretor T_3/T_4 și concentrația serică a T_3 față de T_4 sunt crescute. În plus, când scade producția de T_4, ca în debutul insuficienței tiroidiene sau în deficitul de iod, raportul între concentrația sanguină a T_3 și cea a T_4 este crescut și mai mult, printr-un mecanism autoreglator care determină creșterea eficienței formării T_3.

Aproximativ 40% din cantitatea de T_4 disponibilă este transformată în revers T_3 (rT_3) prin monodeiodare în poziția 5, la nivelul inelului interior; prin acest proces se realizează aproape toată cantitatea de rT_3 produsă. rT_3 are un efect metabolic scăzut sau chiar absent; de aceea rata relativă a monodeiodării T_4 la nivelul inelului extern și la nivelui inelului intern determină cantitatea de hormon metabolic activ disponibilă. Factorii care alterează formarea T_3 cresc aproape invariabil concentrația serică a rT_3. Această creștere nu se datorează hiperproducției de rT_3 din T_4, ci mai degrabă unei scăderi a 5'-monodeiodării rT_3 la 3,3'-diiodotironina (3,3'T_2); astfel scăderea conversiei T_4 în T_3 și diminuarea degradării rT_3 sunt consecințele unei alterări selective a 5'-monodeiodării. Există două 5'-deiodinaze. Cea mai mare parte a conversiei T_4 în T_3 este efectuată de tipul I de izoenzimă, în ficat și rinichi. Tipul II de enzimă este localizat în hipofiză, SNC, placentă și țesut adipos brun și generează T_3 în aceste țesuturi. Tipul I de enzimă este inactivă în timpul afecțiunilor sistemice și în timpul vieții fetale normale, determinând niveluri serice joase ale T_3. O creștere a activității tipului II de enzimă în hipotiroidism permite formarea continuă de T_3 în creier și hipofiză, în timp ce nivelul T_4 scade.

A doua modalitate majoră de metabolizare a T_4 și T_3 și a metaboliților lor este conjugarea hepatică, în principal cu glucuronați și sulfați. Conjugații suferă o deiodare locală sau sunt secretați în bilă, însă importanța circulației enterohepatice a acestor compuși la om nu este cunoscută. În cel mai bun caz reabsorbția este incompletă, deoarece excreția fecală a T_4, T_3 și a metaboliților lor ce conțin iod este responsabilă pentru aproximativ 20% din totalul de T_4 disponibil. Aproximativ 20% din totalul de T_4 și T_3 suferă o dezaminare oxidativă și decarboxilarea lanțului lateral alaninic, formând acidul tetraiodo- și triiodotiroacetic *(tetrac*, respectiv *triac*).

Tabelul 331-3

Stări asociate cu scăderea conversiei periferice a T_4 în T_3

Fiziologice
- În timpul vieții fetale și neonatale
- ?Vârstnici

Patologice
- În lipsa aportului alimentar
- Malnutriție
- Afecțiuni sistemice
- Traumatisme fizice
- Postoperator
- Medicamente (propiltiouracil, dexametazonă, propanolol, amiodaronă)
- Agenți de contrast pe bază de iod folosiți în radiologie (ipodat, iopanoat)

Fenobarbitalul și fenitoina cresc clearance-ul metabolic al hormonilor tiroidieni fără a modifica proporția de hormoni liberi din circulație. Într-adevăr, în cazul fenitoinei concentrațiile de T_4 total și T_4 liber sunt diminuate. Totuși, dacă tiroida este intactă se menține un status metabolic normal, posibil prin creșterea formării T_3.

ACȚIUNEA HORMONILOR Hormonii tiroidieni influențează creșterea și maturarea tisulară, respirația celulară, consumul total de energie și turnover-ul tuturor substraturilor esențiale, vitamine și hormoni, chiar și al hormonilor tiroidieni. Unele acțiuni hormonale asupra metabolismului celular se exercită la nivelul mitocondriilor, influențând metabolismul oxidativ, sau la nivelul membranei plasmatice și reticulului endoplasmic, influențând activitatea Ca^{2+}-ATP-azei și fluxul transcelular al substraturilor și cationilor. Totuși, acțiunea primară a hormonilor se realizează prin legarea de unul sau mai multe complexe de receptori intracelulari, care, la rândul lor, se fixează pe situsuri reglatoare specifice de la nivel cromozomial, influențând expresia genică (vezi capitolul 327). Există două clase de receptori pentru hormonii tiroidieni (TR), TRα și TRβ, care sunt codați de gene situate pe cromozomii 17 și respectiv 3. Prin diferite moduri de clivare, aceste două gene generează izoforme suplimentare (α_1, α_2, β_1, β_2 etc.). Proteinele TR fac parte din superfamilia de gene codate de mARN a omologilor celulari (c) ai protooncogenei retrovirale aviane v-*erb* A. Genele TR, c-*erb*-A-α (TRα) și c-*erb*-A-β (TRβ), codifică receptorii proteici care au un domeniu pentru fixarea T_3 și un domeniu pentru fixarea ADN. Zona ce fixează ADN se atașează de secvențele reglatoare ale genelor-țintă cu transcripție reglată de T_3 (de exemplu genele pentru TSH, prolactină, hormon de creștere). Printr-o interacțiune stabilizată de proteinele auxiliare TR (TRAPs), activarea și modularea ratelor transcripției sunt mediate de către secvențele reglatoare numite *elemente de răspuns tiroidian* (TREs). Astfel, în hipofiză legarea complexelor T_3-TR de TREs servește la inhibarea expresiei genelor necesare pentru sinteza subunităților α și β ale TSH. În timp ce hipofiza poate conține cele mai mari concentrații de TR, toate țesuturile cu afinitate nucleară crescută pentru fixarea T_3 exprimă receptori TRα și TRβ. Concentrații crescute de c-*erb*-A-β_1 se află în creier, ficat, cord și rinichi. Lipsa variabilă a răspunsului la T_3 în diferite țesuturi („rezistență“) se datorează mutațiilor punctiforme la nivelul domeniului ce fixează T_3, din receptorii TRβ (vezi mai jos).

REZISTENȚA LA HORMONII TIROIDIENI Rezistența generalizată la acțiunea hormonilor tiroidieni (GTHR) este un sindrom caracterizat prin scăderea răspunsului la niveluri crescute de hormoni tiroidieni. Rezistența se asociază cu un nivel ridicat de T_4 și T_3 libere circulante, un nivel inadecvat, normal sau crescut (nesupresat) de TSH și cu o reactivitate intactă a TSH la TRH. Au fost descrise familii întregi ai căror membri aveau niveluri variabile de rezistență; reactivitatea țesuturilor țintă poate varia la același individ. La nivel molecular, mai multe fenotipuri par a se datora diferitelor mutații ce afectează funcția receptorilor TRβ. Manifestările clinice includ reducerea staturii, hiperactivitate, scăderea atenției cu deficit mental sau incapacitate de învățare și gușă. Pacienții cu GTRH pot fi eutiroidieni sau hipotiroidieni, diagnosticul diferențial incluzând rezistența izolată a hipofizei la acțiunea hormonilor tiroidieni și tumorile hipofizare secretante de TSH, afecțiuni în care de obicei există hipertiroidie. Indicațiile de tratament în GTRH variază în funcție de manifestările clinice, însă prezența unui nivel seric crescut de TSH reflectă nevoia suplimentară de hormoni tiroidieni, doza necesară depinzând de capacitatea de răspuns tisular la hormonii tiroidieni.

REGLAREA ACTIVITĂȚII TIROIDEI Activitatea tiroidei este reglată prin două mecanisme generale, unul supratiroidian și unul intratiroidian (figura 331-2). Mediatorul reglării supratiroidiene este TSH, o glicoproteină secretată de celulele bazofile (tireotrope) ale hipofizei anterioare. TSH stimulează hipertrofia și hiperplazia tiroidei; accelerează

majoritatea proceselor metabolismului intermediar la nivelul tiroidei; creşte sinteza de acizi nucleici şi proteine, inclusiv tireoglobulina, şi stimulează sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreţiei TSH se efectuează prin două mecanisme opuse la nivelul celulelor tireotrope. Hormonul eliberator al tireotropinei (TRH), o tripeptidă de origine hipotalamică, stimulează secreţia şi sinteza TSH, în timp ce hormonii tiroidieni inhibă mecanismul secretor al TSH direct şi prin antagonizarea acţiunii TRH. Astfel, homeostazia secreţiei de TSH este realizată prin feedback negativ de către hormonii tiroidieni, iar pragul pentru inhibiţia feedback este aparent fixat de către TRH. TRH ajunge la hipofiză prin sistemul port hipofizar şi se fixează pe receptori specifici cu afinitate crescută din membrana plasmatică a celulelor tireotrope. Activarea sistemului adenilat ciclazei sau o translocare concomitentă a calciului extracelular în celule iniţiază eliberarea TSH. În afară de stimularea eliberării TSH-ului depozitat, TRH creşte sinteza acestuia prin transcripţia şi translaţia genelor subunităţii β. TRH are rol şi în procesarea posttranslaţională a TSH, rol demonstrat de faptul că la pacienţii cu hipotiroidism hipotalamic TSH are o activitate biologică redusă. Efectul feedback negativ al hormonilor tiroidieni pare a avea loc exclusiv la nivelul celulelor tireotrope. Experimental, hormonii tiroidieni inhibă producţia mARN a TRH şi a prehormonului TRH şi reduc numărul receptorilor pentru TRH de la nivelul celulelor tireotrope, alterând astfel reactivitatea lor la TRH. Acţiunea feedback negativă majoră a hormonilor tiroidieni se produce la nivelul hipofizei şi este mediată de fixarea hormonilor de TR în nucleul celulelor tireotrope, rezultând o reducere a expresiei genelor pentru subunităţile α şi β ale TSH. Arbitrul principal al acţiunii hormonilor tiroidieni la nivelul hipofizei este T_3, atât cel produs local din T_4 intrahipofizar, cât şi cel provenit din plasmă. Nu este sigur dacă T_4 este eficient la nivelul hipofizei, însă există alţi factori care modifică secreţia de TSH şi răspunsul său la TRH. Somatostatina şi dopamina par a fi inhibitori fiziologici ai secreţiei de TSH. Estrogenii cresc reactivitatea la TRH, în timp ce glucocorticoizii o inhibă. Şi catecolaminele sunt implicate, cele α_1-adrenergice fiind inhibitoare, iar cele α_2-adrenergice fiind stimulatoare. Experimental, factorul de necroză tumorală şi interleukina 1 inhibă secreţia de TSH, având un posibil rol în sindromul bolnavilor eutiroidieni.

Şi reglarea intratiroidiană este importantă. Modificările conţinutului de iod organic la nivelul glandei determină modificări corespunzătoare ale activităţii de transport a iodului tiroidian şi astfel reglează creşterea, încorporarea aminoacizilor, metabolismul glucozei şi sinteza acizilor nucleici. Aceaste influenţe sunt evidente în absenţa stimulării prin TSH, putând fi denumite *autoreglatoare*, însă cel mai important rol al lor este modificarea răspunsului la TSH (inhibarea îmbogăţirii cu iod şi creşterea eliminării iodului), probabil prin influenţarea producerii AMP ciclic, consecutiv stimulării TSH. Citokinele pot exercita efecte stimulatoare sau inhibitoare asupra sintezei sau secreţiei hormonilor tiroidieni sau asupra interacţiunilor cu TSH, însă semnificaţia fiziologică sau fiziopatologică a acestor substanţe (de exemplu, peptidul natriuretic atrial, factorul de necroză tumorală, factorul de influenţare a creşterii, factorul de creştere a epidermului, endotelină) rămâne să fie clarificată.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Testarea paraclinică a economiei hormonilor tiroidieni poate fi împărţită în cinci categorii generale: teste directe ale funcţiei tiroidiene, teste care reflectă concentraţia şi fixarea hormonilor tiroidieni în sânge, indici metabolici, teste ale controlului homeostatic al funcţiei tiroidiene şi diferite alte teste.

TESTAREA DIRECTĂ A FUNCŢIEI TIROIDIENE Acele teste care implică administrarea in vivo a iodului radioactiv verifică funcţionarea glandei per se, iar determinarea *captării iodului radioactiv de către tiroidă* (RAIU) este cea mai utilizată. Pentru aceasta a fost folosit ^{131}I, însă ^{123}I este preferat, datorită dozei radioactive mai mici. Iodul radioactiv administrat se amestecă uniform cu iodul endogen în lichidul extracelular şi, după echilibru, poate fi utilizat pentru a determina ce procent din iodul care intră şi iese din spaţiul extracelular pe unitatea de timp este acumulat de tiroidă. RAIU se măsoară la 24 de ore după administrarea izotopului, deoarece în acest moment atinge de obicei o valoare platou, însă în condiţii de hiperactivitate severă tiroidiană poate atinge mai rapid o valoare maximă. RAIU variază invers proporţional cu concentraţia plasmatică de iod şi direct proporţional cu statusul funcţional al tiroidei. La un nivel obişnuit al ingestiei de iod în Statele Unite (până la 1 mg/zi), RAIU normal pe 24 de ore este de aproximativ 10-30% din doza administrată. În consecinţă, acest test face o slabă diferenţiere între starea normală şi hipotiroidie. Valorile mai mari decât normalul indică totuşi, de obicei, o hiperfuncţionalitate tiroidiană şi sunt utile în diagnosticarea hipertiroidiei. RAIU este de asemenea o parte componentă a testului de supresie a tiroidei (vezi mai jos).

O aplicaţie valoroasă a RAIU este în diagnosticul tireotoxicozei asociate cu o valoare scăzută a RAIU. Aceasta cuprinde hipertiroidia indusă de iod, tireotoxicoza factitia, ingestia de carne cu ţesut glandular tiroidian („hamburger toxicosis") şi tireotoxicoza remisă spontan, asociată cu o tiroidită cronică nedureroasă, tiroidită postpartum sau cu o tiroidită subacută.

INVESTIGAREA CONCENTRAŢIEI ŞI FIXĂRII HORMONILOR ÎN SÂNGE Până la apariţia unor probe cu sensibilitate crescută pentru TSH, determinarea concentraţiei T_4 şi/sau T_3 în ser, în asociere cu o apreciere relativă a fixării hormonilor, era metoda tradiţională de confirmare a diagnosticului clinic de hiper- sau hipotiroidie. Testele radioimunologice cu mare specificitate şi sensibilitate sunt utilizate pentru determinarea *concentraţiilor serice ale T_4 şi T_3* şi rar pentru determinarea *concentraţiei rT_3 serice*. Limitele normale aproximative sunt între 60 şi 150 nmol/l (5-12 µg/dl) pentru T_4, între 1 şi 3 nmol/l (70-190 ng/dl) pentru T_3 şi între 0,2 şi 0,6 nmol/l (10-40 ng/dl) pentru rT_3.

După cum a fost menţionat mai sus, alterări ale fixării hormonilor de către proteinele plasmatice, precum şi ale ratei secreţiei hormonale, influenţează concentraţia sanguină a hormonilor. Totuşi, afectarea doar a secreţiei hormonale determină modificări constante ale concentraţiei hormonilor liberi. Deoarece reflectă mai bine rata de producţie hormonală, concentraţia de hormoni liberi ilustrează de obicei mai bine starea metabolică decât o face concentraţia hormonală totală. Concentraţia de T_4 liber (FT_4) poate fi determinată direct prin dializa de echilibru a serului îmbogăţit cu o cantitate mică T_4 marcat. Se dozează procentul de T_4 dializabil sau liber, rezultatul se înmulţeşte cu T_4 total, şi rezultă FT_4. Totuşi, deoarece tehnica dializei este dificilă, ea a fost înlocuită prin analiza indirectă. Expresia „T_4 liber estimat" (FT_4E) se poate referi la fracţia T_4 liber determinată prin dializa de echilibru, la un T_4 liber estimat derivat sau la orice altă concentraţie de T_4 liber măsurată direct sau calculată. O metodă tradiţională indirectă, testul de captare in vitro, reprezintă o apreciere indirectă a fixării hormonilor, în care serul este îmbogăţit cu T_4 sau T_3 marcat şi apoi este incubat cu o substanţă insolubilă, precum răşina sau cărbunele, care fixează hormonii liberi (răşină captatoare de T_3, RT_3U). Procentul de hormon marcat fixat de substanţa insolubilă variază invers proporţional cu concentraţia situsurilor neocupate ale proteinelor serice şi cu afinitatea lor pentru hormonul utilizat. RT_3U poate fi exprimată ca un raport al legării hormonului tiroidian (THBR), care serveşte la scăderea confuziei dintre captarea de T_3 şi evaluarea T_3. În cele mai multe situaţii clinice, valorile RT_3U, THBR sau FTE sunt proporţionale cu cele ale procentului FT_4 şi procentului FT_3. Această proporţionalitate reflectă faptul

că, în serul normal, T_4 și T_3 sunt fixate în mare parte pe un situs comun de pe TBG. De aceea, alterări ale fixării produse de un exces sau un deficit de TBG sau de o cantitate excesivă sau insuficientă de T_4 nu afectează serios relația dintre intensitatea fixării lui T_4 și a lui T_3. În aceste condiții putem calcula un *indice al* T_4 *liber* (FT_4I) și un *indice al* T_3 *liber* (FT_3I) prin produsul dintre RT_3U și T_4 total, respectiv T_3 total; aceste cantități sunt proporționale cu FT_4 și FT_3 din momentul respectiv.

Alterări primare ale concentrației plasmatice a TBG (vezi tabelul 331-2) produc modificări ale RT_3U care sunt aproximativ invers proporționale cu acelea ale T_4 seric și T_3 seric; astfel, FT_4I și FT_3I rămân normale. În mod contrar, alterări ale secreției T_4 determină modificări ale procentului de FT_4 și ale RT_3U în același sens cu cele ale T_4 seric. Astfel, FT_4 și FT_4I deviază de la valorile normale mai intens decât procentul FT_4 și RT_3U izolate. Metodele imunoradiometrice (MIRM) și chemoluminiscente de determinare directă a FT_4 asigură rezultate exacte într-o mare varietate de afecțiuni și pot înlocui determinările T_4 total, RT_3U și FT_4I în diagnosticarea tireotoxicozei și hipotiroidiei. În ciuda îmbunătățirii calităților testelor de evaluare a T_4 liber, evaluarea înalt senzitivă a TSH este cel mai sensibil test pentru funcția tiroidiană. Determinarea nivelului TSH și a FT_4E sau FT_4I va oferi un diagnostic și un tratament mai eficient al majorității pacienților cu boală tiroidiană.

După cum a fost expus anterior, unele tulburări sunt caracterizate prin creșterea fixării plasmatice a T_4, în care, deoarece proteina implicată nu este TBG, intensitatea fixării T_4 față de cea a T_3 este anormală. Cel mai frecvent, fixarea T_4 este crescută, în timp ce fixarea T_3 crește puțin sau deloc. În cadrul acestor afecțiuni este inclusă *hipertiroxinemia disalbuminemică familială* (FDH), transmisă autosomal dominant, în care concentrația plasmatică a unei variante de albumină cu afinitate neobișnuit de mare pentru T_4 este crescută. Astfel, T_4 seric este foarte crescut, dar în conformitate cu statusul eutiroidian, FT_4 este normal. Deoarece nivelul RT_3U nu reflectă creșterea fixării T_4, valorile calculate ale FT_4I sunt crescute, determinând frecvent diagnosticarea eronată a tireotoxicozei. Rezultate similare apar când există o *creștere a fixării T4 de către transtiretină* sau când sunt prezenți *anticorpi circulanți* anti T_4.

În afecțiunile precedente, T_4 seric este crescut datorită unei creșteri a fixării T_4, iar FT_4 și statusul metabolic sunt normale. De aceea, aceste boli sunt clasificate printre afecțiunile care determină o stare de *hipertiroxinemie eutiroidiană*, un termen care implică prezența hipertiroxinemiei care nu este cauzată de o afecțiune tiroidiană intrinsecă (tabelul 331-4). Mecanismele responsabile pentru aceste modificări sunt variabile și, în unele cazuri, incerte. Creșterea T_4 total pare a nu avea vreun impact asupra statusului metabolic, dar în aceste cazuri poate fi greșit diagnosticată o hipertiroidie.

Unele stări sunt asociate cu o creștere a secreției tiroidiene de T_3, cel puțin față de cea de T_4. Astfel, concentrația serică a T_3 este disproporționat de mare față de T_4 seric. Aceasta este aparent consecința hiperfuncționalității celulelor foliculare, deoarece se observă în toate tipurile de hipertiroidie și la debutul insuficienței tiroidiene, în care glanda este expusă la o stimulare crescută prin TSH. În consecință, pentru diagnosticul hipertiroidiei, concentrația serică a T_3 și valoarea calculată FT_3I sunt în general superioare determinării concentrației de T_4. În mod contrar, la *debutul* hipotiroidiei, concentrația serică a T_3 și FT_3I sunt deseori normale, în ciuda unor valori scăzute ale T_4 seric și FT_4I. Deci concentrația serică a T_3 nu este edificatoare pentru diagnosticarea hipotiroidiei.

Determinarea concentrației serice a rT_3 are valoare în diferențierea „sindromului de T_3 scăzut“ (vezi mai jos) de hipotiroidia intrinsecă; în primul caz, concentrația rT_3 serie este crescută, în timp ce în al doilea este de obicei scăzută.

INDICI METABOLICI Investigațiile din această categorie apreciază impactul hormonilor tiroidieni asupra metabolismului. Deși investigațiile de acest tip au o valoare destul de mare, nici unul nu este suficient de sensibil sau de specific și ușor de efectuat pentru a fi disponibil de rutină. Determinarea consumului de oxigen în condiții bazale (rata metabolismului bazal, RMB) era odinioară de importanță majoră în diagnosticarea afecțiunilor tiroidiene, însă acum este de interes istoric. Unele determinări sanguine pot avea valori anormale la pacienții cu afecțiuni tiroidiene. De exemplu, concentrația serică a creatinfosfokinazei și, mai rar, a lacticdehidrogenazei și aspartat aminotransferazei sunt crescute în hipotiroidie și pot fi ușor

Tabelul 331-4

Stări asociate cu hipertiroxinemie eutiroidiană

Afecțiune	FT_4	FT_4I	T_3	TSH	Observații
Creșterea fixării T_4					
Creșterea TBG	N	N	↑	N	Vezi tabelele 331-1 și 331-2
FDH	N	↑	N, SI↑	N	Transmisă autosomal dominant
Fixare crescută a TBPA	N	↑	N	N	Creșterea concentrației (tumori ale celulelor insulare) sau afinității
Anticorpi anti T_4	N	↑	N	N	Pot fi prezenți anticorpi anti T_3
Rezistență hipofizară sau periferică la acțiunea hormonilor tiroidieni	↑	↑	↑	↑	Dacă doar hipofiza este rezistentă, pacientul va avea tireotoxicoză
Diferite afecțiuni					
Sindromul bolii eutiroidiene	↑, N	↑	↓	N,↓	Rar, puțin studiat
Afecțiuni psihiatrice acute	↑, N	↑	N, ↑	N, ↑	Se remite fără tratament, în câteva săptămâni
Hiperemeza gravidică	↑	↑	N	↓	Se remite în câteva săptămâni
Medicamente					
Inhibitori ai formării T_3					
Agenți de contrast radiologici	↑	↑	↓	↑	În special ipodatul și iopanoatul
Propranolol	↑	↑	↓	N, ↑	În special în doze mari
Amiodaronă	↑	↑	↓	↑	Creșterea TSH în primele luni de tratament
Heparină	↑	↑	N	–	Necesită doar mici doze intravenoase
Tratamentul cu levotiroxină	↑	↑	N	↓	Hipertiroxinemie în aproximativ 50% din cazuri

NOTĂ: FDH=hipertiroxinemia disalbuminemică familială; FT_4=concentrația T_4 liber; FT_4I= indicele T_4 liber calculat printr-un test de captare a T_3 in vitro; TBPA=prealbumina transportoare de tiroxină TSH=concentrația serică bazală a TSH și răspunsul la TRH; N=normal; SI=ușor;

scăzute în hipertiroidie. Aceste modificări nu sunt specifice, iar aprecierea lor este importantă doar pentru evitarea interferențelor cu alte afecțiuni care produc modificări similare. Concentrațiile serice ale globulinei transportoare a testosteronului (TeBG), ale proteinei care depozitează fierul – feritina – și ale enzimei de conversie a angiotensinei sunt dependente de hormonii tiroidieni, fiind crescute în tireotoxicoză, însă nu au valoare pentru diagnosticarea afecțiunilor tiroidiene. Creșterea *concentrației serice a colesterolului* este frecventă în hipotiroidia de origine tiroidiană, iar scăderea colesterolului seric este întâlnită în tireotoxicoză. *Indicii de timp sistolic*, cum sunt perioada de preejecție și timpul de propagare a undei pulsului, sunt prelungiți în hipotiroidie și scurtați în hipertiroidie. Ei pot avea valoare în monitorizarea terapiei de substituție cu hormoni tiroidieni la pacienții vârstnici sau la pacienții cu afecțiuni cardiace coexistente.

INVESTIGAREA CONTROLULUI HOMEOSTATIC

Determinarea *concentrației serice a TSH* în condiții bazale este utilă în diagnosticarea hipotiroidiei avansate și a celei asimptomatice. Cea din urmă reprezintă un stadiu al evoluției hipotiroidiei, în care o anomalie structurală sau funcțională care afectează sinteza de hormoni este compensată prin hipersecreția de TSH. În condiții de tireotoxicoză, concentrația serică a TSH este aproape întotdeauna scăzută sau nedetectabilă. În timp ce testele imunoradiologice inițiale (RIA_s) nu pot face distincția între valorile normale și scăzute, tehnicile radioimunometrice și chemoiluminiscente cu anticorpi monoclonali au o sensibilitate remarcabilă. Pacienții cu tireotoxicoză tind să aibă la aceste dozări niveluri nedetectabile (< 0,1 mU/l), în timp ce la majoritatea subiecților normali valorile sunt cuprinse între 0,3 și 3 mU/l (figura 331-3). Astfel, aceste probe au un avantaj semnificativ asupra RIA_s convenționale și pot fi folositoare pentru confirmarea atât a diagnosticului de hipertiroidie, cât și a celui de hipotiroidie. Concentrația serică a TSH este crescută absolut sau inadecvat față de valorile FT_4 și FT_3 seric la pacienții cu hipertiroidism indus de TSH. Acest sindrom rar este determinat de un adenom hipofizar secretant de TSH sau printr-o rezistență a mecanismului secretor de TSH la inhibiția feedback prin T_4 și T_3. Determinarea TSH-ului seric este cea mai bună metodă de diferențiere între hipotiroidismul netratat de origine tiroidiană, în care valorile sunt invariabil crescute, și hipotiroidismul hipofizar sau hipotalamic, în care valorile sunt de obicei scăzute sau în limite normale. Uneori, pacienții cu hipotiroidism de origine hipotalamică sau hipofizară secretă o formă de TSH imunoactiv, dar care nu este bioactiv. Astfel, concentrația serică a TSH poate fi mai degrabă crescută decât scăzută.

Testele de *stimulare a hormonului eliberator al tireotropinei* apreciază starea funcțională a mecanismului secretor al TSH și au valoare diagnostică în anumite circumstanțe. După administrarea intravenoasă de TRH, la subiecții normali, nivelul seric al TSH începe să crească, atinge un maxim după 20-45 de minute și apoi scade rapid. Mecanismul de feedback hipofizar este astfel structurat încât, atunci când funcția hipotalamo-hipofizară este normală, se așteaptă un răspuns crescut al TRH când celulele tireotrope detectează un deficit de hormoni tiroidieni, în special de T_3, și un răspuns scăzut sau absent când există un exces de hormoni tiroidieni. Astfel, cu excepția unor situații rare în care există o rezistență hipofizară la hormonii tiroidieni, când răspunsul este de obicei normal, tireotoxicoza se asociază invariabil cu un răspuns scăzut sau absent al TSH la TRH. Datorită sensibilității crescute a mecanismului secretor al TSH la inhibiția feedback, răspunsurile diminuate la TRH apar frecvent la pacienți aparent eutiroidieni cu nivel seric de T_4 sau T_3 în limite normale, dar cu o eliberare ușor crescută de T_4 sau T_3 de la nivelul adenoamelor toxice funcționale autonome sau al gușilor toxice multinodulare. Răspunsurile aplatizate la TRH pot fi observate și la unii pacienți eutiroidieni cu boala Graves. În plus, răspunsul la TRH este frecvent scăzut la vârstnici, în special la bărbați. În ciuda acestor excepții, un răspuns scăzut sau absent la TRH este utilizat ca un test de confirmare în tireotoxicoză. Datorită existenței unor metode de dozare pentru TSH foarte sensibile, testul la TRH este rar utilizat în acest scop. Testele cu TRH au o valoare și mai mică în diagnosticarea hipotiroidiei. Răspunsurile sunt crescute la pacienții cu hipotiroidie primară, însă rata creșterii este în general proporțională cu nivelul măririi TSH-ului seric în condiții bazale. La unii pacienți cu hipotiroidism hipofizar se produce un răspuns scăzut, iar în deficitul de TRH datorat unei afecțiuni hipotalamice există un răspuns apropiat de normal. Mai mult, la 1/4 dintre pacienții cu hipotiroidie de origine hipotalamică sau hipofizară, nivelul seric bazal al TSH este normal sau ușor crescut, iar răspunsul la TRH este exagerat, deși o parte din TSH poate să nu fie bioactivă.

Testul de supresie tiroidiană este utilizat pentru aprecierea controlului homeostatic al tiroidei. În mod obișnuit, hormonii tiroidieni exogeni inhibă secreția hipofizară a TSH, determinând o scădere a RAIU. Deoarece liotironina este de obicei folosită pentru acest test (100 µg/zi timp de 7-10 zile), scăderea T_4 seric rezultată, ca și scăderea RAIU, pot servi ca indice de supresie. Un răspuns supresiv normal constă din scăderea RAIU la mai puțin de jumătate din valoarea de control și scăderea T_4 seric la valori situate la limita inferioară a normalului sau subnormale. Un test de supresie normal este incompatibil cu hipertiroidia și exclude acest diagnostic, deoarece liotironina inhibă mai mult TSH-ul decât tiroida și pentru că TSH este neevaluabil în cele mai multe stări de hipertiroidie. Un test de supresie anormal este întotdeauna prezent în hipertiroidie, indiferent de afecțiunea dominantă; acest fapt indică de obicei autonomia funcționării tiroidei, prezența unui stimulator tiroidian (non-TSH) anormal sau, rar, hipersecreția continuă a TSH. Totuși un test de supresie modificat nu este patognomonic pentru hipertiroidie, deoarece el poate persista după tratamentul hipertiroidiei din boala Graves și este observat la aproape jumătate dintre pacienții eutiroidieni cu oftalmopatie provocată de boala Graves.

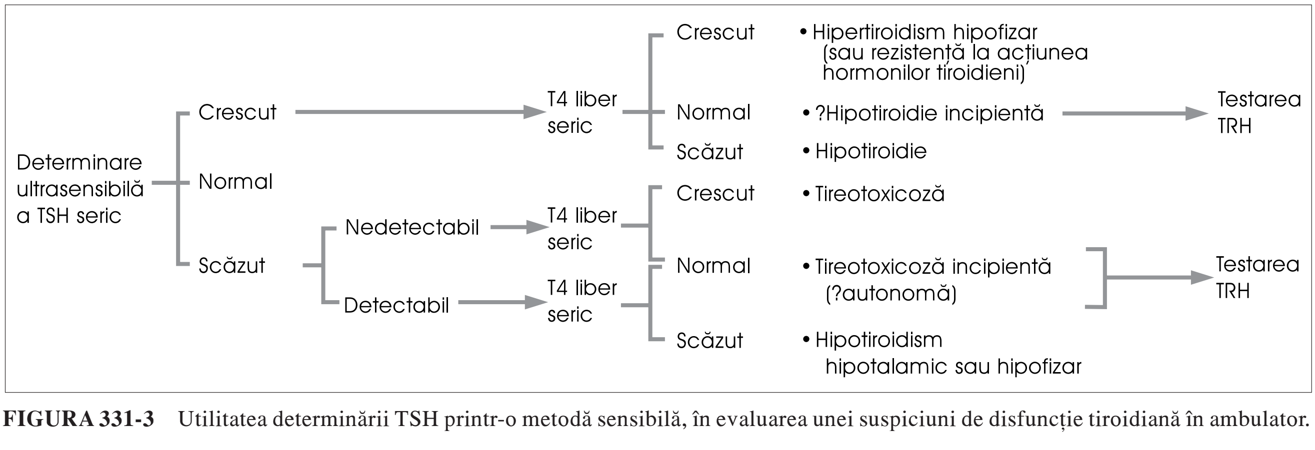


FIGURA 331-3 Utilitatea determinării TSH printr-o metodă sensibilă, în evaluarea unei suspiciuni de disfuncție tiroidiană în ambulator.

Din cauza riscului efectelor adverse ale hormonilor tiroidieni exogeni, în special ale liotironinei, la pacienții vârstnici și la cei cu afecțiuni cardiovasculare determinările foarte sensibile ale TSH aproape au înlocuit testul de supresie al tiroidei în diagnosticarea hipertiroidiei.

ALTE INVESTIGAȚII Diferite teste care nu apreciază activitatea tiroidei au valoare în definirea naturii afecțiunii tiroidiene sau în planificarea tratamentului. De exemplu, titruri crescute de *anticorpi antiperoxidază tiroidiană* (anti-TPO, antimicrozomali) sau de *anticorpi antitireoglobulină* sunt descoperite în serul majorității pacienților cu boala Hashimoto și la mulți pacienți cu hipotiroidie tireoprivă primară sau boala Graves. La ultimii, serul conține și anticorpi împotriva receptorilor TSH, care sunt capabili să inhibe fixarea TSH-ului de receptori (imunoglobulinele inhibitorii ale fixării TSH, TBII) sau să stimuleze producția la acest nivel a AMP-ului ciclic (anticorpi sau imunoglobline stimulante ale tiroidei, TSAb sau respectiv TSI). Utilitatea clinică a testelor pentru TSI constă în faptul că dispariția acestor factori din ser în timpul tratamentului antitiroidian implică probabilitatea unei remisii pe termen lung a hipertiroidiei când tratamentul este oprit. Anticorpii analogi TBII nu au un efect stimulator intrinsec, însă blochează răspunsul la TSH endogen și produc hipotiroidie fără gușă. Anticorpii antireceptor pentru TSH, atât cei stimulatori cât și cei blocanți, pot traversa placenta și, în consecință, pot produce la nou născuți hipertiroidie tranzitorie (boala Graves neonatală) și respectiv hipotiroidie. Determinarea acestor anticorpi în ultimele luni de sarcină face posibilă aprecierea probabilității apariței acestor tulburări neonatale.

La unii pacienți, cel mai frecvent la cei cu o afecțiune tiroidiană autoimună, sunt prezenți *anticorpi circulanți anti-T_3 sau anti-T_4* sau ambii. În RIA_s pentru acești hormoni, datorită competiției anticorpilor endogeni cu cei exogeni pentru fixarea la ligandul marcat administrat, pot fi obținute valori fals crescute sau scăzute ale concentrației hormonilor, în funcție de tehnica RIA folosită. Concentrația hormonală reală, determinată din ser, este crescută datorită situsurilor de legare suplimentare asigurate de anticorpi, însă hormonii legați de anticorpi nu au acțiune metabolică. În cazul anticorpilor anti-T_3, valorile uzuale ale RT_3U sunt scăzute datorită competiției dintre anticorpii endogeni și rășina administrată pentru legarea T_3 marcat administrat. Astfel de anticorpi pot fi detectați prin introducerea în ser a unor hormoni marcați și demonstrarea faptului că imunoglobulinele leagă hormonii marcați.

Ca și în alte afecțiuni tiroidiene, carcinoamele tiroidiene diferențiate eliberează în circulație tireoglobulină. În consecință, determinarea *tireoglobulinei serice* prin RIA nu are valoare în diagnosticul inițial al cancerului tiroidian, însă este valoroasă în aprecierea eficacității tratamentului inițial și în monitorizarea recurențelor sau diseminării afecțiunii; anticorpii endogeni antitireoglobulină pot produce valori fals scăzute. La pacienții cu tireotoxicoză, concentrații scăzute ale tireoglobulinei serice împreună cu valori scăzute ale RAIU sugerează tireotoxicoza factitia.

Scintigrafia permite localizarea regiunilor unde se acumulează iodul radioactiv sau pertehnetatul (^{99m}Tc) sodic. Această tehnică este folositoare în depistarea zonelor cu funcționalitate crescută sau scăzută de la nivelul tiroidei și în detectarea gușii retrosternale, țesutului tiroidian ectopic, hemiagenezieі tiroidei și metastazelor funcționale din cancerul tiroidian. Examinarea ecografică a tiroidei este de asemenea folositoare pentru diferențierea nodulilor chistici de cei solizi. Deoarece ecografia indică cu acuratețe dimensiunile, este neinvazivă și aparent nu are efecte adverse, poate fi efectuată urmărirea secvențială pentru aprecierea modificărilor dimensiunilor tiroidei sau nodulilor în timp sau ca răspuns la tratament.

SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE

Afecțiunile severe, traumatismele fizice sau stressul fiziologic pot induce modificări în unul sau mai multe aspecte ale economiei hormonilor tiroidieni, determinând manifestări reunite sub numele de *sindromul bolii eutiroidiene* (SBE). Anomaliile din SBE includ modificări ale transportului periferic și ale metabolismului hormonilor tiroidieni, ale reglării secreției TSH și, uneori, ale activității tiroidei. Acționând izolat sau împreună, acestea produc alterări ale concentrației hormonilor tiroidieni circulanți, atât a celei totale cât și a cantității de hormoni liberi, conturându-se astfel mai multe variante ale SBE. Din cauza frecvenței și nespecificității afecțiunilor determinante, SBE este probabil o cauză mai comună de anomalii ale concentrației sanguine a hormonilor tiroidieni decât sunt afecțiunile tiroidiene intrinseci.

SBE CU T_4 NORMAL Scăderea producției de T_3 datorată inhibării 5'-monodeiodării periferice a T_4 este o caracteristică importantă a SBE. Aceasta se reflectă în scăderea concentrației serice totale a T_3, care variază ca severitate în funcție de gravitatea afecțiunii. La pacienții cu afecțiuni moderate, concentrația serică totală a T_4 se păstrează în limite normale. O scădere a fixării de proteine mai mare pentru T_4 decât pentru T_3 este o modificare suplimentară. Drept urmare, valorile RT_3U sunt moderat crescute, iar procentul de FT_4 este crescut proporțional. Astfel, valoarea indicelui T_4 liber (FT_4I) și cea a concentrației T_4 liber (FT_4) sunt frecvent crescute. Concentrația serică a rT_3 este crescută, din cauza scăderii clearance-ului plasmatic al rT_3 secundar inhibării 5'-monodeiodării lui T_3. Rata clearance-ului plasmatic al T_4 este crescută, probabil ca rezultat al scăderii fixării T_4 și acest lucru, în prezența unei concentrații normale de T_4, indică faptul că rata globală de degradare și producție a T_4 este crescută. Rata producției de T_3 este scăzută, iar cea de rT_3 este normală. Concentrația serică a TSH, ca și răspunsul TSH-ului seric la TRH sunt de obicei normale, deși pot crește și reveni apoi la normal când se ameliorează afecțiunea. În ciuda reducerii concentrației serice a T_3, această variantă a SBE poate fi diferențiată de o afecțiune tiroidiană intrinsecă, deoarece T_4 seric și TSH sunt normale și deoarece T_3 seric nu este folositor pentru diagnosticarea hipotiroidiei.

SBE CU T_4 SCĂZUT La pacienții cu o afecțiune mai severă, rata de producție a T_3 și concentrațiile serice ale T_3 total și T_3 liber scad mai mult, iar anomaliile de legare ale hormonilor cresc în severitate. În consecință, concentrația serică a T_4 scade la un nivel corespunzător hipotiroidiei. Acest fapt se datorează parțial, dar nu în totalitate, scăderii legării T_4, deoarece valorile FT_4 sunt frecvent scăzute. Aceste modificări se datorează probabil scăderii producerii de T_4 la pacienții cu afecțiuni mai severe și apar secundar scăderii secreției TSH. Concentrația serică a TSH pare normală la analizele uzuale, însă este scăzută la determinări mai sensibile, iar răspunsul la TRH este frecvent aplatizat. Astfel, în această variantă de SBE, se produce o hiposecreție inadecvată de TSH, luând în considerare concentrațiile serice scăzute ale T_4 și T_3 total și liber; poate fi sugerat diagnosticul de hipotiroidism hipofizar. În timp ce cauza este necunoscută, existența unui nivel de TSH scăzut se poate datora efectului somatostatinei și citokinelor, precum interleukina 1 și factorul de necroză tumorală, asupra hipofizei. Prin rezolvarea afecțiunii determinante, nivelul TSH crește, și poate fi crescut tranzitoriu până când nivelurile de T_4 și T_3 revin la normal. Rata de producție a rT_3 este diminuată, datorită scăderii disponibilității precursorului lui T_4; totuși, concentrația serică a rT_3 este crescută, datorită întârzierii metabolizării sale, acest fapt fiind un mijloc important de diferențiere a SBE de hipotiroidismul hipofizar, în care concentrația serică a rT_3 este scăzută. La pacienții cu hipotiroidie primară care au și alte afecțiuni, nivelul seric al TSH rămâne ridicat, chiar dacă este în general mai mic decât ar trebui să fie.

SBE CU T_4 CRESCUT O variantă neobișnuită a SBE (aproximativ 1% din pacienții afectați) este asociată cu creșterea concentrațiilor serice ale T_4 total și liber. Această variantă se întâlnește mai ales la femeile vârstnice, multe dintre ele urmând tratament cu medicamente ce conțin iod. Diagnosticul cu care se confundă în principal este sindromul de „toxicoză T_4“, adică tireotoxicoză adevărată peste care s-a suprapus afecțiunea, astfel încât concentrația serică a T_4 este crescută și concentrația serică a T_3 este normală. Totuși, în tireotoxicoză rT_3 seric este mai mare, valorile serice ale T_3 total și FT_3I sunt mai mari, TSH este de obicei nedetectabil, iar răspunsul la TRH este aplatizat sau absent.

ANOMALII ALE FIXĂRII HORMONALE DIN SBE Pentru scăderea fixării T_4 și T_3 din SBE sunt responsabili mai mulți factori. Afecțiunea este asociată cu scăderea sintezei TTR și o scădere a concentrației sale serice, însă nivelul cu care acest fapt contribuie la scăderea fixării T_4 este incert. La pacienții cu afecțiuni cronice, concentrația serică a TBG este scăzută. Totuși, mai frecvent, nivelul de scădere a fixării T_4 nu poate fi explicat prin scăderea TTR și TBG seric, putând fi implicat și un inhibitor al fixării hormonilor. Natura sa nu este sigură, însă poate fi compus din unul sau mai mulți acizi grași, el putând fi responsabil și pentru diminuarea conversiei T_4 în T_3.

Importanța SBE este aceea că modificările concentrațiilor hormonilor tiroidieni care apar nu trebuie confundate cu acelea din afecțiuni tiroidiene intrinseci sau din afecțiuni hipofizare. Nu s-a stabilit încă dacă impactul metabolic al hormonilor tiroidieni asupra țesuturilor periferice este scăzut în SBE și dacă sindromul constituie un răspuns benefic sau advers la boală. Nu există vreo dovadă a eficacității tratamentului cu hormoni tiroidieni la pacienții cu SBE cu concentrații scăzute ale T_4 și T_3.

SIDA ȘI FUNCȚIA TIROIDIANĂ Pacienții cu SIDA pot prezenta rezultate anormale ale testelor funcției tiroidiene, care vor fi variabile în funcție de cursul bolii. Toți pacienții, mai puțin cei cu boală severă, mențin valori normale ale T_4 și T_3 seric (reprezentând varianta cu T_4 normal a SBE). Odată cu scăderea CD4 și creșterea frecvenței infecțiilor sistemice, T_3 seric scade în tandem cu progresia cașexiei (varianta cu T_4 scăzut a SBE). Nivelele rT_3 și TSH seric pot rămâne în limite normale. Rar, pacienții cu SIDA dezvoltă hipotiroidism datorită tiroiditei cu *Pneumocystis carinii* sau datorită afectării tiroidei în cadrul sarcomului Kaposi.

GUȘA SIMPLĂ (NETOXICĂ)

Gușa *endemică* a fost definită ca prezența unei măriri generalizate sau localizate a tiroidei la mai mult de 10% din populație. Gușa *sporadică* există în regiuni neendemice ca rezultat al factorilor care nu afectează populația în mod general. Deoarece acești termeni nu definesc cauzele gușii și deoarece mărirea tiroidei poate avea multiple etiologii atât în regiunile endemice cât și în cele neendemice, este prudentă utilizarea unui termen general precum *gușă simplă* sau *netoxică*. Gușa simplă sau netoxică poate fi definită ca orice mărire a glandei tiroide care nu este datorată unor procese inflamatorii sau neoplazice și nu este inițial asociată cu tireotoxicoză sau mixedem.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Gușa simplă se datorează uneori unei cauze identificabile de alterare a sintezei hormonilor tiroidieni, precum un deficit de iod, ingestia unor agenți gușogeni sau un defect în biosinteza hormonală, însă de cele mai multe ori cauza sa nu este cunoscută. Indiferent de cauză, manifestările clinice reflectă acțiunea unui mecanism fiziopatologic comun. Gușa simplă se produce când unul sau mai mulți factori alterează capacitatea tiroidei de a secreta hormoni în cantitate suficientă pentru a satisface nevoile țesuturilor periferice. Deși s-a presupus că acest fapt se datorează creșterii secreției de TSH, concentrațiile de TSH în serul pacienților cu gușă simplă diagnosticată sunt de obicei normale. Deci pot fi implicate alte mecanisme de formare a gușii. De exemplu, depleția de iod organic ce acompaniază alterarea sintezei hormonale crește reactivitatea tiroidei la niveluri normale de TSH. Rezultă o creștere a masei tiroidiene funcționale care compensează alterările medii ale sintezei hormonale, pacientul având astfel un metabolism normal, deși gușa este prezentă. Când afecțiunea determinantă este severă, răspunsurile compensatorii, incluzând de această dată și hipersecreția de TSH, sunt insuficiente pentru compensarea tulburării, iar pacientul are gușă și este hipotiroidian. De aceea gușa simplă nu pote fi separată cu claritate în sens patogenic de gușa cu hipotiroidie. Cauzele specifice ale gușei simple pot produce, în unele cazuri, hipotiroidism (tabelul 331-5). Iodarea defectuoasă a tireoglobulinei poate fi o cauză importantă la mulți pacienți. Gușa se poate datora, de asemenea, anticorpilor care stimulează creșterea dar nu și funcția tiroidei.

PATOLOGIE Modificările histopatologice ale tiroidei în gușa simplă variază in funcție de etiologie și de stadiul în care se face examinarea. În stadiile inițiale, la nivelul glandei se dezvoltă hipertrofie, hiperplazie și hipervascularizație uniforme. Dacă tulburarea persistă sau suferă exacerbări și remisiuni repetate, uniformitatea arhitecturii tiroidiene dispare. Uneori, se poate produce o involuție uniformă a glandei sau o hiperinvoluție cu acumulare de coloid. Mai frecvent, regiunile de involuție alternează cu arii de hiperplazie focală. Nodulii hiperplazici sau involuați sunt delimitați de fibroză. Aceștia se pot asemăna cu neoplaziile reale (adenoame). Pot fi prezente arii de hemoragie și de calcificare neregulată. Evoluția stadiului multinodular se asociază aproape întotdeauna cu dezvoltarea autonomiei funcționale. Într-adevăr, heterogenitatea structurii și a activității și gradul de autonomie funcțională sunt markerii stadiului matur al acestei afecțiuni.

MANIFESTĂRI CLINICE În gușa simplă, manifestările clinice constau doar din mărirea tiroidei, deoarece statusul metabolic este normal. În gușa cu hipotiroidism, simptomele cauzate de tiromegalie sunt acompaniate de semne și simptome de insuficiență hormonală. Sechelele mecanice includ compresia și deplasarea traheei și esofagului, uneori cu simptome obstructive dacă gușa este suficient de mare. Obstrucția mediastinului surperior se poate produce în cazul gușii retrosternale de dimensiuni mari. Semnele de compresie pot fi

Tabelul 331-5

Clasificarea cauzelor hipotiroidiei
Tiroidiene
Tireoprive
Defecte congenitale de dezvoltare
Idiopatic primar
Postablație (iod radioactiv, intervenții chirurgicale)
Postiradiere (de exemplu pentru limfoame)
Gușogene
Defecte de biosinteză moștenite
Transmitere maternă (iod, agenți antitiroidieni)
Deficit de iod
Determinat de medicamente (acid aminosalicilic, iod, fenilbutazonă, iodoantipirină, litiu)
Tiroidită cronică (boala Hashimoto)
Celule killer activate de interleukina 2 și limfocite
Supratiroidiene (trofoprive)
Hipofizare
Panhipopituitarism
Deficit izolat de TSH
Hipotalamice
Defecte congenitale
Infecții (encefalită)
Neoplasme
Afecțiuni infiltrative (sarcoidoză)
Autolimitate
După oprirea tratamentului cu agenți supresori ai tiroidei
Tiroidită subacută și tiroidită cronică cu hipotiroidism tranzitor (de obicei după o fază de tireotoxicoză)

induse, în cazul gușii retrosternale de dimensiuni mari, în momentul ridicării brațelor pacientului deasupra capului; această manevră poate determina eritroza feței, amețeală sau sincopă (semnul Pemberton). Răgușeala datorată compresiei nervului recurent laringian este rară în gușa simplă, prezența sa sugerând existența unui neoplasm. Hemoragiile produse rapid în interiorul unui nodul pot determina o edemațiere acută dureroasă a gâtului și pot produce sau agrava simptomele determinate de compresie. În gușa multinodulară (gușa toxică multinodulară) cu evoluție lungă poate apare hipertiroidismul. Atât în gușa endemică cât și în cea sporadică multinodulară, un aport crescut de iod poate determina producerea tireotoxicozei (fenomen iodbasedow).

În regiunile în care deficitul de iod este sever, mărirea gușii se poate asocia de asemenea cu grade variate de hipotiroidie. Cretinismul gușogen sau negușogen apare cu o frecvență crescută la copiii cu părinți cu gușă în multe țări cu gușa endemică. Deși deficitul de iod este un factor cert implicat în etiologia gușii endemice, frecvența apariției gușii are mari variații printre persoanele cu deficit de iod la fel de sever. În asemenea condiții, agenții gușogeni din dietă sau din apă par a fi factori etiologici importanți. În unele regiuni, acești agenți gușogeni pot produce gușă în absența unui deficit de iod.

DIAGNOSTIC Diagnosticarea gușii simple necesită demonstrarea existenței unui status eutiroidian și a unor concentrații serice normale de T_4 și T_3. Statusul eutiroidian poate fi dificil de demonstrat, deoarece manifestările tireotoxicozei pot fi subtile sau atipice, în special la vârstnici (vezi subcapitolul „Gușa toxică multinodulară“). Concentrațiile serice ale T_4 și T_3 pot fi în jurul limitei superioare a normalului. În plus, deoarece concentrația serică a T_3 poate scădea la pacienții vârstnici eutiroidieni, interpretarea acestei investigații se complică. RAIU este de obicei normal, dar poate fi crescut în prezența unui deficit de iod sau a unui defect în biosinteză. De aceea determinarea TSH printr-o tehnică cu sensibilitate crescută este cel mai bun indice al prezenței eutiroidismului. Într-adevăr, tireotoxicoza asimptomatică poate fi secundară apariției autonomiei funcționale a gușii, determinând consecutiv o scădere a TSH-ului bazal și a răspunsului TSH la TRH. Diferențierea gușii netoxice de boala Hashimoto este facilitată de frecvența mai mare a formei multinodulare în prima afecțiune și prezența unor titruri crescute de anticorpi circulanți antimicrozomali și antitireoglobulină în cea de-a doua afecțiune. În unele împrejurări, apariția unui nodul puternic dominant poate sugera prezența carcinomului, în special dacă sângerarea a determinat creșterea rapidă a dimensiunii nodulului și pierderea capacității de a fixa iod sau pertehnetat. Vizualizarea radiologică prin metode adecvate (tomografie computerizată, rezonanța magnetică nucleară) și determinarea fluxului respirator trebuie efectuate în prezența unei extensii substernale semnificative, cu posibilitatea producerii unei obstrucții a căilor respiratorii superioare.

Rx TRATAMENT

Obiectivul tratamentului este reducerea dimensiunilor gușii, prin înlăturarea obstacolelor exterioare în calea formării hormonilor sau prin asigurarea unor cantități suficiente de hormoni exogeni pentru inhibarea secreției TSH, punând astfel glanda tiroidă în repaus. În afecțiunile caracterizate prin scăderea depozitelor tiroidiene de iod, precum deficitul de iod sau alterarea mecanismului de concentrare a iodului la nivelul tiroidei, doze mici de iod pot fi eficiente. Uneori poate fi înlăturat un agent gușogen extrinsec cunoscut. Totuși, mai frecvent, nu poate fi detectat un factor etiologic specific și este necesar tratamentul cu hormoni tiroidieni. Pentru acest scop, levotiroxina (L-tiroxina) este agentul de elecție. La pacienții mai tineri cu un stadiu inițial de gușă simplă difuză, tratamentul inițial constă din 100 μg levotiroxină pe zi, dozele crescând în lunile următoare până la maxim de 150-200 μg/zi (doza medie de 1,7 μg/kg corp pe zi). O supresie completă va implica reducerea TSH-ului seric la niveluri de sub 0,1 mU/l, determinate printr-o analiză ultrasensibilă. La pacienții cu risc de pierdere de minerale din os (ex. femeile în postmenopauză fără substituție estrogenică, pacienții cu boală Graves în antecedente), terapia cu tiroxină trebuie tatonată pentru a obține doze puțin mai reduse decât doza total supresivă. Obținerea unei supresii adecvate poate fi apreciată și prin determinarea RAIU, care trebuie să scadă la mai puțin de 5% din doza administrată, la 24 de ore. Scăderi mai mici indică prezența doar a unei supresii parțiale, care poate reflecta prezența unor zone autonome, evidențiabile prin scintigrafie. La vârstnici sau la pacienții cu gușă multinodulară de lungă durată, înaintea inițierii tratamentului cu levotiroxină trebuie efectuată determinarea TSH prin metode ultrasensibile, pentru a determina prezența autonomiei funcționale semnificative. Dacă aceasta este indicată printr-un nivel bazal de TSH nedetectabil, tratamentul supresiv cu levotiroxină este contraindicat, deoarece la acești pacienți este prezentă sau va apărea tireotoxicoza. Mai curând trebuie luată în seamă ablația cu iod radioactiv a regiunii autonome (vezi subcapitolul „Gușa multinodulară toxică“). Pe de altă parte, dacă TSH-ul bazal este normal (excluzând hiperfuncția autonomă) trebuie inițiat tratamentul cu levotiroxină. La pacienții vârstnici, doza inițială nu trebuie să depășească 50 μg/zi, dozajul fiind mărit progresiv, punctul final fiind constituit de obicei de o supresie parțială, nu de una totală a valorilor TSH-ului bazal și/sau RAIU. În practică se utilizează efectuarea unei scintigrafii pentru evaluarea inițială a tuturor pacienților cu gușă multinodulară. La acei pacienți la care sunt indicate doze complet supresive de tiroxină, este de dorit repetarea RAIU și scintigrafiei (scintigrafie de supresie), când este posibil, pentru stabilirea eficacității supresiei și/sau prezenței regiunilor autonome.

Rezultatele tratamentului sunt foarte variabile. Gușa la debut, difuză, hiperplazică răspunde bine, cu regresie și dispariție în 3-6 luni. Potrivit experienței autorului, stadiul mai tardiv, nodular, răspunde mai puțin favorabil, reducerea semnificativă a dimensiunilor glandei obținându-se doar în aproximativ o treime din cazuri; totuși, la restul cazurilor tratamentul supresiv poate împiedica continuarea creșterii glandulare. Țesutul internodular regresează mai frecvent decât nodulii. Aceștia pot deveni mai proeminenți în timpul tratamentului. După obținerea regresiei maxime a gușii, tratamentul supresor poate fi menținut pentru perioade mai lungi, redus la doze minime sau, în unele cazuri, oprit. Într-un mod imprevizibil, gușa poate rămâne ameliorată sau poate reapărea. În ultimul caz, dacă se exclude neoplasmul prin puncția cu ac fin, tratamentul supresor trebuie reinstituit și continuat o perioadă nedefinită. În regiunile cu deficit endemic de iod, dimensiunile și prevalența gușii și frecvența cretinismului pot fi reduse prin aprovizionarea cu iod din sare sau apă sau prin injectarea periodică de ulei iodat.

Tratamentul chirurgical al gușii simple nu are efecte fiziologice, însă uneori poate fi necesar pentru ameliorarea simptomelor obstructive. Gușa substernală de dimensiuni mari, ce determină obstrucția parțială a căilor aeriene superioare, a fost tratată cu iod radioactiv cu o reușită moderată. Explorarea chirurgicală a gușii nodulare poate fi indicată și la unii subiecți, când examinarea sugerează prezența carcinomului. Totuși, conceptul după care rezecția subtotală a gușii multinodulare netoxice asigură o profilaxie eficientă împotriva dezvoltării carcinomului tiroidian nu a fost confirmat. Dacă, din anumite motive, se efectuează tiroidectomie subtotală, se recomandă administrarea levotiroxinei în doza uzuală de 1,7 μg/kg corp pe zi, pentru inhibarea hiperplaziei regenerative și refacerea gușii.

HIPOTIROIDIA

Hipotiroidia poate fi provocată de anomalii care determină o sinteză insuficientă de hormoni tiroidieni. Hipotiroidia existentă de la naştere şi care determină anomalii de dezvoltare este denumită *cretinism*. Termenul *mixedem* defineşte hipotiroidia severă în care există o acumulare de mucopolizaharide hidrofile în stratul bazal al dermului şi în alte ţesuturi, producând îngroşarea trăsăturilor feţei şi induraţia tegumentului, care are consistenţa unui aluat.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ O clasificare a hipotiroidiei este prezentată în tabelul 331-5. Afecţiunile tiroidiene primare reprezintă majoritatea cazurilor, doar 5% sau mai puţin având origine supratiroidiană. În hipotiroidia tireoprivă, pierderea ţesutului tiroidian determină o sinteză inadecvată a hormonilor tiroidieni, în ciuda unei stimulări maxime a resturilor de ţesut tiroidian de către TSH. Cea mai frecventă cauză de hipotiroidie tireoprivă este ablaţia chirurgicală sau cu iod radioactiv a glandei tiroide pentru tratamentul bolii Graves. Hipotiroidia tireoprivă poate apărea şi ca o afecţiune primară idiopatică, care este de obicei determinată autoimun şi se asociază cu existenţa anticorpilor citotoxici antitiroidieni circulanţi sau, în unele cazuri, anticorpi de blocare a receptorilor TSH. Poate coexista cu diabet zaharat şi alte afecţiuni în care sunt prezenţi autoanticorpi circulanţi, precum anemia pernicioasă, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren şi hepatita cronică. În plus, hipotiroidia poate fi o manifestare a unei stări de deficit endocrin poliglandular, în care autoanticorpii determină insuficienţă variabilă a tiroidei, suprarenalei, paratiroidei şi funcţiei gonadice (vezi capitolul 340). Toate aceste afecţiuni, inclusiv hipotiroidia primară izolată, sunt asociate cu creşterea frecvenţei unor haplotipuri HLA specifice. În final, un deficit de dezvoltare poate determina insuficienţa funcţională a glandei, rezultând cretinism sporadic fără guşă sau hipotiroidie juvenilă. O perioadă autolimitată de hipotiroidie este comună în cursul tiroiditei subacute şi în sindromul de „tiroidită nedureroasă“, inclusiv varianta post partum, şi de obicei apare după o perioadă de tireotoxicoză. Datorită unei lipse persistente de stimulare a TSH, la subiecţii cu eutiroidism intrinsec, la care tratamentul supresiv cronic este oprit brusc, se produce o scădere a activităţii tiroidei pentru o perioadă de câteva săptămâni.

Incapacitatea sintetizării cantităţilor adecvate de hormoni tiroidieni determină hipersecreţia TSH şi astfel apariţia guşii. Dacă acest răspuns compensator este inadecvat, se produce hipotiroidia cu guşă. Cea mai frecventă cauză a hipotiroidiei cu guşă din America de Nord este boala Hashimoto, în care sunt frecvente alterările în organificarea iodului şi anomaliile în secreţia iodoproteinelor. Guşa indusă de iod, cu sau fără hipotiroidie, pare a fi provocată de un defect intrinsec al mecanismului de organificare, care permite producerea unui efect Wolff-Chaikoff persistent. Pacienţii eutiroidieni cu boală Graves, în special după tratamentul chirurgical sau cu iod radioactiv, cei cu boală Hashimoto şi fătul normal sunt susceptibili în special la guşa indusă de iod. Din cauza susceptibilităţii tiroidei fetale la iod, în timpul sarcinii nu se administrează iod în doze mari. Cauze mai puţin frecvente ale hipotiroidiei cu guşă sunt defectele ereditare în biosinteza hormonilor şi ingestia unor medicamente care induc alterări ale biosintezei hormonale, precum acidul aminosalicilic şi litiul. În fine, în regiunile cu deficit de iod, cretinismul şi hipotiroidia cu guşă pot apărea endemic. Scăderea rezervei tiroidiene apare ca un stadiu evolutiv în hipotiroidie.

Rar, hipotiroidia de lungă durată poate determina hiperplazie difuză nodulară sau hiperplazie tireotrofă adenomatoasă. Aceşti pacienţi pot avea cefalee, defecte ale câmpului vizual, dezvoltare pubertară anormală, galactoree şi mărirea hipofizei, acestea dispărând în timpul tratamentului cu levotiroxină. La aceşti pacienţi există creşteri marcate ale TSH-ului seric, în timp ce în hipotiroidia de origine supratiroidiană, tiroida este intrinsec normală, însă este lipsită de stimularea prin TSH. Lipsa de TSH, cel mai frecvent ca rezultat al unei necroze hipofizare post partum sau al unei tumori hipofizare, determină hipotiroidie hipofizară. Hipotiroidia hipotalamică este mai rară şi este determinată de secreţia inadecvată a TRH.

TABLOU CLINIC Manifestările clinice la copiii cu hipotiroidie depind de vârsta la care începe deficienţa şi de promptitudinea cu care este instituit tratamentul de substituţie. Cretinismul se poate manifesta de la naştere, însă de obicei devine evident în timpul primelor luni de viaţă, în funcţie de extinderea afectării tiroidei. Hipotiroidia se întâlneşte la aproximativ 1 din 5000 de nounăscuţi şi se manifestă prin persistenţa icterului fiziologic, plâns răguşit, constipaţie, somnolenţă şi probleme de alimentaţie; deoarece diagnosticul clinic este dificil şi tratamentul timpuriu este crucial pentru o dezvoltare intelectuală normală, la toţi nou născuţii trebuie efectuate teste screening pentru hipotiroidie prin determinarea T_4 seric sau TSH. După câteva luni, întârzierea obţinerii unei creşteri normale devine evidentă, apărând caracteristicile clinice ale cretinismului. Acestea sunt: talia redusă, trăsături grosolane cu protruzia limbii, nas îngroşat, lat, ochi larg deschişi, păr rar, tegumente uscate, abdomen protuberant cu hernie ombilicală, alterarea dezvoltării mentale, întârzierea vârstei osoase, disgenezie epifizară şi întârzierea apariţiei dentiţiei.

La copii mai mari, manifestările clinice ale hipotiroidei includ retardul creşterii liniare şi pubertate tardivă. Existenţa unor performanţe şcolare reduse poate atrage atenţia asupra diagnosticului. Sunt prezentate diferite manifestări ale hipotiroidei adultului. Radiografia osoasă relevă întârzierea unificării epifizelor.

La adult, debutul hipotiroidiei este nespecific şi insidios. La pacienţii mai vârstnici, simptomele pot fi eronat atribuite îmbătrânirii sau altor afecţiuni ca boala Parkinson, depresia sau boala Alzheimer. Aceste simptome includ: fatigabilitate, letargie, constipaţie, intoleranţă la frig, rigiditate şi crampe musculare, sindrom de tunel carpian şi menoragii. În timpul lunilor următoare apare lentoare în activitatea intelectuală şi motorie scade apetitul şi se produce o creştere în greutate. Părul devine uscat şi are tendinţa de a cădea, tegumentele devin uscate. Vocea devine profundă şi răguşită, iar acuitatea auditivă se poate deteriora. Poate apărea apnee obstructivă în timpul somnului. În final, apare tabloul clinic al mixedemului florid, cu facies inert, inexpresiv, rărirea părului, edeme periorbitale, mărirea limbii, paliditate, tegumente reci, aspre şi cu consistenţă de aluat. Ţesutul tiroidian nu este în general palpabil, exceptând variantele de hipotiroidie cu guşă. Cordul este mărit din cauza dilataţiei şi revărsatului pericardic; dacă cordul este mic, trebuie suspectate hipotiroidia hipofizară (cu insuficienţă suprarenaliană secundară) sau coexistenţa insuficienţei suprarenaliene primare (sindrom Schmidt). Ileusul paralitic poate determina megacolon sau obstrucţie intestinală. Rar, tabloul clinic poate fi dominat de simptome psihiatrice sau de ataxie cerebeloasă. Faza de relaxare a reflexelor osteotendinoase profunde este caracteristic prelungită, aşa numitul reflex hung-up. În lipsa tratamentului, pacientul cu o hipotiroidie severă, de lungă durată, poate trece într-o stare de hipotermie, de stupoare *(comă mixedematoasă)*, care poate fi fatală. Depresia respiratorie este o componentă importantă a acestei stări, de aceea P_{CO_2} arterială poate fi crescută. Factorii care predispun la comă mixedematoasă sunt: expunerea la frig, traumatismele, infecţiile şi administrarea de deprimante ale sistemului nervos central. Hiponatremia poate rezulta din tulburările excreţiei apei şi din alterarea reglării secreţiei vasopresinei.

TESTE DE LABORATOR Cea mai importantă este determinarea TSH-ului seric, care are valori crescute în variantele de hipotiroidie tireoprivă şi cu guşă şi valori de obicei normale sau nedetectabile în hipotiroidia hipofizară sau hipotalamică

(vezi figura 331-3). În ultima împrejurare, hiposecreția de TSH este de obicei acompaniată de hiposecreția altor hormoni hipofizari (vezi capitolul 328). Scăderea T_4 seric și a FT_4I este comună tuturor varietăților de hipotiroidie. În hipotiroidia de cauză tiroidiană primară, T_3 seric poate fi scăzut mai puțin decât T_4 seric, probabil datorită hipersecreției compensatorii a TSH, care determină o preponderență relativă a secreției de T_3. În hipotiroidia tireoprivă, scăderea RAIU are o utilitate diagnostică redusă, din cauza valorilor scăzute ale limitei inferioare a valorii normale. În hipotiroidia cu gușă, RAIU poate fi crescut, normal sau scăzut.

Manifestările stării hipotiroidiene includ creșterea nivelului seric de colesterol în hipotiroidia de cauză tiroidiană (nu și hipofizară) și creșterea concentrațiilor serice ale creatinfosfokinazei, aspartat transaminazei și lactat dehidrogenazei. Intervalele timpului sistolic sunt alterate, perioada de preejecție fiind prelungită, iar raportul dintre perioada de preejecție și timpul de ejecție a ventriculului stâng este mărit. Modificările electrocardiografice sunt: bradicardie, scăderea amplitudinii complexelor QRS și aplatizarea sau inversarea undei T. În hipotiroidia tireoprivă primară, anemia pernicioasă apare la aproximativ 12% dintre pacienți; mai frecventă este existența aclorhidriei la administrare de histamină pe stomacul gol și a autoanticorpilor circulanți anticelule parietale gastrice.

La unii pacienți, care apar eutiroidieni clinic, investigațiile de laborator pot evidenția o insuficiență tiroidiană la debut (hipotiroidie asimptomatică). În cazurile cu afectare moderată, TSH seric și răspunsul său la administrarea de TRH sunt crescute, în timp ce concentrațiile serice ale T_4 și T_3 sunt normale. Când insuficiența tiroidiană este mai avansată, concentrația serică a T_4 este scăzută, însă concentrația serică a T_3 este normală sau apropiată de normal, datorită hipersecreției relative a T_3 față de T_4 indusă de TSH și probabil conversiei mai eficiente a T_4 în T_3. Hipotiroidia asimptomatică este frecvent prezentă la pacienții cu boala Hashimoto sau la cei cu boala Graves care au fost tratați cu ^{131}I sau chirurgical; în ultimul caz, hipotiroidia subclinică reprezintă, frecvent, un stadiu în evoluția unui hipotiroidism franc.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticarea tabloului clasic de cretinism, hipotiroidie juvenilă sau hipotiroidie a adultului nu este dificilă. Uneori, un sugar cu sindrom Dawn poate fi confundat cu unul cu cretinism. Nefrita cronică și sindromul nefrotic pot simula mixedemul, în special datorită edemațierii feței și palorii. Pacienții cu sindrom nefrotic pot avea anemie, hipercolesterolemie și anasarcă, iar T_4 seric poate fi scăzut dacă TBG este pierdut prin urină. Totuși, FT_4I este normal sau crescut, concentrația serică a T_3 este frecvent scăzută, (ca în orice afecțiune sistemică severă, datorită alterării producției periferice din T_4), iar concentrația serică a TSH este normală.

Rx TRATAMENT

Hormonii disponibili pentru tratarea hipotiroidiei (tabelul 331-6) includ hormoni de sinteză: levotiroxină (L-tiroxină), liotironină (L-triiodotironină) și liotrix (o combinație a celor două). Un preparat de origine naturală încă rar utilizat este extractul de tiroidă, USP. Datorită potenței lor uniforme, autorul preferă preparatele de sinteză și, în special, levotiroxina. Față de liotironină, liotrix și chiar față de extractul tiroidian, administrarea levotiroxinei nu determină creșteri bruște ale concentrației serice a T_3, care pot fi periculoase la pacienții mai vârstnici sau la pacienții care au și afecțiuni cardiace. O concentrație stabilă de T_3 este obținută mai curând prin generarea continuă din levotiroxina administrată.

În majoritatea împrejurărilor, statusul metabolic normal trebuie refăcut gradat, în special la vârstnici sau la pacienții cu afecțiuni cardiace, deoarece creșterea rapidă a ratei metabolismului poate afecta rezerva cardiacă sau coronară. La adulți, doza inițială zilnică de 25 μg levotiroxină poate fi crescută cu 25-50 μg la interval de 4 săptămâni, până la obținerea unui status metabolic normal. Pacienții care prezintă boală tiroidiană autoimună necesită doze mai mici de levotiroxină decât pacienții care au suferit o tiroidectomie totală, deoarece, la primul grup, în general, persistă resturi de țesut tiroidian, funcțional. Acești pacienți necesită doze de levotiroxină în jur de 1,7 μg/kgc/zi, pe când cei cu tiroidectomie totală necesită doze de aproximativ 2,1 μg/kgc/zi. Din cauza timpului său lung de înjumătățire, levotiroxina este administrată într-o singură doză pe zi. În timp ce T_3 seric poate fi superior lui T_4 seric, ca indicator al statusului metabolic la pacienții ce primesc levotiroxină, doza optimă de medicament este stabilită, cel mai sigur, pe baza criteriilor clinice și a evaluărilor ultrasensibile ale TSH. Un nivel crescut al TSH indică tratament insuficient, pe când un nivel crescut al T_3 indică exces terapeutic. Nivelul seric al T_3 reprezintă un parametru util, în special la pacienții cu afectare hipofizară sau hipotalamică, la care interpretarea valorilor serice ale TSH este mai dificilă.

În anumite circumstanțe, o doză de levotiroxină anterior stabilă necesită o creștere sau o scădere. Creșteri cu 25-50 μg/zi pot fi necesare în timpul sarcinii, situație evidențiată de creșterea TSH-ului seric. Creșterea progresivă a dozelor poate fi necesară la pacienții cu boală Hashimoto care prezintă atrofia glandei sau la pacienții cu boală Graves care au fost tratați chirurgical sau cu iod radioactiv. Există anumite medicamente care pot interfera cu absorbția gastrointestinală a levotiroxinei sau care pot crește clearance-ul metabolic al acesteia (tabelul 331-7). În mod similar, scăderea dozei poate fi necesară în cazul remisiei spontane a anticorpilor blocanți ai receptorilor TSH în boala Hashimoto, odată cu creșterea anticorpilor stimulatori ai receptorilor TSH, care determină reactivarea bolii Graves sau odată cu dobândirea unei activități autonome sau a unei hiperfuncții a gușei uni- sau multinodulare.

În hipotiroidia neonatală, infantilă și juvenilă, terapia de substituție totală trebuie începută cât mai curând posibil, altfel șansele unei dezvoltări intelectuale și somatice normale sunt mici. Sugarii și copiii necesită doze de levotiroxină disproporționat de mari față de dimensiunile lor corporale. *În hipotiroidia hipofizară sau hipotalamică cunoscută sau puternic suspectată, substituția tiroidiană nu trebuie instituită până ce nu a fost inițiat tratamentul cu hidrocortizon*, deoarece insuficiența corticosuprarenaliană acută poate fi precipitată de o creștere a ratei metabolice și de un clearance crescut al glucocorticoizilor.

La unii adulți, hipotiroidia trebuie tratată rapid. Aceștia sunt pacienții cu comă mixedematoasă și, din cauza sensibilității extreme la deprimantele sistemului nervos central, pacienții cu hipotiroidie ce sunt pregătiți pentru intervenția chirurgicală de urgență. În aceste condiții se indică administrarea intravenoasă a levotiroxinei, în asociere cu hidrocortizon.

Tabelul 331-6

Dozele aproximativ echivalente ale diferitelor preparate de hormoni tiroidieni

Preparat	Doza medie zilnică de întreținere	T_4 seric	Prezența labilității nedorite a T_3 seric
Levotiroxină	125 μg	Creștere ușoară	–
Liotironină	50 μg	Scădere	+ +
Liotrix (T_4/T_3 = 4:1)	2 unități	Normal	+
Extract de tiroidă, USP	120-180 mg	Normal	+

Tabelul 331-7

Argumente pentru modificarea dozei de levotiroxină la pacienții care anterior necesitau o doză stabilă*

Necesitatea creșterii dozei
Sarcină
Scăderea suplimentară a funcției tiroidiene datorată:
Bolii Graves după administrarea de iod radioactiv
Tiroiditei Hashimoto
Absorbția alterată a levotiroxinei determinată de:
Colestiramină, colestipol
Sulfatul de fier
Sucralfat
Hidroxidul de aluminiu
Sindromul de intestin scurt
Creșterea metabolismului levotiroxinei determinată de :
Fenitoină
Rifampicină
Carbamazepină
Necesitatea scăderii dozei
Remisia spontană a tiroiditei Hashimoto datorată dispariției autoanticorpilor blocanți ai receptorului TSH
Reactivarea bolii Graves
Apariția de noduli autonomi
Vârsta înaintată
Ingestia factitică de levotiroxină

* Exclusiv complianța scăzută

Tabelul 331-8

Tipuri de tireotoxicoză

Asociate cu hiperactivitate tiroidiană*
Producție excesivă de TSH (rar)
Stimulare anormală a tiroidei
Boala Graves
Tumori trofoblastice
Autonomie tiroidiană intrisecă
Adenom hiperfuncțional
Gușă multinodulară toxică
Neasociate cu hiperactivitate tiroidiană†
Alterarea depozitării hormonilor
Tiroidită subacută
Tiroidita cronică cu tireotoxicoză tranzitorie
Surse extratiroidiene de hormon
Tireotoxicoza factitia
„Hamburger toxicosis“
Țesuturi tiroidiene ectopice
Struma ovarii
Carcinomul folicular funcțional

* Asociate cu creșterea RAIU în afară de situațiile cu consum excesiv de iod

† Asociate cu scăderea RAIU

Pacienții care prezintă concomitent comă mixedematoasă și o afecțiune sistemică, au o capacitate redusă de conversie a T_4 în T_3, așa cum se întâmplă în sindromul bolii entiroidiene. Prin urmare, suplimentarea dozei de liotironină poate fi justificată, deși monoterapia cu doze maxime de liotironină nu este recomandată în cazul unui posibil risc cardiovascular. În cazul pacienților comatoși sunt disponibile, pentru uz parenteral, atât levotiroxina cât și liotironina. Terapia combinată permite folosirea inițială a 3-4 μg/Kgc levotiroxină intravenos, urmată ulterior de 100 μg/zi împreună cu 10 μg de liotironină la fiecare 8 ore. Ambele preparate parenterale sunt sistate când pacientului i se pot administra preparate pe cale orală.

TIREOTOXICOZA

Termenul *tireotoxicoză* definește manifestările clinice, fiziopatologice și biochimice, care se produc când țesuturile sunt expuse la și răspund la acțiunea unor cantități excesive de hormoni tiroidieni. Tireotoxicoza se poate produce în mai multe moduri (tabelul 331-8). Primul și cel mai important cuprinde acele afecțiuni care determină o supraproducție susținută de hormoni de către glanda tiroidă. În cazuri rare, această hiperfuncție este rezultatul unei secreții excesive de TSH de către o tumoră hipofizară sau se datorează rezistenței hipofizare la acțiunea hormonilor tiroidieni, dar nu și rezistenței la nivelul țesuturilor periferice. Alte cauze sunt reprezentate de acțiunea unui stimul tiroidian, nereglat homeostatic, de origine extrahipofizară, așa cum se întâmplă în boala Graves, boala Hashimoto, tumorile trofoblastice sau în cazul apariției intratiroidiene a uneia sau mai multor zone cu autonomie funcțională. Tireotoxicoza neasociată cu hiperfuncția tiroidiană coexistă cu tiroidita subacută și cu sindromul denumit tiroidită cronică cu tireotoxicoză tranzitorie. În aceste afecțiuni un exces de hormoni preformați părăsește tiroida datorită prezenței bolii inflamatorii. Sinteza de hormon nou este diminuată datorită supresiei secreției de TSH de către excesul hormonal și, în unele cazuri, datorită chiar injuriei inflamatorii. Deoarece bolile inflamatorii sunt tranzitorii și pentru că rezervele de hormoni preformați sunt în cele din urmă epuizate, în aceste afecțiuni tireotoxicoza este autolimitată și este frecvent urmată de o perioadă tranzitorie de insuficiență hormonală tiroidiană. Tireotoxicoza poate apare și atunci când sursa de exces hormonal este în afara glandei tiroide, ca în tireotoxicoza factitia, ingestia de carne contaminată cu tiroidă animală („hamburger toxicosis“), carcinomul tiroidian metastatic funcțional (rar) sau struma ovarii.

Nu toate afecțiunile descrise mai sus sunt asociate cu *hipertiroidism*, un termen ce ar trebui folosit pentru a distinge doar acele condiții în care hiperfuncția susținută a tiroidei determină tireotoxicoză. Această distincție are implicații în diagnostic și tratament. În hipertiroidie hiperfuncția tiroidei este reflectată de creșterea RAIU, în timp ce în stările tireotoxice fără hipertiroidie, activitatea tiroidei (reflectată prin RAIU) este scăzută. Mai mult, tratamentul tireotoxicozei prin metode îndreptate spre scăderea sintezei hormonale (agenți antitiroidieni, intervenție chirurgicală sau iod radioactiv) este adecvat în hipertiroidie, însă este inadecvat și ineficient în alte forme de tireotoxicoză.

Deși afecțiunile specifice care produc tireotoxicoză își pun fiecare amprenta proprie asupra tabloului clinic, manifestările stărilor tireotoxice sunt în mare parte aceleași. Din acest motiv manifestările comune ale tireotoxicozei sunt descrise în relație cu boala Graves.

BOALA GRAVES

Boala Graves cunoscută ca și boala Parry sau boala Basedow, este o afecțiune cu trei manifestări majore: hipertiroidie cu gușă difuză, oftalmopatie și dermopatie. Aceste trei manifestări majore pot să nu apară împreună. Într-adevăr, una sau două pot să nu apară și, mai frecvent, evoluția celor trei manifestări poate fi independentă.

PREVALENȚĂ Boala Graves este o afecțiune relativ comună care poate apărea la orice vârstă, însă este mai frecventă în decadele trei și patru. Boala este mai frecventă la femei. În regiunile unde gușa nu este endemică, rata predominanței la femei poate fi de 7:1. În regiunile cu gușă endemică, raportul este mai mic. Factorii genetici joacă un rol important; există o creștere a frecvenței haplotipurilor HLA-B8 și -DRw3 la pacienții caucazieni, HLA-Bw36 la pacienții japonezi și HLA-Bw46 la pacienții chinezi cu această boală. Nesurprinzător, există o predispoziție familială pentru boala Graves. În plus, printre membrii familiei există o coincidență clinică și imunologică în raport cu boala Hashimoto, hipotiroidia tireoprivă primară și anemia pernicioasă, și probabil în raport cu alte afecțiuni autoimune. La unii pacienți, tabloul clinic se poate modifica de la boala Graves la boala Hashimoto sau invers și, rar, pacienții cu mixedem primar devin apoi hipertiroidieni. Astfel, este potrivită considerarea bolii Graves, a bolii Hashimoto

și a mixedemului primar ca afecțiuni tiroidiene autoimune strâns înrudite.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Cauza este necunoscută. Cu privire la manifestările variate și evoluția lor diferită, este posibil ca mai mulți factori să fie responsabili pentru întreg sindromul. În ceea ce privește hipertiroidia, tulburarea centrală este întreruperea mecanismului homeostatic care reglează în mod normal secreția hormonală. Această alterare a mecanismului homeostatic este determinată de prezența în plasmă a unor imunoglobuline stimulatoare ale tiroidei (TSI), din clasa IgG, elaborate de limfocite. Când țesutul tiroidian uman este utilizat ca sistem de evaluare, punctele finale sunt reprezentate de stimularea eliberării picăturilor de coloid sau stimularea generării AMP ciclic (pentru anticorpii stimulatori ai tiroidei, TSAb) și inhibarea fixării TSH de receptorii săi din țesuturile tiroidiene umane (imunoglobulinele inhibitorii ale fixării TSH, TBII). Acești factori sunt anticorpi antireceptori tiroidieni pentru TSH (TRAb). Activitatea acestor anticorpi a fost evidențiată și în serul unor pacienți eutiroidieni cu boala Graves oftalmică, la unii pacienți cu boală Hashimoto și la unele rude eutiroidiene ale pacienților cu boala Graves. Absența tireotoxicozei în aceste cazuri reflectă probabil predominanța TRAbs blocanți asupra celor stimulatori sau o afecțiune tiroidiană intrinsecă care previne producerea hipertiroidiei. Dispariția factorilor stimulatori din ser în timpul tratamentului antitiroidian este de bun augur pentru remisia pe termen lung după oprirea tratamentului. Astfel, cu toate că nu sunt cunoscute cauzele bolii Graves, o imunoglobulină sau o familie de imunoglobuline îndreptate împotriva receptorilor TSH mediază stimularea tiroidei. O anomalie moștenită a funcției imune poate permite anumitor limfocite să supraviețuiească, să profileze și să secrete imunoglobuline stimulatoare ca răspuns la factorii precipitanți.

Patogeneza componentei oftalmice este mai enigmatică. S-a postulat existența unui antigen la nivelul țesuturilor orbitei, antigen care reacționează încrucișat cu tiroida iar fibroblaștii țesuturilor orbitei conțin un material care reacționează cu anticorpii îndreptați împotriva receptorului TSH. Atât imunitatea celulară cât și cea umorală pot avea un rol în dezvoltarea oftalmopatiei. Citokinele și/sau factorii de creștere eliberați de celulele T pot conduce la producerea unei reacții inflamatorii cu proliferarea fibroblaștilor și producția de glicosaminoglican, astfel inițiindu-se edemul și creșterea volumului muscular și a grăsimii retroorbitale. Despre patogeneza dermopatiei se știe și mai puțin.

PATOLOGIE În boala Graves *glanda tiroidă* este mărită difuz, de consistență scăzută și vascularizată. Modificările patologice sunt hipertrofia și hiperplazia parenchimului, caracterizate prin creșterea grosimii epiteliului și a redundanței peretelui folicular, cu aspect de invaginare papilară și imagine citologică de activitate crescută. Această hiperplazie este de obicei acompaniată de infiltrație limfocitară care reflectă aspectul imun al afecțiunii și se corelează cu nivelul anticorpilor antitiroidieni în sânge. După tratamentul cu iod, se formează un depozit de coloid, care uneori determină mărirea și creșterea consistenței glandei. Boala Graves se asociază cu hiperplazie și infiltrare limfoidă generalizată și, uneori, cu mărirea splinei sau a timusului. Tireotoxicoza poate determina degenerarea fibrelor musculare striate, mărirea cordului, infiltrație grasă sau fibroză difuză a ficatului, decalcificarea scheletului și pierderea de țesuturi (incluzând depozitele lipidice, țesut osteoid și muscular).

Oftalmopatia se caracterizează printr-un infiltrat inflamator la nivelul conținutului orbitei, ce respectă globul ocular, cu limfocite, mastocite și plasmocite. Musculatura orbitală este frecvent hipertrofiată datorită infiltrației limfocitare, cu mucopolizaharide și edemului, care împreună cu lipidele sunt responsabili pentru creșterea conținutului orbitei, care produce protruzia globilor oculari. Fibrele musculare degenerează și își pierd striațiile, în final producându-se fibroză.

Dermopatia din boala Graves se caracterizează prin îngroșarea dermului, care este infiltrat cu limfocite și cu mucopolizaharide hidrofile, metacromatice.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările se împart în cele care reflectă tireotoxicoza asociată și cele specifice bolii Graves.

Manifestările tireotoxicozei Manifestările frecvente sunt: nervozitate, labilitate emoțională, insomnie, tremor, creșterea peristaltismului intestinal, transpirație excesivă și intoleranță la căldură. Scăderea ponderală este obișnuită, în ciuda menținerii sau creșterii apetitului. Este prezentă o slăbiciune a musculaturii proximale, cu pierderea forței, manifestată deseori prin dificultate la urcarea scărilor. La femeile aflate înainte de menopauză există tendința de apariție a oligomenoreei și amenoreei. Pot apărea dispnee, palpitații și, la pacienții vârstnici, agravarea anginei pectorale sau insuficiență cardiacă. În general, simptomele de nervozitate domină tabloul clinic la indivizii mai tineri, în timp ce, la cei mai în vârstă, predomină simptomele cardiovasculare și miopatia.

De obicei pacientul este anxios, agitat și nervos. Pielea este caldă și umedă, cu aspect catifelat; este prezent eritemul palmar. Separarea unghiilor de patul unghial este comună, în special la nivelul degetului inelar (onicoliză; unghia Plummer). Părul este fin și mătăsos. Este caracteristic un tremor fin al degetelor și al limbii, împreună cu hiperreflexie. *Semnele oculare* sunt: o privire caracteristică fixă, cu mărirea fantelor palpebrale, rărirea clipirii, încetinirea mișcărilor pleoapei și insuficiența ridicării sprâncenei la orientarea în sus a privirii. Aceste semne sunt determinate de stimularea simpatică crescută și, de obicei, se ameliorează la corectarea tireotoxicozei. Acestea trebuie diferențiate de *oftalmopatia infiltrativă* caracteristică bolii Graves, care este prezentată mai jos.

Modificările cardiovasculare includ creșterea presiunii pulsului arterial, tahicardie sinusală, aritmii atriale (în special fibrilație atrială), suflu sistolic, creșterea intensității zgomotului I la nivelul apexului, mărirea cordului și, în timp, insuficiență cardiacă. În focarul pulmonar poate fi auscultat zgomot dute-vino, de tonalitate înaltă, care poate simula frecătura pericardică (Means-Lerman).

Manifestările bolii Graves Manifestările distincte ale bolii Graves – gușa difuză hiperfuncțională, oftalmopatia și dermopatia – apar în diverse combinații și cu o frecvență variabilă, gușa fiind cea mai frecventă. Albirea prematură a părului și petele de vitiligo nu sunt specifice bolii Graves, dar sunt frecvente în alte afecțiuni autoimune.

Gușa toxică difuză poate fi asimetrică și lobulară. Prezența unui freamăt la nivelul glandei semnifică de obicei faptul că pacientul are tireotoxicoză, însă acest semn este rareori prezent în alte forme de hiperplazie tiroidiană. Murmurul venos și suflul carotidian trebuie diferențiate de freamătul tiroidian. Poate fi palpabil un lob piramidal tiroidian mărit.

Semnele clinice asociate cu *oftalmopatia* din boala Graves pot fi împărțite în două componente: spastice și mecanice. Primele sunt privirea fixă, încetinirea mișcării pleoapelor și retracția pleoapelor, care sunt prezente în tireotoxicoză și sunt responsabile pentru faciesul „speriat“ și semnele oculare descrise anterior. Aceste semne pot să nu fie asociate cu ptoză, pot fi ameliorate de antagoniștii adrenergici și de obicei revin la normal după tratarea tireotoxicozei. Componenta mecanică include ptoza de grade variate cu oftalmoplegie și oculopatie congestivă caracterizată prin chemosis, conjunctivită, edeme periorbitale și complicații potențiale, ca ulcerații corneene, nevrită optică și atrofie optică. Când exoftalmia progresează rapid și devine principalul motiv de îngrijorare în boala Graves, este denumită *progresivă* și, dacă este severă, *exoftalmie malignă*. Termenul *oftalmoplegie exoftalmică* se referă la slăbiciunea mușchilor oculari care produce o alterare a privirii în sus,

convergență și strabism cu grade diferite de diplopie. Exoftalmia poate fi unilaterală la debut însă de obicei progresează, devenind bilaterală.

Dermopatia se manifestă de obicei la nivelul părții posterioare a picioarelor și este denumită *mixedem localizat* sau *pretibial*. Este un fenomen tardiv și nu este o manifestare provocată de hipotiroidie. Aproximativ jumătate din cazuri apar în timpul stadiului activ al tireotoxicozei și, teoretic, toți pacienții au oftalmopatie. Regiunea afectată este de obicei delimitată de tegumentul normal, fiind îngroșată, înălțată și cu un aspect de *peau d'orange*; pot fi prezente pruritul și hiperpigmentarea. Cel mai frecvent mod de prezentare este edemul fără godeu, dar leziunile pot avea o configurație în placarde, nodulară sau polipoidă. Degetele hipocratice de la mână sau picior, cu modificări osoase diferite de cele din osteoartropatia hipertrofică pulmonară, pot acompania modificările dermului *(acropachie tiroidiană)*.

DIAGNOSTIC Când boala Graves este severă, diagnosticul este ușor de pus. Tireotoxicoza floridă se manifestă prin slăbiciune, scădere ponderală în ciuda păstrării apetitului, instabilitate emoțională, tremor, intoleranță la căldură, transpirații, palpitații și accelerarea tranzitului intestinal. Când se asociază și o mărire difuză a tiroidei, însoțită frecvent de un freamăt, și în special când este asociată cu oftalmopatie, tabloul clinic este cvasiunic. În asemenea condiții, investigațiile de laborator relevă un TSH nedetectabil, creșterea RAIU, T_4, T_3, RT_3U și FT_4I, servind mai degrabă ca punct de reper pentru evaluarea tratamentului decât ca ajutor necesar pentru diagnosticare. Uneori investigațiile de laborator relevă existența unui RAIU normal, concentrație serică normală de T_4 și RT_3U și creșterea T_3 seric și FT_3I (toxicoză T_3).

În cazurile mai puțin severe, în special când lipsește oftalmopatia, diagnosticarea poate fi mai dificilă, deoarece simptomele tireotoxicozei moderate sunt similare cu cele ale altor afecțiuni (vezi mai jos „Diagnostic diferențial"). Prezența gușii face probabil diagnosticul de hipertiroidie, însă este necesară o palpare atentă pentru precizarea prezenței gușii toxice multinodulare, adenomului toxic sau tiroiditei subacute. Absență măririi tiroidei face mai puțin probabil diagnosticul de boală Graves, însă nu îl exclude. În cazurile moderate, investigațiile de laborator au o mare importanță. Din păcate, tireotoxicoza moderată este frecvent asociată cu anomalii mici ale valorilor serice ale T_3 și T_4. În aceste împrejurări, o analiză foarte sensibilă de determinare a TSH sau testul de stimulare cu TRH au o importanță crucială.

La unii pacienți (de obicei vârstnici), tabloul clinic poate fi asociat mai curând cu apatie decât cu hiperactivitate, iar creșterea activității metabolice poate fi mică *(tireotoxicoză apatică)*. La acești pacienți, manifestările de miopatie pot fi pronunțate. Mai frecvent predomină manifestările cardiovasculare, deoarece hipertiroidia moderată poate produce modificări severe la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Astfel, *toți pacienții cu insuficiență cardiacă fără un motiv aparent sau cu aritmii atriale trebuie investigați pentru prezența tireotoxicozei*.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Semnele și simptomele unor afecțiuni netiroidiene pot simula aspecte ale sindromului de tireotoxicoză. Anxietatea este o manifestare importantă în tireotoxicoză și există astfel o anumită coincidență între simptomatologia tireotoxicozei și cea a stărilor de anxietate. Tahicardia, tremorul, iritabilitatea, slăbiciunea și fatigabilitatea se întâlnesc în ambele afecțiuni. Totuși, în anxietate sunt absente manifestările periferice ale excesului de hormoni tiroidieni; pielea este mai degrabă rece și uscată decât caldă și umedă. Când este prezentă scăderea ponderală în anxietatea emoțională, ea este acompaniată caracteristic de anorexie, în timp ce în tireotoxicoză apetitul este de obicei crescut. Tireotoxicoza poate fi uneori confundată cu afecțiuni cum ar fi cancerele cu metastaze, ciroza hepatică, hiperparatiroidismul, sprue, miastenia gravis și distrofia musculară. Paralizia periodică hipokalemică este mai frecventă la pacienții cu tireotoxicoză, în special la bărbații din Orient și America Latină. Semnele și simptomele tireotoxicozei pot coincide cu cele ale feocromocitomului, care poate provoca intoleranță la căldură, transpirații, tahicardie cu palpitații și creșterea metabolismului. În afecțiunile precedente și în alte afecțiuni care pot fi incluse în diagnosticul diferențial, investigațiile de laborator fac de obicei posibilă diferențierea de tireotoxicoză.

Când oftalmopatia bilaterală este acompaniată de gușă și tireotoxicoză, diagnosticul de oftalmopatie Graves este aproape cert. Prezența oftalmopatiei unilaterale, chiar când este asociată cu tireotoxicoză, crește posibilitatea existenței unor alte afecțiuni intraorbitale sau intracraniene. La pacienții eutiroidieni cu oftalmopatie unilaterală sau bilaterală, alte cauze care trebuie excluse sunt tromboza de sinus cavernos, meningiomul de creastă sfenoidă, tumorile retrobulbare, inclusiv depozitele leucemice, și o rară afecțiune granulomatoasă, pseudotumor oculi. Exoftalmia se întâlnește de asemenea în unele afecțiuni sistemice, precum uremia, hipertensiune arterială malignă, alcoolism cronic, boli pulmonare cronice obstructive, obstrucția mediastinului superior și sindromul Cushing. Oftalmoplegia în absența manifestărilor infiltrative poate fi confundată cu cea care apare în diabet zaharat, miastenia gravis și miopatii. Când originea oftalmopatiei nu este certă, determinarea unor titruri semnificative de TSI sau TBII sau a unui răspuns anormal la stimularea prin TRH sau la un test de supresie tiroidiană sugerează drept cauză boala Graves, chiar dacă nu la toți pacienții cu „boală Graves eutiroidiană" există răspunsuri anormale. În aceste cazuri, pentru demonstrarea îngroșării caracteristice a mușchilor extraoculari, este valoroasă ecografia, rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată la nivelul orbitei.

Când apare tireotoxicoza la un pacient la care lipsește oftalmopatia caracteristică bolii Graves, trebuie luate în considerare alte cauze de tireotoxicoză. Palparea atentă a tiroidei și examinările cu iod radioactiv sunt importante pentru acest scop. O gușă simetrică, difuză, cu dimensiuni moderate sau mari sugerează diagnosticul de boală Graves, în special dacă este prezent freamătul. Totuși, în cazurile rare, la pacienții la care hipertiroidia este secundară unui exces de TSH (asociat cu o *tumoră hipofizară* sau cu rezistență la supresia feedback a secreției de TSH) sau unui stimulator anormal de origine trofoblastică (*molă hidatiformă* sau *coriocarcinom uterin* ori *testicular*; vezi capitolul 102) pot exista aceste semne. Un singur nodul tiroidian proeminent sau noduli multipli sugerează prezența *adenomului toxic*, respectiv a *gușii toxice multinodulare*. Sensibilitatea tiroidei asociată cu prezența unor noduli duri sugerează *tiroidita subacută*, în timp ce o gușă mică, dură, nedureroasă sugerează tiroidita cronică cu tireotoxicoză ce se va rezolva spontan. Afecțiunile precedente sunt prezentate în subcapitolele următoare. Absența unei tiroide palpabile sugerează existența unei surse extratiroidiene de hormoni, cum ar fi țesuturile tiroidiene ectopice *(struma ovarii)* sau, mai frecvent, auto-administrarea de hormoni *(tireotoxicoza factitia)*. Examinarea cu iod radioactiv este de asemenea utilă. Exceptând cazul în care supraproducția hormonală se datorează unui aport crescut de iod, valorile RAIU sunt crescute în toate afecțiunile care determină hipertiroidie. În mod contrar, tireotoxicoza care nu este rezultatul hipertiroidiei este caracterizată de valori scăzute ale RAIU. Tiroidita subacută și tiroidita cronică cu tireotoxicoză ce se rezolvă spontan sunt cele mai frecvente. Țesuturile tiroidiene ectopice ce determină tireotoxicoză sunt rare. În acest caz, RAIU, determinat la nivelul tiroidei, este scăzut, deoarece secreția TSH este inhibată, dar excreția urinară de iod radioactiv este încetinită datorită acumulării în țesuturile ectopice. Țesuturile ectopice funcționale pot fi localizate prin scintigrafie.

Tireotoxicoza factitia apare cel mai frecvent la personalul medical sau paramedical ori la cei care au ușor acces la hormoni tiroidieni. Afecțiunea se aseamănă cu tireotoxicoza cauzată de prezența țesuturilor tiroidiene ectopice, prin aceea că tiroida pacientului este supresată. Consecutiv, RAIU este foarte scăzut, iar majoritatea iodului radioactiv administrat este excretată rapid în urină. Când afecțiunea este determinată de preparate care conțin T_4, ca levotiroxina sau extracte tiroidiene, T_4 seric este crescut. Pe de altă parte, când afecțiunea este determinată de aport de liotironină, T_4 seric este scăzut. Indiferent de preparatul implicat, T_3 seric este crescut, dar mai mult când agentul implicat este liotironina. Determinarea tireoglobulinei serice este folositoare pentru confirmarea tireotoxicozei factitia. Valorile sunt crescute în boala Graves și tiroidită, însă sunt scăzute în condiții de supresie prin hormoni tiroidieni exogeni. Determinarea unor titruri crescute de imunoglobuline stimulatoare ale tiroidei în sânge aduce dovezi importante asupra implicării bolii Graves în producerea tireotoxicozei.

Rx TRATAMENT

Hipertiroidia Hipertiroidia este deseori caracterizată de faze ciclice de exacerbare și remisie, fiecare având un debut și o durată imprevizibile. În plus, afecțiunea de lungă durată poate fi asociată cu insuficiența tiroidiană progresivă, probabil datorită tiroiditei cronice, cu apariția hipotiroidiei sau cu scăderea rezervei tiroidiene. Aceste caracteristici au implicații importante în alegerea tratamentului și în răspunsul la tratament.

Metodele principale de tratament urmăresc limitarea cantității de hormoni tiroidieni produși de glandă. Agenții antitiroidieni blochează chimic sinteza hormonilor, efect manifestat doar atâta timp cât este administrat medicamentul și pot, de asemenea, accelera evoluția spre remisie prin efectul lor antiimun. Utilitatea lor principală este de a controla tireotoxicitatea activă, în timp ce se așteaptă remisiunea. Al doilea mod major de abordare este ablația țesutului tiroidian, limitând astfel producția hormonală. Aceasta se poate obține prin intervenție chirurgicală sau prin administrare de iod radioactiv. Deoarece aceste proceduri induc alterări anatomice permanente ale tiroidei, ele pot controla faza activă a bolii și pot preveni exacerbările sau recurențele următoare. Pe de altă parte, intervenția chirurgicală sau iradierea pot determina hipotiroidie, imediat după tratament sau după câțiva ani.

Fiecare tratament are avantaje și dezavantaje, indicații și contraindicații, este relativ sau absolut. În general, alegerea unei terapii antitiroidiene pe termen lung este de dorit la copii, adolescenți, adulți tineri și femei gravide, însă poate fi efectuată și la pacienții mai vârstnici. Indicațiile pentru procedurile de ablație sunt recăderile sau recurențele în timpul tratamentului medicamentos, o gușă cu dimensiuni mari, toxicitatea medicamentelor, imposibilitatea urmării unui regim medical sau imposibilitatea unor examinări periodice. Tiroidectomia subtotală poate fi practicată la pacienții sub 30 de ani la care este necesar tratamentul ablativ; totuși opiniile diferă, unii autori utilizând administrarea de iod radioactiv în tratamentul pacienților de 20-30 de ani. Intervenția chirurgicală este de asemenea preferată la pacienții cu gușă de dimensiuni foarte mari sau la care coexistă noduli nefuncționali, în special dacă au suferit iradieri la nivelul capului sau gâtului. Iodul radioactiv este procedura de ablație aleasă la pacienții vârstnici, la pacienții la care a fost efectuată o intervenție chirurgicală la nivelul tiroidei și la cei la care intervenția chirurgicală este contraindicată de prezența unei afecțiuni sistemice.

La pacienții selectați pentru *tratamentul antitiroidian pe termen lung,* un control satisfăcător poate fi obținut aproape întotdeauna dacă se administrează o doză suficientă de medicamente. La majoritatea pacienților se poate folosi propiltiouracilul, în doză de 100-150 mg la fiecare 6-8 ore. Pentru controlul inițial pot fi necesare doze mai mari. Metimazolul este cel puțin la fel de eficient ca propiltiouracilul, când este administrată o zecime din doza celui din urmă. Totuși, propiltiouracilul are avantajul inhibării conversiei periferice a T_4 în T_3, de aceea asigură o îmbunătățire mai rapidă a simptomelor. După obținerea eutiroidiei, dozajul zilnic poate fi redus până la cele mai mici doze care controlează tireotoxicoza. În unele clinici doza inițială este continuată și suplimentată cu levotiroxina. Astfel, hipotiroidia deteminată de supradozajul medicamentelor antitiroidiene poate fi prevenită, iar consecințele nedorite ale hipotiroidiei, precum agravarea oftalmopatiei și mărirea gușii, pot fi împiedicate. Durata tratamentului medicamentos antitiroidian este dificil de anticipat pentru fiecare pacient și poate fi în funcție de cursul natural al afecțiunii. Cu cât tratamentul are o durată mai lungă, cu atât există o probabilitate mai mare de păstrare a unei stări bune a pacientului după oprirea sa. De obicei tratamentul are o durată de 12-24 de luni, după care la 1/2-1/3 din pacienți starea rămâne bună o perioadă prelungită sau indefinit. Probabilitatea producerii unei remisii prelungite este crescută de reducerea dimensiunii gușii, normalizarea testului de supresie a tiroidei și a testului de stimulare cu TRH sau dispariția TRAbs din ser în timpul tratamentului.

Principalul efect advers al medicamentelor antitiroidiene este leucopenia. Înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă pentru a identifica pacienții cu boala Graves care au leucopenie. O leucopenie moderată tranzitorie poate apărea la aproximativ încă 10% din pacienți în timpul tratamentului cu antitiroidiene, nefiind o indicație de oprire a tratamentului. Când numărul absolut al leucocitelor polimorfonucleare ajunge la 1500 /μl^3 sau mai puțin, tratamentul cu antitiroidiene trebuie oprit. Uneori poate apărea rash alergic și sensibilitate la medicamente. Acestea pot dispărea la asocierea de antihistaminice la aceeași doză sau o doză mai mică de agenți antitiroidieni, însă este preferabilă schimbarea medicamentului utilizat atunci când apar reacții de sensibilitate. Rar (mai puțin de 0,2% din cazuri), se produce agranulocitoză. Aceasta poate debuta brusc. Ocazional se produc hepatită, febră medicamentoasă sau artralgii. Din punctul de vedere al autorului, apariția reacților severe de sensibilitate, inclusiv agranulocitoza, dictează mai curând abandonarea tratamentului antitiroidian decât schimbarea medicamentului.

Iodul inhibă eliberarea hormonului din glanda tiroidiană hiperfuncțională, iar efectul său de ameliorare apare mai rapid decât în cazul agenților care inhibă sinteza hormonilor. Din acest motiv se utilizează în principal la pacienții cu crize tireotoxice prezente sau iminente și la pacienți cu afecțiuni cardiace severe. Răspunsul la iodul administrat singur este frecvent incomplet și tranzitoriu. Mai mult, prin mărirea depozitului de hormoni din tiroidă, iodul poate prelungi latența răspunsului la tratamentul antitiroidian. De aceea, iodul poate fi administrat fără riscuri doar asociat cu agenți antitiroidieni. Dacă evoluția clinică este suficient de severă pentru a fi necesară administrarea de iod, agenții antitiroidieni sunt de obicei agenți terapeutici primari și trebuie administrați în doze mari înaintea iodului. Iodul este de asemenea folositor în controlul tireotoxicozei ce apare după administrarea ^{131}I, în timpul perioadei în care nu s-a produs încă efectul terapeutic al iodului radioactiv. Doze mari de *glucocorticoizi* (2 mg dexametazonă la fiecare 6 ore) reduc concentrația serică a T_4 când tratamentul tireotoxicozei este urgent. Agentul iodat de contrast folosit în radiologie – ipodatul sodic – are un efect similar. Iodul eliberat de acești agenți inhibă secreția T_4 și T_3, iar T_3 seric este redus și mai mult datorită inhibării de către ipodat a formării periferice a T_3. Sunt eficiente doze zilnice de 1 g

administrate per os, însă sunt valabile aceleași precauții ca la administrarea iodului.

Datorită componentei adrenergice din tireotoxicoză, sunt utilizați diferiți *antagoniști adrenergici*. Dintre aceștia, propranololul este agentul de elecție, datorită efectelor adverse relativ reduse. În doze de 40-120 mg/zi, propranololul ameliorează manifestările adrenergice – transpirațiile, tremorul și tahicardia – și poate reduce într-o anumită măsură conversia T_4 în T_3. Totuși, propranololul poate fi utilizat doar ca tratament adjuvant, deoarece nu influențează anomaliile metabolice existente. Mai mult, deși scăderea frecvenței cardiace și a travaliului cardiac pot fi benefice, scăderea contractilității miocardice prin blocare adrenergică necesită atenție în utilizarea propanolului la pacienții cu insuficiență cardiacă, în afară de cazul în care aceasta este determinată de tulburările de ritm. Ca terapie adjuvantă, propranololul este folositor în timpul perioadei de așteptare a răspunsului la agenții antitiroidieni convenționali sau la tratamentul cu iod radioactiv în tratamentul crizei tireotoxice. A fost utilizat ca agent unic în pregătirea pentru tiroidectomie, însă această utilizare nu este recomandată, deoarece nu asigură eutiroidia pacientului, astfel nediminuând riscul crizei induse de intervenția chirurgicală.

Utilizarea *iodului radioactiv (^{131}I)* este o metodă relativ simplă, eficientă și necostisitoare de tratament al tireotoxicozei. El are efecte de ablație comparabile cu cele ale intervenției chirurgicale, fără complicațiile operatorii și postoperatorii. Principalul dezavantaj al tratamentului cu ^{131}I, la doza administrată uzual, este tendința de a se produce hipotiroidie, cu o frecvență care crește în timp. La circa 40-70% dintre pacienți această complicație poate apărea în primii 10 ani după tratament. Deși hipotiroidia este tratabilă după ce a fost diagnosticată, ea poate avea un debut insidios, făcând diagnosticul evident doar la apariția unor complicații severe. De aceea, unii autori recomandă ca toți pacienții să fie tratați cu doze relativ mari de ^{131}I până la ameliorarea tireotoxicozei și apoi tratament permanent cu doze fiziologice de substituție cu hormoni tiroidieni.

Nu s-au evidențiat efecte carcinogene sau leucemogene ale iodului radioactiv administrat la adulți în dozele uzuale folosite pentru tratamentul hipotiroidiei. Totuși, la copii susceptibilitatea la carcinogeneză tiroidiană poate fi crescută. Nu s-au evidențiat efecte mutagene și acestea sunt dificil de dovedit. Din aceste motive, mulți medici preferă utilizarea tratamentului cu iod radioactiv doar la pacienții peste 30 de ani sau la cei care nu vor avea copii în viitorul apropiat. Mai mult, cu cât este mai mare speranța de viață după tratamentul cu ^{131}I, cu atât crește probabilitatea apariției hipotiroidiei. De aceea, doar pacienții tineri cu tireotoxicoză recurentă după intervenția chirurgicală, cei care refuză intervenția chirurgicală sau care au afecțiuni severe care contraindică intervenția chirurgicală sunt candidați pentru tratamentul cu iod radioactiv. La pacienții vârstnici, tratamentul cu doze mari de iod radioactiv este metoda de elecție; astfel efectele adverse ale tratamentului incomplet sau recurențele pot fi evitate. Există controverse în privința înrăutățirii oftalmopatiei sub tratament cu iod radioactiv dar, la pacienții cu oftalmopatie severă, este prudent să administrăm glucocorticoizi aproximativ 2 săptămâni înainte și șase săptămâni după doza de ^{131}I, pentru a reduce probabilitatea exacerbării afecțiunii oculare.

Doza uzuală terapeutică de ^{131}I [aproximativ 5,9 MBq (160 μCi) pe gram de greutate estimată a tiroidei] determină o mare frecvență a hipotiroidiei. În consecință, unii autori continuă să utilizeze această doză în asociere cu doze substitutive profilactice de hormoni tiroidieni. Alții au administrat doze mai mici [aproximativ 3,0 MBq/g (80 μCi/g)]. Totuși, această doză mică nu scade frecvența apariției hipotiroidiei, doar întârzie debutul său. Mai mult, dozele mai mici au o capacitate mai mică de ameliorare a tireotoxicozei într-o perioadă relativ scurtă de timp. Agenții antitiroidieni pot fi utilizați, totuși, pentru accelerarea normalizării metabolismului, iar propranololul poate fi administrat pentru ameliorarea simptomelor în timp ce se instalează efectul produs de ^{131}I. Există un acord general asupra faptului că pacienții care au și afecțiuni cardiace trebuie să primească doze mai mari de ^{131}I în vederea împiedicării recurenței sau persistenței tireotoxicozei.

Tiroidita de iradiere este o complicație imediată rară a tratamentului cu ^{131}I. Ea se produce de obicei în primele 7-10 zile și este asociată cu accelerarea eliberării hormonilor în sânge. Tiroidita de iradiere poate rar determina criza tireotoxică (vezi mai jos), mai frecvent la pacienții vârstnici cu tireotoxicoză care au și alte afecțiuni sistemice. Din acest motiv, la pacienții cu hipertiroidie severă sau cu afecțiuni cardiace trebuie obținută normalizarea metabolismului cu agenți antitiroidieni înaintea administrării ^{131}I. Întreruperea tratamentului antitiroidian cu 3-4 zile înainte și după tratamentul cu ^{131}I este suficientă pentru a permite acumularea și retenția adecvată a ^{131}I administrat. Propranololul poate fi utilizat ca tratament adjuvant atât înainte, cât și după administrarea ^{131}I, însă nu trebuie să se considere că acesta asigură o profilaxie adecvată dacă este administrat singur. Edemul care acompaniază tiroidita de iradiere poate contraindica utilizarea unor doze mari de ^{131}I la pacienții cu gușă retrosternală de dimensiuni crescute.

Înaintea introducerii tratamentului cu iod radioactiv, forma standard de terapie ablativă era *tiroidectomia subtotală*, aceasta fiind încă utilizată la pacienții mai tineri, la care tratamentul antitiroidian este ineficient. Deși programele precise preoperatorii diferă, câteva principii generale trebuie evidențiate. Întâi trebuie realizată normalizarea metabolismului pacienților cu ajutorul agenților antitiroidieni. Abia apoi trebuie administrat iod concomitent (5 picături pe zi de soluție Lugol timp de aproximativ 10 zile), pentru a obține o involuție a glandei. Medicamentele antitiroidiene nu trebuie întrerupte doar pentru că s-a instituit tratamentul cu iod. Momentul intervenției chirurgicale trebuie indicat de răspunsul obținut la pacient, nu de calendar.

Riscurile tiroidectomiei subtotale includ complicații imediate, ca accidentele anestezice, hemoragiile, care produc uneori obstrucția căilor respiratorii, și afectarea nervului laringian recurent, care determină paralizia corzilor vocale. Complicațiile tardive sunt infectarea plăgii, hemoragia, hipoparatiroidia și hipotiroidia. Tiroidectomia subtotală trebuie efectuată de către un chirurg cu experiență în această procedură; în aceste condiții intervenția chirurgicală este eficientă și relativ lipsită de riscuri. Recurențele postoperatorii sunt rare. Totuși, studiile de urmărire efectuate cu atenție relevă faptul că hipotiroidia urmează intervenției chirugicale mai frecvent decât se credea, deși nu este la fel de frecventă ca cea consecutivă tratamentului cu ^{131}I.

Tratamentul hipertiroidiei din timpul gravidității este un subiect de controversă. Mai mulți medici consideră că tratamentul antitiroidian este preferabil intervenției chirurgicale, care nu trebuie efectuată în nici un caz în timpul trimestrelor I și III de sarcină. Agenții antitiroidieni au mai puține riscuri asupra pacientelor și asupra sarcinii. În plus, deoarece traversează bariera placentară, ei au avantajul teoretic de a preveni hipertiroidia fetală și neonatală, atunci când titrurile materne de TRAbs sunt crescute. Pentru a determina riscul de hipertiroidie fetală, la femeile gravide cu un istoric de boală Graves tratată sau nu, trebuie realizate teste de stimulare în trimestrul trei de sarcină. Pe de altă parte, dezavantajul major al tratamentului antitiroidian este posibilitatea inducerii hipotiroidiei la făt. T_4 și T_3 traversează încet placenta umană de la mamă la făt, iar administrarea

simultană de hormoni tiroidieni și medicamente antitiroidiene mamei nu protejează fătul de hipotiroidie. De aceea, regula principală în utilizarea agenților antitiroidieni în sarcină este aceea că drogul trebuie să fie administrat în doza cea mai mică ce poate controla hipertiroidia la mamă. Din punctul de vedere al investigațiilor de laborator, trebuie să se încerce menținerea concentrațiilor serice ale TSH și FT_4 în limite normale, ținând seama că în sarcină există o oarecare creștere normală a T_4 seric total, datorată creșterii concentrației serice a TBG. Deoarece sarcina pare a atenua severitatea hipertiroidiei, controlul poate fi deseori obținut cu doze zilnice de întreținere de 200 mg propiltiouracil sau mai puțin. La această doză nu se pune problema apariției gușii sau a hipotiroidiei fetale. Pacientele care necesită doze de 300 mg/zi sau mai mult, în timpul primului trimestru, trebuie probabil tratate prin tiroidectomie subtotală, efectuată în trimestrul al doilea. Autorul consideră că, la pacientele tratate în timpul sarcinii cu agenți antitiroidieni nu trebuie administrat propranolol ca tratament adjuvant, deoarece s-a sesizat posibilitatea ca acest agent să determine o întâziere a creșterii fetale și depresie respiratorie neonatală. Propiltiouracilul tinde să fie preferat metimazolului, deși comunicări anterioare ale anomaliilor fetale provocate de ultimul agent nu au fost confirmate. Avantajele propiltiouracilului sunt efectul său de inhibare a conversiei T_4 la T_3 și gradul său mai mare de fixare pe proteine, care întârzie excreția sa în laptele matern. Iodul radioactiv nu se administrează la gravide, iar la toate femeile cu capacitate de procreare care trebuie să primească ^{131}I trebuie întâi efectuat un test de sarcină.

Oftalmopatia, dermopatia Când este severă și progresivă, oftalmopatia este componenta cea mai dificil de tratat a bolii Graves. Din fericire, la majoritatea pacienților ea urmează o evoluție benignă care este în mare parte independentă de cea a hipertiroidiei, și chiar boala moderat severă se ameliorează de obicei cu timpul, deși o oarecare exoftalmie și oftalmoplegie pot persista. În afecțiunile moderate, un beneficiu considerabil poate fi obținut prin măsuri simple, ca poziția ridicată a capului în timpul nopții, administrarea diureticelor pentru reducerea edemului și purtarea de ochelari fumurii pentru protecție față de soare, vânt sau corpuri străine. O soluție de metilceluloză 1% sau un ecran de plastic pot preveni uscarea corneei la pacienții ce nu pot închide ochii în timpul somnului. În cazurile mai severe, cu exoftalmie progresivă, chemosis, oftalmoplegie sau pierderea vederii, trebuie administrate doze mari de prednison (100-200 mg/zi), acesta fiind de obicei eficient în reducerea componentelor edematoase și infiltrative. După ameliorare, doza se reduce până la nivelul minim eficient pentru a reduce efectele excesului de glucocorticoizi. Iradierea orbitală poate fi de ajutor la unii pacienți cu manifestări acute, cu infiltrație severă, în special când se administrează concomitent cu glucocorticoizii. În cazurile în care afecțiunea progresează în ciuda acestor măsuri, este necesară decompresiunea orbitei (de exemplu prin extirparea unei părți osoase a orbitei) pentru a reduce presiunea intraorbitală. Tratamentul trebuie condus întotdeauna împreună cu un oftalmolog.

Dermopatia severă poate fi ameliorată prin aplicații topice de glucocorticoizi; doar 10% din pacienții tratați obțin o remisie completă și 40-50% prezintă remisie parțială.

GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ

Gușa multinodulară toxică este uneori consecința gușii simple de lungă durată, deși proporția cazurilor la care apare această complicație nu este cunoscută. În regiunile fără endemie, cauza gușii multinodulare toxice este de obicei nedeterminată. De aceea, este neclar dacă există un factor specific care determină evoluția acestei guși multinodulare toxice spre faza tireotoxică. Comună multor guși multinodulare netoxice, chiar în regiunile fără deficit de iod, este o scădere a conținutului de iod al tireoglobulinei, sugerând un deficit condiționat de iod sau o alterare a încorporării sale normale în proteine. Nu există o manifestare patologică care să diferențieze gușa multinodulară toxică de cea netoxică. Totuși, tranziția de la gușa multinodulară netoxică la cea toxică implică dezvoltarea autonomiei funcționale (adică, independența uneia sau mai multor zone glandulare față de stimularea TSH). Prezența regiunilor difuze de autonomie funcțională poate fi demonstrată devreme în evoluția afecțiunii; aceste regiuni cresc ca dimensiuni și număr astfel încât la aproximativ 1/4 din pacienții aparent eutiroidieni, cu gușă nodulară netoxică mare se evidențiază autonomia funcțională prin răspunsuri scăzute sau absente la administrarea TRH. După cum se evidențiază pe scintigrafie, modelele funcționale pot fi de două tipuri. În tipul cel mai frecvent întâlnit, acumularea iodului se produce difuz în mai multe focare parcelare din glandă, în timp ce în tipul mai rar întâlnit iodul se acumulează în unul sau mai mulți noduli discreți din interiorul glandei, restul țesutului părând a fi esențial nefuncțional. Studiile histologice și autoradiografice relevă heterogenitatea marcată structurală și funcțională, acestea fiind slab corelate. Atât în gușa multinodulară netoxică endemică cât și în cea sporadică, administrarea iodului poate determina dezvoltarea tireotoxicozei (iodbasedow), o complicație asociată cu autonomia funcțională din această afecțiune.

Deoarece apare pe fundalul unei gușe simple cu evoluție lungă, gușa multinodulară toxică este o afecțiune a vârstnicilor. Din acest motiv și din cauza afecțiunii preexistente, manifestările clinice diferă de cele din boala Graves. Oftalmopatia este rară și va semnala apariția unei boli Graves suprapusă peste o gușă simplă. Unii pacienți prezintă tireotoxicoză tipică. Totuși, adesea, tireotoxicoza este mai puțin severă decât cea din boala Graves, deși impactul său fiziologic asupra sistemelor organice specifice poate fi mai mare. Între acestea este notat sistemul cardio-vascular, în care aritmiile sau insuficiența cardiacă pot fi precipitate sau agravate de tireotoxicoză, care poate avea doar manifestări minore la nivelul altor regiuni (hipertiroidie apatică). Pot predomina astenia și slăbiciunea fizică, asociate mai frecvent cu pierderea apetitului decât cu hiperfagie, sugerând prezența unui carcinom.

La unii pacienți, diagnosticul definitiv de gușă nodulară toxică este dificil de stabilit. Pe de o parte, mărirea sau nodularitatea glandei pot scăpa examinării din cauză că pacientul are un gât scurt sau cifoză sau din cauză că tiroida este situată substernal. În acest caz ca și atunci când manifestările clinice sugerează prezența tireotoxicozei, determinarea RAIU și scintigrafia sunt cele mai valoroase. Pe de altă parte, chiar atunci când este palpată o gușă nodulară, prezența unei tireotoxicoze moderate, dar semnificativă clinic poate fi dificil de confirmat, deoarece valorile serice ale T_4 total și T_3 total, FT_4 și FT_4I sunt deseori puțin peste normal. De exemplu, o valoare a T_3 seric care ar putea fi normală la un adult tânăr poate reprezenta o creștere la un pacient vârstnic, deoarece T_3 seric scade de obicei cu vârsta. În ciuda valorii lor în situații ca aceasta, testele de supresie tiroidiană sunt rareori efectuate la pacienții vârstnici din cauza riscului de efecte adverse cardiovasculare. Din păcate, deși un răspuns normal la TRH exclude diagnosticul de tireotoxicoză la un pacient cu gușă nodulară, răspunsurile scăzute nu stabilesc diagnosticul. Răspunsul la TRH scade la vârstnici, în special la bărbați, iar pacienții aparent eutiroidieni cu gușă nodulară pot avea răspunsuri scăzute la TRH ca o reflectare a unei autonomii funcționale cel puțin parțiale a glandei tiroide. Un TSH bazal nedetectabil și un răspuns absent la TRH determinate prin analize ultrasensibile implică prezența tireotoxicozei (vezi figura 331-3). Când valorile de laborator și semnele clinice

nu permit un diagnostic clar de tireotoxicoză poate fi indicată o probă terapeutică cu medicamente antitiroidiene.

Iodul radioactiv este tratamentul de elecție al gușii multinodulare toxice. Spre deosebire de boala Graves, sunt de obicei necesare doze mari [740-1110 MBq (20-30 mCi)] din cauza existenței de obicei al unui RAIU mai scăzut și a gradului variabil de activitate al glandei. Mai mult, instabilitatea fiziologică a pacienților vârstnici face ca tratamentul definitiv să fie urgent. Din același motiv, este de obicei mai bine ca terapia să fie inițiată cu agenți antitiroidieni, fără a se administra iod radioactiv până la obținerea eutiroidiei, prin aceasta împiedicându-se apariția unei exacerbări a tireotoxicozei printr-o tiroidită de iradiere. Dacă nu este contraindicat, propranololul este deseori folositor în controlul manifestărilor de tireotoxicoză, atât înainte cât și după tratamentul cu iod radioactiv, în timpul cât se așteaptă efectul său terapeutic. Hipotiroidia este o consecință rară a tratamentului cu iod radioactiv în gușa multinodulară toxică, datorită activității variate a diferitelor regiuni ale glandei, care permit ca zonele anterior calme să funcționeze în locul celor distruse de ^{131}I.

FORME NEOBIȘNUITE DE TIREOTOXICOZĂ

Tireotoxicoza se întâlnește și în alte afecțiuni, cum sunt adenomul tiroidian folicular și forme diferite de tiroidită, care sunt prezentate în subcapitolele următoare. Acest subcapitol va prezenta alte cauze mai rare ale tireotoxicozei și alte moduri, mai puțin obișnuite de manifestare ale tireotoxicozei.

CAUZE NEOBIȘNUITE DE TIREOTOXICOZĂ Hipertiroidia și tireotoxicoza sunt rar rezultatul unei hipersecreții susținute de TSH datorate unui *adenom hipofizar secretant de TSH* sau unei rezistențe selective a *mecanismului secretor al TSH* la inhibiția feedback a hormonilor tiroidieni. Sindroamele de rezistență în care și hipofiza și țesuturile periferice sunt relativ rezistente la acțiunea hormonilor tiroidieni sunt prezentate mai sus. Adenoamele hipofizare secretante de TSH pot fi deosebite în multe cazuri prin evidențierea radiologică a tumorii hipofizare, prin creșterea concentrației subunităților α libere ale TSH din ser și prin faptul că răspunsul TSH-ului seric la TRH este neglijabil. În varianta cauzată de rezistența hipofizei, concentrația de subunități nu este mult crescută, iar răspunsul TSH la TRH este de obicei normal.

La pacienții cu *tumori trofoblastice*, coriocarcinom sau molă hidatiformă, se produc frecvent creșteri, uneori marcate, ale concentrațiilor serice de T_4 și T_3 total și liber. În plus față de semnele sarcinii, pot fi prezente manifestările obișnuite ale tireotoxicozei, însă oftalmopatia este absentă. Hiperfuncția tiroidiană este determinată de un stimulator circulant al tiroidei de origine trofoblastică, care este gonadotropina corionică umană (hCG), iar diagnosticul poate fi confirmat de determinarea unor niveluri foarte mari de hCG în sânge și urină. Anomaliile testelor funcționale ale tiroidei se remit prompt după extirparea tumorii.

Tireotoxicoza factitia este o formă de tireotoxicoză fără hipertiroidie, care rezultă din utilizarea sau ingestia accidentală a unei cantități crescute de hormoni tiroidieni. Sindromul este de obicei o formă de aport inadecvat și apare mai frecvent la femei cu afecțiuni psihice, de obicei la personalul paramedical sau la pacienți care au luat în trecut hormoni tiroidieni sau care au rude ce iau hormoni tiroidieni. La acești pacienți activitatea tiroidiană endogenă este supresată, cum se evidențiază prin valorile scăzute ale RAIU și ale concentrației serice de tireoglobulină. TSH seric este supresat, iar concentrațiile de T_4 și T_3 sunt crescute dacă pacientul ia un preparat care conține T_4, în timp ce la pacienții care iau numai T_3, concentrația serică a T_3 este crescută și cea a T_4 este scăzută. Hipertiroidia din tireotoxicoza factitia a fost descrisă și la popoare care consumă cantități mari de carne contaminată cu țesut tiroidian.

Foarte rar, tireotoxicoza cu RAIU scăzut este rezultatul secreției excesive de hormoni de către *țesuturi tiroidiene ectopice*, metastaze funcționale întinse ale carcinomului tiroidian sau struma ovarii.

Fenomenul iodbasedow se referă la inducerea tireotoxicozei la un pacient anterior eutiroidian ca rezultat al expunerii la iod. Acesta apare în mod tipic în regiuni endemice cu deficit de iod, când se implementează măsurile de creștere a aportului de iod. Se presupune că iodul suplimentar permite țesutului tiroidian cu funcționare autonomă să producă și să excrete hormoni în exces. Un fenomen similar se poate produce la pacienții cu gușă multinodulară netoxică care primesc doze crescute de iod. Deoarece acești pacienți sunt de obicei vârstnici, existând pericolul manifestărilor cardiovasculare severe ale tireotoxicozei, nu trebuie administrate doze mari de iod pacienților cu gușă multinodulară. În mod similar, preparatele care conțin iod, ca substanțele de contrast folosite în radiologie, trebuie utilizate la acești pacienți doar când sunt indicate și luând în calcul posibilul risc de fenomen iodbasedow. Când în aceste condiții este indicat un examen radiologic cu contrast, este judicioasă administrarea unor doze mari de propiltiouracil (450-600 mg/zi) înainte cu și timp de o săptămână după investigație. La unii pacienți se poate dezvolta hipertiroidia după expunere la cantități mari de iod în ciuda faptului că, după ce administrarea iodului este întreruptă, ei își revin, activitatea tiroidei pare a fi normală în întregime și evidențierea autonomiei funcționale lipsește.

Amiodarona, medicament antiaritmic, prezintă efecte multiple asupra funcției tiroidiene, incluzând inhibarea deiodării T_4 în T_3, inducerea de hipotiroidism și hipertiroidism. Medicamentul conține 37% iod, și tireotoxicoza amiodaron-indusă la pacienții cu boală Graves sau cu adenoame autonome constă într-un fenomen iod-basedow; această afecțiune este asociată cu gușă, RAIU măsurabil și valori normale sau ușor crescute ale interleukinei-6 (IL-6), iar tratamentul este același ca în alte forme de boală iod-basedow. În contrast, o variantă de tireotoxicoză amiodaron-indusă la indivizii fără gușă este un tip de tiroidită chimică caracterizată prin valori foarte scăzute ale RAIU și valori foarte înalte ale IL-6. Ultima afecțiune poate necesita tratament cu perclorat și glucocorticoizi, asociat tratamentului simptomatic.

MODURI NEOBIȘNUITE DE PREZENTARE A TIREOTOXICOZEI **Toxicoza cu T_3** Tireotoxicoza în care T_4 seric este normal sau scăzut în absența unui deficit de TBG, în timp ce T_3 seric este crescut, este denumită *toxicoză cu T_3*. Deși rata de producție a T_3 este crescută disproporționat față de cea a T_4 în toate formele de hipertiroidie, la unii indivizi cu boală Graves, gușă multinodulară sau adenom hiperfuncțional, această discrepanță este exagerată. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții cu manifestări clinice de tireotoxicoză la care T_4 și FT_4 în ser sunt normale sau scăzute, iar RAIU este normal sau crescut. Aceste manifestări, împreună cu gușa, servesc la diferențierea acestei afecțiuni de tireotoxicoza factitia indusă de liotironină. Spre deosebire de afecțiunile netiroidiene care mimează tireotoxicoza, la pacienții cu această tulburare nu se produce supresia activității tiroidei ca răspuns la T_3 exogen, TSH seric este nedetectabil și răspunsul la TRH este absent. La mulți pacienți tireotoxicoza cu T_3 seric crescut și T_4 seric normal precede apariția unei creșteri tipice a ambilor hormoni, fie în timpul unui episod inițial de hipertiroidie sau, mai frecvent, în timpul recurenței după un tratament. La unii pacienți la care simptomele de tireotoxicoză nu regresează complet în timpul tratamentului antitiroidian în ciuda normalizării concentrației serice a T_4, concentrația serică a T_3 este persistent crescută. La acești pacienți există riscul recurenței tireotoxicozei la oprirea tratamentului antitiroidian.

Toxicoza cu T_4 La majoritatea pacienților cu hipertiroidie, T_3 seric este crescut mai mult decât T_4 seric. Aceasta reflectă faptul că, în hipertiroidie T_3 generat din T_4 periferic este suplimentat prin eliberarea unor cantități substanțiale de T_3

din tiroidă. Totuși, tireotoxicoza poate fi uneori asociată cu o creștere clară a T_4 seric și o concentrație serică a T_3 aparent normală. Acest sindrom de *toxicoză cu T_4* apare cel mai frecvent după o expunere excesivă la iod la pacienții vârstnici, bolnavi sau ambele. Creșterea aportului de iod favorizează biosinteza T_4. În absența unui istoric de administrare excesivă de iod, combinația dintre o concentrație serică crescută a T_4 și o concentrație serică normală de T_3 reflectă probabil inhibarea generării periferice a T_3 din T_4, cu persistența secreției de T_3 și T_4 din tiroidă.

COMPLICAȚII MAJORE ALE TIREOTOXICOZEI

AFECȚIUNI CARDIACE Tireotoxicoza determină creșterea activității sistolice și diastolice, probabil datorită efectelor asupra expresiei genelor pentru proteina contractilă, miozina. Fără tratament, creșterea travaliului poate progresa spre decompensare. Creșterea debitului cardiac și efecte periferice ale hormonilor tiroidieni impun cordului sarcini crescute. Hipermetabolismul din țesuturile periferice crește încărcarea circulatorie atât metabolică, cât și nemetabolică (pierdere de căldură), în timp ce efectele directe ale hormonilor tiroidieni asupra miocardului determină o umplere rapidă, creșterea forței, vitezei și ratei de contracție ventriculară. Ca rezultat, travaliul cordului și debitul cardiac cresc. Mai mult, crește iritabilitatea atriului, determinând aritmii, cea mai importantă fiind fibrilația atrială. La pacienții cu cord normal aceste efecte sunt de obicei tolerate. Totuși, la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente, insuficiența cardiacă poate fi precipitată sau agravată. Aceste complicații sunt mai frecvente la pacienții vârstnici și la pacienții cu gușă multinodulară toxică, uneori fiind cea mai importantă manifestare a tireotoxicozei. La pacienții cu insuficiență cardiacă, indiciile asupra prezenței tireotoxicozei sunt fibrilația atrială, existența unui timp de circulație relativ rapid, creșterea debitului cardiac (insuficiență cardiacă cu debit crescut) și rezistență la dozele terapeutice uzuale de digitală. Studiul cardiac Framingham, efectuat prin supravegherea timp de 10 ani a indivizilor vârstnici, a evidențiat că un nivel seric scăzut al TSH („hipertiroidism subclinic“) a fost asociat cu creșterea de trei ori a riscului de a dezvolta fibrilație atrială.

TRATAMENT

Tratamentul urmărește ameliorarea rapidă a tireotoxicozei și compensarea cordului. Primul obiectiv este cel mai bine îndeplinit prin tratament cu doze mari de agenți antitiroidieni urmat de iod, dacă situația clinică este urgentă. În cazurile mai puțin severe, tratamentul cu iod radioactiv este precedat doar de tratament cu medicamente antitiroidiene. Decompensarea cardiacă se tratează în mod obișnuit, folosind doze mai mari de digitală decât cele obișnuite, însă cu atenție la prevenirea intoxicației digitalice pe măsură ce tireotoxicoza se ameliorează. Antagoniștii adrenergici trebuie utilizați cu atenție în prezența insuficienței cardiace, cu excepția cazului în care insuficiența cardiacă este consecința primară a tulburărilor de frecvență cardiacă sau de ritm.

CRIZA TIREOTOXICĂ Criza sau furtuna tireotoxică determină o creștere fulminantă a semnelor și simptomelor tireotoxicozei. În trecut, această tulburare apărea de obicei postoperator la pacienții insuficient pregătiți pentru intervenția chirurgicală. Utilizând însă preoperator medicamentele antitiroidiene și iodul și cu un tratament adecvat pentru controlul factorilor metabolici, al greutății și al stării de nutriție, criza tireotoxică postoperatorie nu ar trebui să apară. În prezent este mai frecventă așa-numita furtună medicală, ce apare la pacienții netratați sau tratați inadecvat. Ea este precipitată de intervențiile chirurgicale efectuate de urgență sau de apariția complicațiilor, de obicei starea septică. Sindromul se caracterizează prin iritabilitate extremă, delir sau comă, febră de 41^0C sau mai mult, tahicardie, agitație, hipotensiune arterială, vărsături și diaree. Rareori, tabloul clinic poate fi mai subtil, cu apatie, prostrație și comă și doar cu o creștere ușoară a temperaturii. Complicațiile postoperatorii ca sepsisul, septicemia, hemoragiile sau reacțiile adverse ale transfuzărilor sau medicamentelor pot mima criza tireotoxică. Factorii fiziologici care inițiază criza tireotoxică sunt necunoscuți. Nu pare a se produce o creștere acută a hiperactivității tiroidiene. Mai curând poate reprezenta o schimbare a raportului dintre hormonii fixați pe proteine și hormonii liberi, secundară inhibitorilor circulanți ai fixării hormonilor din afecțiunile sistemice.

TRATAMENT

Tratamentul constă în asigurarea terapiei de suport, în timp ce se iau măsuri pentru ameliorarea tireotoxicozei cât mai repede posibil. Tratamentul suportiv include tratamentul deshidratării și administrarea intravenoasă de glucoză și clorură de sodiu, vitamina B complex și glucocorticoizi. Ultimii sunt indicați din cauza creșterii necesarului de glucocorticoizi din tireotoxicoză și din cauza posibilității reducerii rezervei suprarenaliene. Pacienții trebuie amplasați într-un cort cu oxigen rece, umidificat, și, dacă este prezentă hiperpirexia trebuie acoperiți cu o pătură rece. Digitalizarea este necesară pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială. Dacă se produce șocul trebuie administrați intravenos agenți presori. Tratamentul hipertiroidiei constă în blocarea sintezei de hormoni prin administrarea imediată și continuă de doze crescute de agenți antitiroidieni (de exemplu, 100 mg propiltiouracil la fiecare 2 ore). Dacă pacientul nu poate înghiți medicamentele, tabletele trebuie pisate și administrate printr-o sondă nasogastrică sau intrarectal, deoarece nu sunt disponibile preparate cu administrare parenterală. După inițierea tratamentului antitiroidian, eliberarea hormonilor este inhibată prin administrare de doze mari de iod intravenos sau per os. Un agent iodat de contrast radiologic – ipodatul sodic – poate fi administrat în locul iodului și are și o acțiune suplimentară de inhibare a conversiei periferice a T_4 în T_3. Sunt eficiente doze de 1 g/zi. Antagoniștii adrenergici sunt parte importantă și poate critică a regimului terapeutic, în absența insuficienței cardiace. Propranololul poate fi administrat în doze de 40-80 mg la fiecare 6 ore. Dacă medicamentele nu pot fi administrate per os, se pot administra 2 g propranolol intravenos cu o monitorizare electrocardiografică atentă. Trebuie administrate și doze mari de dexametazonă (de exemplu, 2 mg la fiecare 6 ore), deoarece inhibă eliberarea hormonilor, alterează generarea periferică a T_3 din T_4 și asigură suportul suprarenalei. Într-adevăr, prin utilizarea combinată de propiltiouracil, iod și dexametazonă, concentrația serică a T_3 se normalizează de obicei în 24-48 de ore. Dexametazona poate fi apoi întreruptă, în timp ce tratamentul antitiroidian și cel cu iod trebuie continuat până la normalizarea metabolismului, moment în care doza de iod se diminuează progresiv și se face planificarea tratamentului de întreținere.

NEOPLASMELE

Prevalența nodulilor solitari ai glandei tiroide crește cu vârsta, având o medie de 6,4% la femei și 1,5% la bărbați. Mulți noduli tiroidieni palpabili, apreciați ca fiind solitari fac de fapt parte din glanda tiroidiană multinodulară. Ecografia cu rezoluție crescută identifică noduli la o treime din pacienții examinați pentru alte indicații, iar autopsia relevă prezența

nodulilor tiroidieni la 50% dintre necropsii. În general, un nodul trebuie să aibă un diametru de minim 1 cm pentru a fi detectabil la palpare. În afară de neoplasmele tiroidiene, diagnosticul diferențial al nodulilor tiroidieni evidenți cuprinde chisturile, adenopatia, higromul chistic, tumorile paratiroidiene și laringocelul. Nodulii intratiroidieni adevărați sunt de obicei adenoame coloide sau adenoame foliculare simple.

ADENOAMELE TIROIDIENE Adenoamele adevărate, spre deosebire de regiunile adenomatoase localizate, sunt încapsulate și comprimă țesuturile vecine. Adenoamele variază ca dimensiuni și sunt clasificate în trei tipuri histologice: papilare, foliculare și cu celule Hürthle. Adenoamele foliculare pot fi împărțite în funcție de dimensiunile foliculilor în coloide sau macrofoliculare, fetale sau microfoliculare, și varietăți embrionare. Adenoamele variază ca diferențiere fiziologică, așa cum se apreciază după capacitatea de concentrare a iodului radioactiv. Cele mai diferențiate adenoame (foliculare) sunt și cele mai frecvente și pot mima cel mai bine activitatea țesutului tiroidian normal. Deși ele pot răspunde la stimularea TSH, de obicei acest răspuns diferă de cel al țesutului tiroidian normal, fiind autonom; adică, activitatea bazală este independentă de stimularea TSH. Adenoamele de acest tip sunt de obicei unifocale, prezentându-se ca un nodul unic. Deseori pacientul observă că nodulul crește încet timp de mai mulți ani. Inițial, activitatea sa este insuficientă pentru a tulbura echilibrul hormonal, deși capacitatea sa de a acumula iodul radioactiv este evidentă pe scintigrafie, ca o regiune cu densitate crescută în interiorul țesutului extranodular încă funcțional *(nodul „cald“)*. În acest stadiu, dovedirea inerentei autonomii necesită realizarea unei scintigrafii în timp ce pacientul primește doze supresive de hormoni tiroidieni exogeni (scintigrafie de supresie). În timp, dimensiunea nodulului crește, activitatea sa crește până devine suficientă pentru a inhiba secreția TSH. În consecință, restul glandei suferă o relativă atrofie și pierdere a activității, iar scintigrafia evidențiază acumularea iodului radioactiv doar în regiunea nodulului *(nodul „fierbinte“)*. În această perioadă TSH este inhibat (tireotoxicoză „chimică“), însă tireotoxicoza se poate manifesta sau nu. De obicei, în final se suprapune o tireotoxicoză francă *(adenom toxic)*, care poate fi precipitată de expunerea la iod, ca în efectuarea radiografiilor cu substanță de contrast. Adenomul hiperfuncțional este o cauză relativ frecventă de toxicoză cu T_3. Adenoamele hiperfuncționale răspund la ablația prin intervenție chirurgicală sau prin ^{131}I. Doze mari de ^{131}I sunt necesare de obicei pentru a se obține o vindecare relativ promptă. Deși se credea că, iradierea afectează doar nodulul hiperfuncțional la tratamentul cu ^{131}I, restul țesutului fiind cruțat, acest lucru nu se întâmplă întotdeauna, deoarece unii pacienți cu adenoame hiperfuncționale devin eutiroidieni după tratamentul cu ^{131}I doar pentru câțiva ani, devenind ulterior hipotiroidieni.

Deși nodulii hiperfuncționali sunt rar sediul unui carcinom, avantajul intervenției chirurgicale (frecvent lobectomie) este acela al unui diagnostic histologic definitiv. Cu toate acestea, tratamentul chirurgical este recomandat rar pentru nodulii hiperfuncționali, datorită riscurilor asociate, incidenței reduse a cancerului și eficienței terapeutice a iodului radioactiv. Singura excepție poate fi reprezentată de nodulii > 4 cm diametru, care necesită doze de iradiere atât de mari încât se creează un risc de neoplasm radio-indus în lobul controlateral.

Adenoamele hiperfuncționale pot suferi necroze hemoragice. Durerea rezultată și nodularitatea pot sugera o tiroidită subacută. Odată cu infarctizarea nodulului hiperfuncțional, pierderea consecutivă a activității determină revenirea la normal a nivelului TSH, iar țesutul tiroidian extranodular, anterior supresat, își reia activitatea. Nodulul, anterior hiperfuncțional, poate apărea scintigrafic ca un *nodul „rece“*, fapt care, asociat cu istoricul de durere, poate fi interpretat eronat ca reprezentând un carcinom. Într-adevăr, adenoamele hipofuncționale hemoragice și chisturile tiroidiene reprezintă majoritatea nodulilor reci, inițial suspectați de a fi carcinoame.

TUMORILE MALIGNE ALE TIROIDEI Datorită vascularizației sale bogate, tiroida este un situs frecvent pentru cancerele secundare sau metastatice provenite de la tumori primare din alte regiuni. Sursele frecvente sunt melanomul malign și cancerul pulmonar, mamar și esofagian. Tiroida poate fi de asemenea sediul unei boli limfoproliferative, numită *limfom tiroidian*, care constituie aproximativ 5% dintre toate neoplasmele tiroidiene. Dintre limfoamele tiroidiene cel mai frecvent este cel histiocitar cu celule mari (sau imunoblastic), care de obicei apare la femei între 55 și 75 de ani, care deseori au tiroidită limfocitară cronică cu prezența antitireoglobulinei sau anticorpilor anti-TPO în ser. Riscul apariției acestei tumori este la fel de crescut la pacienții vârstnici cu tiroidită Hashimoto, astfel încât o masă tiroidiană crescută trebuie considerată a fi limfom tiroidian, până când o evaluare eficientă exclude acest diagnostic. Prognosticul depinde de tipul histologic și de extinderea bolii dincolo de gât. Rate variabile de reușită s-au obținut printr-o combinație între intervenția chirurgicală, radioterapie și chimioterapie.

Carcinoamele tiroidiene primare pot fi clasificate în două categorii, în funcție de originea leziunii din epiteliul folicular tiroidian sau din celulele parafoliculare sau celulele C. Ultimul, *carcinomul tiroidian medular* (CTM), poate apărea în patru forme: o formă sporadică, care explică 80% din cazuri, și trei forme familiale, care explică restul de 20% din cazuri. Dacă din aceste forme familiale apar ca o parte a unei neoplazii endocrine multiple (MEN) tip 2A și respectiv 2B, a treia formă familială apare în sindroame non-MEN. În formele familiale, diagnosticul la debutul bolii poate fi pus la membrii familiei prin determinarea screening a calcitoninei serice. Această evaluare nu se recomandă să fie efectuată de rutină pentu nodulii tiroidieni, deoarece CTM apare în < 0,5% din cazurile cu noduli tiroidieni. Determinarea calcitoninei poate fi utilă când diagnosticul de carcinom este sugerat de aspirația cu ac fin. Sindroamele MEN sunt prezentate în detaliu în capitolul 340. Pe scurt, MEN 2A se caracterizează prin CTM cu feocromocitom și în unele cazuri cu hipertiroidism. CTM din MEN 2A este frecvent precedat de hiperplazia celulelor C și conține tumori multifocale. MEN 2B include CTM, feocromocitom și mucosal neuromata. Protooncogena *RET* este responsabilă pentru MEN 2A și 2B, iar mutațiile heterogene la nivelul *RET* au fost identificate, de asemenea, în CTM sporadic.

Incidența maximă a formei sporadice este în deceniile șase și șapte de viață, pacienții având de obicei, la prezentare, metastaze în ganglionii cervicali. Tendința de calcificare a tumorii și a ganglionilor cervicali implicați poate da un indiciu pentru diagnostic, când se evidențiază calcificare pe o radiografie efectuată în zona gâtului. Calcitonina serică servește ca un marker tumoral pentru existența bolii reziduale după tratament, nivelurile serice corelându-se cu gradul de afectare. Starea genei *RET* poate fi apreciată pe probele obținute prin aspirație cu ac fin de la nivelul nodului tiroidian; diferențierea dintre mutațiile cunoscute pentru forma familială a CTM și cele implicate în forma sporadică ajută la decizia de efectuare a unui screening preoperator pentru identificarea unui feocromocitom. Metoda principală de tratament este excizia chirurgicală. Diagnosticul preoperator al CTM va orienta chirurgul în vederea căutării de metastaze și a efectuării unei excizii largi a ganglionilor limfatici. Iradierea externă și chimioterapia au un rol paliativ în ceea ce privește recurența tumorii sau țesutul tumoral rezidual postoperator.

Carcinoamele epiteliului folicular Din cele trei tipuri histologice generale, carcinoamele *papilare* și *foliculare* au tendința la o creștere lentă și sunt responsabile de 70%, respectiv 15% din totalul cancerelor tiroidiene, în timp ce *carcinomul anaplastic* este mai rar, constituind aproximativ 5% din totalul

cancerelor tiroidiene. *Carcinomul anaplastic* apare de obicei în decadele a șasea sau a șaptea de viață. Tumora este nediferențiată histologic, fiind compusă în principal din celule fusiforme și gigante, are o creștere rapidă și o malignitate crescută. În ciuda efectuării unei intervenții chirurgicale radicale, prognosticul este prost, cu o supraviețuire mai degrabă de luni decât de ani, fiind însă mai bun la pacienții tineri la care afecțiunea a fost decelată timpuriu. Leziunea este rapid fatală din cauza invaziei locale extinse, care este refractară la iradierea externă și la tratamentul cu iod radioactiv (deoarece tumora nu concentrează iodul). Faptul că mulți pacienți pot avea și carcinoame diferențiate coexistente sugerează că tumorile anaplazice provin din cele diferențiate, iar metastazele carcinoamelor papilar și folicular pot suferi o dediferențiere malignă după o evoluție lungă. Carcinomul anaplastic tiroidian poate fi confundat cu limfomul și sarcomul, iar o colorație imunocitochimică pozitivă pentru cheratină sau proteina citoscheletică – vimentina – ajută la confirmarea diagnosticului. În timp ce colorația pentru tireoglobulină poate fi pozitivă datorită celulelor foliculare sechestrate sau coloidului, determinarea tireoglobulinei serice nu are valoare diagnostică ca marker tumoral pentru această tumoră, spre deosebire de cancerul tiroidian bine diferențiat. Lipsa imunoreactivității calcitoninei va deosebi carcinomul anaplastic de carcinomul tiroidian medular nediferențiat.

Carcinomul folicular are tendința să apară la indivizii mai vârstnici, histologic se aseamănă cu epiteliul tiroidian normal, este încapsulat și diferă de adenomul folicular benign doar prin prezența invaziei capsulare și/sau vasculare. Aceste tumori pot fi clasificate ca minim, moderat sau înalt invazive, iar prognosticul variază în consecință. Un subtip al carcinomului folicular, tumora cu celule Hürthle, este mai invaziv, metastazează frecvent în oase și are evoluție clinică mai puțin favorabilă. Carcinomul folicular diseminează hematogen devreme, iar pacientul se poate prezenta cu o metastază la distanță, de obicei în plămâni, oase sau sistemul nervos central. Leziunile osoase sunt osteolitice. La fel ca și pentru carcinomul papilar, leziunile primare mari se asociază cu un prognostic mai prost, dar chiar și leziunile mici pot metastaza în mai multe zone. Masele funcționale ale metastazelor carcinomului folicular pot fi rareori atât de mari încât să determine creșterea nivelului seric al T_4 și/sau T_3 și tireotoxicoză simptomatică. Carcinomul folicular sau elementele foliculare ale carcinomului papilar pot fi responsabile de acumularea de cantități semnificative de ^{131}I de către carcinomul tiroidian in situ sau metastazele sale. Al treilea și cel mai frecvent tip de tumoră, *carcinomul papilar*, are o incidență de vârf în două perioade, în deceniile al doilea și al treilea de viață și apoi la vârsta a treia. Această leziune are o creștere lentă, este de obicei neîncapsulată și tipic poate disemina prin capsula tiroidiană spre structurile vecine din zona gâtului, în special în ganglionii limfatici regionali, unde poate rămâne asimptomatică mai mulți ani. Prognosticul este în funcție de dimensiunea leziunii de origine, tumorile sub 2 cm având un prognostic foarte bun. Extinderea la ganglionii limfatici se poate asocia cu un risc crescut de recurențe, dar aparent nu se corelează cu creșterea mortalității. Accelerarea evoluției bolii se poate produce oricând. Elementele foliculare sunt de obicei prezente atât la nivelul leziunilor primare, cât și al metastazelor. Carcinomul papilar este cea mai frecventă tumoare malignă tiroidiană apărută în copilărie, după expunere la radiații în zona capului și a gâtului. Aceste tumori sunt de obicei multicentrice, de aceea necesită o tiroidectomie mai extinsă, însă ele au un prognostic bun.

Diagnostic și tratament Diagnosticul și tratamentul carcinomului tiroidian se suprapun cu cele ale gușii nodulare. În trecut asupra acestui subiect au existat mai multe puncte de vedere, din cauza prezenței unor date aparent contradictorii. Pe de o parte, probele excizate chirurgical din nodulii tiroidieni, în special din nodulii solitari, au evidențiat o frecvență crescută a carcinomului (circa 20% în unele studii). Pe de altă parte, în ciuda frecvenței crescute a gușii nodulare la populația generală (aproximativ 4%), frecvența carcinomului tiroidian, atât nou diagnosticat, cât și ca o cauză de deces, este mică. Aceste date au determinat moduri de abordare atât agresive, cât și conservatoare ale tratamentului gușii nodulare. Discordanța poate fi explicată prin abilitatea medicului de a selecta pentru intervenția chirurgicală pe acei pacienți cu risc crescut de carcinom tiroidian, cu creșterea consecutivă a numărului de tumori maligne din studiile chirurgicale. Prin apariția biopsiei prin aspirație cu ac subțire, această posibilitate a crescut, aducându-ne mai aproape de obiectivul încă nerealizat de a opera doar pe acei pacienți cu carcinom tiroidian și de a nu efectua intervenție chirurgicală la ceilalți.

Câteva manifestări sugerează prezența carcinomului. Creșterea recentă a unui nodul sau a unei mase tiroidiene, în special dacă este rapidă și neacompaniată de sensibilitate și răgușeală, este o sursă de suspiciune. De o importanță specială este existența unui istoric de iradiere craniană, cervicală sau mediastinală superiorară în copilărie, deoarece aceasta se asociază cu o mare incidență a afecțiunilor tiroidiene, inclusiv a carcinomului, mai târziu în timpul vieții. Boala nodulară apare la aproximativ 20% dintre pacienții expuși și poate să nu fie aparentă până la 30 de ani sau mai mult după iradiere. Dintre pacienții din acest grup, care au noduli palpabili, aproximativ o treime au carcinom tiroidian evidențiat intraoperator, deseori multicentric și uneori cu metastaze. Riscul de neoplazie se corelează direct cu vârsta mai mică în momentul expunerii, sexul feminin și dozele mai mari de radiații. Pacienții la care nu se efectuează intervenția chirurgicală trebuie urmăriți o perioadă indefinită de timp și pot fi candidați pentru tratamentul cu levotiroxină.

Palparea atentă a tiroidei asigură informații importante. Prezența unui nodul într-o glandă altfel normală (nodul solitar) creează o mai mare suspiciune de tumoră tiroidiană decât prezența mai multor noduli, deoarece aceștia aparțin mai probabil unui proces difuz precum gușa simplă. În plus, carcinoamele au de obicei o consistență fermă sau dură și nu sunt sensibile la palpare. Fixarea la structurile vecine și limfadenopatia sunt manifestări târzii, deși pacientul poate avea o adenopatie moderată deasupra istmului tiroidian (ganglionul Delfian) sau adenopatie laterocervicală. Deoarece leziunile chistice pure, în special cele care sunt mai mici de câțiva centimetri în diametru, reflectă mai puțin probabil tumori maligne decât leziuni solide, transiluminarea și/sau ecografia sunt uneori de ajutor. Vârsta și sexul pacientului influențează de asemenea decizia clinică. La femei, leziunile nodulare benigne sunt mai frecvente decât la bărbați, iar leziunile nodulare maligne mai rare. De aceea, prezența unei leziuni nodulare la un bărbat creează o suspiciune mai mare de carcinom decât la o femeie.

Investigațiile de laborator au o mică importanță în diferențierea dintre nodulii tiroidieni maligni și cei nemaligni. În multe cazuri activitatea tiroidei este de obicei normală. Exceptând pacienții cu carcinom tiroidian medular, la care concentrațiile serice ale calcitoninei pot fi crescute, markerii tumorali au o valoare redusă. Creșteri ale tireoglobulinei serice sunt prezente la mulți pacienți cu carcinoame tiroidiene diferențiate, însă nu sunt folositoare pentru diagnosticare, deoarece pot exista și la pacienți cu adenoame benigne, gușă simplă sau boală Graves. Radiografierea țesutului moale al gâtului poate fi de ajutor, deoarece prezența unei calcificări fine în interiorul glandei tiroide sugerează prezența corpilor psammomici în interiorul unui carcinom papilar, iar prezența unei calcificări mai dense poate semnifica un carcinom medular.

Aspirația cu ac subțire pentru citologie este procedura inițială de elecție pentru evaluarea majorității pacienților (figura 331-4). Tehnica este simplu de învățat, lipsită de complicații și aplicabilă la cei mai mulți noduli. Succesul depinde de obținerea unor probe satisfăcătoare și de interpretarea histopatologică de

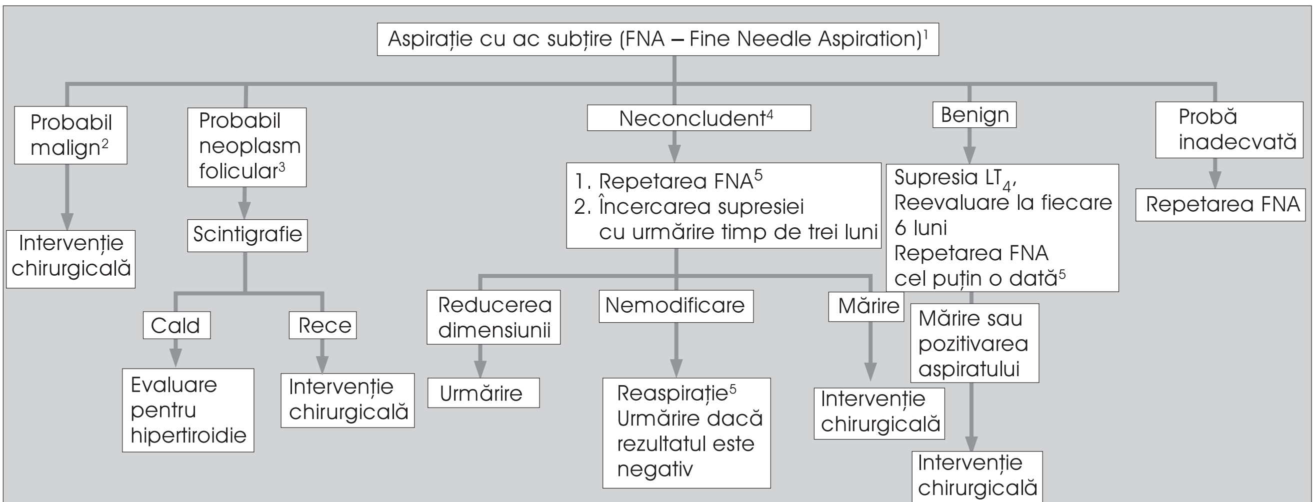
către un expert. Când acest lucru se obține, puncția-biopsie asigură o metodă sigură de diferențiere între nodulii benigni și cei maligni în toate cazurile, cu excepția leziunilor înalt celulare sau foliculare, unde poate fi necesară evidențierea invaziei vasculare pentru a diferenția formele benigne de cele maligne. Produsul aspirat dintr-un carcinom papilar poate releva prezența corpilor psammomici, limfocite ce sugerează boala Hashimoto și celule foliculare mari, de culoare roz, cu nuclei palizi (celule „Orphan Annie") și numeroși nucleoli. În ciuda apariției ocazionale de rezultate fals-pozitive și fals-negative, această metodă poate reduce numărul de operații efectuate pentru noduli care se dovedesc a fi benigni. În plus, diagnosticarea carcinomului permite planificarea intervenției chirurgicale preoperator.

În timp ce aspirația cu ac subțire pentru examenul citologic este cheia abordării tratamentului unui pacient cu gușă nodulară, pot fi utile și măsuri mai puțin specifice ca scintigrafia și ecografia. Deși doar aproximativ 20% dintre nodulii tiroidieni nefuncționali se dovedesc a fi maligni, demonstrarea faptului că un nodul este „rece" prin scintigrafie dă greutate altor factori care sugerează prezența carcinomului. Nodulii hiperfuncționali sunt rareori maligni. Ecografia tiroidei are valoare în diferențierea nodulilor chistici, solizi sau micști. Nodulii chistici pot fi aspirați, această metodă fiind frecvent curativă, iar conținutul trebuie supus examenului citopatologic. Leziunile solide sau mixte corespund de obicei unor tumori care pot fi atât benigne, cât și maligne.

Când rezultatele examenului citologic sunt neclare, medicul trebuie să decidă dacă să continue urmărirea pacientului, dacă să administreze doze supresive de hormoni tiroidieni așteptând ca dimensiunile nodulului suspect să scadă sau acesta să dispară – o speranță care din experiența autorului nu se realizează de obicei – sau să efectueze biopsie excizională și tiroidectomie. Pacienții la care autorul alege ultima soluție sunt cei cu un istoric de iradiere la nivelul tiroidei și cu unul sau mai mulți noduli clar palpabili, precum și bărbații și femeile tinere cu noduli „reci" solitari, în special dacă sunt duri, insensibili la palpare și își modifică rapid dimensiunile. La restul pacienților se recomandă tratamentul cu hormoni tiroidieni cu repetarea puncției biopsice la 3-6 luni.

Indiferent de tipul de intervenție chirurgicală planificată, aceasta trebuie efectuată la pacienții cu carcinoame tiroidiene de către chirurgi experimentați în această procedură. Intervenția chirurgicală trebuie amânată, recomandându-se deseori preoperator un tratament supresor cu levotiroxină, pentru a facilita operația și poate pentru scăderea riscului de diseminare a tumorii. La pacienții la care nu s-a stabilit un diagnostic definitiv preoperator, leziunea suspectată este excizată în bloc cu o limită mai largă în țesutul înconjurător și este examinată în secțiuni congelate. Opiniile asupra procedurii preferate variază atunci când se descoperă carcinomul. Pentru leziunile de până la 2 cm, care nu sunt multicentrice și nu au metastazat, unii recomandă lobectomie ipsilaterală, istmectomie și posibil lobectomie contralaterală parțială. În ciuda ratei sale mari de morbiditate, autorul preferă o tiroidectomie aproape totală, în special pentru leziunile de peste 2 cm, ținând cont de frecvența diseminării prin limfaticele transglandulare și a evidențierii unor rate de recurență și unei mortalități mai mici după o excizie mai extinsă. Ganglionii limfatici regionali trebuie explorați și îndepărtați dacă se evidențiază implicarea lor, însă disecția radicală cervicală nu se justifică. Dacă secțiunile permanente evidențiază prezența carcinomului, atunci când acesta nu a fost evidențiat în secțiunile înghețate și tehnica operatorie inițială a fost limitată, trebuie efectuată o a doua intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea țesutului tiroidian rezidual, de preferință în câteva zile. O tiroidectomie mai completă este necesară în carcinomul folicular, ținând cont de tendința sa de diseminare la distanță. Aceasta deoarece metastazele nu concentrează adecvat ^{131}I în prezența țesutului tiroidian rezidual, care se află în competiție pentru ^{131}I și restrânge creșterea TSH-ului seric necesară pentru a stimula captarea de către celulele tumorale.

Necesitatea ablației tiroidei reziduale cu iod radioactiv după intervenția chirurgicală și necesitatea efectuării periodice a unor examinări radioizotopice pentru evidențierea unor leziuni reziduale și a recurențelor, variază în funcție de tipul histologic de cancer, dimensiunile leziunii, prezența metastazelor și alte indicii de invazivitate sau agresivitate. Tratamentul cu iod radioactiv al unei leziuni reziduale cunoscute se asociază cu îmbunătățirea clinică și reducerea ratelor de recurență, însă nu este clar dacă rata mortalității este influențată de ablația postoperatorie profilactică. Cancerele papilare mai mici de 1,5 cm și neacompaniate de metastaze ganglionare au un prognostic excelent și este discutabilă necesitatea ablației țesutului tiroidian normal rezidual și a urmăririi periodice prin scintigrafie. Autorul recomandă o abordare mai conservatoare în aceste cazuri, constând doar din administrare de levotiroxină pentru supresie și determinări periodice ale nivelului seric al tireoglobulinei, pentru urmărire.



1 Ac de calibrul 22-25 gauge cu repetare folosind un ac de calibrul 18 gauge dacă se aspiră lichid
2 Evidențierea carcinomului (papilar, medular, slab diferențiat, folicular) sau a limfomului
3 De exemplu foițe alcătuite din celule foliculare
4 De exemplu grupuri mici de celule foliculare uniforme cu puțin coloid
5 Modificări ale examenului citologic redirecționează medicul spre situația corespunzătoare din algoritm

FIGURA 331-4 Abordarea diagnostică a nodulilor solitari.

Metoda utilizată pentru evidențierea țesutului tiroidian rezidual normal sau malign de la nivelul gâtului sau al metastazelor la distanță este scintigrafia întregului corp cu ^{131}I. Postoperator, dacă tratamentul de substituție este inițiat cu liotironină (50-75 μg/zi) și nu cu levotiroxină, se observă o creștere mai rapidă a secreției de TSH după oprirea liotironinei aproximativ după 3 săptămâni. După încă 2-3 săptămâni fără substituție cu hormoni tiroidieni, când concentrația serică a TSH atinge 50 mU/l, se administrează o doză mare de ^{131}I [185-370 MBq (5-10 mCi)] pentru scintigrafie, obținându-se la 72 de ore imaginea scintigrafică a întregului corp. Dacă se evidențiază prezența țesutului tiroidian rezidual, după cum se întâmplă de obicei, se administrează o doză ablativă de 1850-2220 MBq (50-60 mCi) de ^{131}I, iar dacă sunt prezente și metastaze funcționale, doza se dublează. Tratamentul supresiv cu levotiroxină se reinstituie după 24-48 de ore. La aproximativ o săptămână după administrarea celei de-a doua doze de ^{131}I se repetă scintigrafia întregului corp, deoarece dozele mai mari de iod radioactiv pot permite evidențierea metastazelor funcționale, care nu au fost vizualizate după doza inițială mai mică. Când metastazele sunt prezente unii medici opresc tratamentul supresiv, administrează încă o doză de ^{131}I de 3700 MBq (100 mCi) și apoi reinstituie tratamentul supresiv cu levotiroxină. Disponibilitatea în viitor a TSH-ului uman recombinat pentru administrare parenterală va permite evitarea întreruperii tratamentului cu hormoni tiroidieni pentru realizarea scintigramei. La unii pacienți poate fi efectuată doar determinarea tireoglobulinei serice înainte și după administrarea TSH, cu realizarea scintigramelor pentru urmărire doar la acei pacienți la care se observă o creștere semnificativă a tireoglobulinei. O considerație de ordin practic este aceea că dozele mari de $^{131}I^{\beta}$ (emițător de particule β) utilizate pentru imagistica diagnostică pot avea un efect advers asupra preluării ulterioare a dozelor terapeutice, un fenomen numit „siderare". Pentru a răspunde la această întrebare, unele centre au folosit ^{123}I (emițător de raze γ pure) pentru examinarea inițială și ^{131}I doar când examenul ^{123}I este negativ, dar boala reziduală este suspectată pe baza nivelurilor serice crescute ale tireoglobulinei.

Pacienții sunt reexaminați la aproximativ 6 luni după prima operație și cel puțin la fiecare 6 luni câțiva ani după aceea. La aceste examinări se efectuează palparea gâtului pentru evidențierea metastazelor recurente, care deseori pot fi tratate prin îndepărtare chirurgicală selectivă. Se determină tireoglobulina serică, deoarece valori crescute la pacienții care primesc terapie supresivă semnifică prezența metastazelor. La prima examinare după 6 luni de la operație, pacienții la care anterior s-au găsit metastaze sunt pregătiți pentru efectuarea unei scintigrafii a întregului corp, după cum a fost descris mai sus. La cei la care nu s-au evidențiat metastaze la scintigramele anterioare nu se face încă o scintigrafie, decât în condițiile creșterii tireoglobulinei serice, însă scintigrafia se repetă la aproximativ 1 an după intervenția chirurgicală inițială. Pacienții la care scintigrafiile întregului corp sunt pozitive sunt reintroduși în algoritmul terapeutic, după cum s-a descris mai sus. La cei ale căror scintigrafii sunt negative se continuă reexaminările și se determină concentrația serică a tireoglobulinei la intervale regulate. Dacă atât tireoglobulina serică cât și scintigrafia sunt irelevante, se efectuază o ultimă scintigrafie peste aproximativ 3 ani, afară de cazul în care concentrația tireoglobulinei crește. La unii pacienți tireoglobulina serică poate fi crescută în ciuda absenței evidențierii metastazelor funcționale. Unii pacienți tratați cu doze mari de ^{131}Y, indiferent de preluarea fracționată, prezintă o scădere a tireoglobulinei serice, ceea ce reflectă un beneficiu terapeutic. Alternativ, pacienților li se poate face CT sau RMN pentru a evidenția localizarea metastazelor secretante de tireoglobulină și pentru a determina dacă acestea se pretează la iradiere externă.

Un program de acest gen, implicând tiroidectomia aproape totală, tratamentul supresor cu durată lungă și tratarea metastazelor funcționale cu iod radioactiv, reduce ratele de recurență și prelungește supraviețuirea pacienților cu carcinom tiroidian papilar. Carcinomul folicular trebuie tratat și mai agresiv, deoarece rezultatele sunt de obicei mai puțin favorabile. Deoarece carcinomul folicular metastazează în plămâni și oase, trebuie efectuată o urmărire adecvată prin radiografii și determinări repetate ale tireoglobulinei serice. Tumorile diferențiate mixte cu elemente foliculare și papilare au tendința de a avea un comportament biologic asemănător cu al tumorilor papilare și trebuie tratate în consecință. Tratamentul cu iod radioactiv al carcinomului tiroidian medular este de obicei ineficient, acele cazuri în care se produce o reducere a calcitoninei serice putând reprezenta varietăți rare de cancer mixt medular și folicular. Tratamentul carcinomului anaplastic este paliativ; majoritatea pacienților mor în 6 luni de la diagnosticare.

TIROIDITA

Tiroidita cuprinde tulburări de etiologii diferite. *Tiroidita piogenică* și *tiroidita cronică fibrozantă (Riedel)* sunt rare. Tiroidita piogenică este de obicei precedată de o infecție în altă regiune și este caracterizată de sensibilitatea și edemațierea tiroidei, eritemul și căldura tegumentului supraiacent și semnele generale ale infecției. Tratamentul constă din antibiotice și incizie cu drenaj a tuturor zonelor de fluctuență din tiroidă. Pacienții cu SIDA pot avea o tiroidită datorată unor germeni neobișnuiți precum *Pneumocystis carinii*. Tiroidita Riedel este o afecțiune în care fibroza intensă a tiroidei și a structurilor înconjurătoare determină indurația țesuturilor de la nivelul gâtului și poate fi asociată cu fibroză mediastinală și retroperitoneală. Această afecțiune trebuie diferențiată de neoplasmul tiroidian. Alte forme de tiroidită, cuprinzând tiroidita subacută, tiroidita cronică cu tireotoxicoză tranzitorie și tiroidita Hashimoto, sunt mai frecvente. Ele sunt importante pentru cursul lor clinic diferit și pentru faptul că fiecare se poate asocia la un moment dat cu eutiroidia, tireotoxicoza sau hipotiroidia.

TIROIDITA SUBACUTĂ Această afecțiune denumită și *tiroidita granulomatoasă, cu celule gigante* sau *tiroidita de Quervain*, are origine virală. Simptomele tiroiditei survin de obicei după cele ale unei infecții a tractului respirator superior și includ astenie pronunțată, oboseală și simptome datorate destinderii capsulei tiroidiene, în principal durere la nivelul tiroidei sau la nivelul mandibulei, urechii sau durere occipitală. Poate predomina durerea iradiată. Aceste simptome pot persista timp de mai multe săptămâni până la suspectarea diagnosticului. Mai rar, debutul este acut, cu dureri severe la nivelul tiroidei, febră și, uneori, simptome de tireotoxicoză. Modificările clinice includ sensibilitate crescută la palpare și prezența nodulilor la nivelul tiroidei, care pot apărea unilateral, dar de obicei implică și alte regiuni ale glandei. Deși durerea locală sau iradiată este obișnuită, unii pacienți pot avea alte manifestări tipice ale afecțiunii, durerea lipsind însă.

Sunt caracteristice două modificări ale examenelor de laborator: creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și scăderea RAIU. Valoarea altor investigații depinde de stadiul bolii în care au fost obținute. La debut, mulți pacienți au o tireotoxicoză moderată din cauza eliberării hormonilor de la nivelul glandei. T_4 și T_3 seric sunt crescute, iar TSH nu este detectabil. Mai târziu, deoarece se produce o depleție hormonală, pacientul poate trece printr-o fază de hipotiroidie, în care T_4 și T_3 seric sunt scăzute, iar TSH este crescut. Nivelul seric al citokinelor IL-6 crește în timpul fazei tireotoxice și revine la normal odată cu vindecarea. Se presupune că acest fenomen este în relație cu distrucția tiroidiană; nivelul IL-6 este, de asemenea, crescut în tiroida amiodaron-indusă, după terapia cu iod radioactiv și după injectarea terapeutică de etanol în adenoamele toxice. Diagnosticarea fazei tireotoxice este dificilă mai ales în cazul în care durerea lipsește, afecțiunea

putând fi confundată cu boala Graves sau gușa nodulară toxică, putând fi instituit un tratament inadecvat tiroiditei subacute. Determinarea unui RAIU scăzut ajută de obicei la diferențierea tiroiditei subacute de celelalte cauze de hipertiroidie. Diferențierea tiroiditei subacute nedureroase de tiroidita cronică cu tireotoxicoză tranzitorie este prezentată mai jos.

Afecțiunea poate dura mai multe luni, însă de obicei se restaurează activitatea normală a tiroidei. În cazurile ușoare aspirina controlează suficient simptomele. În cazurile mai severe, glucocorticoizii (prednison, 20-40 mg/zi) sunt de obicei eficienți. Pentru controlul tireotoxicozei asociate poate fi utilizat propranololul. Când RAIU și T_4 seric se normalizează, tratamentul poate fi oprit fără apariția recurenței simptomelor.

TIROIDITA CRONICĂ CU TIREOTOXICOZĂ TRANZITORIE Aceste termen definește o afecțiune în care un episod autolimitat de tireotoxicoză este asociat cu un tablou histologic de tiroidită limfocitară cronică diferit de al bolii Hashimoto. Acest sindrom a fost denumit în mai multe moduri: *tiroidită nedureroasă, tiroidită silențioasă, hipertiroidită, tiroidită cronică cu vindecare spontană a hipertiroidiei* sau, după cum preferă autorul, *tiroidită cronică cu tireotoxicoză tranzitorie* (CT/TT). Denumirile care implică existența hipertiroidiei sunt inadecvate, deoarece producția continuă de hormoni tiroidieni este neglijabilă, iar RAIU scăzut.

Sindromul apare la orice vârstă, afectând în special femeile. Manifestările tireotoxicozei sunt de obicei moderate, dar pot fi și severe. Tiroida nu este sensibilă, este fermă, simetrică și ușor sau moderat mărită. Modificările investigațiilor de laborator sunt: creșterea concentrației serice a T_4 și T_3, proporțională cu tireotoxicoza și scăderea marcată a RAIU. VSH-ul este normal sau ușor crescut, depășind rar 50 mm/h, iar anticorpii antitiroidieni, când sunt prezenți, sunt în titruri joase.

Etiologia, patogeneza și fiziopatologia acestei afecțiuni sunt incerte. Titrurile de anticorpi antivirali nu arată un tipar caracteristic. Se presupune că tireotoxicoza este determinată de eliberarea de hormoni din glandă, ca și în tiroidita subacută. La rândul lor, valorile scăzute ale RAIU reflectă supresia hormonală a secreției de TSH și existența unei concentrații normale de iod, deoarece excreția urinară de iod nu este mult crescută. Existența unui grad de malfuncție tiroidiană este indicată de insuficiența răspunsului RAIU la stimulare cu TSH exogen.

Tireotoxicoza din CT/TT diminuează de obicei în 2-5 luni. Faza tireotoxică poate fi urmată de o fază de hipotiroidie. Ultima este autolimitată și poate fi singura componentă a afecțiunii care este diagnosticată, deoarece faza tireotoxică poate fi foarte scurtă. Majoritatea pacienților se vindecă complet, alții au episoade recurente.

O variantă de CT/TT după sarcină este numită *tiroidita postpartum*. Afecțiunea apare la 2-6 luni după naștere la 5-6% din femeile altminteri normale, iar în aproximativ ¼ din cazuri la femei cu diabet zaharat insulino-dependent. Aceste paciente prezintă frecvent gușă mică și au un istoric familial de boală tiroidiană și pot avea depresie postpartum. În timpul primelor 2-3 luni postpartum pot apărea simptome tranzitorii de tireotoxicoză, cum ar fi oboseala, palpitațiile, labilitatea emoțională și intoleranța la căldură. Testele de laborator relevă creșterea nivelului seric a T_4 și T_3, TSH supresat, titruri crescute de anticorpi antitiroidieni și RAIU scăzut. Pacientele pot prezenta, în evoluție, o fază de hipotiroidie (între 4-8 luni postpartum) asociată cu scăderea T_4 seric, creșterea TSH și titruri înalte de autoanticorpi. Aceste paciente necesită tratament simptomatic cu levotiroxină până la recuperarea tiroidei. Femeile care rămân din nou însărcinate prezintă risc de recurență a tiroiditei postpartum.

Această afecțiune, în faza tireotoxică, poate fi diferențiată de boala Graves prin existența unui RAIU scăzut și prin absența creșterii excreției urinare a iodului. Cea din urmă servește și la excluderea sindromului iodbasedow. Când aceste date sunt disponibile, afecțiunea trebuie diferențiată de alte acuze de tireotoxicoză cu RAIU scăzut, în special tiroidita subacută. Lipsa sensibilității sau a nodularității tiroidei și absența unei creșteri marcate a VSH-ului tind să excludă acest ultim diagnostic. Atât pacienții cu țesut tiroidian ectopic cât și cei cu tireotoxicoză factitia răspund caracteristic la stimularea prin TSH exogen cu o creștere bruscă a RAIU. Diagnosticul definitiv al CT/TT poate fi pus prin biopsie tiroidiană.

Deoarece activitatea tiroidei nu este crescută în această afecțiune, măsurile folosite în tratamentul hipertiroidiei sunt inutile. Pâna la ameliorarea tireotoxicozei se administrează propranolol.

TIROIDITA HASHIMOTO Această afecțiune, denumită și *gușă limfadenoidă*, este o boală inflamatorie cronică frecventă a tiroidei, în care factorii autoimuni joacă rolul principal. Apare cel mai frecvent la femei de vârstă medie și este cea mai frecventă cauză de gușă sporadică la copii. Evidențierea participării factorilor autoimuni include infiltrarea limfocitară a glandei și prezența unor concentrații serice crescute de imunoglobuline și anticorpi îndreptați împotriva mai multor componente ale țesutului tiroidian. Dintre aceștia, cei mai importanți din punct de vedere clinic sunt anticorpii antitireoglobulină detectați prin aglutinarea hematiilor de oaie și anticorpii antiperoxidază tiroidiană (anti-TPO sau antimicrozomali) detectați prin imunofluorescență, reacții de fixare a complementului sau prin tehnica mai sensibilă de imunoabsorbție (ELISA). Acești autoanticorpi probabil reflectă, însă nu determină, distrucția tiroidei, existentă în afecțiunile tiroidiene autoimune. Clonarea și secvențializarea genelor care codifică cele trei antigene tiroidiene majore – tireoglobulina, peroxidaza tiroidiană și receptorul TSH – a făcut posibilă caracterizarea detaliată a acestor autoanticorpi. Tiroidita Hashimoto coexistă, de asemenea, cu o oarecare frecvență, cu alte afecțiuni de natură autoimună, ca anemia pernicioasă, sindromul Sjögren, hepatita cronică activă, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, insuficiența suprarenaliană, diabetul zaharat și chiar boala Graves (vezi capitolul 340). Aceste afecțiuni, ca și boala Hashimoto, apar frecvent la membrii familiei pacienților cu boală Hashimoto. A fost observată o asociere a HLA-DR3 și -DR5 cu formele atrofice și respectiv gușogene de boală Hashimoto. Nu este clar dacă tiroidita Hashimoto este precursorul frecvent al atrofiei tiroidiene din hipotiroidismul primar. Prevalența tiroiditei Hashimoto pare să fie în creștere și afecțiunea este mai comună în Statele Unite decât în Europa. A fost propusă ca explicație ingestia crescută de iod.

Gușa este manifestarea cea mai caracteristică. Mărirea implică întreaga glandă, fără a fi obligatoriu simetrică. În mod tipic, consistența este ca de cauciuc, marginile sunt festonate, iar aspectul general al glandei este păstrat. Lobul piramidal poate fi proeminent. La debutul bolii metabolismul este normal, totuși chiar și atunci scăderea rezervei tiroidiene se manifestă deseori printr-o creștere a TSH-ului seric. RAIU poate fi crescut timpuriu, reflectând secreția de iodoproteine inactive fiziologic, însă T_4 și T_3 seric sunt normale, iar pacientul este eutiroidian. După ce afecțiunea progresează poate surveni insuficiența tiroidiană, la început asimptomatică, din cauza înlocuirii progresive a parenchimului tiroidian cu limfocite sau țesut fibros. Insuficiența tiroidiană este întâi evidențiată de creșterea concentrației serice de TSH. Cu timpul, concentrația serică a T_4 scade, deși T_3 rămâne normal. În final, concentrația serică a T_3 scade sub limitele normale, producându-se hipotiroidia francă. Tiroidia autoimună, inclusiv boala Hashimoto, poate fi responsabilă pentru 90% din cazurile de hipotiroidie. Aproape întotdeauna sunt prezente titruri crescute de anticorpi anti-TPO. Titruri crescute pot apărea și în alte afecțiuni tiroidiene, în special în hipotiroidia tireoprivă primară și în boala Graves, însă cu o frecvență mai mică. Deși modificările prezentate sunt de obicei suficiente pentru a permite diagnosticarea,

confirmarea histologică poate fi obținută printr-o puncție biopsică. Un TSH seric crescut impune tratamentul cu levotiroxină. Având în vedere frecvența cu care se dezvoltă în cele din urmă hipotiroidia, tratamentul este indicat și la pacienții cu TSH la limita superioară a normalului și cu titru pozitiv de anticorpi. La unii pacienți, acest tratament se asociază cu regresia gușii. La femeile însărcinate cu titruri crescute de anticorpi riscul de eșec poate fi mai mare, independent de starea tiroidei.

Uneori pacienții prezintă hipertiroidie în asociere cu existența unei glande tiroide neobișnuit de dură și cu titruri crescute de anticorpi antitiroidieni circulanți, o combinație care sugerează, probabil corect, existența concomitentă de boală Graves și tiroidită Hashimoto („Hashitoxicoză"). În alte cazuri, hipertiroidia poate surveni la un pacient diagnosticat cu tiroidită Hashimoto, datorându-se probabil apariției unor clone de limfocite care produc anticorpi stimulatori anti-receptor TSH. Hipertiroidia asociată cu tiroidita Hashimoto se tratează într-o manieră convențională, însă terapia de ablație este utilizată mai rar, deoarece asocierea tiroiditei cronice tinde să limiteze durata hiperactivității tiroidei și predispune la apariția hipotiroidiei după tratament chirurgical sau cu iod radioactiv.

BIBLIOGRAFIE

Ain KB: Papillary thyroid carcinoma: Etiology, assessment, and therapy. Endocrin Metab Clin North Am 24:711, 1995
Ayala A, Wartofsky L: Minimally symptomatic (subclinical) hypothyroidism. The Endocrinologist 7:44, 1997
Brucker-Davis F et al: Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. Ann Intern Med 123:572, 1995
Burch HB: Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrin Metab Clin North Am 24:663, 1995
Burch HB, Wartofsky L: Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 14:747, 1993
Burrow GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 14:194, 1993
Degroot LJ et al: Therapeutic controversies: Radiation and Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 80:339, 1995
Fatourechi V et al: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema). Medicine 73:1, 1994
Franklin JA: The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 330:1731, 1994
Grebe SKG, Hay ID: Follicular thyroid cancer. Endocrin Metab Clin North Am 24:761, 1995
Haden ST et al: Subclinical hyperthyroidism. The Endocrinologist 6:322, 1996
Levetan C, Wartofsky L: A clinical guide to the management of Graves' disease with radioactive iodine. Endocrine Practice 1:205, 1995
Mahoney KM, Wartofsky L: Significance of alterations in thyroid function tests in the critical care setting. J Intens Care Med 7:318, 1992
Marsh DJ et al: Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. Thyroid 5:407, 1995
Masters PA, Simons RJ: Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. J Gen Intern Med 11:115, 1996
Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97:418, 1994
Oertel YC: Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. Endocrin Metab Clin North Am 25:69, 1996
Oppenheimer JH et al: A therapeutic controversy. Thyroid hormone therapy: When and what? J Clin Endocrinol Metab 80:2873, 1995
Refetoff S et al: The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 14:348, 1993; Update 1994, Endocr Rev Monographs 3:336, 1994
Sarne DH, Schneider AB: External radiation and thyroid neoplasia. Endocrin Metab Clin North Am 25:181, 1996
Singer PA: Thyroiditis: Acute, subacute, and chronic. Med Clin North Am 75:61, 1991
Singer PA et al: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 273:808, 1995
Smallridge RC: Postpartum thyroid dysfunction: A frequently undiagnosed endocrine disorder. The Endocrinologist 6:44, 1996
Surks MI et al: American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. Jama 263:1529, 1990
Surks MI, Sievert R: Drugs and thyroid function. N Engl J Med 333:1688, 1995
Toft AD: Thyroxine therapy. N Engl J Med 331:174, 1994
Torrens JI, Burch HB: Serum thyroglobulin measurement: Utility in clinical practice. Endocrinologist 6:125, 1996
Van Sande J et al: Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 80:2577, 1995
Wartofsky L: Myxedema coma, in *The Thyroid*, 7th ed, LE Braverman, RD Utiger (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, p 871
Wartofsky L: Thyrotoxic storm, in *The Thyroid*, 7th ed, LE Braverman, RD Utiger (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, p 701
Weetman AP, McGregor AM: Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. Endocr Rev 15:788, 1994
Wohllk N et al: Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia Type 2. Endocrin Metab Clin North Am 25:1, 1996

332

Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

AFECȚIUNI ALE CORTICOSUPRARENALEI

BIOCHIMIE ȘI FIZIOLOGIE

NOMENCLATURA HORMONILOR STEROIDIENI

Steroizii conțin în structura de bază un nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic, format din 3 inele hexanice cu 6 atomi de carbon și un inel pentanic cu 5 atomi de carbon (figura 332-1). Atomii de carbon sunt numerotați începând de la inelul A. Steroizii suprarenalieni conțin 19 sau 21 de atomi de carbon. Steroizii C_{19} au grupări metil la C-18 și C-19. Steroizii C_{19} cu o grupare cetonică la C-17 sunt denumiți *17-cetosteroizi*. Steroizii C_{19} au predominant activitate androgenă. Steroizii C_{21} au un radical cu 2 atomi de carbon (C-20 și C-21) atașat în poziția 17 și două grupări metil la C-18 și C-19. Steroizii C_{21} cu o grupare hidroxil în poziția 17 sunt numiți *17-hidroxicorticosteroizi*. Steroizii C_{21} au atât acțiuni

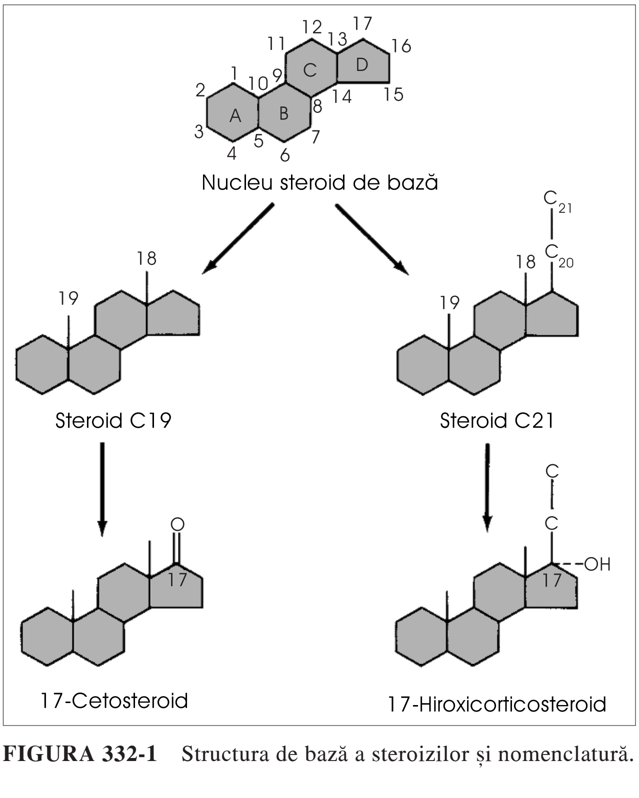


FIGURA 332-1 Structura de bază a steroizilor și nomenclatură.

glucocorticoide, cât și mineralocorticoide. *Glucocorticoidul* este un steroid C_{21} cu acțiune predominant asupra metabolismului intermediar; *mineralocorticoidul* este un steroid C_{21} cu acțiune predominant asupra metabolismului sodiului și potasiului.

BIOSINTEZA STEROIZILOR SUPRARENALIENI Colesterolul, provenit din alimentație și din sinteza endogenă, este substratul de la care începe steroidogeneza. Preluarea colesterolului de către corticosuprarenală este mediată de receptorii pentru lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL). Prin stimularea prelungită a corticosuprarenalei de către ACTH, numărul de receptori ai LDL crește. Cele trei căi principale de biosinteză de la nivelul suprarenalei duc la sinteza glucocorticoizilor (cortizol), a mineralocorticoizilor (aldosteron) și a androgenilor suprarenalieni (dehidroepiandrosteron). Sinteza acestor hormoni specifici se realizează în regiuni diferite ale corticosuprarenalei; aceasta reflectă capacitatea enzimatică a fiecărei zone de a produce diferite transformări și hidroxilări (figura 332-2). Zona externă (glomerulară) conține enzime pentru biosinteza aldosteronului, iar zona internă (porțiunea fasciculată și cea reticulată) este sediul biosintezei cortizolului și androgenilor.

TRANSPORTUL STEROIZILOR Unii hormoni steroidieni, de exemplu testosteronul și cortizolul, circulă în mare proporție legați de proteine plasmatice. Cortizolul există în plasmă sub trei forme: cortizol liber, cortizol legat de proteine și metaboliți ai cortizolului. *Cortizolul liber* este hormonul fiziologic activ care nu este legat de proteine și, de aceea, poate acționa direct la nivelul țesuturilor. În mod normal, mai puțin de 5% din cortizolul circulant este liber. Doar cortizolul liber și metaboliții săi pot fi filtrați glomerular. În stări caracterizate prin hipersecreție de cortizol, prin creșterea fracțiunii libere de cortizol din plasmă, sunt excretate în urină concentrații crescute de steroizi liberi. *Cortizolul fixat pe proteine* este legat reversibil de proteinele plasmatice. Există două sisteme plasmatice de legare a cortizolului. Unul dintre ele, cu o afinitate crescută, este

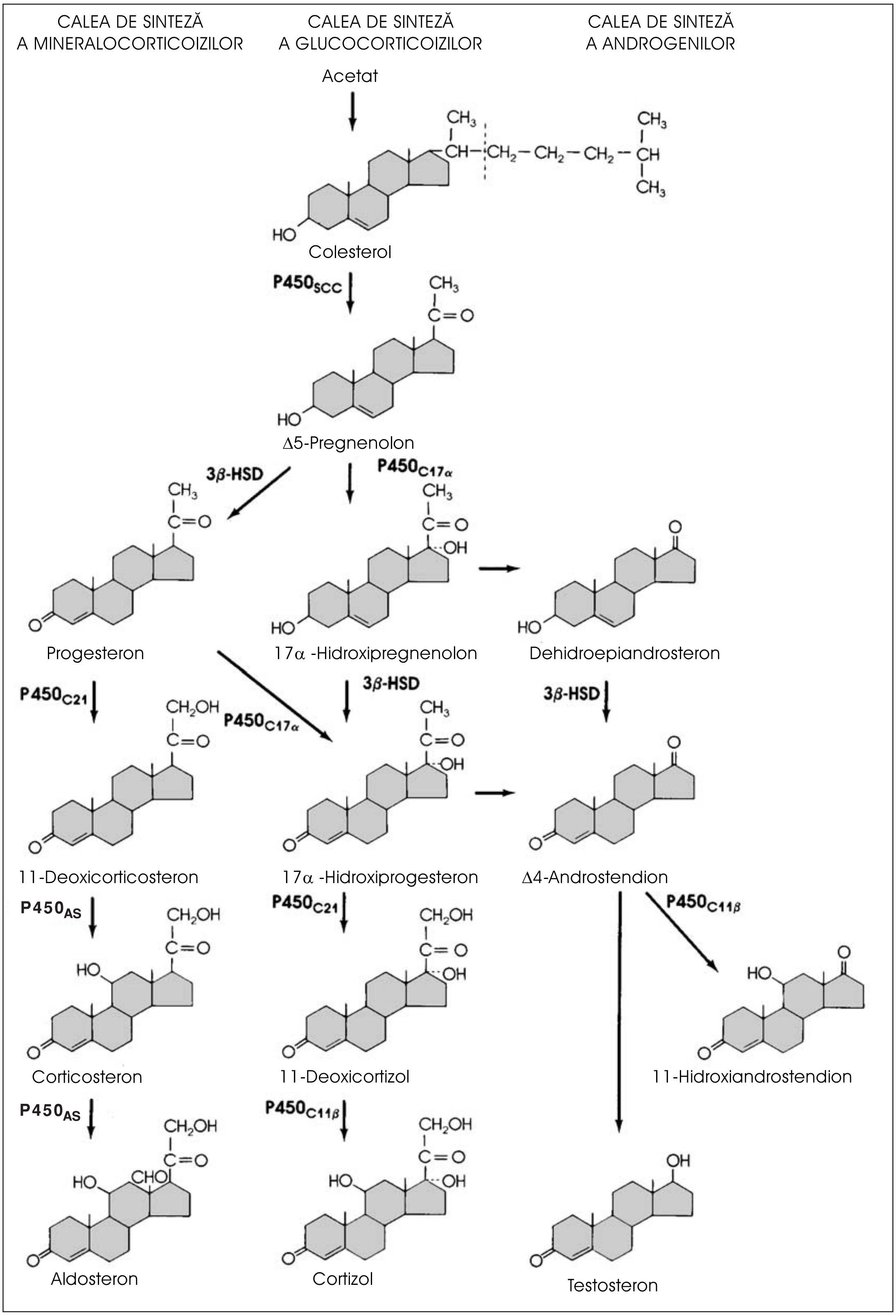


FIGURA 332-2 Căile de biosinteză ale steroizilor suprarenalieni; căile majore de biosinteză ce duc la producerea mineralocorticoizilor, glucocorticoizilor și androgenilor. Literele și numerele îngroșate definesc enzimele specifice: $P450_{SCC}$= enzima de clivaj a radicalului colesterolului; 3β-HSD = 3β-hidroxisteroid dehidrogenază; $P450_{C11\beta}$ = C-11 hidroxilaza; $P450_{C17\alpha}$ = C-17 hidroxilaza; $P450_{C21}$ = C-21 hidroxilaza; $P450_{AS}$= aldosteron sintetaza.

o α_2-globulină cu capacitate de legare scăzută, numită *transcortină* sau *globulina transportoare a cortizolului* (CBG), iar celălalt, cu o afinitate scăzută, este o proteină cu capacitate de legare crescută, *albumina*. Capacitatea de legare a cortizolului de către CBG este redusă în regiunile în care există inflamație, crescând astfel concentrația locală a cortizolului liber. În mod normal CBG poate lega aproximativ 700 nmoli cortizol pe litru de plasmă (25 μg/dl). Când concentrația de cortizol depășește acest nivel, excesul este legat parțial de albumină, iar o proporție mai mare circulă liber. De exemplu, atunci când nivelul total de cortizol este de 1400 nmoli/l (50 μg/dl), 25% va fi liber. Nivelul de CBG este crescut în stările asociate cu creșterea estrogenilor (de exemplu, în sarcină, administrare de contraceptive orale). Creșterea CBG este acompaniată de o creștere corespunzătoare a cortizolului legat de proteine, prin urmare crește concentrația plasmatică de cortizol. Totuși, nivelul cortizolului liber rămâne probabil normal și nu există manifestări ale excesului de glucocorticoizi. Cei mai mulți analogi de sinteză ai glucocorticoizilor se leagă mai puțin eficient de CGB (aproximativ 70%). Aceasta poate fi explicația faptului că unii analogi de sinteză pot avea efect cushingoid în doză mică. *Metaboliții cortizolului* sunt biologic inactivi și se leagă slab de proteinele plasmatice circulante.

Aldosteronul este legat de proteine într-o proporție mai mică decât testosteronul sau cortizolul, iar ultrafiltratul plasmatic conține 50% din aldosteronul circulant. Legarea limitată de proteinele plasmatice influențează metabolismul aldosteronului.

METABOLISMUL ȘI EXCREȚIA STEROIZILOR

Glucocorticoizii Secreția zilnică de cortizol variază între 40 și 80 μmoli (15 și 30 μg), cu un ciclu circadian pronunțat. Cortizolul este distribuit într-un volum de lichide aproximativ egal cu spațiul lichidian extracelular total, mai mult de 90% reprezentând fracțiunea legată pe proteine. Concentrația plasmatică a cortizolului este determinată de rata de secreție, rata de inactivare și rata de excreție a cortizolului liber. Ficatul este principalul organ responsabil de inactivarea steroizilor. Modalitatea principală este reducerea inelului A și conjugarea produsului redus cu acid glucuronic în poziția C-3, formând compuși hidrosolubili. 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza transformă la nivel renal cortizolul în cortizon, metabolitul inactiv. Activitatea acestei enzime este influențată de nivelul circulant de hormoni tiroidieni, reacția oxidativă fiind crescută în hipertiroidie.

Mineralocorticoizii În condițiile unui aport normal de sare, la subiectul normal secreția medie zilnică de aldosteron variază între 0,1 și 0,7 μmoli (50-250 μg). Deoarece aldosteronul este slab legat de proteine, volumul său de distribuție este mai mare decât cel al cortizolului, fiind de aproximativ 35 l. În timpul unui singur pasaj prin ficat, mai mult de 75% din aldosteronul circulant este inactivat prin reducerea inelului A și conjugare cu acid glucuronic. Totuși, în anumite condiții, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, rata de inactivare este redusă.

7-15% din aldosteron este excretat în urină sub formă glucuronoconjugată, din care aldosteronul liber este eliberat la un pH de 1. Acest *conjugat acido-labil* este format în ficat și rinichi. La un aport mediu de sare excreția urinară de conjugat acido-labil pe 24 de ore variază între 15 și 50 nmoli (5-19 μg), cea de derivat redus între 70 și 100 nmoli (25-35 μg), iar cea de aldosteron liber neredus și neconjugat între 0,5 și 2 nmoli (0,2-0,6 μg).

Androgenii suprarenalieni Androgenul principal secretat de suprarenală este dehidroepiandrosteronul (DHEA) și esterul său cu acid sulfuric la C-3. Zilnic sunt secretate între 15 și 30 mg din acești compuși. Sunt secretate și cantități mai mici de androstendion, 11β-hidroxiandrostendion și testosteron. DHEA este precursorul principal al 17-cetosteroizilor urinari. La bărbați, două treimi din 17-cetosteroizii urinari derivă din metaboliții suprarenalieni, restul de o treime provenind

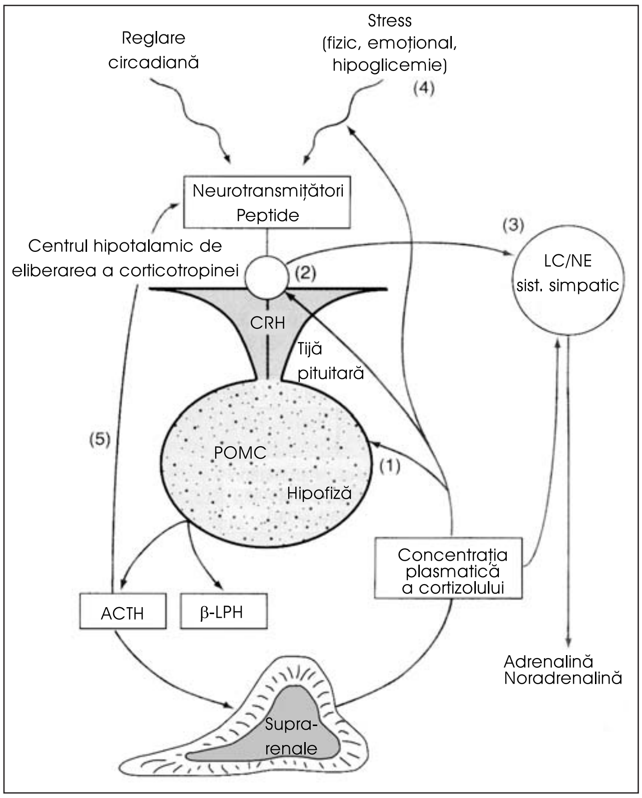


FIGURA 332-3 Axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Principalele locuri de acțiune ale controlului feedback al cortizolului plasmatic sunt hipofiza (1) și centrul hipotalamic de eliberare a corticotropinei (2). Controlul feedback al cortizolului plasmatic se efectuează și la nivelul locus coeruleus/sistemul simpatic (3) și poate implica și centrii nervoși superiori (4). De asemenea, poate exista un circuit feedback scurt, care implică inhibiția CRH de către ACTH (5). Neurotransmițătorii hipotalamici influențează eliberarea CRH; sistemele serotoninergice și colinergice stimulează secreția de CRH și ACTH; agoniștii α-adrenergici și acidul γ-aminobutiric (GABA) probabil că inhibă eliberarea CRH. Peptidele opioide, β-endorfină și enkefalină sunt inhibitori, iar vasopresina și angiotensina II sunt stimulatori ai secreției de CRH și ACTH. CRH, hormonul eliberator al corticotropinei; β-LPH, β-lipoproteina; POMC, pro-opiomelanocortina; LC, locus coeruleus; NE, noradrenalină.

din androgenii testiculari. La femeie, aproape toată cantitatea de 17-cetosteroizi urinari provine de la nivelul suprarenalei.

Steroizii difuzează pasiv prin membranele celulare și se leagă de receptorii intracelulari (vezi capitolul 327). Acești receptori fac parte dintr-o familie numeroasă de factori reglatori ai transcripției, care include și receptorii hormonilor tiroidieni. Receptorii glucocorticoizilor sunt de două tipuri: I și II. Receptorul de tip I este același cu receptorul pentru mineralocorticoizi. Mineralocorticoizii nu se leagă de receptorii de tip II, însă cei mai mulți glucocorticoizi se leagă pe ambele tipuri de receptori, dar cu afinitate diferită. După ce steroizii se leagă de receptori, complexele steroid-receptori sunt transportate la nivelul nucleului, unde se fixează pe regiuni specifice de pe genele reglate de steroizi, modificând nivelul de ARNm și apoi sinteza proteică. Deoarece cortizolul se fixează pe receptorul mineralocorticoidului (receptor de tip I) cu aceeași afinitate ca și aldosteronul, acțiunea specifică a mineralocorticoidului se obține prin metabolizarea locală a cortizolului în cortizon inactiv de către 11β-hidroxisteroid dehidrogenază. Cortizonul se leagă în cantitate foarte mică de receptorii de tip I. Efectele glucocorticoide ale altor steroizi, cum ar fi doze crescute de progesteron, se corelează cu afinitatea lor relativă față de receptorii de tip II glucocorticoizilor. Defecte ereditare ale receptorilor glucocorticoizilor determină stări de rezistență la acțiunea acestora. Acești indivizi cu defecte ale receptorului tip II au niveluri crescute de cortizol, fără a avea însă manifestări de hipercortizolism.

FIZIOLOGIA ACTH-ULUI ACTH (vezi capitolul 328)

este un polipeptid neramificat, care conține 39 aminoacizi. ACTH și alte peptide (lipotropine, endorfine și hormoni stimulatori ai melanocitelor) sunt rezultate dintr-o moleculă mare precursoare cu greutatea moleculară de 31.000 – pro-opiomelanocortină (POMC) (vezi capitolul 328). POMC este sintetizată în mai multe țesuturi, incluzând creierul, hipofiza anterioară și posterioară și limfocitele. Peptidul secretat variază în funcție de țesut. În hipofiza anterioară ACTH este sintetizat și depozitat în celulele bazofile. Colorația bazofilă a celulelor corticotrope este rezultatul glicozilării ACTH și peptidelor înrudite. Fragmentul cu cei 18 aminoacizi *N*-terminali ai ACTH are potență biologică completă, iar fragmentele *N*-terminale mai scurte au o activitate biologică parțială. Eliberarea ACTH și a peptidelor înrudite din hipofiza anterioară este controlată de „centrul eliberator al corticotropinei" din eminența mediană a hipotalamusului, care, atunci când este stimulat, eliberează un peptid alcătuit dintr-un lanț de 41 aminoacizi (hormonul eliberator al corticotropinei, CRH) ce ajunge prin sistemul vascular port al tijei hipofizare în hipofiza anterioară, unde stimulează eliberarea ACTH (figura 332-3). Unele peptide înrudite, precum β-lipotropina (β-LPH), sunt eliberate în concentrații echimolare cu cele ale ACTH, sugerând producerea clivajului enzimatic din molecula precursoare POMC anterior sau concomitent cu procesul secretor. Totuși, nivelul de β-endorfină poate să nu fie în corelație cu nivelul circulant al ACTH, în funcție de natura stimulului. Acțiunile și reglarea secreției peptidelor înrudite derivate din POMC sunt puțin înțelese.

Factorii principali care controlează eliberarea ACTH sunt CRH, concentrația plasmatică de cortizol liber, stressul și ciclul circadian (vezi figura 332-3). Nivelul plasmatic al ACTH variază în timpul zilei ca urmare a secreției sale pulsatile și urmează un model circadian, cu un vârf cu puțin înainte de trezire și cu un minim înainte de culcare. După câteva zile de la schimbarea ciclului circadian, modelul de secreție este modificat, conformându-se noului ciclu. Nivelele de ACTH și cortizol cresc de asemenea postprandial. Stressul (de exemplu, substanțe pirogene, intervenții chirurgicale, hipoglicemie, efort fizic și traume emoționale severe) pot de asemenea crește eliberarea de CRH și de arginin-vasopresină (AVP) și determină activarea sistemului nervos simpatic. La rândul lor, aceste modificări determină creșterea eliberării de ACTH, acționând individual sau asociat. De exemplu, eliberarea de AVP acționează sinergic cu CRH determinând amplificarea secreției de ACTH; CRH stimulează, de asemenea, locus coeruleus/sistemul simpatic. Secreția de ACTH datorată stressului abolește periodicitatea circadiană a nivelului de ACTH, însă este, la rândul său, supresată de administrarea anterioară de cantități crescute de glucocorticoizi. Ciclul circadian normal, pulsatil al eliberării ACTH este reglat de CRH; aceasta este așa-numita

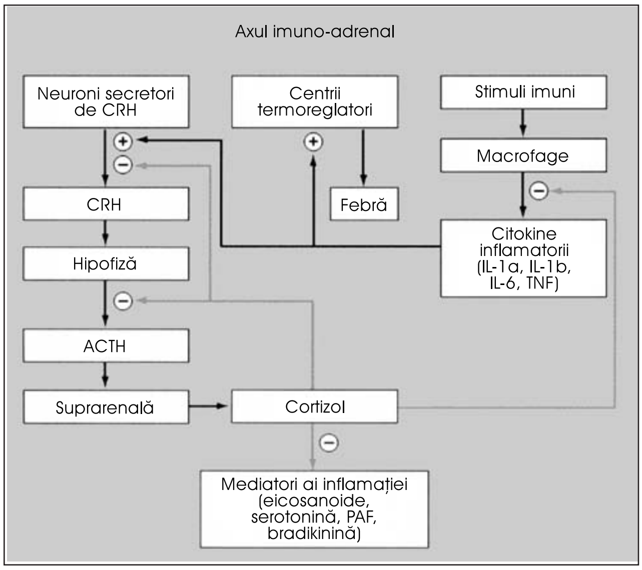


FIGURA 332-4 Axul imuno-suprarenal. Cortizolul prezintă proprietăți antiinflamatorii care includ efectele pe microvascularizație, acțiunile celulare și supresia citokinelor inflamatorii (așa-numitul ax imuno-suprarenal). Un stress, cum ar fi sepsisul, crește secreția suprarenalei și în schimb cortizolul suprimă răspunsul imun prin intermediul acestui sistem. – = supresie; + = stimulare; CRH = hormonul eliberator de corticotropină; ACTH = adrenocorticotropină; IL = interleukină; TNF = factorul de necroză tumorală; PAF = factorul activator al plachetelor.

buclă deschisă de feedback. Secreția de CRH, la rândul ei, este influențată de neurotransmițătorii hipotalamici. De exemplu, sistemele serotoninergic și colinergic stimulează secreția de CRH și ACTH; există o contradicție în ceea ce privește efectele inhibitorii ale agoniștilor α-adrenergici și ale acidului gamma-aminobutiric (GABA) asupra eliberării CRH. În plus, acești neurotransmițători pot produce efecte directe asupra hipofizei. De asemenea, s-a evidențiat o reglare peptidergică a eliberării ACTH. De exemplu β-endorfina și enkefalina inhibă, iar vasopresina și angiotensina II cresc secreția de ACTH. Și sistemul imun influențează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană (figura 332-4). De exemplu, citokinele inflamatorii [factorul de necroză tumorală (TNF)-α, interleukina (IL)-1α, IL-1β și IL-6] produse de monocite cresc eliberarea de ACTH prin stimularea secreției de CRH și/sau AVP. În sfârșit, eliberarea de ACTH este reglată de nivelul plasmatic al cortizolului liber. Cortizolul scade reactivitatea celulelor corticotrope din

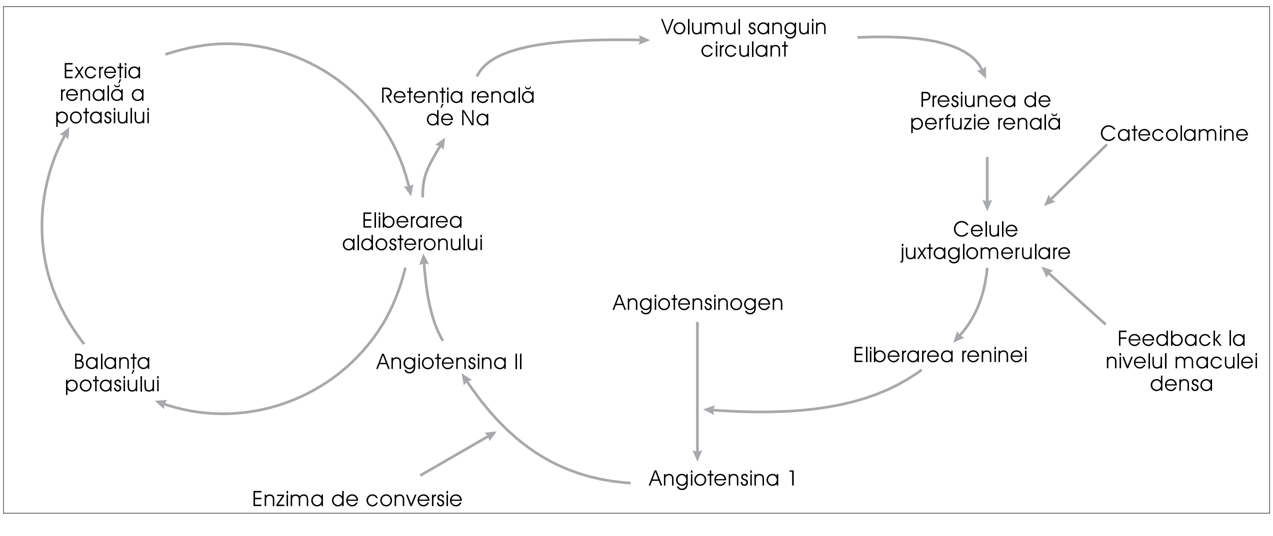


FIGURA 332-5 Relația dintre acțiunea feedback a volumului lichidian și a potasiului asupra secreției aldosteronului. Integrarea semnalelor din fiecare buclă determină nivelul secreției aldosteronului.

hipofiză la CRH; adică, în prezența cortizolului este necesară o cantitate mai mare de CRH pentru a produce o creștere dată a ACTH. Răspunsul ARNm al POMC la CRH este de asemenea inhibat de glucocorticoizi. În plus, glucocorticoizii inhibă locus coeruleus/sistemul simpatic și eliberarea de CRH. Acest ultim mecanism impune în controlul secreției de ACTH prioritatea concentrației sanguine a cortizolului. Inhibarea secreției de ACTH se produce în două faze: (1) un feedback rapid inițial, mediat prin receptorii de tip I ai glucocorticoizilor, cu durată mai mică de 10 minute și dependent atât de rata creșterii nivelului glucocorticoizilor, cât și de tipul de glucocorticoid administrat și (2) un feedback tardiv dependent de timp, ce pare a fi mediat de receptorii de tip II ai glucocorticoizilor, datorat probabil inhibării sintezei proteinei precursoare. Supresia secreției de ACTH, care determină atrofie a suprarenalei după un tratament *prelungit* cu glucocorticoizi, poate fi legată în primul rând de supresia eliberării de CRH de către hipotalamus, deoarece administrarea de CRH exogen în acest caz este urmată de o creștere a ACTH plasmatic. Cortizolul are un efect feedback și asupra centrilor nervoși superiori (hipocamp, sistem reticular și sept) și probabil și asupra corticosuprarenalei (vezi figura 332-4).

Timpul de înjumătățire al ACTH din circulație este mai mic de 10 minute. De asemenea, acțiunea ACTH este rapidă, concentrația de steroizi din sângele venos din suprarenală crescând în câteva minute de la eliberarea sa în circulație. ACTH stimulează steroidogeneza prin activarea adenilatciclazei membranare. La rândul său, adenozin-3',5'-monofosfatul (AMP ciclic) activează proteinkinazele, rezultând astfel fosforilarea proteinelor care activează biosinteza steroizilor.

FIZIOLOGIA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ (vezi și capitolul 246) Renina este o enzimă proteolitică sintetizată și depozitată în granulațiile celulelor juxtaglomerulare ce înconjoară arteriolele aferente ale glomerulilor renali. Renina se găsește atât sub formă activă, cât și sub formă inactivă. Nu este clar dacă forma inactivă este un precursor („prorenină“) sau este un produs format după eliberare. Aparatul juxtaglomerular este alcătuit din celulele juxtaglomerulare și din celulele maculei densa. Renina acționează pe substratul primar, angiotensinogen (o α_2-globulină circulantă sintetizată în ficat), formând un decapeptid, angiotensina I (figura 332-5). Apoi, angiotensina I este transformată enzimatic de către enzima de conversie a angiotensinei, prezentă în multe țesuturi (în special în endoteliul vascular pulmonar), într-un octapeptid – angiotensina II – prin separarea celor doi aminoacizi *C*-terminali. Angiotensina II este un agent presor puternic și își desfășoară activitatea printr-un efect direct asupra mușchilor netezi arteriolari. În plus, angiotensina II stimulează producția de aldosteron în zona glomerulară a corticosuprarenalei; un heptapeptid, angiotensina III, poate stimula de asemenea producția de aldosteron. Cele două clase majore de receptori ai angiotensinei sunt denumite AT1 și AT2; AT1 poate exista sub forma a două subtipuri, α și β. Cele mai multe din efectele angiotensinei II și III sunt mediate de receptorul AT1. Angiotensinazele inactivează rapid angiotensina II (timp de înjumătățire de aproximativ 1 minut), în timp ce timpul de înjumătățire al reninei este mai mare (10-20 minute). În afara reninei și angiotensinei circulante, multe țesuturi au un sistem renină-angiotensină local și au capacitatea de a produce angiotensină II. Acestea sunt: uterul, placenta, țesutul vascular, cordul, creierul și în special corticosuprarenala și rinichiul. Deși rolul angiotensinei II generate local nu este stabilit, ea poate fi implicată în creșterea și modularea activității corticosuprarenalei și mușchilor netezi din pereții vaselor sanguine.

Eliberarea renală a reninei este controlată de patru factori interdependenți, iar cantitatea de renină eliberată reflectă efectul combinat al celor patru factori. *Celulele juxtaglomerulare*, care sunt celule mioepiteliale specializate, ce înconjoară arteriolele aferente, acționează ca traductori presionali în miniatură, detectând presiunea de perfuzie renală și modificând în funcție de aceasta presiunea de perfuzie din arteriolele aferente. De exemplu, în condițiile reducerii volumului sângelui circulant, se produce o scădere corespunzătoare a presiunii de perfuzie renale și, prin urmare, și a presiunii din arteriolele aferente (vezi figura 332-5). Această modificare este percepută de celulele juxtaglomerulare ca o reducere a tensiunii exercitate asupra pereților arteriolelor aferente. Celulele juxtaglomerulare eliberează apoi cantități crescute de renină în circulația renală. Aceasta determină formarea angiotensinei I, care este convertită renal și periferic în angiotensină II de către enzima de conversie. Angiotensina II influențează homeostazia sodiului prin două mecanisme principale: modifică fluxul sanguin renal pentru a menține o rată de filtrare glomerulară constantă, schimbând astfel fracția de filtrare a sodiului, și stimulează eliberarea aldosteronului din corticosuprarenală. Nivelurile plasmatice crescute de aldosteron determină creșterea retenției renale de sodiu, producându-se astfel creșterea volumului de lichid extracelular, care, la rândul său, tempereazǎ semnalul inițiator al eliberării reninei. În acest context, sistemul renină-angiotensină-aldosteron controlează volumul lichidelor organismului prin modificări corespunzătoare ale hemodinamicii renale și ale transportului tubular de sodiu.

Al doilea mecanism de control al eliberării reninei este situat în celulele *maculei densa*, un grup de celule epiteliale ale tubului contort distal în opoziție directă cu celulele juxtaglomerulare. Ele pot funcționa ca și chemoreceptori, monitorizând încărcarea cu sodiu (sau clor) de la nivelul tubilor distali, iar aceste informații pot fi transmise celulelor juxtaglomerulare, unde se produc ajustări corespunzătoare ale eliberării reninei. În condițiile creșterii cantității de sodiu filtrat ajuns la nivelul maculei densa, sporirea eliberării de renină este capabilă să scadă rata de filtrare glomerulară, reducând filtrarea sodiului.

Sistemul nervos simpatic reglează eliberarea reninei ca răspuns la poziția ortostatică. Mecanismul este reprezentat fie de un efect direct asupra celulelor juxtaglomerulare prin creșterea activității adenilciclazei, fie de unul indirect asupra celulelor juxtaglomerulare sau asupra celulelor maculei densa printr-o acțiune vasoconstrictoare asupra arteriolelor aferente.

În sfârșit, eliberarea reninei este influențată de factori circulanți. Creșterea aportului de *potasiu* scade eliberarea reninei; scăderea aportului de potasiu stimulează eliberarea de renină. Semnificația acestor efecte ale potasiului este neclară. *Angiotensina II* exercită un control feedback negativ asupra eliberării reninei, independent de modificările fluxului sanguin renal, ale presiunii arteriale sau ale secreției de aldosteron. *Peptidul natriuretic atrial* inhibă și el eliberarea reninei. Astfel, controlul eliberării reninei implică atât mecanisme *intrarenale* (receptori de presiune și macula densa), cât și mecanisme *extrarenale* (sistemul nervos simpatic, potasiu, angiotensină etc.). Nivelul uniform de secreție al reninei reflectă probabil toți acești factori, cu predominanța mecanismelor intrarenale.

FIZIOLOGIA GLUCOCORTICOIZILOR Separarea steroizilor suprarenalieni în glucocorticoizi și mineralocorticoizi este arbitrară, deoarece cei mai mulți glucocorticoizi au și proprietăți de tip mineralocorticod. Termenul descriptiv de *glucocorticoizi* este aplicat acelor steroizi ai suprarenalei cu acțiune predominantă asupra metabolismului intermediar. Principalul glucocorticoid este cortizolul (hidrocortizon). Efectul asupra metabolismului intermediar este mediat de receptorii tip II pentru glucocorticoizi. Acțiunile fiziologice ale glucocorticoizilor includ reglarea metabolismului proteinelor, glucidelor, lipidelor și acizilor nucleici. Glucocorticoizii cresc nivelul sanguin al glucozei acționând ca antagoniști insulinici și prin inhibarea secreției insulinei, inhibând astfel preluarea glucozei de către țesuturile periferice și stimulând sinteza hepatică a glucozei (gluconeogeneză) și creșterea rezervelor hepatice

de glicogen. Acțiunile asupra metabolismului proteic constau în general dintr-un efect catabolic, cu o creștere a metabolizării proteinelor și a excreției de azot. Aceste acțiuni sunt explicate în mare parte prin mobilizarea aminoacizilor precursori ai glicogenului din structurile periferice de susținere, cum ar fi oasele, tegumentul, mușchii și țesutul conjunctiv, ca urmare a degradării proteinelor, inhibării sintezei proteice și a acumulării de aminoacizi. Hiperaminoacidemia facilitează de asemenea gluconeogeneza prin stimularea secreției de glucagon. Glucocorticoizii acționează direct asupra ficatului, stimulând sinteza unor enzime, cum ar fi tirozin amino-transferaza și triptofanpirolaza. Glucocorticoizii inhibă sinteza acizilor nucleici în majoritatea țesuturilor organismului, însă în ficat sinteza ARN-ului este stimulată. Glucocorticoizii controlează mobilizarea acizilor grași prin creșterea activării lipazei celulare prin intermediul hormonilor ce mobilizează lipidele (de exemplu, catecolaminele și peptidele hipofizare).

Acțiunile cortizolului asupra proteinelor și asupra țesutului adipos variază în regiuni diferite ale corpului. De exemplu, doze farmacologice de cortizol pot realiza depleția matricei proteice a coloanei vertebrale (os spongios), însă oasele lungi (oase compacte) sunt afectate foarte puțin; masa țesutului adipos periferic scade, în timp ce la nivel abdominal și interscapular grăsimile se pot acumula.

Glucocorticoizii au proprietăți antiinflamatorii, care sunt probabil datorate acțiunii lor asupra microvascularizației, ca și efectului de supresie a citokinelor inflamatorii. În acest sens, glucocorticoizii modulează răspunsul imun prin intermediul așa-numitului ax imuno-suprarenal. Acest „circuit“ este un mecanism prin care stările de stress, cum ar fi sepsisul, cresc secreția hormonală suprarenală și, în schimb, nivelurile crescute de cortizon suprimă răspunsul imun. Cortizolul menține reactivitatea vasculară normală la factorii vasoconstrictori circulanți și se opune creșterii permeabilității capilare caracteristică inflamației acute. Glucocorticoizii produc leucocitoză, datorită eliberării celulelor mature din măduva osoasă, precum și datorită inhibării trecerii lor prin peretele capilar. Glucocorticoizii produc o scădere a eozinofilelor circulante și a limfocitelor, în special a celulelor T. Acest mecanism se produce prin redistribuirea celulelor din circulație spre alte compartimente. De aceea cortizolul alterează imunitatea mediată celular. De asemenea, glucocorticoizii inhibă producția și acțiunea mediatorilor locali ai inflamației, ca limfokinele și prostaglandinele. Aceste acțiuni se produc prin intermediul receptorilor pentru glucocorticoizi de tip II, iar efectele sunt blocate de către inhibitori ai sintezei ARN-ului și proteinelor. Glucocorticoizii inhibă acțiunea și producția de interferon de către limfocitele T și producția de IL-1 și IL-6 de către macrofage. Acțiunea antipiretică a glucocorticoizilor poate fi explicată prin efectul asupra IL-1, care este se pare un pirogen endogen. Glucocorticoizii inhibă și producția de factor de maturare al limfocitelor T (IL-2) de către limfocitele T. De asemenea, inhibă activarea macrofagelor și antagonizează acțiunea factorului de inhibare a migrării (MIF), ducând la reducerea aderenței macrofagelor de endoteliul vascular. Glucocorticoizii inhibă producția de prostaglandine și leucotriene prin inhibarea activității fosfolipazei A_2, blocând astfel eliberarea de acid arahidonic din fosfolipide. În sfârșit, glucocorticoizii inhibă producerea și acțiunile inflamatorii induse de bradikinină, factorul activator al plachetelor și de serotonină. Probabil că numai la doze farmacologice producția de anticorpi este redusă și membrana lizozomală se stabilizează, ultimul efect supresând eliberarea de hidrolaze acide.

Nivelul de cortizol răspunde în câteva minute la o serie de stressuri fizice (traumatism, intervenții chirurgicale, efort fizic), psihice (anxietate, depresie) sau fiziologice (hipoglicemie, febră). Motivele pentru care nivelul ridicat de glucocorticoizi protejează organismul în condiții de stress nu au fost încă înțelese, însă în absența glucocorticoizilor aceste stressuri pot determina hipotensiune arterială, șoc și moarte. Din aceste motive, la persoanele cu insuficiență suprarenaliană, dozele de glucocorticoizi trebuie crescute pe durata stressului.

Cortizolul are un efect major asupra compartimentului hidric al organismului. El contribuie la reglarea volumului de lichid extracelular prin întârzierea migrării apei în celule și prin promovarea excreției renale de apă, ultimul efect fiind mediat prin supresia secreției de vasopresină, prin creșterea ratei de filtrare glomerulară și printr-o acțiune directă asupra tubului renal. Consecința acestor efecte este prevenirea intoxicației cu apă prin creșterea clearance-ului apei fără solvați. Glucocorticoizii au și slabe proprietăți asemănătoare mineralocorticoizilor, doze crescute determinând reabsorbție tubulară renală de sodiu și creșterea excreției urinare de potasiu. Ei pot influența și comportamentul; pot apărea tulburări emoționale atât prin exces, cât și prin deficit cortizolic. În sfârșit, cortizolul inhibă secreția hipofizară a POMC și a peptidelor derivate din această moleculă precursoare (ACTH, β-endorfină și β-lipotropină), ca și secreția hipotalamică de CRH și vasopresină.

FIZIOLOGIA MINERALOCORTICOIZILOR Principalul mineralocorticoid, aldosteronul, are două importante activități: este un reglator principal al volumului lichidului extracelular și este unul dintre factorii principali ce intervin în metabolismul potasiului. Aceste efecte sunt determinate de legarea aldosteronului de receptorul pentru glucocorticoizi tip I (mineralocorticoid) în țesuturile țintă (vezi capitolul 327). Reglarea volumului lichidului corporal se realizează printr-un efect direct asupra ductelor colectoare, unde aldosteronul determină scăderea excreției sodiului și creșterea excreției potasiului. Reabsorbția ionilor de sodiu determină o scădere a potențialului transmembranar, crescând astfel fluxul ionilor pozitivi, cum ar fi potasiul, din celule înspre lumen. Ionii de sodiu reabsorbiți sunt transportați în afara celulelor epiteliului tubular în lichidul interstițial renal, iar apoi în circulația capilară renală. Apa urmează pasiv transferul sodiului.

Deoarece concentrația ionului de hidrogen este mai mare în lumen decât în celule, el este secretat activ. Mineralocorticoizii acționează și la nivelul epiteliului ductelor glandelor salivare, glandelor sebacee și tractului gastrointestinal, determinând reabsorbția sodiului în schimbul ionilor de potasiu.

Când se administrează aldosteron unui individ normal, o perioadă inițială de retenție de sodiu este urmată de natriureză, balanța sodiului restabilindu-se după 3-5 zile. Astfel, edemul nu se produce. Acest fenomen este cunoscut ca *fenomen de scăpare*, semnificând o „scăpare“ a tubilor renali de sub acțiunea de retenție a sodiului indusă de aldosteron. Factorii hemodinamici renali pot juca un rol în acest fenomen de scăpare, iar nivelul peptidului natriuretic atrial crește. Este important faptul că nu se evidențiază o scăpare de sub efectul de eliminare a potasiului indus de mineralcorticoizi. De asemenea, aldoste-

Tabelul 332-1

Factorii care reglează biosinteza aldosteronului

Factori	Efecte
Sistemul renină-angiotensină	Stimulare
Ionii de sodiu	Inhibare (? fiziologică)
Ionii de potasiu	Stimulare
Neurotrasmițători	
Dopamina	Inhibare
Serotonina	Stimulare
Hormoni hipofizari	
ACTH	Stimulare
non-ACTH (de exemplu, hormonul de creștere)	Efect permisiv (pentru răspunsul optim la restricția de sodiu)
β-endorfină	Stimulare
γ-MSH	Efect permisiv
Peptidul atrial	Inhibare
Factori asemănători ouabainei (strofantina G)	Inhibare

ronul poate interacționa cu un receptor situat la suprafața celulară, astfel acționând, probabil, printr-un mecanism negenomic.

Eliberarea aldosteronului este controlată de trei mecanisme principale – sistemul renină-angiotensină, potasiu și ACTH (tabelul 332-1). Sistemul renină-angiotensină este principalul sistem de control al volumului lichidelor extracelulare, prin reglarea secreției aldosteronului (vezi figura 332-1). Într-adevăr, sistemul renină-angiotensină menține constant volumul sanguin circulant, prin retenție de sodiu indusă de aldosteron în timpul perioadelor de deficiențe de volum și prin scăderea retenției de sodiu dependentă de aldosteron în condiții de creștere a volumului lichidian.

Ionii de potasiu reglează direct secreția de aldosteron, independent de renina și angiotensina circulante (vezi figura 332-5). Totuși potasiul stimulează producția suprarenaliană de angiotensină II, iar administrarea inhibitorilor enzimei de conversie blochează sinteza angiotensinei II și reduce răspunsul acut al aldosteronului la potasiu. Ingestia orală de potasiu crește secreția, excreția și nivelul plasmatic al aldosteronului. În plus, în anumite condiții, o creștere a potasiului seric cu doar 0,1 mmoli/l crește nivelul plasmatic al aldosteronului.

Secreția fiziologică de ACTH stimulează prompt secreția aldosteronului, însă aceasta nu mai este valabilă dacă ACTH este administrat pentru perioade mai lungi de 10-12 ore. Majoritatea studiilor atribuie ACTH-ului un rol minor în controlul aldosteronului. De exemplu, la subiecții aflați sub un tratament cu glucocorticoizi în doze mari și la care se presupune existența unei supresii complete a ACTH-ului, se produce o secreție normală de aldosteron ca răspuns la restricția de sodiu.

Ingestia anterioară de sodiu și de potasiu poate afecta nivelul răspunsului aldosteronului la stimularea acută. Acest efect este rezultatul unei schimbări în sinteza aldosteronului. Creșterea aportului de potasiu sau scăderea aportului de sodiu determină creșterea responsivității celulelor glomerulare la stimulare acută de către ACTH, angiotensină II și/sau potasiu. De aceea, controlul secreției de aldosteron se face atât în faza precoce de sinteză cât și în cea tardivă.

Neurotransmițătorii (dopamină și serotonină) și unele peptide cum ar fi peptidul natriuretic atrial, hormonul stimulator al γ melanocitelor (γ-MSH) și β-endorfina, participă de asemenea la reglarea secreției aldosteronului (vezi tabelul 332-1). Astfel, controlul secreției aldosteronului cuprinde atât factori stimulatori, cât și factori inhibitori.

FIZIOLOGIA HORMONILOR ANDROGENI Androgenii controlează caracterele sexuale secundare la bărbat și pot determina virilizare la femei. Steroizii cu acțiune predominant androgenică au 19 atomi de carbon (vezi figura 332-1). Principalii androgeni suprarenalieni sunt dehidroepiandrosteronul (DHEA), androstendionul și 11-hidroxiandrostendionul. DHEA și androstendionul sunt androgeni slabi și își exercită acțiunea prin conversia lor în țesuturile extraglandulare în testosteron, un androgen potent. DHEA prezintă, de asemenea, efecte puțin înțelese asupra sistemului imun și cardiovascular. Formarea androgenilor suprarenalieni este reglată de ACTH, nu de gonadotropine. Din aceasta rezultă că androgenii suprarenalieni sunt inhibați de administrarea de glucocorticoizi exogeni.

EVALUAREA PARACLINICĂ A ACTIVITĂȚII CORTICOSUPRARENALEI

Ideea de bază este aceea că determinarea nivelului plasmatic sau urinar a unui anumit steroid reflectă rata de *secreție* suprarenaliană a acelui steroid. Totuși, valorile *excreției* urinare pot să nu reflecte cu acuratețe rata de secreție, din cauza unei colectări indecvate sau unui metabolism alterat. Este preferabilă determinarea ratei secretorii suprarenaliene actuale a unui anumit tip de steroid, însă este mai dificilă, implicând tehnici de diluție a izotopilor după administrarea de steroizi marcați radioactiv. Concentrația plasmatică reflectă doar nivelul secreției în momentul determinării. Nivelul plasmatic (NP) este dependent de doi factori: rata secreției (RS) hormonului și rata metabolizării lui, adică rata clearance-ului metabolic (RCM). Acești trei factori pot fi astfel asociați matematic:

$$NP = \frac{RS}{RCM} \text{ sau } RS = RCM \times NP$$

CONCENTRAȚIILE SANGUINE (vezi tabelul 332-2)
Peptide Determinarea nivelului plasmatic a ACTH și angiotensinei II se poate face prin tehnici imunologice. Nivelul de ACTH variază de la un moment la altul, iar secreția bazală de ACTH prezintă un ritm circadian, nivelul de seară fiind mai scăzut decât cel matinal. Și nivelul angiotensinei II variază în timpul zilei și este influențat de aportul de sodiu din alimentație și de poziție. Ortostatismul și restricția sodiului cresc nivelul angiotensinei II.

Cele mai multe din determinările clinice ale sistemului renină-angiotensină implică determinarea *activității plasmatice a reninei* (APR) în periferie, în care aprecierea activității reninei se face prin măsurarea cantității de angiotensină I generată în timpul unei perioade de incubație standardizată. Această metodă depinde de existența unei cantități suficiente de angiotensinogen în plasmă, ca substrat. Angiotensina I produsă este apoi determinată prin teste radioimunologice. Activitatea plasmatică a reninei depinde de aportul de sodiu și de faptul dacă pacientul este internat sau în ambulator. La indivizii normali, ritmul diurn de secreție a APR este caracterizat prin prezența unui vârf dimineața cu scăderi ale activității după-amiaza.

Steroizi Atât cortizolul cât și aldosteronul sunt secretați episodic, concentrațiile variind în general în timpul zilei, cu

Tabelul 332-2

Valorile normale ale testelor de investigare a activității suprarenalei

Test	**Valoare normală, limite**
Cortizol plasmatic, nmoli/l (μg/dl):	
8 a.m	140-690 (5-24)
4 p.m.	80-330(3-12)
Rata secreției cortizolului, μmoli/zi (mg/zi)	14-69 (5-25)
Cortizol urinar liber, nmoli/zi (mg/zi)	55-275 (20-100)
17-hidroxicorticosteroizi, μmoli/zi (mg/zi)	5,5-28 (2-10)
Testosteron plasmatic, nmoli/l (ng/ml)	
Bărbați	10-35 (3-10)
Femei	< 3,5 (< 1)
Dehidroepiandrosteron plasmatic (DHEA), nmoli/l (μg/l)	7-31 (2-9)
DHEA sulfat plasmatic, μmoli/l (μg/l)	1,3-6,7 (500-2.500)
11-deoxicortizol plasmatic (S), nmoli/l (μg/dl)	< 30 (< 1)
17-OH progesteron plasmatic, nmoli/l (μg/l)	
Femei	
faza foliculară	0,6-3 (0,2-1)
faza luteală	1,5-10,6 (0,5-3,5)
Bărbați	0,2-9 (0,06-3)
Aldosteron plasmatic, pmoli/l (ng/dl) (100 mmoli Na^+, 60-100 mmoli K^+, ortostatism, ora 8^{00} a.m.)	<240 (< 8)
Secreția de aldosteron, nmoli/zi (μg/zi) (100 mmoli Na^+, 60-100 mmoli K^+)	140-690 (50-250)
Excreția de aldosteron, nmoli/zi (μg/zi) (100 mmoli Na^+, 60-100 mmoli K^+)	14-53 (5-19)
Activitatea plasmatică a reninei, (μg/l)/h [(ng/ml)/h] (100 mmoli Na^+, 60-100 mmoli K^+ ortostatism, ora 8^{00} a.m.)	1-2,5 (1-2,5)
Angiotensină II plasmatică, ng/l (pg/ml) (100 mmoli Na^+, 60-100 mmoli K^+ ortostatism, ora 8^{00} a.m.)	10-30 (10-30)
ACTH plasmatic, pmoli/l (pg/ml) (8^{00} a.m.)	2-14 (10-60)

valori de vârf dimineața și nivel scăzut seara. În plus, nivelul plasmatic al aldosteronului, nu și al cortizolului, este crescut de aportul crescut de potasiu, de restricția de sodiu sau de ortostatism. Determinarea conjugatului sulfat al DHEA este un indicator util pentru aprecierea secreției suprarenale de androgeni, deorarece doar o mică cantitate de DHEA sulfat se formează în gonade, iar timpul de înjumătățire este de 7-9 ore. Totuși, nivelul sulfatului de DHEA reflectă atât producția de DHEA cât și activitatea de sulfatare.

CONCENTRAȚIILE URINARE Evaluarea *17-hidroxicorticosteroizilor*, necesară pentru aprecierea secreției de glucocorticoizi, a fost înlocuită în mare măsură cu măsurarea cortizolului liber urinar. Niveluri crescute ale cortizolului liber urinar se corelează cu hipercortizolismul, reflectând modificări ale nivelului de cortizol nelegat, care este forma fiziologică activă a cortizolului circulant. În mod normal, în timpul zilei (de la 7^{00} a.m. la 7^{00} p.m.) excreția depășește valorile nocturne (de la de la 7^{00} p.m. la 7^{00} a.m.).

17-cetosteroizii urinari conțin o grupare cetonică la C-17 (vezi figura 332-1). Ei își au originea atât în glanda suprarenală, cât și în gonade. La femei, 90% din totalul 17-cetosteroizilor urinari provin din glanda suprarenală, în timp ce la bărbați doar 60-70% au origine suprarenală. 17-cetosteroizii urinari ating cele mai mari valori la adulții tineri și scad cu vârsta.

Pentru toate determinările valorilor urinare este necesară colectarea atentă a urinii pe o perioadă de timp. Simultan trebuie determinată creatinina urinară pentru a demonstra acuratețea și efectuarea adecvată a procedurii de colectare.

TESTE DE STIMULARE Testele de stimulare sunt folositoare pentru demonstrarea unei stări de deficit hormonal. Se aplică stimulul standard și specific al sintezei și eliberării unui anumit hormon, cantitatea secretată fiind apoi măsurată.

Teste de apreciere a rezervei de glucocorticoizi La câteva minute de la începerea administrării ACTH, nivelul de cortizol din sângele venos din suprarenală crește. Acest răspuns al glandei suprarenale la ACTH este utilizat ca un indice al rezervei funcționale a glandei pentru producția de cortizol. La o stimulare maximală cu ACTH, secreția de cortizol crește de 10 ori, ajungând până la 800 μmoli/zi (300 mg/zi). Această stimulare maximală se obține doar printr-o administrare prelungită de ACTH. La subiecții normali, nivelul cortizolului depășește 1.100 nmol/l (40 μg/dl) după administrarea de cosintropină timp de 24 ore, cu o rată de 0,02 mg/h. La pacienții cu insuficiență suprarenaliană secundară valoarea maximă a cortizolului plasmatic pe 24 de ore variază între 280 și 1.100 nmol/l (10-40 μg/dl). La pacienții cu insuficiență suprarenaliană primară răspunsul este mai scăzut.

Se poate folosi un test screening (așa-numitul test rapid de stimulare cu ACTH) prin administrarea a 25 unități (0,25 mg) de cosintropină intravenos sau intramuscular și determinarea nivelului plasmatic al cortizolului înainte și după 30 și 60 de minute de la administrare; testul poate fi efectuat în orice moment al zilei. Criteriul cel mai clar pentru un răspuns normal este un nivel de cortizol după stimulare > 500 nmoli/l (>18 μg/dl) și o creștere minimă de > 200 nmoli/l (>7 μg/dl) peste nivelul bazal al cortizolului. Totuși, la pacienții cu o afectare severă la care nivelul bazal de cortizol este crescut, administrarea ACTH-ului poate să nu producă o creștere suplimentară a cortizolului.

Teste pentru aprecierea rezervei de mineralocorticoizi și stimularea sistemului renină-angiotensină Testele de stimulare utilizează protocoale de depleție lichidiană programată prin restricții de sodiu, administrare de diuretice sau ortostatism. Un test simplu și relevant constă în restricție severă de sare și ortostatism. După 3-5 zile de la un aport de sodiu de 10 mmoli/zi, secreția sau excreția aldosteronului trebuie să crească de 2-3 ori peste nivelul obișnuit. Nivelul plasmatic de aldosteron măsurat dimineața în ortostatism crește de obicei de 3-6 ori și crește suplimentar de 2-4 ori ca răspuns la un ortostatism de 2-3 ore.

Testele de stimulare în condițiile unei ingestii normale de sodiu necesită administrarea unui diuretic puternic, ca 40-80 mg furosemid, urmat de menținerea unei poziții ortostatice timp de 2-3 ore. Răspunsul normal este creșterea nivelului plasmatic al aldosteronului de 2-4 ori.

TESTE DE SUPRESIE Testele de supresie pentru evidențierea hipersecreției de hormoni corticosuprarenalieni se bazează pe determinarea răspunsului hormonului țintă după supresia standardizată a hormonului său trofic.

Teste de supresie a axului hipofizo-suprarenalian Mecanismul de eliberare a ACTH este sensibil la nivelul circulant de glucocorticoizi. Când acest nivel sanguin este crescut, la indivizii normali se eliberează mai puțin ACTH din hipofiza anterioară și scade producția suprarenaliană de steroizi. Integritatea acestui mecanism de feedback poate fi investigată clinic prin administrarea unui glucocorticoid și aprecierea supresiei secreției ACTH prin determinarea valorilor urinare ale steroizilor și/sau plasmatice de cortizol și ACTH. Se utilizează un glucocorticoid potent ca dexametazona, astfel încât compusul să poată fi administrat în cantități destul de mici pentru a nu contribui semnificativ la determinarea valorilor steroizilor.

Cea mai bună procedură *screening* este un test de supresie cu dexametazonă efectuat peste noapte. Acesta implică determinarea nivelului plasmatic de cortizol la 8^{00} a.m. după ce în ziua anterioară s-a administrat la ora 12^{00} p.m. 1 mg de dexametazonă per os. La subiecții normali valoarea cortizolului plasmatic la 8^{00} a.m. trebuie să fie mai mică de 140 nmoli/l (5 μg/dl).

Investigarea finală a supresabilității suprarenalei se realizează prin administrarea a 0,5 mg dexametazonă la fiecare 6 ore două zile la rând, în acest timp colectându-se urina timp de 24 de ore pentru determinarea creatininei și cortizolului liber și/sau determinarea nivelului plasmatic de cortizol. La un pacient cu un mecanism hipotalamo-hipofizar de eliberare a ACTH normal, se observă un nivel de cortizol liber în urină de sub 80 nmoli/zi (30 μg/zi) sau un cortizol plasmatic de sub 140 nmoli/l (5 μg/dl), în a doua zi de administrare a dexametazonei.

Răspunsul normal la oricare dintre testele de supresie semnifică prezența unui control normal al ACTH asupra glandelor suprarenale. Totuși, un rezultat anormal izolat, în special când s-a efectuat testul de supresie nocturnă, nu implică prin el însuși existența unei afecțiuni hipofizare și/sau suprarenaliene.

Teste de supresie a mineralocorticoizilor Aceste teste se bazează pe expansiunea volumului lichidelor extracelulare, care produce o scădere a eliberării renale de renină, o scădere a activității reninei plasmatice circulante și o scădere a secreției și/sau excreției aldosteronului. Variatele teste diferă prin rata creșterii volumului extracelular. Un test de supresie convenabil se efectuează prin administrarea intravenoasă a 500 ml ser fiziologic pe oră timp de 4 ore, care în mod normal scade nivelul plasmatic al aldosteronului < 220 pmol/l (< 8 ng/dl) într-o dietă hiposodată și < 140 pmol/l (< 5ng/dl) într-o dietă normosodată. Acest test nu trebuie efectuat la subiecții cu hipopotasemie.

INVESTIGAREA REACTIVITĂȚII AXEI HIPOFIZO-SUPRARENALIENE Stimuli ca hipoglicemia insulinică, arginin-vasopresina și pirogenii determină eliberarea ACTH-ului din hipofiză printr-o acțiune asupra centrilor nervoși superiori sau direct asupra hipofizei. Hipoglicemia indusă de insulină este deosebit de utilă, deoarece stimulează eliberarea hormonului de creștere și a ACTH. Pentru acest test se administrează în bolus intravenos 0,05-0,1 unități de insulină ordinară pe kilogram corp, pentru a reduce nivelul glicemiei preprandiale cu cel puțin 50% față de nivelul bazal. Răspunsul normal este creșterea cortizolului la peste 500 nmoli/l (18 μg/dl).

Una dintre cele mai bune metode pentru a testa integritatea axei hipofizo-suprarenaliene este testul cu metirapon. Metiraponul inhibă 11β-hidroxilaza în suprarenală. Astfel, conversia 11-deoxicortizolului (compusul S) în cortizol este interferată și se acumulează cantități sangvine crescute de 11-deoxicortizol, în timp ce concentrația sanguină a cortizolului scade (vezi figura 332-2). *Axa hipotalamo-hipofizară răspunde la scăderea nivelului saguin al cortizolului prin creșterea eliberării de ACTH. De notat că răspunsul depinde atât de integritatea axei hipotalamo-hipofizare, cât și de integritatea glandei suprarenale.*

Deși pentru testul cu metirapon s-au folosit diferite doze, noi credem că cel mai bine se efectuează prin administrarea unei doze de 750 mg per os la fiecare 4 ore timp de 24 de ore, comparând valorile de control cu cele post-metirapon ale nivelurilor plasmatice ale 11-deoxicortizolului, cortizolului și ACTH-ului. La indivizii normali nivelul sanguin al 11-deoxicortizolului trebuie să depășească 290 nmoli/l (10 μg/dl) după administrarea metiraponului. Testul cu metirapon nu reflectă cu acuratețe rezerva de ACTH, dacă subiecților li s-au administrat glucocorticoizi exogeni sau medicamente care accelerează metabolizarea metiraponului (de exemplu, fenitoin).

O testare directă și selectivă a corticotropinelor hipofizare poate fi obținută prin utilizarea ca agent investigațional a hormonului eliberator de corticotropină (CRH). Injectarea în bolus a 1 μg/kg corp de CRH ovin stimulează secreția de ACTH și β-lipotropină la subiecții normali în 60-180 de minute. Totuși, nivelul răspunsului ACTH-ului este mai mic decât cel obținut prin testul de toleranță la insulină, implicând faptul că factorii adiționali (ca vasopresina) sporesc creșterile induse de stres ale secreției ACTH.

Deși testul de stimulare rapidă cu ACTH diagnostichează convenabil insuficiența corticosuprarenaliană primară, un răspuns normal al cortizolului poate fi observat și la unii pacienți cu un deficit parțial de ACTH și fără atrofia suprarenalei. Acești pacienți au o rezervă hipofizară inadecvată de ACTH și nu pot crește secreția de ACTH ca răspuns la stress (de exemplu intervenții chirurgicale sau hipoglicemie). Deoarece administrarea de ACTH exogen în bolus nu exclude invariabil diagnosticul de insuficiență corticosuprarenaliană secundară, pentru o apreciere clinică corespunzătoare trebuie utilizată testarea directă a rezervei hipofizare de ACTH (testul cu metirapon, testul de toleranță la insulină). Pe de altă parte, testul rapid cu ACTH poate face diferențierea între insuficiența corticosuprarenaliană primară și cea secundară, deoarece în insuficiența corticosuprarenaliană secundară secreția de aldosteron este conservată prin acțiunea sistemului renină-angiotensină și a potasiului. Se administrează 25 de unități de cosintropină intravenos sau intramuscular, analizându-se nivelul aldosteronului și cortizolului plasmatic înainte și la 30 și 60 de minute după administrare. Deși răspunsul cortizolului este alterat în ambele afecțiuni, la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană secundară nivelul aldosteronului crește peste nivelul de control cu cel puțin 140 pmoli/l (5 ng/dl). La pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană primară nu se produce un răspuns al aldosteronului, cortexul suprarenalei fiind distrus.

HIPERFUNCȚIA CORTICOSUPRARENALEI

Excesul de cortizol este asociat cu sindromul Cushing, excesul de aldosteron determină hiperaldosteronism, iar excesul androgenilor suprarenalieni determină virilizare. Aceste sindroame nu apar întotdeauna în formă „pură“, ci pot avea manifestări mixte.

SINDROMUL CUSHING **Etiologie** Cushing a descris un sindrom caracterizat prin obezitate tronculară, hipertensiune arterială, fatigabilitate și astenie, amenoree, hirsutism, vergeturi abdominale de culoare vineție, edeme, glicozurie, osteoporoză și tumoră bazofilă a hipofizei. După ce datele despre acest sindrom s-au înmulțit, diagnosticul de sindrom Cushing a fost lărgit, cauzele fiind enumerate în tabelul 332-3. Neținând cont de etiologie, toate cazurile de sindrom Cushing de cauză endogenă se datorează creșterii producției de cortizol a glandei suprarenale. Cele mai multe cazuri se datorează *hiperplaziei bilaterale a suprarenalelor*, datorată hipersecreției hipofizare de ACTH sau producției de ACTH de către tumori nonendocrine. Incidența hiperplaziei suprarenale de cauză hipofizară este de trei ori mai mare la femei decât la bărbați, frecvența cea mai crescută fiind în deceniile trei și patru de viață. Cauza hipersecreției hipofizare de ACTH este încă discutabilă. Unii sunt de părere că tulburarea primară este dezvoltarea de novo a adenomului hipofizar, deoarece în unele studii au fost găsite tumori la peste 90% dintre pacienții cu hiperplazie suprarenaliană hipofizo-dependentă. Alternativ, defectul poate fi localizat la nivelul hipotalamusului sau în centrii nervoși superiori, determinând o eliberare a CRH necorelată cu nivelul circulant al cortizolului. În consecință, este necesar un nivel mai mare de cortizol pentru a reduce la normal secreția de ACTH. Acest defect primar va duce la stimularea crescută a hipofizei, determinând producerea hiperplaziei sau dezvoltarea unei tumori. În timp, tumora hipofizară poate deveni independentă de influențele reglatoare ale sistemului nervos central și/sau ale nivelului circulant de cortizol. În cadrul studiilor chirurgicale, cei mai mulți indivizi cu hipersecreție hipofizară de ACTH aveau un microadenom (< 10 mm în diametru; 50% erau sub 5 mm în diametru), însă s-a putut descoperi și un macroadenom (> 10 mm) hipofizar sau o hiperplazie difuză a celulelor corticotrope. Descoperirea unui microadenom în hiperplazia suprarenaliană hipofizo-dependentă nu înlătură posibilitatea unei tulburări a eliberării CRH hipotalamic drept cauză a bolii Cushing. Pentru a determina rata de recurență după intervențiile chirurgicale reușite, este necesară o urmărire pe termen lung. În unele studii rata de recurență a fost mai mare de 20%. Din păcate, poate fi dificil de diferențiat recăderea de tratamentul primar inadecvat. În mod tradițional, doar un

Tabelul 332-3

Cauzele sindromului Cushing
Hiperplazia suprarenalei
Secundară hiperproducției hipofizare de ACTH
Disfuncție a axului hipotalamo-hipofizar
Micro- sau macroadenoame hipofizare producătoare de ACTH
Secundar producției de ACTH sau CRH de către tumori nonendocrine (carcinom bronșic, sindrom carcinoid al timusului, cancer pancreatic, adenom bronșic)
Hiperplazie suprarenaliană nodulară
Neoplasme ale suprarenalei
Adenom
Carcinom
Cauze exogene, iatrogene
Utilizarea prelungită a glucocorticoizilor
Utilizarea prelungită a ACTH

Tabelul 332-4

Fecvența semnelor și simptomelor din sindromul Cushing

Semne sau simptome	Procentual
Habitus tipic	97
Creșterea greutății	94
Fatigabilitate și astenie	87
Hipertensiune arterială (> 150/90)	82
Hirsutism	80
Amenoree	77
Vergeturi	67
Modificări de personalitate	66
Echimoze	65
Edeme	62
Poliurie, polidipsie	23
Hipertrofia clitorisului	19

individ care avea o tumoră hipofizară secretantă de ACTH a fost diagnosticat cu *boală Cushing*. Totuși, în multe centre, oricine are o hipersecreție hipofizară de ACTH independent de diagnosticarea radiologică a unei tumori este diagnosticat cu boală Cushing. În acest capitol se va utiliza definiția tradițională, deși aceasta poate deveni mai puțin exactă, tumorile mai mici fiind azi mai ușor diagnosticate prin tehnici radiologice cu rezoluție crescută.

Tumorile nonendocrine pot secreta polipeptide, care sunt biologic, chimic și imunologic nediferențiabile de ACTH sau CRH și care determină hiperplazie suprarenaliană bilaterală (vezi și capitolul 102). Secreția ectopică de CRH determină manifestări clinice, biochimice și radiologice ce nu pot fi diferențiate de cele cauzate de hipersecreția hipofizară a ACTH. Semnele și simptomele tipice ale sindromului Cushing sunt absente sau minime în secreția ectopică de ACTH, manifestarea predominantă fiind alcaloza hipokalemică. Majoritatea acestor cazuri se asociază cu carcinom bronșic cu celule mici (bob de ovăz) sau cu tumori ale timusului, pancreasului sau ovarului, carcinom tiroidian medular sau adenoame bronșice. Debutul sindromului Cushing poate fi acut, în special la pacienții cu carcinom pulmonar, această manifestare fiind parțial responsabilă de lipsa la acești pacienți a manifestărilor clinice clasice. Pe de altă parte, la pacienții cu tumori carcinoide sau feocromocitom, evoluția clinică este mai lungă și apar de obicei manifestări cushingoide tipice. Secreția de ACTH de către tumori nonendocrine este acompaniată și de acumularea fragmentelor de ACTH în plasmă și de creșterea nivelului plasmatic de molecule precursoare ale ACTH-ului. Deoarece aceste tumori pot produce cantități crescute de ACTH, valorile bazale ale steroizilor sunt de obicei mult crescute și poate fi prezentă hiperpigmentarea tegumentelor. Într-adevăr, hiperpigmentarea la pacienții cu sindrom Cushing apare aproape întotdeauna în cazul existenței unei tumori extrasuprarenaliane, localizată fie extracranian, fie intracranian.

La aproximativ 20-25% dintre pacienții cu sindrom Cushing există un proces neoplazic al suprarenalei. Aceste tumori sunt de obicei unilaterale și aproximativ jumătate din ele sunt maligne. Uneori, pacienții prezintă caracteristicile biochimice atât ale unei hipersecreții hipofizare de ACTH, cât și ale unui adenom suprarenalian. La acești indivizi există de obicei o micro- sau macronodularitate a ambelor glande suprarenale, rezultând o *hiperplazie nodulară*. Două entități specifice determină hiperplazia nodulară: o tulburare familială autoimună la copii sau la adulții tineri (denumită displazie corticală multinodulară pigmentară) și o hipersensibilitate la polipeptidele gastrice inhibitorii, probabil secundară creșterii numărului receptorilor pentru aceste peptide în corticosuprarenală.

Cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing este administrarea *iatrogenă* a steroizilor în diferite scopuri. În timp ce manifestările clinice au unele asemănări cu cele din tumorile suprarenaliene, acești pacienți sunt ușor identificați pe baza anamnezei și investigațiilor de laborator.

Semne și simptome clinice și investigații de laborator Multe din semnele și simptomele sindromului Cushing sunt consecința logică a acțiunilor cunoscute ale glucocorticoizilor (tabelul 332-4). Ca rezultat al mobilizărilor din țesutul periferic de suport, se produce o slăbiciune musculară și fatigabilitate, osteoporoză, vergeturi și tendința de a forma echimoze. Ultimele două semne sunt secundare slăbirii și rupturii fibrelor de colagen din derm. Osteoporoza poate fi atât de severă, încât se produce prăbușirea corpilor vertebrali și apariția fracturilor patologice ale altor oase. Creșterea gluconeogenezei hepatice și a rezistenței la insulină poate determina alterarea toleranței la glucoză. Diabetul zaharat franc apare la mai puțin de 20% dintre pacienți, probabil la indivizii cu predispoziție familială pentru această boală. Hipercortizolismul determină depozitarea țesutului adipos în locuri caracteristice, în special în partea superioară a feței (producând faciesul tipic „în lună plină“), în regiunea interscapulară (producând „cocoașa de bivol“) și în patul mezenteric

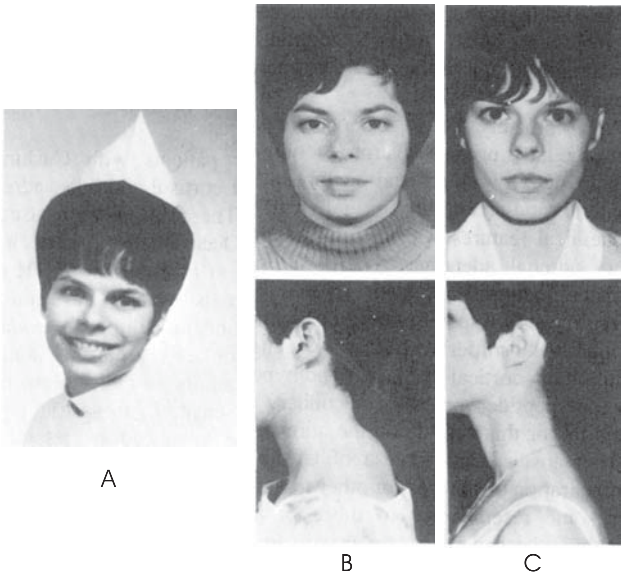


FIGURA 332-6 Femeie cu sindrom Cushing determinat de un adenom corticosuprarenalian drept. *A*. Doi ani înaintea intervenției chirurgicale, la 18 ani. *B*. La o lună înaintea intervenției chirurgicale, la 20 ani. *C*. La un an după intervenția chirurgicală, 21 ani.

(producând obezitatea „tronculară“) (figura 332-6). Rareori, pot apărea lipoame episternale și lărgirea mediastinului secundară acumulării de grăsime. Motivul acestei distribuții particulare a țesutului adipos nu este cunoscut, dar se asociază cu rezistența la insulină și/sau nivel crescut de insulină. Faciesul apare pletoric, chiar și în absența creșterii numărului hematiilor circulante. Hipertensiunea arterială este comună, iar tulburările emoționale pot fi profunde, variind de la iritabilitate sau labilitate emoțională la depresie severă, confuzie sau chiar psihoză francă. La femei secreția crescută de androgeni suprarenalieni poate produce acnee, hirsutism și oligomenoree sau amenoree. Unele din semnele și simptomele pacienților cu hipercortizolism, – adică, obezitatea, hipertensiunea arterială, osteoporoza și diabetul zaharat – nu sunt specifice și de aceea sunt mai puțin relevante în diagnosticarea acestei afecțiuni. Pe de altă parte, tendința de a forma echimoze, vergeturile tipice, miopatia și semnele de virilizare (deși mai rare) sunt, dacă apar, mai sugestive pentru sindromul Cushing.

Exceptând sindromul Cushing iatrogen, nivelul plasmatic și urinar al cortizolului este variabil crescut. Uneori sunt prezente hipopotasemia, hipocloremia și alcaloza metabolică, în special la indivizii cu secreție ectopică de ACTH.

Diagnostic Diagnosticarea sindromului Cushing depinde de evidențierea producției crescute de cortizol și a insuficientei supresii a secreției endogene normale de cortizol la administrare de dexametazonă. Odată ce diagnosticul a fost stabilit, investigațiile suplimentare sunt utilizate pentru a determina etiologia hipercortizolismului (figura 332-7 și tabelul 332-5).

Ca test screening inițial este recomandat testul de supresie nocturnă cu dexametazonă (vezi mai sus). În cazurile dificile (de exemplu, obezitate) poate fi utilizată ca test screening și determinarea cortizolului liber în urina pe 24 de ore. Un nivel de peste 275 nmol/zi (100 μg/zi) este sugestiv pentru sindromul Cushing. Diagnosticul final este stabilit de imposibilitatea supresiei cortizolului urinar sub 80 nmol/zi (30 μg/zi), cortizolului plasmatic sub 140 nmol/l (5 μg/dl) după un test de supresie cu o doză standard scăzută de dexametazonă (0,5 mg la fiecare 6 ore timp de 48 de ore). Din cauza variabilității circadiene, cortizolul plasmatic și, într-o oarecare măsură, și valoarea ACTH-ului nu sunt semnificative când sunt efectuate izolat, însă evidențierea inexistenței scăderii normale a nivelului cortizolului plasmatic determinat seara poate fi folositoare.

Determinarea etiologiei sindromului Cushing este complicată de lipsa specificității testelor disponibile și de faptul că tumorile ce produc acest sindrom sunt predispuse la modificări spontane și deseori dramatice ale secreției hormonale (hormonogeneză periodică). Nici un test nu are specificitate mai mare de 95% și poate fi necesară utilizarea unei baterii de teste pentru a pune un diagnostic corect. Un pas de o importanță particulară în diferențierea pacienților cu miocroadenoame hipofizare secretante de ACTH sau cu disfuncție hipotalamo-hipofizară de cei cu alte forme de sindrom Cushing, este determinarea răspunsului cortizolului la administrarea unor doze mari de dexametazonă (2 mg la fiecare 6 ore timp de 2 zile). Într-adevăr, atunci când diagnosticul de sindrom Cushing este cert pe baza analizelor urinare și plasmatice obișnuite, testul de supresie cu doze crescute de dexametazonă poate fi utilizat fără a efectua anterior testul de supresie cu doze scăzute. Testul de supresie cu doze crescute asigură o specificitate apropiată de 100%, dacă criteriul utilizat este supresia cortizolului liber urinar cu >90%. Uneori, la indivizi cu hiperplazie nodulară bilaterală și/sau sinteză ectopică de CRH este inhibată și eliberarea steroizilor. Imposibilitatea supresiei producției de cortizol după administrarea de doze mici și doze mari de dexametazonă (vezi tabelul 332-5) este frecventă la pacienții cu hiperplazie suprarenaliană secundară unui macroadenom hipofizar secretant de ACTH, unei tumori de origine nonendocrină producătoare de ACTH sau la cei cu neoplasme suprarenaliene.

Tabelul 332-5

Teste diagnostice pentru determinarea tipului de sindrom Cushing

Test	Macro-adenom hipofizar	Disfuncție hipotalamo-hipofizară sau micro-adenom	Sinteză ectopică de ACTH sau CRH	Tumoră supra-renaliană
Determinarea ACTH-ului plasmatic	↑ sau ↑↑	↑ sau N	↑ sau ↑↑↑	↓
Procentul de răspuns la doze crescute de dexametazonă	<10	95	<10	<10
Procentul de răspuns la CRH	>90	>90	<10	<10

NOTĂ: N, normal; ↑, nivel ridicat; ↓, nivel scăzut. Vezi textul pentru explicații.

Nivelul plasmatic al ACTH-ului poate fi util în diferențierea multiplelor cauze de sindrom Cushing, în special separarea cauzelor ACTH-dependente de cele ACTH-independente. În general, determinarea ACTH-ului plasmatic este utilă în diagnosticul etiologiei ACTH-independente a sindromului, deoarece în majoritatea tumorilor suprarenaliene nivelul ACTH-ului este scăzut sau nedetectabil. Mai mult, în macroadenoamele hipofizare secretante de ACTH și în tumorile nonendocrine producătoare de ACTH, nivelul ACTH-ului este de obicei crescut. În sindromul cu producție ectopică de ACTH, nivelul acestuia poate crește peste 110 pmol/l (500 pg/ml), în majoritatea cazurilor fiind de peste 40 pmol/l (200 pg/ml). În sindromul Cushing, produs de un microadenom sau de o disfuncție hipotalamo-hipofizară, nivelul ACTH-ului variază între 6 și 30 pmol/l (40-150 pg/ml) [normal < 14 pmol/l (< 60 pg/ml)], cu jumătate din măsurători în limitele normale. Totuși, principala problemă a utilizării valorilor de ACTH în diagnosticul diferențial al sindromului Cushing este aceea că, valoarea ACTH-ului poate fi similară la indivizii cu disfuncție hipotalamo-hipofizară, cu microadenoame hipofizare, cu producție ectopică de CRH și la cei cu producție de ACTH de către tumori nonendocrine (în special tumori carcinoide) (vezi tabelul 332-5).

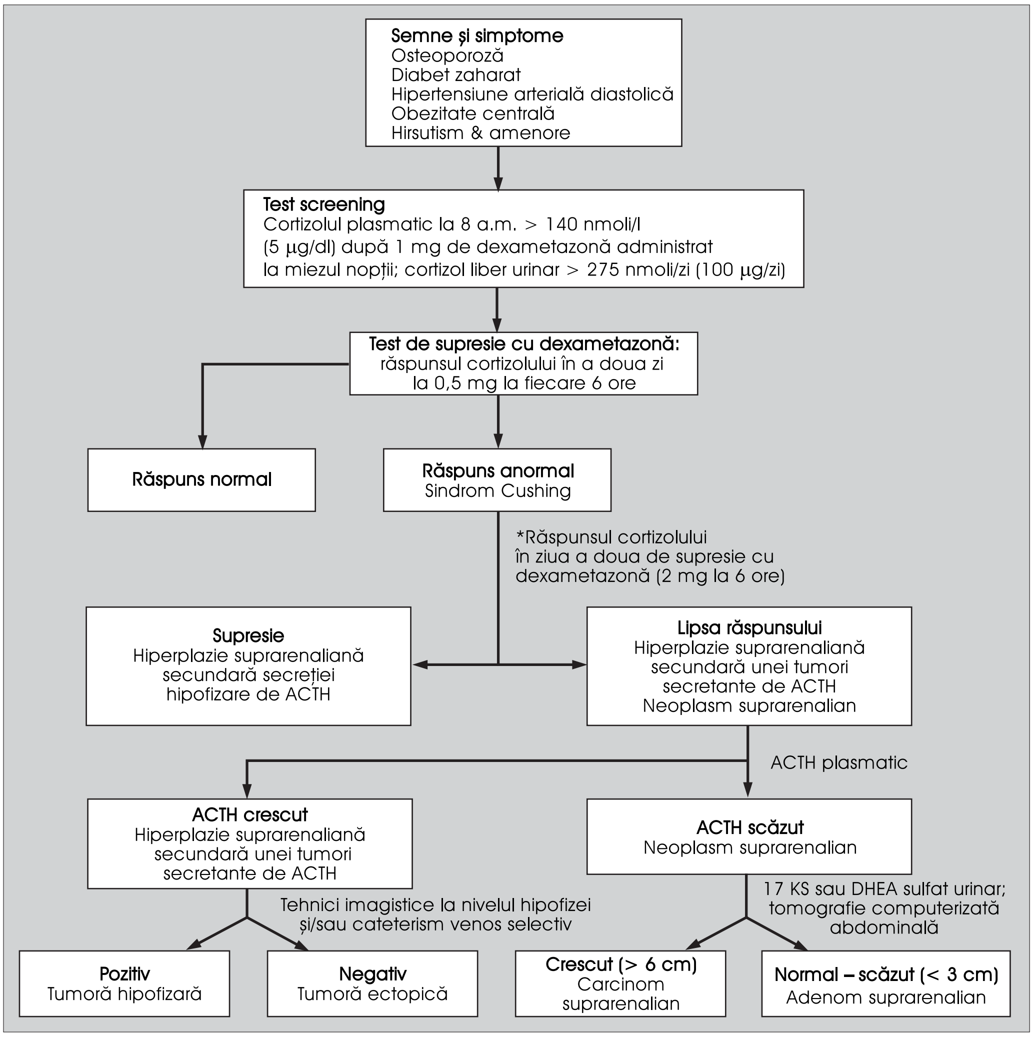


FIGURA 332-7 Schema diagnostică pentru evaluarea unui pacient suspectat de sindrom Cushing.
* Acest grup de pacienți conține probabil atât subiecți cu disfuncții hipotalamo-hipofizare, cât și unii pacienți cu microadenoame hipofizare. În unele cazuri, un microadenom hipofizar poate fi vizualizat prin efectuarea unui examen RMN la nivelul șeii turcești.

Din cauza acestor dificultăți au fost folosite și alte teste suplimentare, de exemplu testele cu administrare de metirapon și de CRH. Rațiunile care stau la baza acestor teste sunt similare: hipersecreția steroizilor secundară unei tumori suprarenaliene sau producția ectopică de ACTH va inhiba axul hipotalamo-hipofizar, astfel încât supresia eliberării hipofizare de ACTH poate fi evidențiată prin ambele teste. De aceea, la majoritatea pacienților cu disfuncție hipotalamo-hipofizară și/sau cu microadenoame se produce o creștere în secreția de steroizi sau ACTH ca răspuns la administrarea metiraponului sau CRH, în timp ce la majoritatea pacienților cu tumori ectopice producătoare de ACTH nu se produce această creștere. Majoritatea macroadenoamelor hipofizare răspund la CRH, în timp ce răspunsul lor la metirapon este variabil. Utilitatea testului cu administrare de CRH este totuși incertă, deoarece a fost efectuat un număr limitat de studii și deoarece CRH nu este disponibil pentru testare clinică. În plus, au fost raportate rezultate fals-pozitive și fals-negative ale testului cu CRH la pacienții cu tumori nonendocrine și hipofizare.

Principala problemă în diagnosticarea sindromului Cushing este diferențierea indivizilor cu microadenoame hipofizare și/sau disfuncție hipotalamo-hipofizară de cei cu tumori (de exemplu, tumori carcinoide sau feocromocitom) care sintetizează CRH și/sau ACTH ectopic. Manifestările clinice sunt similare când tumorile ectopice nu determină alte simptome ca diaree și eritem în tumorile carcinoide sau hipertensiune arterială episodică în feocromocitom. Uneori diferențierea dintre producția ectopică și cea hipofizară de ACTH poate fi făcută prin utilizarea testelor cu metirapon sau cu CRH, după cum au fost descrise mai sus. În aceste situații tomografia computerizată (TC) a glandei hipofize este de obicei fără modificări. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu gadoliniu ca substanță de contrast poate fi superioară tomografiei computerizate pentru acest scop, dar demonstrează prezența unui microadenom hipofizar doar la jumătate din pacienții cu sindrom Cushing. La pacienții cu studii imagistice negative, în unele centre se utilizează pentru studiul ACTH, probe venoase selective. Prezența unui gradient a ACTH între sinusul pietros și sângele periferic localizează sursa hiperproducției de ACTH la nivelul glandei hipofize, dar nu permite distincția dintre hiperplazia corticosuprarenală hipofizo-dependentă de hiperplazia hipofizară secundară unor tumori producătoare de CRH. Nivelul CRH trebuie măsurat inițial la nivelul sângelui periferic și apoi la nivelul sinusului pietros. Nu există un test disponibil pentru a face această distincție, dacă tumora ectopică nu este vizualizabilă sau dacă nu produce alți hormoni.

Diagnosticul de *adenom suprarenalian secretant de cortizol* este sugerat de creșteri disproporționate ale nivelului bazal al cortizolului liber în urină, cu modificări modeste ale 17-cetosteroizilor urinari sau DHEA sulfat plasmatic. Secreția suprarenaliană de androgeni este de obicei scăzută la acești pacienți, din cauza supresiei ACTH-ului indusă de cortizol și involuției corespunzătoare a zonei reticulate, care sintetizează androgeni.

Diagnosticul de *carcinom suprarenalian* este sugerat de o masă abdominală palpabilă și de valori *marcat* crescute *atât* ale 17-cetosteroizilor urinari *cât și* DHEA sulfatului plasmatic. Nivelul plasmatic și urinar de cortizol este variabil crescut. Carcinomul suprarenalian este de obicei rezistent atât la stimularea ACTH-ului, cât și la supresia dexametazonei. Secreția suprarenaliană marcat crescută de androgeni determină frecvent virilizare la femei. Carcinomul corticosuprarenalian producător de estrogeni determină de obicei ginecomastie la bărbați și sângerare uterină disfuncțională la femei. Aceste tumori suprarenaliene secretă cantități crescute de androstendion, care este convertit periferic în estronă și estradiol (vezi capitolul 338). Carcinoamele suprarenaliene care produc sindrom Cushing sunt de obicei asociate cu valori crescute ale intermediarilor din biosinteza hormonală (în special 11-deoxicortizol), sugerând ineficacitatea conversiei intermediarilor în produsele finale. Aproximativ 20% dintre carcinoamele suprarenaliene nu se asociază cu sindroame endocrine și se presupune că nu sunt funcționale sau că produc precursori biologic inactivi ai steroizilor. În plus, producția excesivă de steroizi nu este detectabilă în unele situații (de exemplu, androgenii la bărbatul adult).

Diagnostic diferențial *Sindrom pseudocushingoid* Pot exista probleme de diagnostic la mai multe grupuri de subiecți; aceștia sunt pacienți cu obezitate, alcoolism cronic, depresie și afecțiuni acute de orice tip. *Obezitatea* extremă nu este comună sindromului Cushing; mai mult, în obezitatea de cauză exogenă țesutul adipos se dispune generalizat, nu troncular. Anomaliile evidențiate la pacienții cu obezitate exogenă sunt de obicei moderate la investigarea corticosuprarenalei. Nivelul excreției urinare bazale de steroizi la pacienții obezi este normal sau ușor crescut. La unii pacienți se produce o conversie crescută a cortizolului secretat în metaboliți excretați. Nivelul cortizolului sanguin și urinar este normal, iar variația diurnă în sânge și urină este normală. Pacienți cu *alcoolism cronic* și cei cu *depresie* au anomalii similare în eliberarea steroizilor: cortizol urinar moderat crescut, absența ritmului circadian al secreției cortizolului și rezistență la supresia cu dexametazonă (în special pe timpul nopții și la doze scăzute). Spre deosebire de subiecții alcoolici, pacienții cu depresie nu au semne și simptome clinice de sindrom Cushing. După întreruperea consumului de alcool și/sau îmbunătățirea stării emoționale, valorile steroizilor revin de obicei la normal. Un răspuns normal al cortizolului la hipoglicemia indusă de insulină poate diferenția acești pacienți de subiecții cu sindrom Cushing. La subiecții cu *afecțiuni acute* se obțin frecvent valori anormale la investigațiile de laborator și insuficiența supresiei de către dexametazonă, deoarece agenții stresanți principali (precum durerea sau febra) întrerup controlul normal al secreției ACTH. O cauză rară de hipercortizolism fără stigmat cushingoid este *rezistența primară la cortizol,* datorată unor mutații la nivelul receptorului pentru glucocorticoizi tip I; rezistența este incompletă deoarece pacienții nu au semne de insuficiență suprarenaliană. *Sindromul Cushing iatrogen*, indus prin administrare de glucocorticoizi sau alți steroizi, cum ar fi megestrolul care se leagă de receptorul glucocorticoid, nu poate fi diferențiat la examenul clinic de hiperfuncția corticosuprarenaliană endogenă. Această afecțiune poate fi identificată prin determinarea nivelului cortizolului plasmatic și urinar în condiții bazale; în sindromul iatrogen aceste valori sunt scăzute din cauza supresiei axului hipofizo-suprarenalian. Severitatea sindromului Cushing iatrogen este în funcție de doza totală de steroizi, de timpul de înjumătățire a preparatului steroidic și de durata tratamentului. De asemenea, la indivizii la care se administrează doze de steroizi după-amiaza și seara, sindromul Cushing se dezvoltă mai rapid și la doze zilnice totale de steroizi mai mici decât la pacienții la care steroizii se administrează într-o doză unică matinală. De asemenea, dispoziția enzimelor și legarea steroizilor administrați diferă între pacienți.

Evaluarea radiologică a sindromului Cushing Studiul radiologic preferat pentru vizualizarea suprarenalelor este tomografia computerizată abdominală (figura 332-8). TC este valoroasă atât în localizarea tumorilor suprarenalei, cât și în diferențierea lor de hiperplazia bilaterală. Tuturor pacienților suspecți de hipersecreție hipofizară de ACTH trebuie să li se efectueze o examinare RMN hipofizară cu gadoliniu ca agent de contrast. Chiar utilizând această tehnică, microadenoamele pot fi nedetectabile; de asemenea, pot fi descrise mase fals-pozitive datorate unor variante nesecretorii ale anatomiei hipofizare normale. La pacienții cu producție ectopică de ACTH, tomografia toracică este un prim pas util pentru diagnostic.

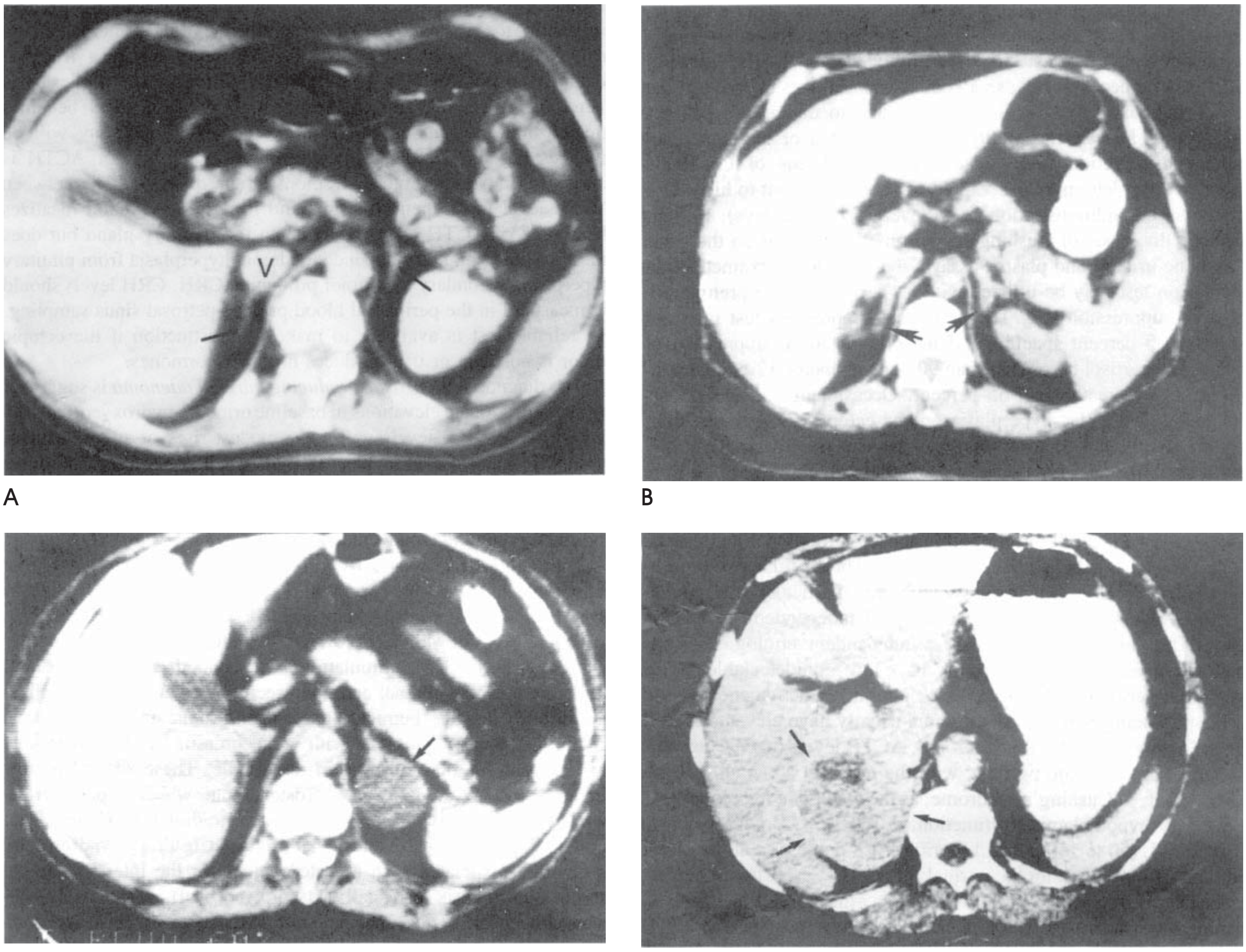
Evaluarea formațiunilor suprarenaliene asimptomatice Prin TC abdominală sunt descoperite accidental o multitudine de formațiuni suprarenaliene (așa-numitele incidentaloame). Acest fapt nu este surprinzător, deoarece la autopsie 10-20%

dintre subiecți au adenoame corticosuprarenaliene. Primul pas în evaluarea acestor pacienți este aprecierea funcționalității tumorii prin teste screening corespunzătoare, de exemplu, determinarea pe 24 ore a catecolaminelor și metaboliților lor, măsurarea potasiului seric și evaluarea funcției corticosuprarenale prin testul de supresie la dexametazonă. Totuși, în 90% din cazuri, incidentaloamele sunt nesecretante. În prezența unei neoplazii extracorticosuprarenale, posibilitatea ca tumora corticosuprarenală să fie o metastază este de 30-50% din cazuri. Dacă tumora primară a fost tratată și nu există alte metastaze, pentru stabilirea diagnosticului este prudent să se obțină un fragment de țesut corticosuprarenalian prin aspirație cu ac fin. În absența unei neoplazii decelabile pasul următor nu este clar. Probabilitatea unui carcinom suprarenal este mai mică de 0,01%, marea majoritate a formațiunilor suprarenale fiind adenoame. Caracteristicile care sugerează malignitatea sunt dimensiunile mari (o dimensiune mai mare de 4-6 cm sugerează prezența carcinomului); marginile neregulate; neomogenitatea; calcificările țesuturilor moi vizibile la TC (vezi figura 332-8) și prezența caracteristicilor de malignitate la imaginea RMN cu substanță de contrast. Dacă nu se practică tratament chirurgical sau aspirație cu ac fin, repetarea TC trebuie efectuată la 3-6 luni.

Rx TRATAMENT

Neoplasmele suprarenaliene Când este pus diagnosticul de adenom sau carcinom se realizează explorarea suprarenalei cu excizia tumorii. Din cauza posibilității atrofierii suprarenalei contralaterale, pacientul este tratat pre- și postoperator ca și în cazul suprarenalectomiei totale, chiar atunci când este suspectată o leziune unilaterală, tehnica fiind similară cu aceea pentru un pacient cu boală Addison la care se efectuează o intervenție chirurgicală electivă (vezi tabelul 332-11).

În ciuda efectuării intervenției chirurgicale, majoritatea pacienților cu carcinom suprarenalian mor în decurs de 3 ani de la diagnostic. Metastazele apar cel mai frecvent în ficat și plămâni. Principalul chimioterapic antitumoral utilizat în tratamentul carcinomului corticosuprarenalian este mitotanul (*o,p*'-DDD), un izomer al insecticidului DDT. Acest medicament inhibă sinteza cortizolului și scade nivelul plasmatic și urinar al steroizilor. Deși acțiunea sa citotoxică este relativ selectivă pe zona secretantă de glucocorticoizi din cortexul suprarenalei, poate fi inhibată și zona glomerulară. Deoarece mitotanul alterează și metabolismul extrasu-



A B C D

FIGURA 332-8 Tomografia computerizată este metoda preferată pentru vizualizarea glandelor suprarenale (*săgeți*) *A*. Glanda suprarenală dreaptă normală este adiacentă venei cave inferioare (V) la ieșirea acesteia din ficat. Aproximativ 90% din glanda suprarenală dreaptă apare ca o structură liniară ce se extinde posterior de vena cavă inferioară în spațiul dintre lobul hepatic drept și pilierul diafragmatic. Glanda suprarenală stângă normală este situată lateral de pilierul stâng al diafragmului și sub stomac. Majoritatea glandelor suprarenale stângi au forma literei V inversate sau în Y. *B*. TC suprarenaliană la un pacient cu producție ectopică de ACTH. Ambele glandele suprarenale (*săgeți*) sunt mărite (comparați cu A). În contrast, doar la 50% din pacienții cu hiperplazie suprarenaliană bilaterală secundară hipersecreției hipofizare de ACTH se evidențiază mărirea suprarenalelor pe TC. *C*. TC a unui pacient cu sindrom Cushing cu evidențierea biochimică doar a unei producții crescute de cortizol. Suprarenala stângă a fost înlocuită de o tumoră de 2 cm în formă de rachetă de tenis (*săgeată*). Opacitatea tumorii este scăzută din cauza conținutului lipidic ridicat. *D*. TC la un pacient cu sindrom Cushing și evidențierea biochimică a unui carcinom suprarenalian. Față de C, masa din dreapta are un aspect heterogen și are dimensiuni mai mari – caracteristici frecvente ale unui carcinom suprarenalian.

prarenalian al cortizolului, trebuie determinat nivelul plasmatic și urinar al cortizolului pentru a titra acest efect. Medicamentul este administrat de obicei în 3-4 doze zilnice, crescându-se gradat doza până la 8-10 g pe zi. La doze mai mari, se produc, la aproape toți pacienții, efecte adverse gastrointestinale (anorexie, diaree sau vărsături) sau neuromusculare (letargie, somnolență sau amețeală). Tuturor pacienților tratați cu mitotan trebuie să li se asocieze o terapie de substituție pe termen lung cu glucocorticoizi, iar la unii chiar și cu mineralocorticoizi. La aproximativ 1/3 dintre pacienți se produce regresia tumorii și metastazelor, însă supraviețuirea pe termen lung este limitată. La mulți subiecți mitotanul inhibă doar steroidogeneza și nu determină regresia metastazelor tumorii. Metastazele osoase sunt de obicei refractare la tratament medicamentos și trebuie tratate prin radioterapie. Mitotanul poate fi administrat și ca terapie adjuvantă după rezecția chirurgicală a carcinomului suprarenalian, deși nu există dovezi asupra faptului că îmbunătățește supraviețuirea.

Hiperplazia bilaterală Pacienții cu hiperplazie au un nivel de ACTH relativ sau absolut crescut. Deoarece tratamentul va fi logic îndreptat spre reducerea nivelului de ACTH, tratamentul principal ideal în tumorile secretante de ACTH sau CRH, fie hipofizare, fie ectopice, este rezecția lor chirurgicală. Uneori aceasta nu este posibilă, deoarece afecțiunea, în special cu producție ectopică de ACTH, este de obicei avansată. În această situație, pentru corectarea hipercortizolismului poate fi indicată suprarenalectomia „medicală“ sau chirurgicală.

Asupra tratamentului adecvat al hiperplaziei suprarenaliene bilaterale există controverse, atunci când sursa supraproducției de ACTH nu este evidentă. În unele centre, la acești pacienți (în special cei cu un test de supresie pozitiv la doze crescute de dexametazonă) se efectuează explorarea chirurgicală a hipofizei prin abordare transsfenoidală, pentru evidențierea unui microadenom. Totuși, în majoritatea cazurilor este recomandată recoltarea selectivă de sânge venos de la nivelul sinusului pietros sau pacientul poate fi transferat la un centru adecvat, dacă procedura nu este practicabilă în acel loc. În eventualitatea neevidențierii microadenomului prin această explorare, poate fi necesară hipofizectemia totală. Complicațiile intervenției chirurgicale transsfenoidale sunt rinoreea cu lichid cefalorahidian, diabetul insipid, panhipopituitarismul și lezarea nervilor cranieni sau nervului optic. Mai mult, aceste neoplasme hipofizare pot reapărea, dacă anomalia primară se află de fapt în hipotalamus.

În alte centre tratamentul de elecție este suprarenalectomia totală. Rata de vindecare prin această procedură se apropie de 100%. Efectele adverse includ necesitatea pe tot timpul vieții a substituției mineralocorticoizilor și glucocorticoizilor și o probabilitate de 10-20% de dezvoltare a unei tumori hipofizare în următorii 10 ani (sindrom Nelson; vezi capitolul 328). Multe din aceste tumori necesită tratament chirurgical. Nu este cert dacă la acești indivizi tumorile se dezvoltă de novo sau sunt prezente dinaintea suprarenalectomiei bilaterale, însă sunt atât de mici încât nu sunt detectate prin proceduri de rutină. Evaluarea radiologică periodică a glandei pituitare prin RMN și determinarea seriată a ACTH-ului trebuie realizate la orice individ la care s-a efectuat suprarenalectomie bilaterală pentru sindrom Cushing. Aceste tumori hipofizare pot produce invazie locală și comprimă chiasma optică sau se extind spre sinusul cavernos sau sfenoid.

Cu excepția copiilor, iradierea hipofizei este rar folosită ca tratament de primă intenție, fiind rezervată mai ales recurențelor tumorale postoperatorii. În unele centre, prin utilizarea tehnicilor stereotactice, pot fi focalizate la nivelul dorit doze înalte de radiații gamma, cu un grad redus de iradiere în țesuturile din jur. Efectele adverse ale iradierii sunt paralizia nervului oculomotor și hipopituitarismul. Între tratament și remisie există o perioadă mare de timp, iar rata remisiunilor este, de obicei, mai mică de 50%.

În sfârșit, la unii pacienți la care nu se poate efectua intervenția chirurgicală, poate fi indicată suprarenalectomia „medicală“ (tabelul 332-6). Inhibiția steroidogenezei poate fi, de asemenea, indicată la subiecții cu Cushing sever, înaintea intervenției chirurgicale. Suprarenalectomia chimică poate fi obținută prin administrarea unui inhibitor al steroidogenezei – ketoconazol (600-1200 mg/zi). În plus, pot fi eficienți și mitotanul (2-3 g/zi) și/sau blocanții sintezei steroizilor – aminoglutetimidă (1 g/zi) sau metirapon (2-3 g/zi) – administrate fie izolat, fie în combinație. Efectul mitotanului se instalează lent (în săptămâni). Mifepristonul, un inhibitor competitiv al legării glucocorticoidului de receptorul său, poate fi o opțiune de tratament. Acești agenți prezintă risc de insuficiență suprarenală, putând fi necesară substituția steroizilor.

ALDOSTERONISMUL Aldosteronismul este un sindrom asociat cu hipersecreția principalului mineralocorticoid suprarenalian – aldosteronul. Aldosteronismul *primar* semnifică prezența stimulului pentru producția excesivă de aldosteron la nivelul glandei suprarenale; în aldosteronismul *secundar* stimulul este în afara suprarenalei.

Aldosteronismul primar În cazul inițial al producției excesive și inadecvate de aldosteron, afecțiunea era rezultatul unui *adenom suprarenalian producător de aldosteron* (sindrom Conn). Majoritatea cazurilor implică prezența unui adenom unilateral, de obicei mic și care poate apare cu aceeași frecvență în ambele suprarenale. Rareori, aldosteronismul primar se datorează unui carcinom suprarenalian. Este de două ori mai frecvent la femei decât la bărbați, apare de obicei la vârste cuprinse între 30 și 50 de ani și este prezent la aproximativ 1% dintre pacienții hipertensivi neselectați. În multe cazuri există manifestări clinice și biochimice caracteristice aldosteronismului primar, însă la explorarea chirurgicală nu este descoperit un adenom solitar. În schimb, acești pacienți au *hiperplazie corticală nodulară bilaterală*. Această afecțiune a fost denumită în literatură și pseudoaldosteronism primar, hiperaldosteronism idiopatic sau hiperplazie nodulară. Cauza este necunoscută.

Semne și simptome Hipersecreția de aldosteron crește schimbul, la nivelul tubului renal distal, de sodiu intratubular cu ionii de hidrogen și potasiu excretați, cu depleția progresivă a potasiului din organism și apariția hipokaliemiei. Mulți pacienți prezintă hipertensiune diastolică, de obicei nu foarte severă, și se plâng de cefalee. Hipertensiunea arterială se datorează probabil reabsorbției crescute de sodiu și expansiunii volumului extracelular. *Depleția de potasiu* este responsabilă pentru slăbiciune musculară și fatigabilitate, datorându-se scăderii nivelului potasiului la nivelul membranei celulei musculare. Poliuria este determinată de alterarea capacității de concentrare a urinei și se asociază deseori cu polidipsie.

Semnele electrocardiografice și radiografice de hipertrofie ventriculară stângă sunt secundare hipertensiunii arteriale. Semne electrocardiografice ale depleției de potasiu includ undele U proeminente, aritmiile cardiace și contracțiile prema-

Tabelul 332-6

Metode de tratament la pacienții cu hiperplazie suprarenaliană secundară hipersecreției hipofizare de ACTH

Scăderea sintezei hipofizare de ACTH
- Rezecție transsfenoidală a microadenomului
- Radioterapie

Reducerea sau oprirea secreției corticosuprarenaliene de cortizol
- Suprarenalectomie bilaterală
- Suprarenalectomie medicamentoasă (metirapon, mitotan, aminoglutetimidă, ketoconazol)*

* Nu este curativă, dar este eficientă atâta timp cât se administrează continuu la pacienți selectați.

ture. Când nu se asociază cu insuficiență cardiacă congestivă, boli renale sau anomalii preexistente (precum tromboflebită), în mod caracteristic edemele lipsesc. În cazul unei evoluții lungi a afecțiunii, nefropatia cu azotemie se poate asocia cu insuficiență cardiacă congestivă și edeme.

Investigații de laborator Valorile obținute la testele de laborator depind atât de durata, cât și de severitatea depleției de potasiu. Un test al concentrării nocturne relevă frecvent alterarea capacității de concentrare a urinii, probabil secundară hipokalemiei. Din cauza secreției excesive de ioni de amoniu și bicarbonat pentru compensarea alcalozei metabolice, pH-ul urinei este neutru sau alcalin.

Hipokaliemia poate fi severă (sub 3 mmol/l) și reflectă o depleție severă a potasiului din organism, de obicei de peste 300 mmol. *Hipernatremia* se datorează retenției de sodiu, pierderii concomitente de apă prin poliurie și datorită fixării unui nou prag al osmostatului. Alcaloza metabolică și creșterea bicarbonatului seric sunt rezultatul pierderii urinare de ioni de hidrogen și migrației lor în interiorul celulelor cu depleție de potasiu. Alcaloza este perpetuată prin deficitul de potasiu, care crește capacitatea tubului contort proximal de a reabsorbi bicarbonatul filtrat. Dacă hipokalemia este severă, nivelul seric al magneziului este de asemenea scăzut.

Conținutul total de sodiu din organism și schimburile totale de sodiu sunt de obicei crescute, în timp ce schimburile totale de potasiu sunt reduse. Creșterea volumului lichidelor extracelulare poate fi responsabilă pentru inversarea modelului de excreție circadiană a sării și apei, cu excreția predominantă de sare și apă în timpul nopții.

Diagnostic Diagnosticul este sugerat de o hipokalemie persistentă la un pacient fără edeme, cu un aport normal de sodiu, căruia nu i se administrează diuretice depletive de potasiu (furosemid, acid etacrinic, tiazide). Dacă la un pacient hipertensiv tratat cu un diuretic depletiv de potasiu apare hipokalemia, diureticul trebuie întrerupt și i se va administra un supliment de potasiu. După 1-2 săptămâni trebuie determinat din nou nivelul potasiului și, dacă hipokalemia persistă, pacientul trebuie evaluat pentru un sindrom cu exces de mineralocorticoizi (figura 332-9).

Criteriile pentru diagnosticarea aldosteronismului primar sunt (1)hipertensiune arterială diastolică fără edeme, (2) hiposecreție de renină (apreciată pe baza unei activități scăzute a reninei plasmatice) care nu crește adecvat în timpul depleției volemice (ortostatism, depleție de sodiu) și (3) hipersecreție de aldosteron care nu este inhibată adecvat în timpul unei expansiuni a volumului lichidelor extracelulare (încărcare cu sare).

În mod caracteristic, pacienții cu aldosteronism primar *nu au edeme*, deoarece se produce un fenomen „de scăpare“ de sub efectul de retenție sodată al mineralocorticoizilor. La pacienții cu nefropatie și azotemie asociată, rareori pot fi prezente edeme pretibiale.

Estimarea activității plasmatice a reninei are o valoare limitată în separarea pacienților cu aldosteronism primar de cei la care există alte cauze de hipertensiune arterială. În timp ce creșterea insuficientă a activității plasmatice a reninei în timpul manevrelor de depleție lichidiană este un criteriu sugestiv pentru aldosteronismul primar, supresia activității reninei apare și la aproximativ 25% dintre pacienții cu hipertensiune arterială esențială.

Deoarece determinarea reactivității reninei plasmatice nu este suficientă, pentru diagnosticarea aldosteronismului primar este necesară evidențierea lipsei supresiei secreției de aldosteron (vezi figura 332-9). Autonomia dezvoltată de tumorile producătoare de aldosteron la acești pacienți se referă doar la rezistența la supresia secreției în timpul expansiunii volumului lichidian; aceste tumori pot să răspundă normal sau crescut la stimulare prin încărcare cu potasiu sau perfuzare de ACTH.

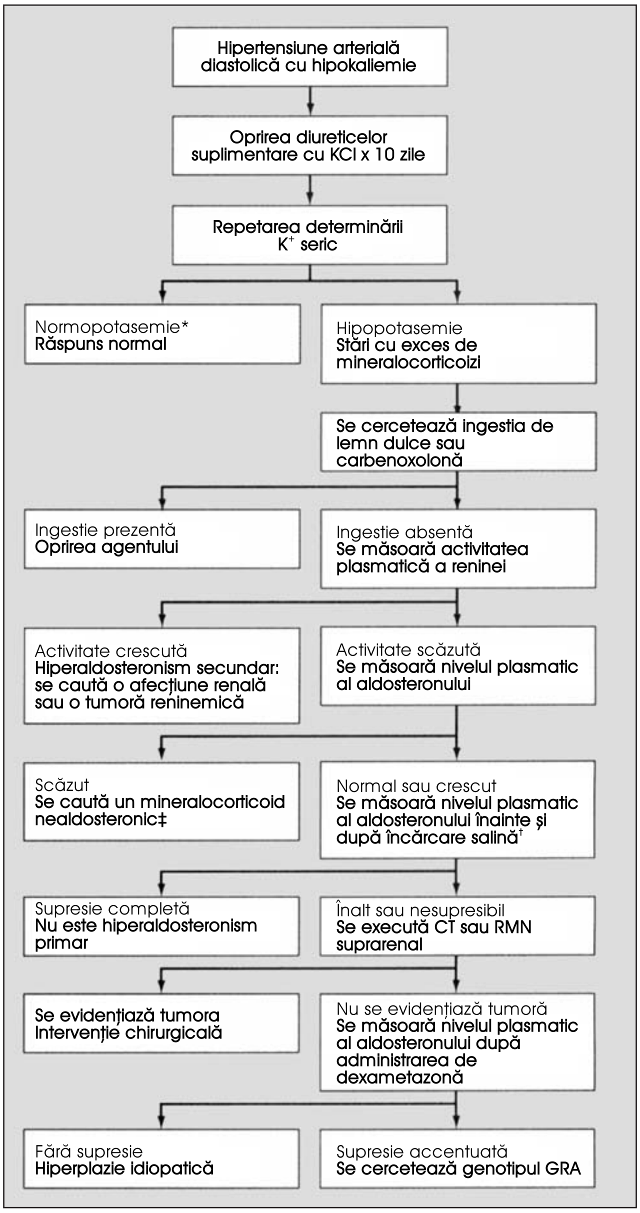


FIGURA 332-9 Schemă de diagnostic pentru evaluarea pacienților suspecți de aldosteronism primar. * K^+ seric poate fi normal la unii pacienți cu hiperaldosteronism, care iau diuretice ce economisesc potasiul (spironolactonă, triamteren) sau au un aport scăzut de sodiu și crescut de potasiu. † Această etapă nu trebuie realizată dacă hipertensiunea arterială este severă (presiunea diastolică >115 mmHg) sau dacă este prezentă insuficiența cardiacă. De asemenea, nivelul seric al potasiului trebuie corectat înaintea perfuziei cu soluție salină. Metode alternative prin care se realizează o supresie asemănătoare a secreției aldosteronului sunt încărcarea orală cu sodiu (200 mmol/zi timp de 3 zile) sau administrarea a 10 mg de deoxicorticosteron acetat (DOCA) intramuscular la fiecare 12 h timp de 3 zile (GRA = aldosteronism remediabil prin administrare de glucocorticoizi). ‡ De exemplu, sindromul Liddle, sindromul cu exces aparent de mineralocorticoid sau o tumoră secretantă de deoxicorticosteron.

Odată ce au fost evidențiate hiposecreția de renină și imposibilitatea supresiei secreției de aldosteron, trebuie determinată localizarea adenomului producător de aldosteron prin TC abdominală, utilizând o tehnică ce asigură o secțiune fină, în spirală, deoarece multe adenoame producătoare de aldosteron au diametru < 1 cm. Dacă TC este negativă, cateterizarea venoasă suprarenaliană percutană transfemurală bilaterală cu recoltarea de sânge din vena suprarenaliană poate demonstra o creștere de 2-3 ori a concentrației plasmatice a aldosteronului în glanda afectată, comparativ cu cea indemnă. În cazul hiperaldosteronismului secundar determinat de hiperplazia corticală nodulară nu se evidențiază nici o localizare. Este importantă obținerea simultană a probelor, dacă este posibil, și determinarea nivelului de cortizol pentru a obține

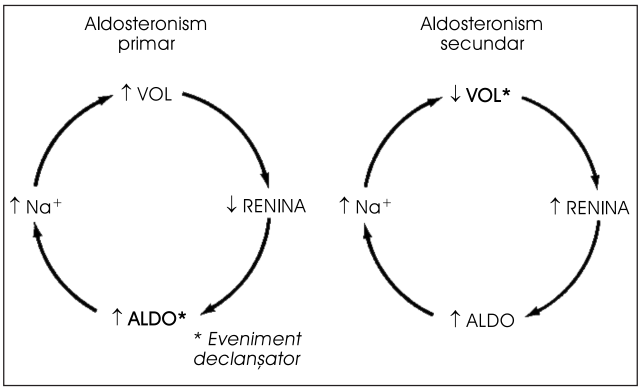


FIGURA 332-10 Răspunsul buclei de control al volumului lichidian prin sistemul renină-aldosteron în aldosteronismul primar comparativ cu aldosteronismul secundar.

asigurarea că localizarea falsă nu reflectă o creștere a nivelului aldosteronului indusă de ACTH sau de stres.

Diagnostic diferențial Pacienții cu hipertensiune arterială și hipokalemie pot avea hiperaldosteronism primar sau secundar (figura 332-10). O manevră utilă pentru diferențierea lor este determinarea activității plasmatice a reninei. Hiperaldosteronismul secundar la pacienții cu hipertensiune arterială accelerată se datorează nivelului plasmatic crescut al reninei; în mod contrar, pacienții cu aldosteronism primar au un nivel plasmatic scăzut de renină. Într-adevăr, la pacienții cu o concentrație serică a potasiului < 2,5 mmol/l, un nivel mai înalt al aldosteronului plasmatic față de activitatea plasmatică a reninei, într-o probă randomizată, este suficient pentru a stabili diagnosticul de aldosteronism primar fără a efectua teste suplimentare.

De asemenea, aldosteronismul primar trebuie diferențiat de alte *stări cu exces de mineralocorticoizi*. O problemă comună este diferențierea dintre hiperaldosteronismul determinat de un adenom și cel determinat de o hiperplazie nodulară bilaterală idiopatică. Această diferențiere este importantă, deoarece hipertensiunea arterială asociată cu hiperplazie idiopatică nu beneficiază de obicei de suprarenalectomie bilaterală, în timp ce hipertensiunea arterială asociată unor tumori producătoare de aldosteron este de obicei ameliorată sau vindecată prin rezecția adenomului. Deși pacienții cu hiperplazie nodulară bilaterală idiopatică au tendința de a avea o hipokalemie mai puțin severă, o secreție mai puțin scăzută de aldosteron și o activitate mai crescută a reninei în plasmă decât pacienții cu aldosteronism primar, diferențierea nu este posibilă doar pe baza examenului clinic și biochimic. La majoritatea pacienților cu leziuni unilaterale sunt prezente o scădere posturală anormală a aldosteronului plasmatic și un nivel plasmatic crescut de 18-hidroxicorticosteron. Și aceste investigații au o valoare limitată de diagnosticare, deoarece la unii pacienți cu adenom se produce o creștere a aldosteronului plasmatic în ortostatism. Un diagnostic definitiv este stabilit cel mai bine pe baza examenului radiologic, după cum s-a descris mai sus.

În câteva cazuri, la pacienții hipertensivi cu alcaloză hiperkalemică s-au evidențiat adenoame secretante de deoxicorticosteron (DOC). La acești pacienți nivelul activității plasmatice a reninei este redus, însă concentrațiile de aldosteron sunt normale sau reduse, sugerând diagnosticul de exces de mineralocorticoizi determinat de alt hormon decât aldosteronul.

Câteva dezordini moștenite au caracteristici clinice similare cu cele ale aldosteronismului primar. Rareori, excesul de mineralocorticoizi se datorează unui defect în biosinteza cortizolului, în special al 11- sau 17-hidroxilării. Nivelul de ACTH este crescut, rezultând o creștere a producției mineralocorticoidului 11-deoxicorticosteron. *Hipertensiunea arterială și hipokalemia pot fi corectate prin administrare de glucocorticoizi.* Diagnosticul final este pus prin evidențierea creșterii precursorilor biosintezei cortizolului în sânge sau în urină sau prin demonstrarea directă a defectului genetic. Administrarea glucocorticoizilor produce uneori normalizarea tensiunii arteriale și a kalemiei, chiar dacă nu poate fi identificat un deficit de hidroxilaze (vezi figura 332-9). Acești pacienți au un nivel de aldosteron normal sau ușor crescut, care nu este inhibat complet de perfuzia unei soluții saline, însă scade după administrare de dexametazonă timp de 2 săptămâni (1-2 mg/zi). Această afecțiune este transmisă autosomal dominant și este denumită *aldosteronism corectabil prin administrare de glucocorticoizi* (GRA). Această tulburare este secundară duplicării unei gene himerice prin care gena promotor a 11β-hidroxilazei (care este sub controlul ACTH) fuzionează cu secvența ce codifică sintetaza aldosteronului. Astfel, activitatea sintetazei aldosteronului este exprimată în zona fasciculară și este reglată doar de ACTH, în mod similar reglării secreției cortizolului. Screeningul acestui defect se efectuează cel mai bine prin evidențiere a prezenței sau absenței genei himerice. Deoarece gena anormală poate fi prezentă în absența hipokaliemiei, frecvența sa drept cauză a hipertensiunii arteriale nu este cunoscută. La indivizii cu nivele scăzute ale reninei plasmatice, cu hipertensiune arterială cu debut juvenil sau cu un istoric familial de hipertensiune arterială cu debut juvenil trebuie efectuate teste pentru determinarea acestei tulburări.

Sindromul Liddle este o afecțiune rară, autosomal dominantă, care mimează hiperaldosteronismul. Defectul se află la nivelul genei care codifică subunitatea β a canalului de sodiu epitelial. Atât nivelul reninei cât și al aldosteronului este scăzut, canalul de sodiu este activat continuu, iar rezultatul este reabsorbția excesivă a sodiului la nivelul tubului renal.

O altă cauză rară, autozomal recesivă, de hipokalemie și hipertensiune arterială este deficitul de 11β-hidroxisteroid dehidrogenază, în care cortizolul nu poate fi transformat în cortizon și astfel se fixează pe receptorul pentru glucocorticoizi de tip I (mineralocorticoid), acționând ca un mineralocorticoid. Această afecțiune a fost denumită și *sindrom de exces aparent de mineralocorticoizi* determinat de un defect la nivelul genei care codifică izoforma acestei enzime. Pacienții pot fi identificați prin prezența unei cantități mai mari de cortizol față de cortizon în urină sau prin analize genetice.

Mestecarea tutunului sau ingestia de bomboane care conțin extracte de lemn dulce produc un sindrom ce mimează aldosteronismul primar. Substanța prin care acești agenți determină retenție de sodiu este acidul glicirizinic, care inhibă 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza, permițând astfel cortizolului să acționeze ca mineralocorticoid și să determine retenție de sodiu, expansiunea volumului de lichide extracelulare și hipertensiunea arterială, scăderea nivelului reninei plasmatice și scăderea nivelului aldosteronului. Diagnosticul este stabilit sau exclus printr-o anamneză atentă.

Rx TRATAMENT

Aldosteronismul primar determinat de un adenom este tratat de obicei prin rezecție chirurgicală. De câte ori este posibil, o abordare laparoscopică este preferată. Totuși, restricția aportului de sodiu și administrarea unui antagonist al aldosteronului (spironolactonă), sunt eficiente în multe cazuri. Hipertensiunea și hipokalemia sunt de obicei controlate prin doze de spironolactonă cuprinse între 25 și 100 mg, la fiecare 8 h. Unii pacienți au fost tratați eficient medicamentos mai mulți ani, însă la bărbați tratamentul cronic este de obicei limitat de efectele adverse ale spironolactonei, cum ar fi dezvoltarea ginecomastiei, scăderea libidoului și apariția impotenței.

Când se suspectează hiperplazia bilaterală idiopatică, intervenția chirurgicală este indicată doar dacă hipokalemia simptomatică severă nu poate fi controlată prin tratament

medicamentos, de exemplu cu spironolactonă, triamteren sau amilorid. Hipertensiunea asociată cu hiperplazia idiopatică nu este de obicei ameliorată de suprarenalectomia bilaterală.

Hiperaldosteronismul corectabil prin administrare de glucocorticoizi, documentat prin analiză genică, poate fi tratat prin administrare de glucocorticoizi sau de antimineralocorticoizi ca spironolactona, triamterenul sau amiloridul. Glucocorticoizii trebuie să fie administrați doar în doze mici pentru a nu se produce un sindrom Cushing iatrogen. Deseori este necesar un tratament combinat. Pacienții cu sindrom de deficit de 11β-hidroxisteroid dehidrogenază pot fi tratați cu doze mici de dexametazonă. Deși dexametazona este un glucocorticoid potent, care inhibă sinteza de ACTH și de cortizol endogen, ea se fixează mai puțin bine pe receptorii pentru mineralocorticoizi decât cortizolul.

Aldosteronismul secundar *Aldosteronismul secundar* se referă la o creștere adecvată a secreției de aldosteron ca răspuns la activarea sistemului renină-angiotensină (vezi figura 332-10). Rata de sinteză a aldosteronului este deseori mai crescută la pacienții cu aldosteronism secundar decât la cei cu aldosteronism primar. Aldosteronismul secundar apare de obicei în asociere cu faze de accelerare a hipertensiunii arteriale sau cu afecțiuni ce produc edem. La gravide, aldosteronismul secundar este un răspuns fiziologic normal la creșterea nivelului reninei circulante și a activității plasmatice a reninei, induse de estrogeni, și la acțiunea antialdosteronică a progesteronilor.

Aldosteronismul secundar din hipertensiunea arterială este fie secundar unei hipersecreții primare de renină (reninism primar), fie unei hiperproducții de renină secundară scăderii fluxului sanguin renal și/sau a presiunii de perfuzie (vezi figura 332-10). Hipersecreția secundară a reninei se poate datora stenozării uneia sau ambelor artere renale principale printr-o placă aterosclerotică sau prin hiperplazie fibromusculară. Supraproducția de renină în ambii rinichi apare și în asociere cu nefroscleroza arteriolară severă (hipertensiune malignă) sau cu vasoconstricția renală importantă (faza de accelerare a hipertensiunii). Aldosteronismul secundar se caracterizează prin alcaloză hipokalemică, o creștere moderată sau severă a activității plasmatice a reninei și o creștere moderată sau severă a nivelului aldosteronului (vezi capitolul 246).

Aldosteronismul secundar cu hipertensiune arterială poate fi determinat și de o rară tumoră producătoare de renină (reninism primar). Acești pacienți au caracteristicile biochimice ale hipertensiunii arteriale reno-vasculare; totuși defectul primar este la nivelul secreției de renină de către tumora cu celule juxtaglomerulare. Diagnosticul poate fi pus prin absența modificărilor vascularizației renale și/sau evidențierea unui proces înlocuitor de spațiu în rinichi prin tehnici radiologice, și dovedirea unei creșteri unilaterale a activității reninei în venele renale. Rareori aceste tumori provin din alte țesuturi, cum ar fi ovarul.

Aldosteronismul secundar este prezent în multe forme de *edem*. Creșterea ratei de secreție a aldosteronului este obișnuită la pacienții cu edeme provocate de ciroză sau de sindrom nefrotic. În insuficiența cardiacă congestivă creșterea secreției de aldosteron variază în funcție de severitatea decompensării cardiace. În aceste cazuri stimulul pentru eliberarea aldosteronului pare a fi *hipovolemia arterială* și/sau hipotensiunea arterială. Tiazidele și furosemidul agravează deseori aldosteronismul secundar prin depleție lichidiană; hipokalemia și, uneori, alcaloza pot deveni în acest caz manifestările predominante.

Hiperaldosteronismul secundar apare rar fără edeme sau hipertensiune arterială (sindrom Bartter). Acest sindrom se caracterizează prin semne de hiperaldosteronism sever (alcaloză hipokalemică), cu creșteri moderate sau marcate ale activității reninei, în prezența unei tensiuni arteriale normale și absența edemelor. Biopsia renală evidențiază hiperplazie juxtaglomerulară. Patogeneza poate fi reprezentată de o alterare a conservării renale a sodiului sau a clorului și/sau o creștere a sintezei prostaglandinelor. Se pare că pierderea renală a sodiului stimulează secreția de renină și prin urmare producția de aldosteron. Hiperaldosteronismul produce depleție de potasiu, hipokalemia crescând suplimentar activitatea plasmatică a reninei și producția de prostaglandine. În unele cazuri, hipokalemia poate fi accentuată de o alterare a conservării renale a potasiului. Creșterea sintezei de prostaglandine nu este probabil o tulburare primară, deoarece administrarea unor inhibitori ai sintezei prostaglandinelor ameliorează doar temporar manifestările acestui sindrom (vezi capitolul 278).

SINDROAME DATORATE EXCESULUI DE ANDROGENI SUPRARENALIENI Excesul de androgeni suprarenalieni este determinat de producția excesivă de dehidroepiandrosteron și androstendion, care sunt convertite în testosteron în țesuturi extraglandulare; nivelul ridicat de testosteron este responsabil pentru majoritatea efectelor de virilizare. Excesul de androgeni suprarenalieni poate fi asociat cu secreția unor cantități mai mici sau mai mari de alți hormoni suprarenalieni și, de aceea, poate apărea ca un sindrom „pur“ de virilizare sau ca un sindrom „mixt“, asociat cu o producție excesivă de glucocorticoizi și cu sindrom Cushing.

Semne și simptome clinice Semnele și simptomele excesului de androgeni pot fi împărțite în patru tipuri: hirsutism, oligomenoree, acnee și virilizare. Este importantă diferențierea clinică dintre hipertricoză, hirsutism simplu și hirsutism asociat cu virilizare. Hipertricoza înseamnă o creștere accentuată a părului la bărbați sau femei la nivelul întregului corp. Spre deosebire de aceasta, hirsutismul este limitat doar la femei și reprezintă o creștere a părului cu o distribuție asemănătoare celei de la bărbați. În multe cazuri de hirsutism simplu nu a fost determinată cauza. Pe de altă parte, dacă se produce și o virilizare alături de hirsutism, de obicei sunt prezente niveluri ridicate de androgeni (vezi capitolul 53). În general, gradul de virilizare reflectă atât durata, cât și gradul secreției excesive de androgeni, deși o virilizare semnificativă se poate produce și în prezența unei modificări minime a producției de testosteron, iar o creștere semnificativă a producției de testosteron poate fi asociată cu semne minime de virilizare. Apariția oligomenoreei la o pacientă cu hirsutism crește probabilitatea existenței unui exces de androgeni. De aceea, evaluarea unei paciente cu hirsutism trebuie să cuprindă o anamneză atentă asupra instalării menarhei, a ciclului menstrual în trecut și în prezent și a capacității reproductive și un examen clinic atent pentru evidențierea semnelor și simptomelor de exces hormonal androgenic.

Etiologie Ca și în alte stări de hiperfuncție corticosuprarenaliană, sindroamele asociate excesului androgenic pot fi determinate de hiperplazie, adenoame sau carcinoame (ultimele două situații au fost prezentate mai sus). *Hiperplazia suprarenaliană congenitală* este consecința unor defecte enzimatice. La acești pacienți, producția suprarenaliană crescută de androgeni se asociază fie cu creșterea sau scăderea secreției de mineralocorticoizi, fie cu scăderea sintezei de glucocorticoizi. Deoarece cortizolul este principalul steroid suprarenalian care reglează elaborarea de ACTH și deoarece ACTH-ul stimulează atât producția de cortizol, cât și pe cea de androgeni suprarenalieni, un blocaj în sinteza cortizolului poate determina creșterea secreției suprarenale de androgeni. În caz de hiperplazie congenitală virilizantă severă, eliberarea cortizolului din suprarenale poate fi atât de compromisă, încât să determine un deficit de glucocorticoizi, în ciuda hiperplaziei anatomice a suprarenalelor.

Hiperplazia congenitală a suprarenalelor este una din afecțiunile cele mai frecvente ale suprarenalelor la copilul mic și mare și este consecința unor mutații autosomal recesive (vezi capitolul 339). Când deficitul enzimatic este parțial, manifestările devin evidente după adolescență, predominant la femei, cu hirsutism și oligomenoree, dar cu minimă virilizare.

Hiperplazia suprarenaliană instalată mai târziu determină 5-25% din cazurile de hirsutism și oligomenoree la femei, în funcție de populație.

Au fost descrise defecte ale $P450_{C21}$, $P450_{C18}$, $P450_{C17\alpha}$ și $P450_{C11\beta}$ hidroxilazelor și ale 3β-hidroxisteroid dehidrogenazei (3β-HSD) (vezi figura 332-2). Deși ADNc pentru aceste enzime a fost clonat, diagnosticarea deficitelor enzimatice specifice prin tehnici genetice nu este practică pentru utilizarea de rutină. Deficitul de $P450_{C21}$ este strâns legat de locusul antigenului leucocitar de histocompatibilitate (HLA-B) de pe cromozomul 6, astfel încât determinarea tipului de HLA și/sau polimorfismul ADN-ului pot fi utilizate în detectarea purtătorilor heterozigoți și pentru diagnosticarea indivizilor afectați din unele familii (vezi capitolul 306). Expresia clinică din diferite tulburări este variabilă, de la virilizare la femei ($P450_{C21}$) la feminizare la bărbați (3β-HSD) (vezi și capitolul 339).

Virilizarea suprarenaliană congenitală la femei la naștere, este asociată cu prezența unor organe genitale externe ambigue (*pseudohermafroditism feminin*). Apariția virilizării se produce cel mai probabil după luna a 5-a de dezvoltare embrionară. La naștere se poate constata mărirea organelor genitale externe la băiat și mărirea clitorisului, fuziune parțială sau completă a labiilor și uneori sinus urogenital la fetiță. Dacă fuziunea labială este aproape completă, fetița are organe genitale externe asemănătoare unui penis cu hipospadias. În perioada *postnatală* hiperplazia suprarenaliană congenitală se asociază cu virilizare la fată și precocitate izosexuală la băiat. Cantitatea excesivă de androgeni determină accelerarea creșterii, cu o vârstă osoasă ce depășește vârsta cronologică. Deoarece cantitățile excesive de androgeni accelerează închiderea cartilajelor de creștere, se oprește creșterea, însă dezvoltarea trunchiului continuă, dând un aspect caracteristic de copil scund cu un trunchi bine dezvoltat.

Cea mai frecventă formă de hiperplazie suprarenaliană congenitală (95% din cazuri) este determinată de un defect al $P450_{C21}$. În plus față de deficitul de cortizol, există o reducere a secreției de aldosteron la aproximativ o treime din pacienți. Astfel, în cazul deficitului de $P450_{C21}$ virilizarea suprarenaliană apare cu sau fără asocierea unei tendințe la pierdere de sare, datorată unui deficit aldosteronic (vezi figura 332-2).

Deficitul de $P450_{C11\beta}$ determină o variantă „hipertensivă“ a hiperplaziei suprarenaliene congenitale. Hipertensiunea arterială și hipokalemia apar ca urmare a alterării conversiei 11-deoxicorticosteronului la corticosteron, rezultând o acumulare a 11-deoxicorticosteronului, un puternic mineralocorticoid. Gradul hipertensiunii arteriale este variabil. În biosinteza androgenilor se produce o șuntare.

Deficitul de $P450_{C17\alpha}$ este caracterizat prin hipogonadism, hipopotasemie și hipertensiune arterială. Această afecțiune rară determină scăderea sintezei de cortizol și șuntarea precursorilor pe calea de sinteză a mineralocorticoizilor, cu alcaloză hipokalemică, hipertensiune arterială și scăderea activității plasmatice a reninei. De obicei, producția de 11-deoxicorticosteron este crescută. Deoarece hidroxilarea cu ajutorul $P450_{C17\alpha}$ este necesară pentru biosinteza androgenilor suprarenalieni și pentru biosinteza testosteronului și a estrogenului gonadic, acest defect se asociază cu imaturitate sexuală, un nivel ridicat al gonadotropinelor în urină și o excreție scăzută prin urină a 17-cetosteroizilor. Femeile au amenoree primară și lipsa dezvoltării caracteristicilor sexuale secundare. Din cauza deficitului androgenic bărbații au fie organe genitale externe ambigue, fie un fenotip feminin (*pseudohermafroditism masculin*). Glucocorticoizii exogeni pot corecta sindromul hipertensiv, iar tratamentul cu steroizi gonadici adecvați determină maturare sexuală.

În deficitul de 3β-HSD este alterată conversia pregnenolonului în progesteron, astfel încât este blocată biosinteza cortizolului și aldosteronului, cu apariția unui șunt în biosinteza androgenilor suprarenalieni prin intermediul 17α-hidroxipregnenolonului și DHEA. Din cauză că dehidroepiandrosteronul este un androgen slab și deoarece acest deficit enzimatic este prezent și la nivelul gonadelor, organele genitale ale fătului masculin pot fi incomplet virilizate sau de tip feminin. În mod contrar, la femei, supraproducția de DHEA poate determina virilizare parțială.

Diagnostic Diagnosticul de *hiperplazie suprarenaliană congenitală* trebuie suspectat la sugarii care au episoade de insuficiență suprarenaliană acută, depleție de sare sau au hipertensiune arterială. Diagnosticul este sugerat suplimentar de hipertrofia clitorisului, fuzionarea labiilor sau sinusul urogenital la fete și precocitate izosexuală la băieți. La sugarii și copiii cu un *blocaj al* $P450_{C21}$, excreția crescută de 17-cetosteroizi în urină și creșterea DHEA sulfatului plasmatic se asociază tipic cu creșterea nivelului sanguin al 17-hidroxiprogesteronului și excreția urinară a metabolitului său – pregnantriolul. Evidențierea unui nivel crescut al 17-hidroxiprogesteronului în lichidul amniotic la 14-16 săptămâni de gestație permite detectarea prenatală a fetițelor afectate.

Diagnosticul de *hiperplazie suprarenaliană congenitală cu pierdere de sare* datorată defectelor $P450_{C21}$ este sugerat de episoadele de insuficiență suprarenaliană acută cu hiponatremie, hiperpotasemie, deshidratare și vărsături. Acești sugari și copii cer deseori sare și au concomitent caracteristici de laborator ale deficitului concomitent în secreția cortizolului și aldosteronului.

În *forma hipertensivă a hiperplaziei suprarenaliene congenitale* datorată deficitului de $P450_{C11\beta}$ se acumulează 11-deoxicorticosteron și 11-deoxicortizol. Diagnosticul este susținut de evidențierea unor niveluri ridicate de 11-deoxicortizol în sânge sau cantități crescute de tetrahidro-11-deoxicortizol în urină. Creșterea nivelului 17-hidroxiprogesteronului nu implică un deficit concomitent de $P450_{C21}$.

Evidențierea unui nivel foarte ridicat de dehidroepiandrosteron urinar cu un nivel scăzut de pregnantriol și metaboliți ai cortizolului în urină, este caracteristică copiilor cu deficit de 3β-HSD. Poate apărea și o pierdere marcată de sare.

Adulții cu *hiperplazie suprarenaliană cu debut tardiv* (deficit parțial de $P450_{C21}$, $P450_{C11\beta}$ sau 3β-HSD) sunt caracterizați de concentrații normale sau ușor crescute ale 17-cetosteroizilor în urină și ale DHEA sulfat plasmatic. Un nivel bazal ridicat al unui precursor al biosintezei cortizolului (cum ar fi 17-hidroxiprogesteronul, 17-hidroxipregnenolonul sau 11-deoxicortizolul) sau creșterea acestui precursor după stimulare cu ACTH, confirmă diagnosticul de deficit parțial. Determinarea precursorilor steroidici la 60 min. după administrarea în bolus a ACTH-ului este de obicei suficientă. Eliberarea androgenilor din suprarenale este mai ușor inhibată prin utilizarea unui test standard cu doze scăzute (2 mg) de dexametazonă.

Diagnostic diferențial Cauzele de hirsutism pot fi împărțite în patru mari categorii: familiale, idiopatice, exces de androgeni și medicamentoase. În general, hirsutismul din primele două situații nu este asociat cu alte semne ale excesului androgenic (adică, oligomenoree, acnee importantă sau virilizare). De asemenea, hirsutismul indus medicamentos este asociat de obicei nu cu alte semne și simptome de exces androgenic, afară de cazul în care medicamentul este un androgen. Medicamentele care determină o creștere a părului de pe corp sunt: fenotiazinele, minoxidilul și fenitoina. Fiecare din aceste medicamente, în special minoxidilul, determină o accentuare generalizată a creșterii părului, nu doar în zonele țintă ale androgenului. Mecanismul se poate datora capacității acestor medicamente de a transforma vellusul în foliculi piloși terminali.

Dacă medicamentele sunt excluse, singurele cauze cunoscute de hirsutism care răspund la tratament sunt cele secundare producției excesive de androgeni de către suprarenală sau ovar.

La femei, diagnosticul diferențial al hirsutismului și virilizării se face între cauzele suprarenaliene și cele ovariene (tabelul

Tabelul 332-7

Cauze de hirsutism la femei
Familial
Idiopatic
Ovarian
Ovar polichistic, hiperplazie de celule hilare
Tumori: arenoblastom, celule hilare, resturi de suprarenală.
Suprarenaliene
Hiperplazie suprarenaliană congenitală
Hiperplazie suprarenaliană dobândită (Cushing)
Tumori: carcinom sau adenom virilizant

332-7). *Debutul brusc al unui hirsutismului și virilizării progresive* sugerează un neoplasm suprarenalian sau ovarian. *Adenoamele și carcinoamele suprarenaliene* pot determina un sindrom de virilizare pur sau mixt. Deoarece androgenii suprarenalieni sunt androgeni slabi, virilizarea suprarenaliană se caracterizează prin *creșteri masive ale excreției urinare a 17-cetosteroizilor*. Adenoamele suprarenaliene virilizante sunt rare. *Carcinoamele suprarenaliene virilizante*, cele mai frecvente tumori suprarenaliene care determină virilizare, sunt asociate cu niveluri plasmatice crescute de DHEA sulfat și cu rate crescute de excreție urinară a 17-cetosteroizilor și, ca o regulă, depășesc 6 cm în diametru. Nivelul cortizolului în sânge și urină este normal sau moderat crescut. Incapacitatea scăderii nivelului 17-cetosteroizilor urinari și DHEA sulfatului plasmatic la un nivel normal după supresie cu dexametazonă (0,5 mg administrate per os la fiecare 6 h timp de 2 zile) susține diagnosticul de tumoră suprarenaliană virilizantă și exclude hiperplazia suprarenaliană congenitală.

Cea mai frecventă *tumoră ovariană* virilizantă este arenoblastomul, însă și alte tumori ovariene, cum ar fi tumorile din resturi suprarenaliene, tumora cu celule granulare, tumora cu celule hilare și tumora Brenner au fost asociate cu virilizare. Virilizarea determinată de tumori ovariene este caracterizată de obicei prin niveluri normale de 17-cetosteroizi urinari și de DHEA sulfat, deoarece neoplasmul secretă de obicei un androgen potent – testosteronul. Uneori apar creșteri ale excreției 17-cetosteroizilor la unii pacienți cu neoplasme ovariene, însă o rată a excreții de peste 100 µmol/zi (30 mg/zi) este rară, cu excepția tumorilor din resturi suprarenaliene. Ca și neoplasmele suprarenaliene, producția de steroid de către tumorile ovariene nu este inhibată de dexametazonă. Cu excepția tumorilor din resturi suprarenaliene, aceste tumori sunt în mare măsură independente de stimularea ACTH-ului. Creșterea testosteronului plasmatic nu localizează neoplasmului în ovar, deoarece testosteronul poate fi crescut și prin conversia periferică a precursorilor suprarenalieni, precum DHEA (vezi capitolul 337).

Cea mai frecventă cauză ovariană de producție excesivă de androgeni este hipertecoza ovariană sau ovarul polichistic (vezi capitolul 337). Față de tumorile ovariene sau suprarenaliene, în ovarul polichistic virilizarea este mai puțin comună, în timp ce hirsutismul este destul de frecvent. Multe dintre aceste paciente sunt obeze și au hiperinsulinemie, intoleranță la glucoză și acanthosis nigricans. Excreția de 17-cetosteroizi este redusă parțial de dexametazonă. Nivelul plasmatic și ratele de producție ale androstendionului și, într-o măsură mai mică, ale testosteronului sunt de obicei crescute. Nivelul hormonului foliculostimulant (FSH) tinde să fie mic, iar nivelul hormonului luteinizant (LH) poate fi crescut, determinând creșterea raportului LH/FSH. Modificările de laborator la pacienții cu sindroame de hirsutism și virilizare sunt rezumate în tabelul 332-8.

Rx TRATAMENT

Tratamentul virilismului de origine suprarenaliană este în funcție de tipul leziunii. Pacienții cu *hiperplazie suprarenaliană congenitală* au un defect fundamental cu deficit de cortizol, determinând o secreție excesivă de ACTH urmată de hiperplazia glandelor suprarenale și o șuntare suplimentară în biosinteza androgenilor suprarenalieni. Tratamentul la acești pacienți constă din administrare zilnică de glucocorticoizi, pentru a inhiba secreția hipofizară de ACTH. Datorită prețului convenabil și timpului său intermediar de înjumătățire, prednisonul este medicamentul de elecție, exceptând sugarii, la care se utilizează de obicei hidrocortizonul. La adulții cu debut tardiv al hiperplaziei suprarenaliene trebuie administrată la culcare o doză unică, minimă de glucocorticoid cu acțiune intermediară sau lungă, pentru a inhiba secreția hipofizară de ACTH. Cantitatea de steroizi necesară la copiii cu hiperplazie suprarenaliană congenitală este de aproximativ 1-1,5 ori mai mare decât rata normală de producție a cortizolului – 27-35 µmol (10-13 mg) de cortizol pe metru pătrat de suprafață corporală și pe zi – administrată divizat de 2-3 ori pe zi. Programarea dozajului este realizată prin analize repetate ale 17-cetosteroizilor urinari, DHEA sulfatului plasmatic și/sau ale precursorilor din biosinteza cortizolului. De asemenea, trebuie atent monitorizate creșterea și maturarea scheletului, deoarece supradozajul de glucocorticoizi întârzie creșterea liniară.

HIPOFUNCȚIA CORTICOSUPRARENALEI

Cauzele insuficienței suprarenaliene pot fi împărțite în două categorii generale: (1) afecțiunile asociate cu o incapacitate primară a suprarenalelor de a sintetiza cantități suficiente de hormoni și (2) afecțiuni asociate cu o insuficiență secundară determinată de secreția sau eliberarea inadecvată a ACTH-ului (tabelul 332-9).

Tabelul 332-8

Evaluarea de laborator a sindroamelor de hirsutism și virilizare

	Ovarian		Suprarenalian			
	PCO	**Tumori ovariene**	**CAH**	**Neoplasme suprarenaliene**	**Sindrom Cushing**	**Idiopatic**
17-cetosteroizi urinari, DHEA sulfat plasmatic	N↑	N	N↑	↑↑↑	N↑	N
Testosteron plasmatic	N↑	↑↑	N↑	N↑	N↑	N
Raport LH/FSH	N↑	N	N	N	N	N
Precursori ai biosintezei cortizolului						
Bazal	N	N	N↑	N↑	N	N
După administrarea ACTH	N	N	↑↑	N↑	N	N
Cortizolul după testul de supresie cu dexametazonă pe timpul nopții	N	N	N	↑	↑	N

NOTĂ: CAH – hiperplazie suprarenaliană congenitală; PCO – sindrom de ovar polichistic; N, normal; ↑, crescut.

INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALIANĂ PRIMARĂ (BOALA ADDISON) Descrierea originală a bolii Addison – „slăbiciune şi debilitate generală, afectare importantă a activităţii cardiace, iritabilitate gastrică şi o modificare particulară a culorii tegumentului" – rezumă manifestările clinice principale. Cazurile avansate sunt de obicei uşor de diagnosticat, însă recunoaşterea afecţiunii în fazele timpurii poate reprezenta o adevărată provocare.

Incidenţă Insuficienţa corticosuprarenaliană primară este relativ rară, poate apărea la orice vârstă şi afectează în mod egal ambele sexe. Din cauza creşterii utilizării steroizilor în scop terapeutic, insuficienţa suprarenaliană secundară este relativ frecventă.

Etiologie şi patogeneză Boala Addison este provocată de o distrucţie progresivă a corticosuprarenalei, care trebuie să cuprindă peste 90% din glandă pentru ca să apară semnele de insuficienţă. Suprarenala este sediul frecvent al afecţiunilor granulomatoase cronice, în special tuberculoză, dar şi histoplasmoză, coccidioidomicoză şi criptococoză. În studii mai vechi tuberculoza era responsabilă pentru 70-90% din cazuri; totuşi, în prezent, cea mai frecventă cauză este atrofia *idiopatică*, responsabil fiind probabil un mecanism autoimun. Rareori se întâlnesc alte leziuni, cum ar fi adrenoleucodistrofia, hemoragia bilaterală, metastazele tumorale, amiloidoza, adrenomieloneuropatia, insuficienţa corticosuprarenală familială sau sarcoidoza.

La jumătate dintre pacienţi există anticorpi antisuprarenalieni circulanţi. Antigenul specific corticosuprarenal către care sunt direcţionaţi autoanticorpii este $P450_{C21}$. În timp ce majoritatea anticorpilor produc distrucţia suprarenalei, alţi anticorpi pot determina boala Addison prin blocarea fixării ACTH-ului pe receptorul său. La unii dintre subiecţi există şi anticorpi antitiroidieni, antiparatiroidieni şi/sau antiţesut gonadic (vezi şi capitolul 340). Există de asemenea o incidenţă crescută a tiroiditei limfocitare cronice, a insuficienţei ovariene premature, a diabetului zaharat tip I şi a hipotiroidiei sau hipertiroidiei. Apariţia a două sau mai multe dintre aceste afecţiuni endocrine autoimune la acelaşi individ defineşte sindromul autoimun poliglandular de tip II. Pot apărea şi alte afecţiuni, cum ar fi anemie pernicioasă, vitiligo, alopecie, sprue nontropical şi miastenia gravis. În cadrul unei familii, mai multe generaţii sunt afectate de una sau mai multe dintre bolile de mai sus. Sindromul poliglandular de tip II este rezultatul unei mutaţii genetice pe cromozomul 6 şi este asociat cu alelele HLA B8 şi DR3.

Asocierea dintre insuficienţa paratiroidiană şi cea suprarenaliană şi moniliaza mucocutanată cronică constituie sindromul autoimun poliglandular de tip I. Alte boli autoimune care apar în acest sindrom sunt: anemia pernicioasă, hepatita cronică activă, alopecia, hipotiroidia primară şi insuficienţa gonadală prematură. Nu există o asociere cu sistemul HLA; acest sindrom este transmis autosomal recesiv. Sindromul de tip I apare de obicei în timpul copilăriei, iar sindromul de tip II la vârsta adultă. Mecanismul prin care predispoziţia genetică şi/sau autoimunitatea interacţionează în patogeneza acestor afecţiuni sunt necunoscute.

Suspiciunea clinică de insuficienţă suprarenaliană este crescută la pacienţii cu SIDA (vezi capitolul 308). Citomegalovirusul afectează în mod curent glandele suprarenale [aşa-numita suprarenalită necrozantă cu citomegalovirus (CMV)], dar se raportează afectări ale suprarenalelor şi de către *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Criptococcus* şi sarcom Kaposi. Insuficienţa suprarenaliană la pacienţii cu SIDA poate să fie asimptomatică, însă investigaţiile care apreciază rezervele suprarenalei au frecvent valori anormale. La interpretarea testelor care apreciază activitatea corticosuprarenalei este important de notat medicaţia care poate potenţa sau cauza insuficienţă suprarenaliană (rifampicină, fenitoină, ketoconazol şi opiacee).

Adrenoleucodistrofia determină demielinizare severă şi moarte precoce la copii, iar la adulţi adrenomieloneuropatia se asociază cu neuropatie mixtă senzitivă şi motorie cu paraplegie spastică. În ambele cazuri se găsesc niveluri circulante crescute de acizi graşi cu lanţ foarte lung şi se asociază insuficienţa suprarenaliană. Insuficienţa suprarenaliană familială este o afecţiune autosomal recesivă, care determină neresponsivitate la ACTH secundară unor mutaţii la nivelul receptorului pentru ACTH. Hemoragiile şi infarctul suprarenalei apar la pacienţii cu tratament anticoagulant şi la cei cu anticoagulanţi circulanţi şi stări de hipercoagulabilitate, cum ar fi sindromul antifosfolipid.

Semne şi simptome clinice Insuficienţa corticosuprarenaliană determinată de distrucţia progresivă a suprarenalei se caracterizează printr-un debut insidios al fatigabilităţii, slăbiciunii, anorexiei, greţii, vărsăturilor, pierderii ponderale, pigmentării cutanate şi a mucoaselor, hipotensiunii arteriale şi uneori a hipoglicemiei (tabelul 332-10). În funcţie de durata şi de gradul insuficienţei suprarenaliene, manifestările pot varia de la fatigabilitatea cronică uşoară până la şocul fulminant asociat cu o distrucţie acută a glandelor, descris de Waterhouse şi Friderichsen.

Astenia este simptomul principal. La debut poate fi sporadică, de obicei mai evidentă în condiţii de stres; când afectarea suprarenalelor se agravează pacientul ajunge să fie obosit permanent, fiind necesar repausul la pat.

Hiperpigmentarea poate fi importantă sau absentă. Ea apare obişnuit ca o coloraţie generalizată maro, ca de tanin sau cu aspect bronzat la nivelul coatelor sau plicilor mâinii şi la nivelul ariilor normal pigmentate, cum ar fi areolele mamare.

Tabelul 332-9

Clasificarea insuficienţei suprarenaliene

INSUFICIENŢA SUPRARENALIANĂ PRIMARĂ
Distrucţia anatomică a glandei (cronică sau acută)
Atrofie „idiopatică" (autoimună, adrenoleucodistrofie)
Îndepărtare chirurgicală
Infecţii (tuberculoasă, fungică, virală – în special la pacienţii cu SIDA)
Hemoragie
Invazie: metastaze
Insuficienţă metabolică a producţiei hormonale
Hiperplazie suprarenaliană congenitală
Inhibitori ai enzimelor (metirapon, ketoconazol, aminoglutetimidă)
Agenţi citotoxici (mitotan)
Anticorpi blocanţi ai ACTH-ului
Mutaţii la nivelul genei receptorului ACTH
INSUFICIENŢĂ SUPRARENALIANĂ SECUNDARĂ
Hipopituitarism determinat de o afecţiune hipotalamică sau hipofizară
Supresia axului hipotalamo-hipofizar:
Steroizi exogeni
Steroizi endogeni tumorali

Tabelul 332-10

Frecvenţa semnelor şi simptomelor din insuficienţa suprarenaliană

Semn sau simptom	Procent
Slăbiciune musculară	99
Hiperpigmentare tegumentară	98
Scădere ponderală	97
Anorexie, greaţă şi vărsături	90
Hipotensiune arterială (<110/70)	87
Pigmentarea mucoaselor	82
Dureri abdominale	34
Nevoie de sare	22
Diaree	20
Constipaţie	19
Sincope	16
Vitiligo	9

La nivelul mucoaselor pot apărea pete negre-albăstrui. La unii pacienți pot apărea nevi pigmentari și paradoxal zone neregulate de vitiligo. Ca un semn timpuriu, pacienții pot observa o hiperpigmentare persistentă după expunere la soare.

Hipotensiunea arterială accentuată postural este frecventă, presiunea sanguină putând fi de 80/50 mmHg sau mai puțin.

Tulburările gastrointestinale sunt deseori motivele de prezentare la medic. Simptomele variază de la anorexie ușoară cu pierdere în greutate până la greață, vărsături și diaree fulminante și dureri abdominale difuze, care pot fi atât de severe încât să fie confundate cu abdomenul acut. Pacienții pot avea tulburări de personalitate, de obicei iritabilitate excesivă și agitație. Ascuțirea simțurilor tactil, olfactiv și auditiv este reversibilă sub tratament. Părul axilar și pubian poate fi redus a femei din cauza dispariției sintezei suprarenale de androgeni.

Date de laborator În fazele timpurii ale distrucției progresive a suprarenalelor pot să nu existe anomalii detectabile ale parametrilor paraclinici de rutină, însă rezerva suprarenaliană este scăzută – adică, cantitatea de steroizi eliberată în condiții bazale poate fi normală, dar după stres apare o creștere nesemnificativă anormală. Stimularea suprarenalei cu ACTH evidențiază anomaliile prezente în acest stadiu al afecțiunii, prin existența unui răspuns scăzut și/sau imposibilitatea creșterii nivelului de cortizol peste cel bazal. În stadiile mai avansate de distrucție a suprarenalelor, nivelele serice ale sodiului, clorului și bicarbonatului sunt reduse, iar nivelul seric al potasiului este crescut. Hiponatremia se datorează atât pierderii sodiului prin urină (din cauza deficitului de aldosteron), cât și pătrunderii lui în compartimentele intracelulare. Această depleție extravasculară de sodiu reduce volumul lichidului extracelular și accentuează hipotensiunea arterială. Nivelele plasmatice ridicate ale vasopresinei și angiotensinei II pot contribui la hiponatremie, prin alterarea clearance-ului apei libere. Hiperkalemia se datorează asocierii dintre deficitul de aldosteron, alterarea filtrării glomerulare și acidoză. Nivelele bazale ale cortizolului și aldosteronului sunt scăzute și nu pot crește după administrare de ACTH. Hipercalcemia ușoară spre moderată apare la 10-20% dintre pacienți, motivele fiind necunoscute. Pot apărea modificări nespecifice pe electrocardiogramă, iar pe electroencefalogramă apare o reducere și încetinire generalizată. Pot fi prezente o anemie normocitară, o limfocitoză relativă și o eozinofilie moderată.

Diagnostic Diagnosticul de insuficiență suprarenaliană trebuie pus numai după efectuarea testului de stimulare cu ACTH, pentru a aprecia capacitatea de rezervă a suprarenalelor pentru producția steroizilor (vezi mai sus protocolul testului cu ACTH). În *insuficiența suprarenaliană severă* rata de secreție a cortizolului este marcat scăzută, aceasta putând fi apreciată indirect prin descoperirea reducerii sau absenței cortizolului în urina pe 24 h. În *insuficiența suprarenaliană ușoară* (scăderea rezervei suprarenaliene) valorile steroizilor din urină și sânge sunt în limite normale; de aceea, diagnosticul de insuficiență suprarenaliană nu trebuie niciodată exclus doar pe baza unor valori normale ale steroizilor urinari în condiții bazale. Valoarea cortizolului plasmatic variază de la zero până la limitele inferioare ale normalului și de aceea are o valoare diagnostică mică. Secreția de aldosteron este de obicei scăzută, determinând pierdere de sare și creșterea nivelului plasmatic al reninei. În insuficiența suprarenaliană primară, ACTH-ul plasmatic și peptidele asociate (β-lipotropina) sunt crescute datorită pierderii relației feedback obișnuite cortizol-hipotalamus-hipofiză, în timp ce în insuficiența suprarenaliană secundară valoarea plasmatică a ACTH-ului este scăzută sau normală „inadecvat“ (figura 332-11).

Diagnostic diferențial Deoarece slăbiciunea și fatigabilitatea sunt simptome comune mai multor afecțiuni, diagnosticul clinic al insuficienței corticosuprarenaliene la debut poate fi dificil de pus. Totuși, simptomele digestive ușoare asociate cu pierderea ponderală, anorexia și existența unei hiperpigmentări fac necesar un test de stimulare cu ACTH, pentru a exclude insuficiența suprarenaliană, în special înainte de a începe tratamentul steroidic. Pierderea ponderală este utilă în evaluarea semnificației asteniei și indispoziției. Pigmentarea rasială poate constitui o problemă, însă pacientul observă o *creștere recentă* și *progresivă* a pigmentației în cazul distrucției gradate a suprarenalelor. Hiperpigmentația nu apare atunci când distrucția suprarenalelor este rapidă, ca de exemplu în hemoragia suprarenaliană bilaterală. Hiperpigmentarea prezentă și în alte afecțiuni poate reprezenta de asemenea o problemă, însă aspectul și distribuția pigmentului în insuficiența suprarenaliană sunt de obicei caracteristice. Când există dubii, determinarea nivelului de ACTH și investigarea rezervei suprarenale prin administrare de ACTH asigură o diferențiere certă.

Rx TRATAMENT

Tuturor pacienților cu boală Addison trebuie să li se administreze un tratament hormonal specific de substituție. Ca și diabeticii, acești pacienți trebuie informați asupra afecțiunii lor. Terapia de substituție trebuie să corecteze atât deficitul de glucocorticoizi cât și pe cel de mineralocorticoizi. Hidrocortizonul (sau cortizolul) reprezintă baza tratamentului. Pentru majoritatea adulților dozele de cortizon variază între 20-30 mg/zi (funcție de greutate). Pacienții sunt sfătuiți să ia medicația glucocorticoidă în timpul mesei, iar dacă nu este posibil, cu lapte sau un antiacid, deoarece aceste medicamente pot crește aciditatea gastrică și pot exercita efecte

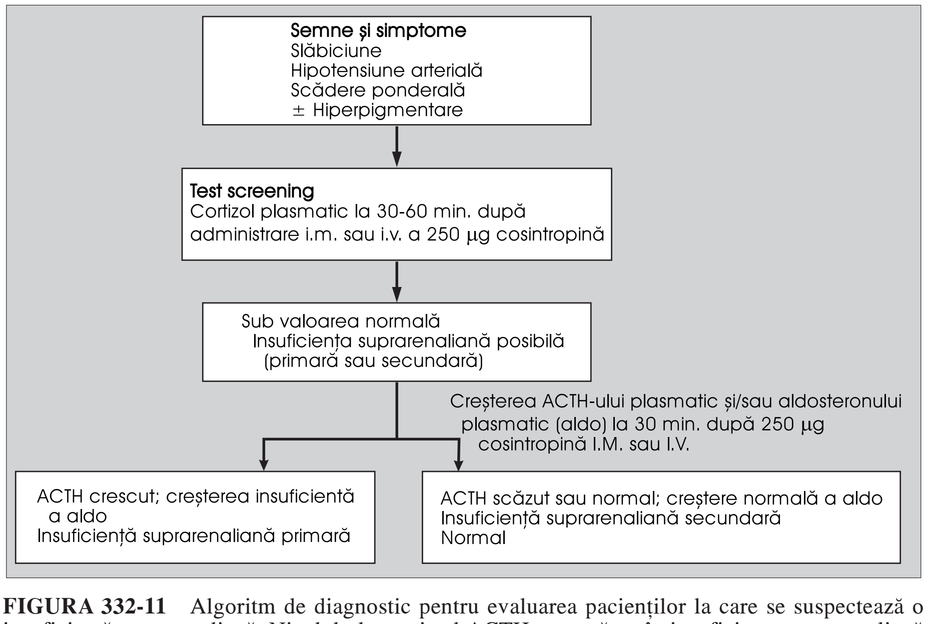


FIGURA 332-11 Algoritm de diagnostic pentru evaluarea pacienților la care se suspectează o insuficiență suprarenaliană. Nivelul plasmatic al ACTH este scăzut în insuficiența suprarenaliană secundară. În cea secundară unei tumori hipofizare sau unui panhipopituitarism idiopatic există și alte deficiențe ale hormonilor hipofizari. Pe de altă parte, deficitul de ACTH poate fi izolat, cum se întâmplă după utilizarea îndelungată a glucocorticoizilor exogeni. Deoarece valorile sanguine izolate obținute prin aceste teste screening pot să nu fie definitive, diagnosticul trebuie întotdeauna confirmat printr-o perfuzie continuă de ACTH timp de 24h. Subiecții normali pot fi diferențiați de pacienții cu insuficiență suprarenaliană secundară prin testul de toleranță la insulină sau testul cu metirapon.

toxice directe asupra mucoasei gastrice. Pentru a stimula ritmul diurn normal al suprarenalei două treimi din doză va fi administrată dimineaţa, iar restul de o treime va fi administrată după-amiaza, târziu. La unii pacienţi apare insomnie, iritabilitate şi excitaţie psihică după iniţierea tratamentului; la aceştia doza trebuie redusă. Alte indicaţii pentru reducerea dozelor sunt: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat. Pacienţii obezi şi cei aflaţi în tratament cu medicaţie anticonvulsivantă necesită creşterea dozelor. Determinarea valorilor plasmatice ale ACTH sau cortizolului sau ale cortizolului urinar pare să nu fie de ajutor în determinarea dozelor optime de glucocorticoid.

Deoarece dozele de hidrocortizon de substituţie nu înlocuiesc componenta mineralocorticoidă a hormonilor suprarenalieni, este necesar de obicei un supliment de mineralocorticoizi. Aceasta se realizează prin administrarea orală zilnică a 0,05-0,1 mg fludrocortizon. Pacienţii trebuie de asemenea învăţaţi să ingere sodiu în cantităţi mai mari (3-4 g/zi).

Realizarea unei substituţii adecvate a mineralocorticoizilor poate fi apreciată prin determinarea tensiunii arteriale şi a electroliţilor serici. Presiunea sanguină trebuie să fie normală şi fără modificări posturale; nivelul seric al sodiului, potasiului, creatininei şi ureei trebuie, de asemenea, să fie normal. Măsurarea reninei plasmatice poate fi şi ea utilă în titrarea dozelor.

Complicaţiile tratamentului cu glucocorticoizi, cu excepţia gastritei, sunt *rare* la dozele folosite în tratamentul bolii Addison. Complicaţiile tratamentului cu mineralocorticoizi includ hipokalemie, hipertensiune arterială, mărirea cordului şi chiar insuficienţă cardiacă congestivă determinată de retenţia de sodiu. Determinarea periodică a greutăţii, nivelului seric al potasiului şi presiunii sanguine sunt utile. Toţi pacienţii cu insuficienţă suprarenaliană trebuie să poarte o notă cu specificarea afecţiunii, să fie învăţaţi să-şi administreze singuri steroizi parenteral şi să fie dotaţi cu posibilităţi de apelare urgentă a serviciilor medicale.

Probleme speciale ale tratamentului În perioada afecţiunilor intercurente, mai ales febrile, dozele de hidrocortizon trebuie dublate. În bolile severe ele trebuie crescute la 75-150 mg/zi. Când nu este posibilă administrarea per os trebuie realizată administrarea parenterală. La fel, se recomandă suplimentarea dozei de glucocorticoizi înaintea intervenţiilor chirurgicale sau a extracţiilor dentare. Pacienţii trebuie de asemenea sfătuţi să crească doza de fludrocortizon şi să adauge sare la dieta lor altminteri normală, în timpul perioadelor de efort fizic excesiv, cu transpiraţii, pe vreme foarte călduroasă şi în tulburările gastrointestinale. O strategie simplă este suplimentarea dietei cu supă sărată de 1-3 ori pe zi (o cană cu supă de vită sau pui conţine 35 mmol de sodiu). Pentru a vedea un program reprezentativ de tratament cu steroizi la un pacient cu insuficienţă suprarenaliană care va suferi o operaţie majoră, consultaţi tabelul 332-11. Acest program este realizat astfel încât să asigure în ziua intervenţiei chirurgicale o cantitate de cortizol egală cu cea a unui individ normal, care suferă un stres major prelungit (10 mg/h, 250-300 mg/zi). După aceea, dacă evoluţia pacientului este bună şi acesta este afebril, doza de hidrocortizon se reduce cu 20-30% zilnic prin tatonare. Administrarea parenterală de mineralocorticoizi nu este necesară la doze de hidrocortizon mai mari de 100 mg/zi, datorită efectelor mineralocorticoide ale hidrocortizonului la asemenea doze.

INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALIANĂ SECUNDARĂ Deficitul de ACTH determină insuficienţă corticosuprarenaliană *secundară*. Deficitul de ACTH poate fi selectiv, după cum se observă după o administrare prelungită de glucocorticoizi în exces, sau poate apărea în asociere cu multiple deficite ale hormonilor hipofizari (panhipopituitarism) (vezi capitolul 328). La pacienţii cu insuficienţă corticosuprarenaliană secundară pot exista multe simptome şi semne

Tabelul 332-11

Programul tratamentului steroidian la un pacient cu insuficienţa suprarenaliană care va suferi o operaţie majoră*

	Administrare continuă de hidrocortizon, mg/h		Hidrocortizon (oral) 8 a.m.	Hidrocortizon (oral) 4 p.m.	Fludrocortizon (oral), 8 a.m.
Medicaţia zilnică de rutină			20	10	0,1
Ziua de dinaintea operaţiei			20	10	0,1
Ziua operaţiei	10				
Postoperator					
Ziua 1	5-7,5				
Ziua 2	2,5-5				
Ziua 3	2,5-5	*sau*	40	20	0,1
Ziua 4	2,5-5	*sau*	40	20	0,1
Ziua 5			40	20	0,1
Ziua 6			20	20	0,1
Ziua 7			20	10	0,1

* Toate dozele de steroizi sunt în miligrame. Un alt mod de abordare este administrarea a 100 mg hidrocortizon în bolus iv la fiecare 6 h în ziua operaţiei (vezi în text).

comune cu cele ale pacienţilor addisonieni, însă la primii *în mod caracteristic nu se produce hiperpigmentare*, deoarece ACTH-ul şi peptidele înrudite au valori scăzute. De fapt, nivelul plasmatic al ACTH-ului face diferenţierea dintre insuficienţa suprarenaliană primară şi cea secundară, deoarece acesta este crescut în primul caz, şi scăzut sau absent în al doilea. La pacienţii cu insuficienţă hipofizară globală există şi manifestări ale deficitului celorlalţi hormoni. O altă caracteristică, care diferenţiază insuficienţa suprarenaliană primară de cea secundară, este evidenţierea *unui nivel apropiat de normal al secreţiei de aldosteron* în prezenţa unei insuficienţe hipofizare şi/sau a unui deficit izolat de ACTH (vezi figura 332-11). Pacienţii cu insuficienţă hipofizară pot avea hiponatremie de diluţie sau secundară creşterii insuficiente a secreţiei de aldosteron ca răspuns la restricţia severă de sodiu. Totuşi, *deshidratarea* severă, *hiponatremia* şi *hiperkalemia* sunt caracteristice insuficienţei severe de mineralocorticoizi şi pledează pentru diagnosticul de insuficienţă corticosuprarenaliană primară.

Pacienţii aflaţi sub un tratament de lungă durată cu steroizi dezvoltă insuficienţă suprarenaliană, în ciuda manifestărilor clinice de sindrom Cushing, din cauza supresiei prelungite a axului hipotalamo-hipofizar şi atrofiei suprarenalelor secundară pierderii ACTH-ului endogen. La aceşti indivizi există două deficite: pierderea reactivităţii suprarenalei la ACTH şi eliberare hipofizară insuficientă de ACTH. Ei sunt caracterizaţi prin valori scăzute ale cortizolului şi ACTH-ului sanguin, o excreţie bazală scăzută de steroizi şi răspuns anormal la administrare de ACTH şi metirapon. La mulţi pacienţi cu insuficienţă suprarenaliană indusă de steroizi se poate reface în final reactivitatea normală a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, însă timpul de recuperare a răspunsului variază de la zile la luni. Testul rapid cu ACTH furnizează o apreciere convenabilă a refacerii activităţii axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Deoarece concentraţia plasmatică de cortizol după injectarea de cosintropină şi cea din timpul hipoglicemiei induse de insulină sunt similare, testul rapid cu ACTH apreciază integrarea funcţiei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene (vezi mai sus „Investigarea reactivităţii hipofizo-suprarenaliene"). Alte investigaţii pentru aprecierea rezervei hipofizare de ACTH sunt testele standard cu metirapon şi de toleranţă la insulină.

Tratamentul cu glucocorticoizi la pacienţii cu insuficienţă corticosuprarenaliană secundară nu diferă de cel pentru insufi-

ciența primară. Administrarea de mineralocorticoizi nu este necesară de obicei, deoarece secreția de aldosteron este păstrată.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ ACUTĂ Insuficiența corticosuprarenaliană acută poate fi provocată de mai multe afecțiuni. *Criza suprarenaliană* este o intensificare rapidă și copleșitoare a insuficienței suprarenaliene cronice, precipitate de obicei de o stare septică sau de stresul chirurgical. O altă cauză este o distrucție hemoragică acută a ambelor glande suprarenale la pacienți anterior sănătoși. La copii, acest eveniment se asociază de obicei cu septicemie cu *Pseudomonas* sau cu meningococemie (sindrom Waterhouse-Friderichsen). La adulți tratamentul anticoagulant sau o tulburare a procesului coagulării poate determina o hemoragie suprarenaliană bilaterală. Hemoragia suprarenaliană bilaterală poate fi uneori determinată la nou-născuți de traumatismul nașterii. Apariția hemoragiei a fost observată în timpul sarcinii după o tromboză idiopatică de venă suprarenală și ca o complicație a flebografiei (de exemplu în infarctizarea unui adenom). O a treia cauză și probabil cea mai frecventă de insuficiență acută este oprirea bruscă a tratamentului cu steroizi la pacienți cu atrofie suprarenaliană secundară administrării cronice de steroizi. Insuficiența corticosuprarenaliană acută poate apărea și la pacienți cu hiperplazie suprarenaliană congenitală sau la cei cu o rezervă corticosuprarenaliană scăzută, când li se administrează medicamente care pot inhiba sinteza steroizilor (mitotan, ketoconazol) sau care cresc metabolizarea steroizilor (fenitoin, rifampicină).

Criza suprarenaliană Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu insuficiență corticosuprarenaliană depinde în mare măsură de prevenirea și tratarea crizei suprarenaliene. De aceea, apariția infecției, traumatismele (inclusiv cele chirurgicale), tulburările gastrointestinale sau alte stressuri necesită o creștere imediată a aportului hormonal. La pacienții netratați simptomele preexistente se intensifică. Greața, vărsăturile și durerea abdominală pot să nu mai răspundă la tratament. Febra poate fi severă sau poate lipsi. Letargia se transformă în somnolență și apare colaps vascular hipovolemic. În contrast, la pacienții controlați anterior prin tratament cronic cu glucocorticoizi pot să nu apară deshidratarea și hipotensiunea decât preterminal, deoarece secreția de mineralocorticoizi este de obicei păstrată. La toți pacienții în criză trebuie determinată cauza precipitantă.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este direcționat în primul rând spre repleția glucocorticoizilor circulanți și substituția deficitului de sodiu și apă. De aceea, se începe cu administrarea intravenoasă de glucoză 5% în ser fiziologic și administrare intravenoasă a 100 mg cortizol în bolus, urmată de o perfuzie continuă de cortizol cu o rată de 10 mg/h. Un alt mod de abordare este prin administrare de 100 mg cortizol în bolus intravenos la fiecare 6 h. Totuși, doar administrarea continuă în perfuzie menține cortizolul plasmatic constant la nivelul din condiții de stres [>830 nmol/l (30 μg/dl)]. Tratamentul eficient al hipotensiunii arteriale constă în substituția glucocorticoizilor și înlocuirea rapidă a deficitelor de sodiu și apă. Dacă criza a fost precedată de greață, vărsături și deshidratare prelungită, sunt necesari mai mulți litri de ser fiziologic în primele ore. În condiții extreme pot fi indicați agenți vasoconstrictori (precum dopamina) ca tratament adjuvant al substituției lichidiene. Prin folosirea unor doze mari de steroizi, de exemplu 100-200 mg cortizol, se asigură un efect mineralocorticoid maxim, nefiind necesare cantități suplimentare de mineralocorticoizi. După îmbunătățirea stării, doza de steroizi este redusă în următoarele zile până la nivelul de întreținere și se reinstituie tratamentul cu mineralocorticoizi, dacă este necesar (vezi tabelul 332-11).

HIPOALDOSTERONISMUL

Deficitul *izolat* de aldosteron, acompaniat de o sinteză normală de cortizol, apare în asociere cu hiporeninemia, ca un defect de biosinteză moștenit, postoperator după extirparea unui adenom secretant de aldosteron, în timpul administrării prelungite de heparină sau heparinoide, în afecțiuni pretectale ale sistemului nervos și în hipotensiunea posturală severă.

Manifestarea comună tuturor formelor de hipoaldosteronism este incapacitatea de a crește adecvat secreția de aldosteron ca răspuns la restricția de sare. Mulți pacienți au o hiperpotasemie inexplicabilă, deseori exacerbată de restricția aportului de sodiu din dietă. În cazuri severe se produce pierdere urinară de sodiu la un aport de sodiu normal, în timp ce în formele medii pierderile excesive de sodiu prin urină apar doar în timpul restricției de sare.

Multe dintre cazurile de hipoaldosteronism izolat apar la pacienții cu sinteză deficitară de renină (așa-numitul hipoaldosteronism hiporeninemic), cel mai frecvent la adulți cu insuficiență renală ușoară și diabet zaharat în asociere cu hiperpotasemie și acidoză metabolică disproporționate față de gradul afectării renale. Nivelul plasmatic al reninei nu crește în mod normal după o restricție de sodiu și după modificările de postură. Patogeneza nu este clară. Posibilitățile cuprind afecțiuni renale (cel mai probabil), neuropatie autonomă, creșterea volumului lichidelor extracelulare și un defect în conversia precursorilor reninei în renină activă. Nivelul de aldosteron nu crește normal după o restricție de sare sau contracție volumică, probabil din cauza hiporeninemiei, deoarece defectele din biosinteza secreției de aldosteron nu pot fi de obicei evidențiate. La acești pacienți secreția de aldosteron crește prompt după stimulare prin ACTH, însă nu este sigur dacă nivelul răspunsului este normal. Pe de altă parte, nivelul aldosteronului pare a fi scăzut comparativ cu hiperkaliemia.

Hipoaldosteronismul poate fi asociat și cu un nivel crescut de renină. La mulți dintre acești subiecți există o incapacitate de a transforma gruparea metil din poziția C-18 a corticosteronului în aldehida C-18 a aldosteronului, probabil datorită unui defect al corticosteron-metiloxidazei. La acești pacienți secreția de aldosteron este scăzută până la absentă, nivelul plasmatic al reninei este crescut, iar valorile intermediarilor din biosinteza aldosteronului (corticosteron și 18-hidroxicorticosteron) sunt crescute. Pacienții sever afectați pot avea și hipoaldosteronism hiperreninemic; la aceștia rata mortalității este crescută (80%). Hiperpotasemia lipsește. Explicațiile posibile ale hipoaldosteronismului cuprind necroza suprarenalei (rară) sau modificări ale steroidogenezei din mineralocorticoizi la glucocorticoizi, posibil datorită stimulării prelungite prin ACTH.

Înainte de diagnosticarea hipoaldosteronismului izolat la un pacient cu hiperkalemie, trebuie exclusă „pseudohiperkalemia“ (de exemplu, hemoliză, trombocitoză) prin determinarea nivelului plasmatic al potasiului. Pasul următor este demonstrarea existenței unui răspuns normal al cortizolului la stimularea cu ACTH. Apoi, trebuie determinate nivelurile reninei și aldosteronului după stimulare (ortostatism, restricție de sodiu). Un nivel scăzut atât de renină cât și de aldosteron stabilește diagnosticul de hipoaldosteronism hiporeninemic. Un nivel scăzut de aldosteron asociat cu un nivel crescut de renină denotă un defect în biosinteza aldosteronului sau o nereactivitate selectivă la angiotensina II. În sfârșit un nivel crescut atât de aldosteron cât și de renină sugerează o nereactivitate primară la aldosteron, așa-numitul pseudo-hipoaldosteronism.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipoaldosteronismului izolat se realizează prin substituția deficitului de mineralocorticoizi. Scopul urmărit este refacerea balanței electrolitice și aceasta se realizează practic prin administrarea orală a 0,05-0,15 mg fludrocortizon zilnic, în condițiile unui aport adecvat de sare (150-200 mmol/zi).

Totuși, pacienții cu hipoaldosteronism hiporeninemic pot necesita doze mai mari de mineralocorticoizi pentru a corecta hiperpotasemia. Acestea sunt riscante la pacienții cu hipertensiune arterială, insuficiență renală ușoară sau insuficiență cardiacă congestivă. De aceea, un alt mod de abordare este administrarea de furosemid, care poate ameliora acidoza și hiperkalemia, și reducerea aportului de sare. Uneori combinarea acestor două metode este eficace.

UTILIZĂRI CLINICE NESPECIFICE ALE STEROIZILOR SUPRARENALIENI

Utilizarea largă a glucocorticoizilor evidențiază necesitatea unei cunoașteri amănunțite a efectelor metabolice ale acestor agenți. Înainte de instituirea tratamentului cu hormoni suprarenalieni trebuie realizat un bilanț beneficii/efecte nedorite.

CÂT DE GRAVĂ ESTE AFECȚIUNEA? În cazul unui pacient cu șoc de cauză neprecizată sau la care alte metode terapeutice au eșuat, medicul nu trebuie să ezite în administrarea unor doze crescute de steroizi. Dimpotrivă, administrarea steroizilor trebuie evitată la un pacient cu artrită reumatoidă la debut, la care nu s-au încercat fizioterapia, analgezicele și îngrijirea medicală generală.

CÂT TIMP ESTE NECESAR TRATAMENTUL CU GLUCOCORTICOIZI? Administrarea intravenoasă a steroizilor pentru o perioadă de 24-48 h în situații care amenință viața, cum ar fi stare de rău astmatic sau pseudotumori cerebrale, are contraindicații puține sau deloc, comparativ cu inițierea tratamentului cronic cu steroizi în astm bronșic, artrită sau psoriazis. În ultimele cazuri apariția aproape certă a unui anumit grad de sindrom Cushing trebuie analizată în comparație cu beneficiul potențial. Aceste efecte adverse trebuie minimalizate prin alegerea atentă a preparatelor steroidice, printr-un tratament în zile alternante sau cu pauze și utilizarea judicioasă a terapiei adjuvante.

CARE PREPARAT ESTE PREFERABIL? Pentru a decide ce preparat steroidic este de preferat, trebuie avute în vedere unele considerații:

1 *Timpul de înjumătățire*. Scopul tratamentului cu steroizi în zile alternante este de a scădea efectele metabolice ale steroizilor pentru o perioadă semnificativă din fiecare interval de 48h, și în același timp de a obține efecte farmacologice cu o durată suficientă pentru a fi eficiente. Un timp de înjumătățire prea lung nu va îndeplini primul scop, iar un timp de înjumătățire prea scurt nu-l va îndeplini pe cel de-al doilea. În general, cu cât este mai potent un steroid, cu atât timpul său de înjumătățire este mai lung.
2 *Importanța efectelor mineralocorticoide ale steroizilor*. Majoritatea steroizilor de sinteză au un efect mineralocorticoid mai mic decât cel al hidrocortizonului (tabelul 332-12).
3 *Forma biologic activă a steroidului*. Cortizonul și prednisonul trebuie să fie transformați în metaboliți biologic activi pentru a se obține efectele lor antiinflamatorii. Din această cauză, într-o afecțiune în care se cunoaște eficiența steroizilor și când doza adecvată este administrată fără rezultat, trebuie avută în vedere înlocuirea prednisonului sau cortizonului cu hirdocortizon sau prednisolon.
4 *Costul medicației*. Această apreciere este foarte importantă în recomandarea unui tratament cronic. Prednisonul este cel mai ieftin dintre preparatele steroidiene diponibile.
5 *Tipul de preparat*. Acest factor poate modifica absorbția. De aceea este recomandabil ca la un pacient la care doza de steroizi a fost standardizată să fie utilizat același preparat pentru a nu se produce recăderi sau supradozaj.

EVALUAREA PACIENTULUI ÎNAINTEA INIȚIERII TRATAMENTULUI CU STEROIZI (vezi tabelul 332-13)

Infecții cronice Se acordă atenție unui număr de trei chestiuni: (1) Trebuie identificată orice infecție activă, în special tuberculoza. (2) Dacă este prezentă tuberculoza, tratamentul cu steroizi trebuie asociat cu chimioterapia antituberculoasă. Radiografia toracică și testul la tuberculină asigură o bază de informații pentru comparații ulterioare. Deoarece dozele mari de steroizi pot modifica reacția la tuberculină, pot fi necesare mai multe radiografii toracice succesive. (3) Trebuie luate permanent în calcul infecțiile cu germeni patogeni oportuniști la pacienții aflați sub tratament cu steroizi, în special când aceștia sunt asociați cu alți agenți imunosupresori.

Diabet zaharat Tratamentul prelungit cu glucocorticoizi poate demasca sau agrava diabetul zaharat. Prezența diabetului zaharat sau evidențierea unei alterări a toleranței la glucoză poate influența decizia instituirii tratamentului cu hormoni suprarenalieni.

Osteoporoză La toți pacienții aflați sub un tratament cu steroizi de lungă durată există riscul apariției osteoporozei. Într-adevăr, osteoporoza cu fracturi sau compresiuni la nivelul coloanei vertebrale este una dintre complicațiile de temut ale unui tratament steroidian de lungă durată la pacienții cu risc crescut (femei la menopauză, bărbați vârstnici și pacienți cu o activitate fizică redusă). Tratamentul steroidian în zile alternante sau cu pauze scade riscul apariției acestei complicații (tabelul 332-14), iar în tratarea osteoporozei pot fi eficiente

Tabelul 332-12

Preparate glucocorticoide

Numele utilizat curent*	Potența estimată† Glucocorticoid	Potența estimată† Mineralocorticoid
CU ACȚIUNE SCURTĂ		
Hidrocortizon	1	1
Cortizon	0,8	0,8
CU ACȚIUNE INTERMEDIARĂ		
Prednison	4	0,25
Prednisolon	4	0,25
Metilprednisolon	5	< 0,01
Triamcinolon	5	< 0,01
CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ		
Parametazonă	10	< 0,01
Betametazonă	25	< 0,01
Dexametazonă	30-40	< 0,01

* Steroizii se împart în trei grupe, în funcție de durata activității biologice. Preparatele cu acțiune scurtă au un timp de înjumătățire de sub 12 h, cele cu acțiune prelungită de peste 48 h, iar cele intermediare între 12 și 36 h. Triamcinolonul are cel mai lung timp de înjumătățire dintre preparatele cu acțiune intermediară.

† S-a realizat comparația dintre 1 mg din fiecare substanță și 1 mg de hidrocortizon, stabilind pentru hidrocortizon un efect glucocorticoid și mineralocorticoid de 1. Retenția de sodiu în cazul administrării dozelor uzuale de metilprednisolon, triamcinolon, parametazonă, betametazonă și dexametazonă este nesemnificativă.

Tabelul 332-13

Lista verificărilor necesare înaintea începerii administrării de glucocorticoizi în doze farmacologice

1. Prezența tuberculozei sau a altor infecții cronice (radiografie toracică, test la tuberculină)
2. Evidențierea intoleranței la glucoză sau a unui istoric de diabet zaharat gestațional
3. Evidențierea unei osteoporoze preexistente (determinarea densității osoase la pacientele aflate în postmenopauză)
4. Istoric de ulcer peptic, gastrită sau esofagită (testul guaiacului în scaun)
5. Evidențierea hipertensiunii arteriale sau a unei afecțiuni cardiovasculare
6. Istoric de tulburări psihice

Tabelul 332-14

Măsuri suplimentare pentru diminuarea efectelor metabolice nedorite ale glucocorticoizilor

A. Monitorizarea aportului caloric pentru a preveni creșterea în greutate
B. Restricția aportului de sodiu pentru a preveni apariția edemelor și a diminua creșterea tensiunii arteriale și pierderea de potasiu
C. Suplimentarea potasiului dacă este necesar
D. Tratament cu antiacide, cu antagoniști de receptori H_2 și/sau inhibitori de H^+-K^+-ATP-ază
E. Instituirea unei administrări în zile alternante a steroizilor, dacă este posibil. Pacienții la care s-a efectuat un tratament de lungă durată trebuie protejați printr-o creștere adecvată de dozei de hormoni în timpul perioadelor de stress acut. O măsură la îndemână este *dublarea* dozei de întreținere
F. Reducerea osteopeniei prin
   1. Tratament de substituție cu hormoni gonadali: 0,625-1,25 mg de estrogeni conjugați administrați în alternanță cu progesteron, în afară de cazul absenței uterului; substituția testosteronului la bărbații cu hipogonadism
   2. Aport de calciu crescut (trebuie să fie de aproximativ 1200 mg/zi)
   3. Suplimentare cu vitamina D dacă nivelul sanguin al calciferolului sau $1,25(OH)_2$ vitaminei D este redus
   4. Tratament cu calcitonină sau difosfonat dacă se produc fracturi chiar și în condițiile efectuării tratamentului de mai sus

tratamente adjuvante (vezi capitolul 355). Trebuie efectuată o apreciere periodică a densității osoase vertebrale prin TC sau radiografie digitală.

Ulcer peptic, hipersecreție gastrică sau esofagită La doze obișnuite (echivalentul a 15 mg prednison pe zi sau mai puțin) glucocorticoizii nu determină probabil ulcerații peptice; nu s-a stabilit dacă doze mai mari produc boală ulceroasă și probabil apariția acesteia depinde de durata tratamentului și dozele utilizate și de existența unor factori predispozanți, cum ar fi hipoalbuminemia sau ciroza. Totuși, chiar și cu dozele convenționale, la pacienții cu un istoric de ulcer se poate produce agravarea simptomelor la administrarea glucocorticoizilor. În consecință, tuturor indivizilor cu un istoric pozitiv sau cu factori de risc cunoscuți trebuie să li se administrare un tratament viguros de combatere a ulcerului (antiacide, antagoniști ai receptorilor H-2, inhibitori de ATP-ază) în timpul tratamentului cu glucocorticoizi. *Apariția anemiei la un pacient care primește glucocorticoizi va sugera drept cauză sângerarea gastrointestinală.*

Hipertensiune arterială sau afecțiuni cardiovasculare Proprietatea de retenție sodată a multora dintre preparatele steroidiene necesită grijă la administrarea lor la pacienți cu hipertensiune, afecțiuni cardiovasculare sau renale preexistente. Utilizarea preparatelor a căror acțiune de retenție sodată este minimă, restricția aportului alimentar de sodiu, utilizarea agenților diuretici și suplimentarea cu săruri de potasiu diminuează efectele mineralocorticoide ale tratamentului cu steroizi. Totuși, hipertensiunea arterială poate fi exacerbată de creșterea substratului reninic indusă de steroizi și consecutiv de creșterea nivelului de angiotensină II și de diminuarea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare. Steroizii accelerează de asemenea aterogeneza prin inducerea hipertensiunii arteriale, intoleranței la glucoză și alterării profilului lipidic. Anomaliile metabolismului lipidic induse de glucocorticoizi sunt: hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie și creșterea nivelului de colesterol LDL.

Tulburări psihice Tratamentul cu steroizi poate determina tulburări psihice. În general, tulburările psihice grave sunt mai strâns legate de personalitatea pacientului decât de doza de hormoni, deși dozele mai mari de hormon se asociază cu creșterea frecvenței reacțiilor severe. Nu există o metodă sigură pentru prevederea reacțiilor psihice ale pacientului la tratamentul cu steroizi; mai mult, tolerarea anterioară a steroizilor nu asigură obligatoriu imunitate la administrări ulterioare. De asemenea, apariția unor reacții psihice la un moment dat nu înseamnă că răspunsul pacientului va fi invariabil nefavorabil la o administrare ulterioară. Totuși, pacienții cu simptome de depresie în timpul unui prim tratament cu steroizi pot beneficia de administrare profilactică de litiu înainte de reînceperea tratamentului.

Insomnia apare în mod curent și poate fi redusă prin utilizare unor steroizi cu perioadă scurtă de acțiune și prin administrarea medicației în doză unică, dimineața.

TRATAMENTUL STEROIDIAN LA DOUĂ ZILE Cea mai eficientă măsură pentru reducerea efectelor cushingoide ale glucocorticoizilor este administrarea dozei totale pe 48 h ca o doză *unică* de *steroid cu acțiune intermediară*, dimineața, *o dată la 2 zile*. Dacă simptomele afecțiunii respective pot fi controlate prin această metodă, acest program terapeutic oferă avantaje evidente. Acest fapt este susținut de trei considerente: (1) Programul poate fi utilizat în timpul perioadelor de modificare a dozelor, permițând adaptarea pacientului la această modificare. (2) Medicul va prescrie în plus medicamente nesteroidiene, dacă este necesar, în ziua în care nu se administrează steroizi, pentru a reduce simptomele afecțiunii subiacente. (3) Multe din simptomele care apar în timpul zilei fără administrare de steroizi (de exemplu, oboseală, artralgii, rigiditate sau sensibilitate musculară și febră) sunt determinate mai curând de o insuficiență suprarenaliană relativă decât de exacerbarea afecțiunii tratate.

Conceptul tratamentului la două zile se bazează pe faptul că secreția și nivelul plasmatic de cortizol sunt mai ridicate în mod normal la începutul dimineții și mai scăzute seara. Modul normal de secreție este mimat prin administrarea unui steroid cu acțiune intermediară dimineața (între 7 și 8 a.m.) (vezi tabelul 332-12).

Inițial este necesară administrarea mai multor doze de steroizi zilnic, pentru a obține acțiunea dorită antiinflamatorie sau imunosupresoare. *Doar după obținerea acestui efect se poate încerca trecerea la un program de terapie la două zile.* Pentru a trece de la un program de administrare zilnică la unul alternant (la două zile) pot fi încercate mai multe scheme. Punctele cheie care trebuie avute în vedere sunt flexibilitatea în stabilirea programului și utilizarea unor măsuri suportive în ziua în care nu se administrează steroizi. Trecerea la acest program se face mai curând progresiv decât printr-o modificare completă, bruscă. O metodă de abordare este menținerea constantă a dozei de steroizi în prima zi și reducerea gradată a dozei de a doua zi. Altă metodă este creșterea dozei de steroizi în prima zi și reducerea sa în a doua zi. În orice caz, este important de anticipat faptul că la 36-48 h după ultima doză poate apărea o intensificare a durerii sau un disconfort.

Principiile generale utilizate în tratamentul de lungă durată cu steroizi și în implementarea programului alternant sunt următoarele:

1. Folosirea unor steroizi cu acțiune intermediară precum prednisonul sau prednisolonul.
2. Administrarea dozei totale de steroizi în doză unică dimineața.
3. Inițierea unui program de tranziție imediat după ce manifestările bolii se află sub un control acceptabil.
4. Dacă este posibil, eliminarea steroizilor o dată la două zile.

ÎNTRERUPEREA GLUCOCORTICOIZILOR DUPĂ O UTILIZARE DE LUNGĂ DURATĂ Este posibilă scăderea progresivă și în final stoparea dozei zilnice de steroizi, dar în majoritatea cazurilor oprirea tratamentului cu steroizi va fi începută prin implementarea unui program de tratament alternant. Pacienții aflați sub un astfel de program terapeutic timp de o lună sau mai mult întâmpină mai puține dificultăți în timpul întreruperii steroizilor. Doza se reduce progresiv, iar în final se întrerupe administrarea după ce s-a ajuns la o

doză de substituție (de exemplu, 5-7,5 mg prednison). Complicațiile apar rar, afară de cazul existenței unui stress inoportun, iar pacienții trebuie să înțeleagă că, timp de 1 an sau chiar mai mult după întreruperea unui tratament de lungă durată cu doze mari de steroizi, trebuie administrată o cantitate suplimentară de hormon în prezența unor infecții grave, operații sau traumatisme. O strategie eficientă la pacienții cu simptome de insuficiență suprarenaliană în zilele în care nu se administrează steroizi este determinarea nivelului plasmatic de cortizol înainte de doza de steroizi. Un nivel sub 140 nmol/l (5 μg/dl) indică o supresie continuă a axului hipofizo-suprarenalian și necesită o stabilire mai atentă a dozei de steroizi.

La pacienții tratați cu doze crescute, zilnice, de steroizi se recomandă reducerea dozei la aproximativ 20 mg prednison zilnic, administrat în doză unică dimineața, înaintea tranziției la tratamentul alternant (la două zile). Dacă pacientul nu poate tolera programul alternativ se va lua în discuție posibilitatea dezvoltării insuficienței corticosuprarenale primare.

BIBLIOGRAFIE

AZZIZ R et al: Nonclassic adrenal hyperplasia: Current concepts. Clinical review 56. J Clin Endocrinol Metab 78:810, 1994
BAMBERGER CM et al: The glucocorticoid receptor and RU 486 in man. Ann NY Acad Sci 761:296, 1995
BECKER M et al: Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 23:585, 1994
BERTAGNA X: Proopiomelanocortin-derived peptides. Endocrinol Metab Clin North Am 23:467, 1994
BONCHICCHIO D et al: Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. J Clin Endocrinol Metab 80:3114, 1995
BRAVO EL: Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. Endocrinol Metab Clin North Am 23:271, 1994
CONLIN PR et al: Disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system, in *Renal and Electrolyte Disorders, 5th ed*, Schrier RW (ed). Boston, Little, Brown, 1997
DLUHY RG et al: Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Endocrinol Metab Clin North Am 23:285, 1994
FERNANDEZ-REAL JM et al: Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. Horm Res 41:230, 1994
GORDON RD et al: Primary aldosteronism–some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. Steroids 60:35, 1995
HATTNER RS: Practical considerations in the scintigraphic evaluation of endocrine hypertension. The adrenal cortex and medulla. Radiol Clin North Am 31:1029, 1993
HORTON R et al: Hypoaldosteronism. Curr Ther Endocrinol Metab 5:146, 1994
JORGE P et al: X-linked adrenoleukodystrophy in patients with idiopathic Addison disease. Eur J Pediatr 153:594, 1994
KATER GE et al: Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 23:341, 1994
KONG MF et al: Eighty-six cases of Addison' disease. Clin Endocrinol 41:757, 1994
MCCANCE DR et al: Bilateral adrenalectomy: Low mortality and morbidity in Cushing's disease. Clin Endocrinol 39:315, 1993
MORTENSEN RM, WILLIAMS GH: Aldosterone action (physiology), in *Endocrinology*, 3d ed, DeGroot LJ et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, p 1668
MUNE T et al: Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Nat Genet 10:394, 1995
NEW MI: Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). Am J Med 98:2S, 1995
ORTH DN: Cushing's syndrome. N Engl J Med 332:791, 1995
OSELLA G et al: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). J Clin Endocrinol Metab 79:1532, 1994
QUINN SJ, WILLIAMS GH: Regulation of aldosterone secretion, in *The Adrenal Gland*, 2d ed, VHT James (ed). New York, Raven, 1992, p 152
RAFF H: Interactions between neurohypophysial hormones and the ACTH adrenocortical axis. Ann NY Acad Sci 689:411, 1993
SAMBROOK P et al: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. 328:1747, 1993
SAVASTANO S et al: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. Acta Neurol 16:206, 1994
SHIMKET RA et al: Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. Cell 79:407, 1994
STAREN E et al: Selection of patients with adrenal incidentalomas for operation. Surg Clin North Am 75:499, 1995
UIBO R et al: Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 78:323, 1994
UR E et al: Corticotropin-releasing hormone in health and disease: An update. Acta Endocrinol 127:193, 1992
WHITE PC et al: Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 23:325, 1994
WILLIAMS GH: Hirsutism, in: *Office Practice of Medicine*, 3d ed, Branch WT (ed). Philadelphia, Saunders, 1994, p 505

333

Lewis Landsberg, James B. Young

FEOCROMOCITOMUL

Feocromocitomul sintetizează, depozitează și secretă catecolamine. El derivă de obicei din medulosuprarenală, dar se poate dezvolta și din celulele cromafine din interiorul și din vecinătatea ganglionilor simpatici (feocromocitoame extrasuprarenaliene sau paraganglionare). Tumorile înrudite care secretă catecolamine și produc sindroame clinice similare sunt chemodectoamele derivate din corpul carotidian și ganglioneurinoamele derivate din neuronii simpatici postganglionari.

Manifestările clinice se datorează în special eliberării de catecolamine și într-o măsură mai mică datorită secreției altor substanțe. Cea mai comună manifestare este hipertensiunea arterială, iar paroxismele sau crizele hipertensive, deseori spectaculoase sau alarmante, apar în peste jumătate din cazuri.

Feocromocitomul este prezent la aproximativ 0,1% din populația hipertensivă, fiind, nu în ultimul rând, o cauză importantă de hipertensiune corectabilă. Într-adevăr, este de obicei curabilă dacă este diagnosticată și tratată corect, dar poate fi fatală dacă nu este diagnosticată sau este tratată incorect. Studiile postmortem indică faptul că majoritatea feocromocitoamelor nu sunt suspectate clinic, chiar dacă sunt cauză de deces.

PATOLOGIE **Localizare și morfologie** La adulți, aproximativ 80% sunt unilaterale și solitare, 10% sunt bilaterale și 10% sunt extrasuprarenaliene. La copii 25% sunt bilaterale și încă 25% sunt extrasuprarenaliene. Leziunile solitare apar, inexplicabil, mai frecvent în dreapta. Deși feocromocitoamele pot atinge dimensiuni mai mari (peste 3 kg), majoritatea cântăresc mai puțin de 100 g și au sub 10 cm în diametru. Tumorile sunt intens vascularizate.

Tumorile sunt formate din celule cromafine mari, de formă poligonală, pleomorfe. Mai puțin de 10% sunt maligne. La fel ca și în cazul altor tumori endocrine, malignitatea nu poate fi stabilită după aspectul histologic; tumorile care conțin un număr mare de celule aneuploide sau tetraploide, evidențiate la citometria cu lichid, prezintă o probabilitate mai mare de recurență. Malignitatea este definită de invazia locală a țesuturilor vecine și metastazarea la distanță.

Feocromocitomul familial În aproximativ 5% dintre cazuri feocromocitomul este moștenit, cu o transmitere autosomal dominantă, fie izolat, fie în asociație cu alte anomalii ca neoplazia endocrină multiplă (MEN) tip 2a (sindrom Sipple) sau tip 2b (sindrom de neurom mucos) (vezi capitolul 340), neurofibromatoza Recklinghausen sau hemangioblastomatoza retinocerebeloasă von Hippel-Lindau. Feocromocitoamele suprarenaliene bilaterale sunt comune în sindroamele familiale; în

familiile cu MEN, peste jumătate dintre feocromocitoame sunt bilaterale. La orice pacient cu feocromocitom bilateral trebuie suspectat un sindrom familial.

Feocromocitomul extrasuprarenalian Feocromocitoamele extrasuprarenaliene cântăresc de obicei 20-40 g și au un diametru mai mic de 5 cm. Majoritatea sunt localizate intraabdominal în asociere cu ganglionii celiac, mezenteric superior și mezenteric inferior. Aproximativ 1% sunt intratoracice, 1% sunt la nivelul vezicii urinare și sub 1% sunt la nivelul gâtului, de obicei asociate cu ganglionii simpatici sau cu ramurile extracraniene ale nervilor cranieni IX și X.

Sinteza, depozitarea și eliberarea catecolaminelor Feocromocitoamele sintetizează și depozitează catecolamine prin procese asemănătoare celor din medulosuprarenala normală (vezi capitolul 70). Despre mecanismele de eliberare ale catecolaminelor de către feocromocitom se știe puțin, însă în unele cazuri, cauzele pot fi modificări ale fluxului sanguin sau necrozele din interiorul tumorii. Aceste tumori nu sunt inervate, iar eliberarea catecolaminelor nu rezultă prin stimulare nervoasă. Feocromocitoamele mai depozitează și secretă și alte peptide, cum ar fi opioidele endogene, neuropeptidul Y, adrenomedulina, endotelina, eritropoietina, proteina înrudită cu hormonul paratiroidian și cromagranina A (vezi capitolul 70). Aceste peptide pot contribui la manifestările clinice în unele cazuri, după cum va fi descris mai jos.

Epinefrina, norepinefrina și dopamina Majoritatea feocromocitoamelor conțin și secretă atât norepinefrină, cât și epinefrină, iar procentul de norepinefrină este de obicei mai mare decât cel din suprarenala normală. Majoritatea feocromocitoamelor extrasuprarenaliene secretă exclusiv norepinefrină. Rareori, feocromocitoamele produc exclusiv epinefrină, în special cele asociate cu MEN. Deși tumorile producătoare de epinefrină pot determina o preponderență a efectelor metabolice și β-adrenergice, în general catecolamina secretată preponderent nu poate fi identificată după manifestările clinice. Creșterea producției de dopamină și acid homovanilic (HVA) nu este comună în leziunile benigne, însă poate apărea în feocromocitomul malign.

MANIFESTĂRI CLINICE Feocromocitomul poate apărea la orice vârstă, însă este mai frecvent la tineri și la vârste medii. Unele studii arată o ușoară preponderență la femei. Majoritatea pacienților se prezintă la medic pentru o criză hipertensivă, simptome paroxistice ce sugerează epilepsia sau atacurile de anxietate, sau hipertensiune care răspunde slab la tratamentul convențional. Mai rar, diagnosticul va fi sugerat de hipotensiune arterială sau șoc neexplicate asociate unei intervenții chirurgicale sau unui traumatism. Majoritatea pacienților au hipertensiune arterială asociată cu cefalee, transpirații excesive și/sau palpitații.

Hipertensiunea arterială Hipertensiunea arterială este cea mai comună manifestare. În aproximativ 60% din cazuri hipertensiunea este susținută, deși de obicei este prezentă o labilitate semnificativă a presiunii sanguine, iar jumătate dintre pacienții cu hipertensiune arterială susținută suferă crize sau paroxisme hipertensive. La ceilalți 40% se produc creșteri ale presiunii sanguine doar în timpul atacului. Această hipertensiune este deseori severă, uneori malignă, și poate fi rezistentă la tratamentul cu medicamente antihipertensive obișnuite.

Paroxismele sau crizele Paroxismele sau crizele survin la peste jumătate dintre pacienți. La același pacient simptomele sunt deseori similare la fiecare atac. Paroxismele pot fi frecvente sau sporadice, la intervale de săptămâni sau luni. În timp, frecvența, durata și severitatea paroxismelor cresc de obicei.

Atacul are de obicei un debut rapid. El poate dura de la câteva minute la câteva ore sau chiar mai mult. Cefaleea, transpirațiile profuze, palpitațiile și anxietatea, frecvent asociate cu sentimentul iminentei prăbușiri, sunt comune. Durerea toracică sau abdominală se poate asocia cu greață și vărsături. În timpul atacului pot apărea atât paloare, cât și eritem. Presiunea sanguină este crescută, deseori la un nivel alarmant, și este de obicei acompaniată de tahicardie.

Paroxismul poate fi precipitat de orice activitate prin care se mobilizează conținutul abdominal. În unele cazuri un stimul particular poate induce un atac într-un anumit mod, însă în altele nu se evidențiază nici un factor precipitant definit. Deși atacul poate fi acompaniat de anxietate, stressul mental sau psihologic nu provoacă de obicei o criză.

Alte manifestări clinice distincte În mod obișnuit apar simptomele și semnele unei creșteri a ratei metabolismului, cum ar fi transpirațiile profuze și pierderile ponderale ușoare sau medii. Hipotensiunea ortostatică este consecința diminuării volumului plasmatic și a diminuării reflexelor simpatice. Acești doi factori predispun pacientul cu feocromocitom nesuspectat la hipotensiune sau șoc în cazul unei intervenții chirurgicale sau al unui traumatism. Secreția peptidului hipotensiv, adrenomedulină, poate contribui la hipotensiunea întâlnită la unii pacienți.

Manifestări cardiace Tahicardia sinusală, bradicardia sinusală, aritmiile supraventriculare și contracțiile ventriculare premature au fost toate observate. Angina și infarctul miocardic acut se pot produce chiar și în absența bolii coronariene. Creșterea catecolamin-indusă a consumului miocardic de oxigen și, poate, spasmul coronarian pot juca un rol în aceste evenimente ischemice. Modificări electrocardiografice, incluzând modificări nespecifice ale undelor ST-T, unde U proeminente, modele de forțare ventriculară stângă și blocuri de ramură dreaptă și stângă pot fi prezente în absența ischemiei demonstrabile sau a infarctului. Cardiomiopatia, fie congestivă cu miocardită și fibroză miocardică, fie hipertrofică cu hipertrofie concentrică sau asimetrică, poate fi asociată cu insuficiență cardiacă și aritmii cardiace. Insuficiența sistemică multiorganică cu edem pulmonar noncardiogen poate fi modalitatea de prezentare. Nivelul crescut al amilazei, cu origine în endoteliul pulmonar lezat, și durerea abdominală pot sugera pancreatita acută, deși nivelul seric al lipazei este normal.

Intoleranța la carbohidrați Peste jumătate din pacienți au toleranță scăzută la carbohidrați datorită supresiei insulinei și stimulării producției hepatice de glucoză. Scăderea toleranței la glucoză necesită rareori tratament cu insulină și dispare după îndepărtarea tumorii.

Hematocrit Hematocritul crescut este secundar volumului plasmatic scăzut. Rareori, producția de eritropoietină de către tumoră poate produce o eritrocitoză adevărată.

Alte manifestări Hipercalcemia a fost atribuită secreției ectopice a proteinei înrudită cu hormonul paratiroidian. Febra și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută au fost raportate în asociere cu producția de interleukină 6. Temperatura crescută reflectă de obicei creșterea ratei metabolice indusă de catecolamine și scăderea disipării căldurii prin vasoconstricție. Poliuria este o constatare ocazională și rabdomioliza cu insuficiență renală mioglobinurică poate rezulta din vasoconstricție extremă cu ischemie musculară.

Feocromocitomul vezicii urinare Feocromocitomul din interiorul peretelui vezicii urinare poate avea ca rezultat paroxisme tipice la micțiune. Localizarea în interiorul peretelui vezical este responsabilă pentru apariția simptomelor, în timp ce tumorile sunt destul de mici și, ca urmare, excreția catecolaminică poate fi normală sau ușor crescută. Hematuria este prezentă la peste jumătate din cazuri și tumora poate fi adesea vizualizată la cistoscopie.

Interacțiuni medicamentoase adverse Paroxisme severe și ocazional fatale au fost induse de opiacee, histamină, adrenocorticotropină, saralazină și glucagon. Acești agenți par să elibereze catecolamine direct din tumoare. Aminele simpatomimetice cu acțiune indirectă, incluzând metildopa (când e administrată intravenos), pot produce o creștere a

presiunii sanguine prin eliberarea catecolaminelor din depozitele din interiorul terminațiilor nervoase. Medicamentele care blochează preluarea neuronală a catecolaminelor, ca antidepresivele triciclice sau guanetidina, pot intensifica efectele fiziologice ale catecolaminelor circulante. Într-adevăr, toate medicamentele ar trebui analizate cu grijă și administrate cu precauție la pacienții cu feocromocitom cunoscut sau suspectat.

Boli asociate Feocromocitomul este asociat cu carcinomul medular al tiroidei în sindromul MEN tip 2a și 2b și cu hiperparatiroidism în MEN 2a (vezi capitolul 340). Hipercalcemia, care se rezolvă după rezecția tumorală, a fost descrisă de asemenea în absența bolii paratiroidiene, așa cum s-a descris mai sus. Indivizii cu risc pentru MEN 2a și 2b ar trebui examinați periodic pentru depistarea feocromocitomului prin testarea unei mostre de urină pe 24 h pentru prezența catecolamine, incluzând măsurarea epinefrinei. Feocromocitomul ar trebui exclus sau îndepărtat înaintea chirurgiei tiroidiene sau paratiroidiene.

Asocierea feocromocitomului cu neurofibromatoza nu este comună. Fără îndoială, întrucât forme incomplete de neurofibromatoză pot fi asociate cu feocromocitom, manifestări minore ca pete café au lait, anomalii vertebrale sau cifoscolioza ar trebui să crească suspiciunea de feocromocitom la un pacient cu hipertensiune. Incidența feocromocitomului la unele familii cu boală von Hippel-Lindau poate fi de 10 până la 25%. Multe din acestea sunt nesuspectate clinic și diagnosticate la TC sau post mortem.

Incidența litiazei biliare este de 15 până la 20%. Sindromul Cushing este o asociere rară, de obicei o consecință a secreției ectopice de ACTH de către feocromocitom sau, mai rar, de către un carcinom medular al tiroidei coexistent.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea excreției crescute a catecolaminelor sau a metaboliților catecolaminici. Diagnosticul poate fi stabilit în general prin analiza unei singure mostre de urină pe 24 h, cu condiția ca pacientul să fie hipertensiv sau simptomatic în momentul colectării.

Teste biochimice Testele folosite includ acidul vanililmandelic (VMA), metanefrinele și catecolaminele neconjugate sau „libere" (vezi capitolul 70). Specificitatea și sensibilitatea evaluării VMA sunt mai reduse față de testarea metanefrinelor asu catecolaminelor. Acuratețea diagnosticului este îmbunătățită când sunt folosite două din trei determinări. Considerațiile următoare se aplică la toate testele urinare: (1) Deși se consideră adecvate determinările făcute pe mostrele urinare recoltate aleator, analiza unei mostre de urină pe toate cele 24 h este de preferat. Creatinina ar trebui determinată de asemenea pentru a evalua corectitudinea colectării. (2) Unde este posibil, colectarea ar trebui făcută când pacientul este în repaus, fără medicație și fără expunere recentă la substanțe de contrast radiologic. Când nu se poate întrerupe toată medicația, medicamentele știute a interfera specific cu testul (ca cele notate mai jos) ar trebui evitate. (3) Urina ar trebui acidifiată și refrigerată în timpul și după colectare. (4) Cu teste de înaltă calitate, restricțiile în dietă sunt minime și ar trebui specificate de către laborant. (5) Deși cei mai mulți pacienți cu feocromocitom excretă cantități crescute catecolamine și metaboliți catecolaminici, aceste cantități sunt și mai mari la pacienții cu hipertensiune paroxistică, dacă o colectare a urinei pe 24 h este inițiată în timpul unei crize.

Catecolaminele libere Limita superioară a normalului pentru catecolaminele urinare totale este între 590 și 885 nmol (100 și 150 μg) pe 24 h. La cei mai mulți pacienți cu feocromocitom se obțin valori peste 1480 nmol (250 μg) pe zi. Măsurarea epinefrinei este adesea valoroasă, întrucât excreția crescută de epinefrină [peste 275 nmol (50 μg) pe 24 h] este obișnuit datorată unei leziuni suprarenaliene și poate fi singura anomalie în cazurile asociate cu MEN. Creșteri fals pozitive ale excreției catecolaminelor sunt determinate de catecolaminele exogene și de medicamente înrudite ca metildopa, levodopa, labetalol și amine simpatomimetice, care pot crește excreția catecolaminică pentru 2 săptămâni. Catecolaminele endogene din stimularea sistemului simpatoadrenergic, de asemenea, pot crește excreția urinară de catecolamine. Situațiile clinice relevante includ hipoglicemia, eforturile fizice mari, boli ale sistemului nervos central cu presiune intracraniană crescută și retragerea clonidinei din tratament.

Metanefrinele și VMA În cele mai multe laboratoare, limita superioară a normalului pentru excreția pe 24h este de 7 μmol (1,3 mg) de metanefrinele totale și 35 μmol (7,0 mg) de VMA. La cei mai mulți pacienți cu feocromocitom, creșterea acestor metaboliți urinari este considerabilă, adesea mai mult de trei ori limita normală. Excreția metanefrinelor este crescută prin catecolamine exogene și endogene și prin tratament cu inhibitori de monoamin-oxidază; propranolul poate produce o creștere falsă a excreției metanefrinelor, întrucât un metabolit al propranololului interferă cu testul spectrofotometric folosit uzual. VMA este mai puțin afectat de catecolaminele endogene și exogene, dar este fals crescut printr-o varietate de medicamente, incluzând carbidopa. Excreția de VMA este scăzută de către inhibitorii de monoamin-oxidază.

Catecolaminele plasmatice Măsurarea catecolaminelor plasmatice are o aplicație limitată. Atenția necesară în determinarea nivelurilor bazale (vezi capitolul 70) și rezultatele satisfăcătoare ale determinărilor urinare fac ca măsurătorile catecolaminelor plasmatice să fie neesențiale în cele mai multe cazuri. Nivelurile catecolaminelor plasmatice sunt afectate de aceleași medicamente și tulburări fiziologice care cresc excreția urinară de catecolamine. În plus, agenții blocanți ai receptorilor alfa și beta-adrenergici pot crește catecolaminele plasmatice scăzând clearance-ul lor.

Când semnele clinice sugerează feocromocitomul și testele urinare sunt la limită, determinările catecolaminelor plasmatice merită a fi făcute. Nivelurile marcat crescute ale catecolaminelor totale susțin diagnosticul, deși aproximativ o treime din pacienții cu feocromocitom au valori bazale normale sau ușor crescute. Utilitatea determinărilor catecolaminelor plasmatice poate fi crescută de agenți care inhibă activitatea sistemului nervos simpatic. Clonidina și agenții blocanți ganglionari (vezi capitolul 70) reduc nivelurile catecolaminelor plasmatice la subiecții normali și la pacienții cu hipertensiune esențială. Aceste medicamente au efect mic asupra nivelurilor catecolaminelor la pacienții cu feocromocitom. La pacienții cu valori bazale ale catecolaminelor crescute sau la limită, insuccesul inhibării nivelurilor plasmatice sau urinare cu clonidină susține diagnosticul de feocromocitom.

Teste farmacologice Metodele sigure pentru măsurarea catecolaminelor și a metaboliților catecolaminici în urină au făcut demodate atât testele de provocare, cât și pe cele adrenolitice, care sunt nespecifice și impun un risc considerabil. O versiune modificată a testului adrenolitic poate fi de oarecare folos, totuși, ca o încercare terapeutică la un pacient în criză hipertensivă cu simptome sugestive de feocromocitom. Un răspuns pozitiv la fentolamină (5 mg în bolus urmate de o doză test de 0,5 mg) constă într-o scădere a tensiunii arteriale de cel puțin 35/25 mmHg, care devine maximală după 2 min și persistă timp de 10-15 min. Răspunsul farmacologic nu este niciodată diagnostic, iar confirmarea biochimică este esențială. Testele provocatoare la pacienții normotensivi sunt potențial periculoase și rareori indicate. Totuși, un test provocator cu glucagon poate fi de folos la pacienții cu hipertensiune paroxistică și niveluri bazale catecolaminice nediagnostice. Glucagonul are un efect neglijabil asupra presiunii sanguină sau a nivelurilor plasmatice catecolaminice la subiecții normali sau hipertensivi. La pacienții cu feocromocitom, pe de altă parte, glucagonul poate crește atât presiunea sanguină, cât și nivelurile catecolaminelor circulante. Mai mult, creșterea

concentrației catecolaminelor plasmatice se poate produce fără un răspuns al presiunii sanguine. Trebuie subliniat, totuși, că au apărut crize de hipertensiune amenințătoare de viață după administrarea de glucagon la pacienți cu feocromocitom, deci testul nu ar trebui niciodată realizat la întâmplare. Este necesară monitorizarea atentă, continuă a presiunii sanguine, accesul intravenos trebuie să fie adecvat și fentolamina trebuie să fie la îndemână pentru a termina testul, dacă survine o reacție hipertensivă semnificativă.

Diagnostic diferențial Întrucât manifestările feocromocitomului pot fi înșelătoare, diagnosticul trebuie considerat și exclus la mulți pacienți cu semne clinice sugestive. La pacienții cu hipertensiune esențială și simptome „hiperadrenergice" ca tahicardie, transpirații și debit cardiac crescut, precum și la pacienții cu atacuri de anxietate asociate cu creșteri ale presiunii sanguine, analiza unei probe de urină pe 24 h este, de obicei, decisivă în excluderea diagnosticului. Determinări repetate în urina colectată în timpul atacurilor pot fi necesare, totuși, înainte ca diagnosticul să fie elucidat. Testele de supresie cu clonidină și de stimulare cu glucagon pot fi de ajutor în elucidarea diagnosticului în cazurile dificile. Crizele hipertensive asociate cu întreruperea clonidinei și folosirea cocainei sau inhibitorilor de monoaminoxidază (capitolul 70) pot mima paroxismele de feocromocitom. Crize artificiale pot fi produse prin autoadministrare de amine simpatomimetice la pacienții cu tulburări psihice.

Leziuni intracraniene, în particular tumori ale fosei posterioare sau hemoragii subarahnoidiene, pot produce hipertensiune și excreție crescută a catecolaminelor sau a metaboliților catecolaminici. În timp ce aceste leziuni sunt cele mai frecvente la pacienții cu o catastrofă neurologică evidentă, posibilitatea hemoragiei subarahnoidiene sau intracraniene secundară feocromocitomului ar trebui luată în considerare. Epilepsia diencefalică sau autonomă poate fi asociată cu perioade paroxistice, hipertensiune și niveluri catecolaminice plasmatice crescute. Această entitate rară poate fi distinsă cu dificultate de feocromocitom, dar aura, o electroencefalogramă anormală și un răspuns benefic la medicația anticonvulsivantă vor sugera adesea diagnosticul corespunzător.

TRATAMENT

Conduită preoperatorie Inducerea blocării stabile alfa-adrenergice este baza conduitei preoperatorii și furnizează temelia pentru succesul tratamentului chirurgical. Odată ce diagnosticul este stabilit, pacientului ar trebui să i se instituie tratamentul cu fenoxibenzamină, pentru a induce blocarea de lungă durată, necompetitivă a alfa receptorilor. Doza inițială uzuală este de 10 mg la fiecare 12 h cu o creștere de 10-20 mg la fiecare câteva zile, până când presiunea sanguină este sub control și paroxismele dispar. Datorită duratei lungi de acțiune, efectele terapeutice sunt cumulative și doza optimă trebuie să fie stabilită gradat, cu monitorizarea atentă a presiunii sanguine în clinostatism și în ortostatism. Cei mai mulți pacienți necesită între 40 și 80 mg fenoxibenzamină pe zi, deși pot fi necesare și 200 mg sau mai mult pe zi. Fenoxibenzamina ar trebui administrată pentru cel puțin 10-14 zile anterior operației. În acest timp, combinația blocării alfa receptorilor cu un aport liber de sare va reface volumul plasmatic. Înainte ca blocada alfa adrenergică adecvată cu fenoxibenzamină să fie dobândită, paroxismele pot fi tratate cu fentolamină pe cale intravenoasă. Antagoniștii alfa 1 selectivi au fost folosiți preoperator, dar rolul lor în tratament nu a fost stabilit. Ei pot fi folositori ca agenți antihipertensivi la pacienți suspecți de feocromocitom pe perioada investigațiilor, întrucât ei sunt de obicei mai bine tolerați decât fenoxibenzamina și vor preveni crizele hipertensive serioase, dacă feocromocitomul e prezent. Nitroprusiatul, agenții blocanți ai canalelor de calciu și, posibil, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc presiunea sanguină la pacienții cu feocromocitom. Nitroprusiatul poate fi folosit ocazional în tratamentul crizelor hipertensive.

Agenții blocanți ai receptorilor beta-adrenergici ar trebui administrați doar după ce a fost indusă blocada alfa, întrucât administrarea unor astfel de agenți, prin ea însăși, poate produce o creștere paradoxală a presiunii sanguine, prin antagonizarea vasodilatației betamediate din mușchiul scheletic. Blocada beta e inițiată de obicei când apare tahicardia în timpul inducției blocadei alfa-adrenergice. Doze scăzute sunt suficiente de obicei, iar doza rezonabilă de început este de 10 mg propranolol de 3 până la 4 ori pe zi, crescută la nevoie astfel încât să controleze frecvența pulsului. Blocada beta este eficientă în aritmiile catecolamin-induse, în particular cele potențate de agenții anestezici.

Localizarea preoperatorie a tumorii Îndepărtarea chirurgicală a feocromocitomului este facilitată, dacă localizarea tumorii sau a tumorilor poate fi stabilită preoperator. O dată ce feocromocitomul este diagnosticat, localizarea ar trebui făcută în timp ce pacientul este pregătit pentru operație. Tomografia computerizată (TC) sau imaginea la rezonanță magnetică nucleară (RMN) a suprarenalelor este de obicei de ajutor în identificarea leziunilor intrasuprarenaliene. Radiogramele convenționale și TC a toracelui sunt de obicei suficiente pentru a identifica tumorile extrasuprarenaliene. RMN este utilă pentru identificarea tumorilor extrasuprarenaliene din abdomen. Dacă aceste studii sunt negative, aortografia abdominală (o dată ce blocada alfa adrenergică este completă) poate identifica feocromocitoame extrasuprarenaliene în interiorul abdomenului, întrucât aceste leziuni sunt adesea irigate de o arteră mare aberantă. Dacă aortografia și TC nu ajută la localizarea leziunii, eșantioane venoase la diferite niveluri ale venei cave inferioare și superioare pot releva gradientele catecolaminice în regiunea drenată de tumoare: această arie poate fi restudiată prin angiografie selectivă sau prin TC sau RMN. O tehnică adițională de localizare implică o scintigramă cu radioizotopi după administrarea unei substanțe de contrast radiologic: $[^{131}I]$ metaiodobenzilguanidină (MIBG). Acest agent este concentrat prin procedeul de absorbție aminică și produce o imagine scintigrafică externă a locului tumorii. Acest tip de cercetare poate fi folositor în caracterizarea leziunilor descoperite prin TC, când confirmarea biochimică este vagă, la fel de bine ca și în localizarea feocromocitoamelor extrasuprarenale. Aspirația percutanată cu ac fin a tumorilor cromafine este contraindicată; într-adevăr, feocromocitomul ar trebui diagnosticat înainte ca leziunile suprarenale să fie aspirate.

Intervenția chirurgicală Intervenția chirurgicală este cel mai bine executată în centrele cu experiență în conduita preoperatorie, anestezică și intraoperatorie a feocromocitomului. În mâini experimentate, mortalitatea chirurgicală este de 2 sau 3%.

Monitorizarea în timpul procedurii chirurgicale ar trebui să includă înregistrarea continuă a tensiunii arteriale, a presiunii venoase centrale și electrocardiograma; în prezența bolii cardiace sau dacă a fost prezentă insuficiența congestivă, presiunea capilară pulmonară trebuie monitorizată. Repleția lichidiană adecvată este esențială. Hipotensiunea intraoperatorie răspunde mai bine la înlocuirea volumului decât la vasoconstrictoare. Hipertensiunea și aritmiile cardiace sunt cele mai probabile în timpul inducției anesteziei, al intubației și al manipulării tumorii. Fentolamina administrată intravenos este de obicei suficientă pentru a controla presiunea sanguină, dar nitroprusiatul poate fi necesar. Propranololul poate fi folosit în tratamentul tahicardiei sau al ectopiei ventriculare.

FEOCROMOCITOMUL ÎN SARCINĂ Travaliul spontan și nașterea pe cale vaginală la pacientele nepregătite sunt de obicei dezastruoase pentru mamă și făt. În primul trimestru de

sarcină, pacienta ar trebui pregătită cu fenoxibenzamină și tumora ar trebui îndepărtată de îndată ce diagnosticul este confirmat. Nu este nevoie ca sarcina să fie întreruptă, dar procedura operatorie însăși poate avea drept rezultat avortul spontan. În trimestrul trei, ar trebui încercat tratamentul cu agenți blocanți adrenergici; când fătul este de mărime suficientă, operația cezariană poate fi urmată de extirparea tumorii. Deși siguranța medicamentelor blocante adrenergice în sarcină nu este stabilită, acești agenți au fost administrați în câteva cazuri fără efecte adverse evidente. Diagnosticul și tratamentul antepartum scade rata mortalității materne, uneori la zero, deși decesul fătului se poate produce ocazional.

TUMORILE MALIGNE ȘI NEREZECABILE În cazul tumorilor metastatice sau local invazive sau la pacienți cu boală intercurentă care exclude chirurgia, este necesară conduita medicală pe termen lung. Când manifestările nu pot fi controlate adecvat prin agenți blocanți adrenergici, administrarea concomitentă a metirozinei poate fi necesară. Acest agent inhibă tirozin hidroxilaza, diminuează producția catecolaminică a tumorii și adesea simplifică tratamentul cronic. Feocromocitomul malign recidivează frecvent retroperitoneal și metastazează cel mai frecvent în os și plămân. Deși tumorile maligne sunt rezistente la radioterapie, chimioterapia combinată a avut succes limitat în controlul lor. Utilizarea MIBG a avut succes limitat în tratamentul feocromocitomului malign.

PROGNOSTIC ȘI URMĂRIRE Supraviețuirea la 5 ani după operație este de obicei peste 95 la sută, iar rata recurenței este sub 10%. După operația reușită, excreția catecolaminică revine la normal în circa 1 săptămână și ar trebui măsurată pentru a fi siguri de înlăturarea completă a tumorii. Excreția catecolaminică ar trebui evaluată la reapariția simptomelor sugestive sau în fiecare an timp de câțiva ani, dacă pacientul rămâne asimptomatic. În feocromocitomul malign, supraviețuirea la 5 ani este sub 50%.

Îndepărtarea completă vindecă hipertensiunea în aproximativ trei sferturi din cazuri. La restul, hipertensiunea revine, dar este de obicei bine controlată prin agenți standard antihipertensivi. La acest grup, ori hipertensiunea esențială preexistentă, ori deteriorarea vasculară ireversibilă indusă prin catecolamine poate fi cauza persistenței hipertensiunii.

BIBLIOGRAFIE

AVERBUCH SD et al: Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109:267, 1988

DALY PA, LANDSBERG L: Phaeochromocytoma: Diagnosis and management. Baillieres Clin Endocrinol Metab 6:143, 1992

FUDGE TL et al: Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 115:1224, 1980

FUKUMOTO S et al: Pheochromocytoma with pyrexia and marked inflammatory signs: A paraneoplastic syndrome with possible relation to interleukin-6 production. J Clin Endocrinol Metab 73:877, 1991

GAGNER M et al: Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. Surgery 114:1120, 1993

GAN TJ et al: Phaeochromocytoma presenting as acute hyperamylasemia and multiple organ failure. Can J Anaesth 41:244, 1994

GRAHAM PE et al: Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: Which analyses should we measure? Ann Clin Biochem 30:129, 1993

HORTON WA et al: von Hippel-Lindau disease: Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. Arch Intern Med 136:769, 1976

KREMPF M et al: Use of m-(^{131}I) iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 72:455, 1991

LANDSBERG L: Pheochromocytoma complicating pregnancy. Eur J Endocrinol 130:215, 1994

MACDOUGALL IC et al: Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheochromocytoma. Am J Med 84:993, 1988

MCCORKELL SJ, NILES NL: Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: A possibly fatal mistake. Am J Roentgenol 145:113, 1985

MERIGIAN KS et al: Adrenergic crisis from crack cocaine ingestion: Report of five cases. J Emerg Med 12:485, 1994

NEUMANN HPH et al: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med 329:1531, 1993

OISHI S et al: Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma. Am J Hypertension 7:717, 1994

PANG L-C et al: Flow cytometric DNA analysis for the determination of malignant potential in adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas or paragangliomas. Arch Pathol Lab Med 117:1142, 1993

PERRIER NA et al: Malignant pheochromocytoma masquerading as acute pancreatitis-a rare but potentially lethal occurrence. Mayo Clin Proc 69:366, 1994

REINIG JW, DOPPMAN JL: Magnetic resonance imaging of the adrenal. Radiologe 26:186, 1986

SANTIAGO JA et al: Synthetic human adrenomedullin and adrenomedullin 15-52 have potent short-lived vasodilator activity in the hindlimb vascular bed of the cat. Life Sci 55:Pl85, 1994

SHEMIN D et al: Pheochromocytoma presenting as rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure. Arch Intern Med 150:2384, 1990

STEWART AF et al: Hypercalcemia in pheochromocytoma. Ann Intern Med 102:776, 1985

334 DIABETUL ZAHARAT

Daniel W. Foster

Diabetul zaharat, cea mai frecventă boală endocrină, este caracterizat prin anomalii metabolice și prin complicații pe termen lung ce afectează ochii, rinichii, nervii și vasele de sânge. Populația bolnavă nu este omogenă și au fost descrise mai multe sindroame diabetice distincte.

DIAGNOSTIC Diagnosticul diabetului simptomatic nu este dificil. Când un pacient se prezintă cu semne și simptome ce pot fi atribuite unei diureze osmotice și se depistează hiperglicemia, diagnosticul este irevocabil. Există, de asemenea, puține cazuri de pacienți asimptomatici care au concentrații persistent crescute ale glucozei plasmatice à jeun. Probleme se ridică la pacientul asimptomatic care, pentru un motiv sau altul, este considerat a fi un potențial diabetic, dar care are o concentrație plasmatică normală a glucozei à jeun. Asemenea pacienți sunt adesea supuși unui test oral de toleranță la glucoză și, dacă se găsesc valori anormale, ei sunt diagnosticați ca având toleranță alterată la glucoză sau diabet. Există un mic semn întrebare: dacă toleranța normală la glucoză este o mărturie puternică împotriva prezenței diabetului, deoarece valoarea predictivă a unui test pozitiv este mai puțin certă. Multe mărturii sugerează că testul standard de toleranță orală la glucoză supradiagnostichează diabetul, probabil deoarece o diversitate de stresuri pot produce un răspuns anormal. Mecanismul operativ se crede a fi descărcarea de epinefrină. Epinefrina blochează secreția insulinei, stimulează eliberarea glucagonului, activează glicogenoliza și împiedică acțiunea insulinei în țesuturile țintă, astfel încât producția hepatică de glucoză este crescută, iar capacitatea de a răspunde la o încărcare exogenă cu glucoză este scăzută. Chiar anxietatea apărută în timpul puncției venoase poate genera suficientă epinefrină pentru a produce un test anormal. Bolile concomitente, dieta inadecvată și lipsa de exercițiu fizic de asemenea contribuie la rezultate fals pozitive.

Într-o încercare de a se ocupa cu aceste probleme, National Diabetes Data Group of the National Institutes of Health a prevăzut în 1979 criteriile revizuite pentru diagnosticarea diabetului:

1. *După post (peste noapte):* Concentrația glucozei plasmatice venoase ≥7,8 mmol/l (140 mg/dl) în cel puțin două ocazii separate[1].
2. *După ingestia a 75 g de glucoză:* Concentrația glucozei în plasma venoasă ≥11,1 mmol/l (200 mg/dl) la 2 ore și la cel puțin încă o altă determinare în timpul celor 2 ore de test; adică *două* valori ≥11,1 mmol/l (200 mg/dl) trebuie obținute pentru diagnostic.

Dacă valoarea la 2 ore este între 7,8 și 11,1 mmol/l (140 și 200 mg/dl) și o altă valoare din timpul celor 2 ore de test este egală sau mai mare decât 11,1 mmol/l (200 mg/dl), este sugerat un diagnostic de „toleranță alterată la glucoză". Interpretarea ar fi aceea că persoanele din această categorie au risc crescut pentru dezvoltarea hiperglicemiei „à jeun" sau a diabetului simptomatic, fapt ce nu se poate prevedea în cazuri individuale.

CLASIFICARE O clasificare a diabetului este redată în tabelul 334-1. Categoriile de bază sunt cele recomandate de National Diabetes Data Group, cu excepția diviziunii în tipuri primare și secundare. *Primar* indică faptul că nu este prezentă nici o altă boală asociată, în timp ce în categoria *secundară* câteva alte condiții identificabile determină sau favorizează dezvoltarea unui sindrom diabetic. Dependența de insulină, în această clasificare, nu este echivalentă cu terapia insulinică. Mai degrabă, termenul înseamnă că pacientul prezintă risc pentru cetoacidoză diabetică (CAD)în absența insulinei. Mulți pacienți clasificați ca non-insulino-dependenți necesită insulină pentru controlul hiperglicemiei, deși ei nu devin cetoacidotici dacă insulina este sistată.

Termenul *diabet tip 1* este adesea folosit ca sinonim pentru diabetul insulino-dependent (DZIT), iar *diabetul tipul 2* a fost considerat echivalent cu diabetul non-insulino-dependent (DZNID). Această clasificare nu este ideală, întrucât unii pacienți care au aparent diabet insulino-independent pot de fapt deveni total insulino-dependenți și pot fi predispuși la cetoacidoză. Acești pacienți nu sunt obezi și au de obicei antigene HLA asociate cu susceptibilitatea la diabet insulino-dependent și prezintă dovada unui răspuns imun la antigeni ai celulelor insulare (vezi „Patogenie", mai jos). Din acest motiv s-a sugerat modificarea clasificării prezentate în tabelul 334-1 astfel încât termenii *insulino-dependent* și *non-insulino-dependent* să descrie stări fiziologice (predispus la cetoacidoză și respectiv rezistent la cetoacidoză), în timp ce termenii *tip 1* și *tip 2* să se refere la mecanismele patogenice (mediat imun și, respectiv, mediat non-imun). Folosind o astfel de clasificare, ar fi recunoscute trei forme majore de diabet primar: (1) diabet tip 1 insulino-dependent, (2) diabet tip 1 non-insulino-dependent, (3) diabet tip 2 non-insulino-dependent. Categoria 2 este un stadiu intermediar de distrugere autoimună, în care capacitatea de a produce insulină este suficientă pentru a preveni cetoacidoza, dar nu și pentru a menține glucoza sanguină normală; această variantă apare probabil când procesul autoimun începe la o vârstă mai avansată și progresează mai lent. Ea se observă rar atunci când DZID apare în copilărie sau adolescența timpurie. Un subgrup de pacienți obezi cu DZNID evident pot deveni tranzitori insulino-dependenți și pot dezvolta CAD. Acești indivizi nu au markeri de autoimunitate sugestivi pentru diabetul tip 1 și pot necesita permanent insulină după corectarea CAD. Probabil, diminuarea rezervei de insulină face ca acești subiecți să fie vulnerabili la decompensarea metabolică indusă de stress și poate determina dependența tranzitorie de insulină.

Există câteva forme secundare de diabet. *Boala pancreatică*, în special pancreatita cronică la alcoolici, este o cauză frecventă. Mecanismul etiologic este distrucția masei celulelor beta. *Cauzele hormonale* includ feocromocitomul, acromegalia, sindromul Cushing și administrarea de hormoni steroizi. „Hiperglicemia de stres", asociată cu arsuri severe, infarct miocardic acut și alte boli amenințătoare de viață, este dată de descărcarea endogenă de glucagon și catecolamine. Mecanismele hiperglicemiei hormonale includ combinații variate între scăderea eliberării de insulină și inducerea rezistenței la insulină. Un număr mare de *medicamente* pot conduce la hiperglicemie sau toleranță alterată la glucoză. Hiperglicemia și chiar cetoacidoza pot apărea ca rezultat al defectelor calitative sau cantitative la nivelul *receptorului insulinic* sau datorită anticorpilor împotriva acestora. Mecanismul este, în esență, rezistența pură la insulină. *Sindroame genetice* asociate cu toleranța alterată la glucoză sau cu hiperglicemie includ lipodistrofiile, distrofia miotonică și ataxia-telangiectazia. Categoria finală, *diverse*, este sărac definită și se referă la orice condiție care nu își are locul altundeva în schema etiologică. Apariția metabolismului anormal al glucidelor în asociere cu oricare din cauzele secundare nu indică neapărat prezența unui diabet subiacent, deși în unele cazuri un diabet primar blând, asimptomatic, poate fi evidențiat de boala secundară.

Tabelul 334-1

Clasificarea diabetului zaharat

PRIMAR	
Diabetul zaharat autoimun (tip 1)	
	Diabetul zaharat non-insulino-dependent (DZNID tip 1– *tranzitor*)
	Diabetul zaharat insulino-dependent (DZID tip 1)
Diabetul zaharat nonautoimun (tip 2)	
	Diabetul zaharat insulino-dependent (DZID tip 2 – *tranzitor*)
	Diabetul zaharat non-insulino-dependent (DZNID tip 2)
	Diabetul de tip adult al tânărului (MODY)
SECUNDAR	
Boală pancreatică	
Tulburări hormonale	
Indus de medicamente și substanțe chimice	
Anomalii ale receptorilor insulinei	
Sindroame genetice	
Diverse	

PREVALENȚĂ Prevalența diabetului este dificil de determinat, deoarece au fost folosite în diagnostic standarde variate, dintre care multe nu mai sunt acceptate. Folosind hiperglicemia „à jeun" ca standard diagnostic prevalența în Statele Unite este probabil de 1-2%. Folosind datele din National Health Interview Surveys a fost estimat un procent de 3,1 în 1993; National Diabetes Data Group, utilizând răspunsul la testul oral de toleranță cu 75 g glucoză ca și criteriu de diagnostic, a estimat prevalența diabetului la 6,6%, 11,2% din populație având toleranța alterată la glucoză. Aceste cifre sunt aproape cert prea mari. Majoritatea pacienților diagnosticați cu toleranță alterată la glucoză ori diabet pe baza testul oral de toleranță la glucoză, când sunt urmăriți în timp, nu dezvoltă niciodată hiperglicemie à jeun sau diabet simptomatic. De exemplu, într-un program masiv de screening (mai mult de 300.000 subiecți) în Cleveland, Ohio, numai 31% din persoanele cu valori ale glucozei la 2 ore de 10 mmol/l (180 mgldl)sau mai mari, la testul de toleranță la glucoză, au dezvoltat diabet clar după 5 ani. Alte studii confirmă tendința provocărilor orale cu glucoză de a fi imprecise în predicția sau diagnosticul diabetului – de aici estimările de 1-2 procente prevalență folosite în text. Concluzii similare au fost atinse în Suedia, unde a fost raportată o prevalență de 1,5%. Estimările pentru diabetul insulino-dependent sunt mai precise decât pentru forma non-insulino-dependentă, deoarece cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați după apariția bruscă a simptomelor. În Anglia, prevalența tipului 1 de boală a fost estimată a fi de 0,22%

1 Concentrațiile venoase totale ale glucozei sunt cu 15% mai mici decât valorile plasmatice. Sângele capilar total, utilizat în automonitorizarea bolnavilor, este echivalent cu plasma venoasă.

până la 16 ani, iar un studiu în Statele Unite a sugerat o prevalență de 0,26% până la 20 ani. Dacă prevalența diabetului este de aproximativ 2%, rezultă că DZNID este de 7-8 ori mai frecvent decât DZID. Frecvența relativă a diabetului insulino-dependent față de diabetul non-insulino-dependent variază cu vârsta, fiind mai mare dacă este studiată o populație tânără și mai mică la grupe de vârstă mai avansate. Prevalențele citate se referă la populația ca întreg. Anumite subgrupuri au rate diferite. De exemplu, mai mult de 40% de indieni Pima, în Statele Unite, au DZNID tip 2.

S-a susținut că persoane cu diabet asimptomatic, nediagnosticat, pot dezvolta complicații în ciuda absenței hiperglicemiei à jeun. Aceasta a condus la sugestia unui screening pe scară largă cu testele de toleranță la glucoză. Pentru motivele redate mai sus, acest lucru pare a fi inutil.

PATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT INSULINO-DEPENDENT În momentul în care apare diabetul zaharat insulino-dependent, cele mai multe din celulele beta din pancreas au fost deja distruse. Procesul distructiv este aproape cert de natură autoimună, deși detaliile rămân obscure. Patogeneza debutează cu o susceptibilitate genetică la boală și un factor din mediu inițiază procesul la unii indivizi susceptibili genetic. Infecția virală este un mecanism trigger, dar agenții neinfecțioși pot fi de asemenea implicați. Cea mai bună dovadă că este necesar un factor din mediu provine din studii pe gemeni monozigoți, la care rata de concordanță pentru diabet este mai mică de 50%. Dacă diabetul ar fi fost o boală genetică pură, ratele de concordanță ar fi trebuit să fie de aproximativ 100%. Apoi are loc atacul autoimun. Deși procesul este silențios clinic, insulele devin infiltrate cu monocite/macrocite și celule T cotitoxice activate. Acest infiltrat este numit *insulită,* dar uneori este numit isletită. Sunt prezenți în sânge anticorpi multipli împotriva antigenelor celulelor beta. În timpul în care se desfășoară atacul imun asimptomatic, starea pacientului este denumită prediabet. Starea prediabetică poate fi scurtă sau prelungită și poate evolua continuu sau intermitent. Este cert faptul că rezerva de insulină scade constant, până când devine insuficientă pentru a menține glicemia în limite normale. În acest moment diagnosticul este acela de diabet.

Rar, tipul 1 de diabet poate să apară exclusiv printr-un factor de mediu, de exemplu, ingestia de Vacor, otravă de șobolani. Este de asemenea posibilă dezvoltarea diabetului autoimun în absența unui trigger din mediu; acesta este pur genetic. De obicei, secvența patogenică este predispoziție genetică → acțiunea factorului din mediu → distrucția autoimună a celulei beta → diabet zaharat.

Genetică Mecanismul moștenirii DZID este neclar. Transmiterea a fost postulată a fi autosomal dominantă, recesivă și mixtă. Deși DZID apare cu frecvență crescută în unele familii, agregarea familială este rară, astfel încât deducerea mecanismului ereditar e dificilă. Predispoziția genetică este probabil permisivă și nu cauzală.

Analize ale arborilor genealogici arată o prevalență scăzută a transmiterii directe verticale. În 493 familii selectate prin prezența unui copil cu diabet insulino-dependent, numai 79 (16%) dintre cazurile indicate au avut un părinte sau o rudă de gradul întâi cu diabet. Riscul pentru urmași este mai mare dacă predecesorul dezvoltă afecțiunea înainte de 10 ani. Global, șansa ca un copil să dezvolte diabet tip 1 când o altă rudă de gradul întâi are boala este de numai 5-10% (tabelul 334-2). HLA identic la frați (vezi mai jos) crește riscul, în timp ce nonidentitatea îl descrește. Haploidentitatea (împărțirea unui genotip HLA) este un risc intermediar. Prezența bolii non-insulino-dependente la un părinte crește riscul pentru diabet insulino-dependent la descendenți. Nu se știe dacă amestecul DZID și DZNID în aceeași familie reprezintă o singură trăsătură genetică (adică, dacă DZNID aparent este de fapt DZNID tip 1) sau dacă două predispoziții comune genetice coexistă în aceeași familie din întâmplare, fiecare influențând apariția celeilalte. Ratele scăzute de transmitere a DZID fac dificilă

Tabelul 334-2

Riscul relativ de dezvoltare a DZID

Grup	Procent de risc
Populația din Statele Unite	0,4
Rude ale unui pacient decedat cu DZID	
Părinte	3
Copil	6
Cu tată afectat	8
Cu mamă afectată	3
Frați	5
Gemeni identici	33
HLA – identic	15
HLA – haploidentic	5
HLA – nonidentic	1

SURSĂ: Estimare după Atkinson și MacLaren

depistarea mecanismelor de transmitere ereditară prin studii ale familiilor, dar sunt încurajatoare pentru părinții diabetici care doresc să aibă copii.

Diabetul tip 1 pare a fi o boală în care *amprenta sexuală* joacă un rol. Riscul de diabet este de cinci ori mai mare când tata are boala decât când mama este diabetică. Acest risc crescut legat de paternitate pare a fi limitat la tații care poartă o genă susceptibilă HLA DR 4.

Suceptibilitatea genetică față de DZID implică probabil mai mult de o singură genă. A fost propusă localizarea genelor implicate pe cromozomii 2, 6, 11 și 15. La șoareci NOD, care au o formă autoimună de diabet ce se aseamănă cu DZID uman, numărul de gene susceptibile poate fi de 16. La om se crede că un situs genetic primar (posibil singurul) este localizat la nivelul situsului major de histocompatibilitate de pe brațul scurt al cromozomului 6. Există o asociere strânsă între DZID și anumite antigene leucocitare umane, codificate de regiunea de histocompatibilitate majoră. Sunt recunoscute 4 situsuri desemnate prin literele A, B, C și D, fiecare având alele identificate prin numere (de exemplu, HLA – DR3). Indicele w arată că identificarea este provizorie. Produșii genelor din regiunile A, B și C sunt numiți *molecule de clasa I*, iar cei rezultați din regiunea D sunt numiți *molecule de clasa a II-a*. Harta complexului major de histocompatibilitate uman este prezentată în figura 334-1. Produșii genelor HLA sunt glicoproteine situate în membrana celulelor și sunt considerați ca semnale de recunoaștere și/sau programare pentru inițierea și amplificarea răspunsurilor imune în organism. Aceștia sunt molecule cu două lanțuri, lanțul ușor din clasa HLAI fiind $\beta_2$microglobulina, în timp ce în regiunea D lanțul ușor este codat de cromozomul 15 și este un dimer compus din lanțuri α și β. Moleculele de clasa I sunt prezente în toate celulele nucleate și au rol în apărarea împotriva infecției (în special virusuri) și în supravegherea imună împotriva malignității. Moleculele de clasa a II-a sunt prezente în mod normal pe macrofagele circulante și tisulare, pe celulele endoteliale, limfocitele B și limfocitele T activate. Ele au rol în prezentarea antigenelor către sistemul celulelor. Activarea sistemului imun este „MHC-limitată“. Aceasta înseamnă că antigenele sunt recunoscute numai dacă ele ating suprafața celulară în asociere cu o alelă HLA „self“, care „potrivește“ receptorul pe celula T răspunzătoare. Astfel, pentru ca activarea limfocitelor T citotoxice să combată o infecție virală, este necesar ca antigenul viral să fie prezentat de o moleculă de clasa I recunoscută de celula T citotoxică răspunzătoare. Restricții similare se aplică la prezentarea antigenului de către macrofage celulelor T helper.

În timp ce între alelele de clasa I și tipul 1 de diabet există asociații definite (B8, B15), locusul D este considerat de importanță primară. Locusurile de clasa 1 intră în asociații neîntâmplătoare cu alelele D (*dezechilibru de linkaj*). Deoarece aproximativ 95% din pacienții albi cu DZID tip 1 exprimă

fie DR3, fie DR4, fie configurația heterozigotă DR3/DR4, s-a crezut inițial că o genă susceptibilă ar putea fi localizată în apropiere. Centrul a fost între timp schimbat pe locusul DQ. Tiparea regiunii D poate fi realizată prin canalizarea ADN cu sonde oligonucleotidice alel-specifice. De exemplu, DQβ_1*0301 și DQβ_1*0302 identifică haplotipurile DR4, iar DQβ_1*0201 se segregă cu haplotipurile DR3. DQβ_1*0502 și DQ$\beta_1$0602 sunt asociate cu haplotipurile DR2. Unele alele de clasa II prezic susceptibilitatea față de DZID, iar altele prezic protecția față de DZID. Alte alele sunt aparent neutre. Susceptibilitatea pare a fi în principal întemeiată în cazul DQβ_1*0201 și DQβ_1* 0302, caracterul heterozigot DQβ_1*0201/0302 purtând în special un risc crescut. DQβ_1*0602 este rar la persoanele cu DZID și este considerat protector, adică el anulează efectele unei gene susceptibile, atunci când sunt prezente amândouă. Alelele DR2 cu care el se asociază, sunt cunoscute ca protectoare. Când DZID apare la un individ DR2/DR2, el este datorat unei recombinări ce duce la prezența unei gene susceptibile, precum DQβ_1*0302. Terminologia HLA se schimbă rapid. DQβ_1*0301 era cunoscut inițial ca DQ_W7 sau DQ_W3.1; DQβ_1*0302 era cunoscut inițial ca DQ_W8 sau DQ_W3.2, iar DQβ_1*0602 era cunoscut ca DQ_W1.2

Cum pot diferitele alele HLA să funcționeze în predispoziția la sau protecția față de DZID? Probabil prin manifestarea afinității variate față de peptidele diabetogene ce trebuie prezentate sistemului imun. Astfel, HLA DQβ_1*0302 ar putea lega o peptidă diabetogenă cu afinitate mai mare pentru prezentare pe suprafața celulară decât DQβ_1*0301. Invers, o alelă dominantă protectivă (care probabil nu va prezenta antigenul de așa manieră încât să activeze sistemul imun) ar putea lega peptida diabetogenă cu o afinitate atât de puternică încât efectiv să o „fure“ de la o genă susceptibilă, chiar când ambele sunt prezente, prevenind astfel boala. Deși alelele lanțului DQβ par a prezice cel mai precis riscul pentru diabet, ele pot să fie puternic influențate de interacțiunea cu lanțurile α. Astfel, recunoașterea de către celula T a unui lanț DQβ_1*0302 este modificată de lanțul DQα asociat. Situația este în continuare complicată de faptul că lanțurile α și β ale diferitelor molecule HLA pot interacționa pentru a forma noi dimeri, proces numit „*transcomplementaritate*“. Susceptibilitatea față diabetul autoimun este legată de exprimarea scăzută a moleculelor HLA clasa I pe splenocite și limfocite la șoareci NOD (care fac diabet autoimun) și la oameni. Semnificația acestei constatări și reproductibilitatea sa nu sunt clare.

Factor de mediu Așa cum s-a notat mai devreme, faptul că o proporție semnificativă de gemeni monozigoți se comportă diferit față de diabet a sugerat că sunt necesari factori non-genetici pentru exprimarea diabetului la oameni. Similar, identitatea sau haploidentitatea HLA nu asigură concordanță.

Factorul din mediu în multe cazuri se crede a fi un virus capabil să infecteze celula beta. O etiologie virală a fost la început sugerată de variațiile sezoniere în debutul bolii și de ceea ce părea a fi mai mult decât o relație întâmplătoare între apariția diabetului și episoade premergătoare de oreion, hepatită, mononucleoză infecțioasă, rubeolă congenitală și infecții cu virusuri coxsackie. Ipoteza virală a câștigat suport din studii ce au arătat că anumite tulpini de virus al encefalomiocarditei produc diabet la șoarecii susceptibili genetic. Izolarea virusului coxsackie B4 din pancreasul unui băiat anterior sănătos, care a murit în urma unui episod de cetoacidoză, și inducerea diabetului la animale de experiență inoculate cu virusul izolat, au sugerat de asemenea o etiologie virală. O creștere a titrului anticorpilor neutralizanți pentru virusul coxsackie în timpul săptămânilor dinaintea morții pacientului au indicat că virusul a fost dobândit recent. Alt sprijin pentru teoria virală provine din observația că rubeola congenitală este asociată cu dezvoltarea ulterioară a DZID cam la 20% din indivizii afectați. Prezența unei alele HLA susceptibile la făt poate dubla riscul. Gene ale citomegalovirusului au fost găsite în genomul unei cincimi din pacienții cu diabet tip I. Gene retrovirale sunt prezente în celulele beta ale șoarecilor NOD. Probabil infecția virală a pancreasului poate induce diabet prin două mecanisme: distrugerea inflamatorie directă a insulelor sau inducerea unui răspuns imun.

În ciuda faptului că este atrăgătoare, trebuie rezervate precauții considerabile pentru teoria virală. Studiile serologice care caută dovada infecției virale recente la pacienți cu diabet insulino-dependent cu debut recent sunt neconcludente.

S-a sugerat că expunerea la lapte de vacă sau produse de lapte a sugarului mic predispune la diabet autoimun. Triggerul din mediu propus este albumina bovină, care ar acționa prin mecanismul de mimetism molecular. În studiul inițial, unii diabetici au avut anticorpi la albumina bovină, și un subgrup specific de anticorpi față de un epitop cu 17 aminoacizi asigură asocierea maximă cu boala. Ultimii anticorpi se leagă de o proteină 69-kDa (p69) pe suprafața celulelor beta pancreatice. Ideea ar fi că expunerea la laptele de vacă a indus un răspuns imun față de fragmentul de 17 aminoacizi la unii sugari. Reactivitatea înrucișată a anticorpilor ar distruge celulele beta exprimând antigenul p69. Nefiind universal prezent pe celulele beta, p69 poate fi indus prin acțiunea interferonului γ produs de infecții virale intermitente. Aceste rezultate nu au fost confirmate.

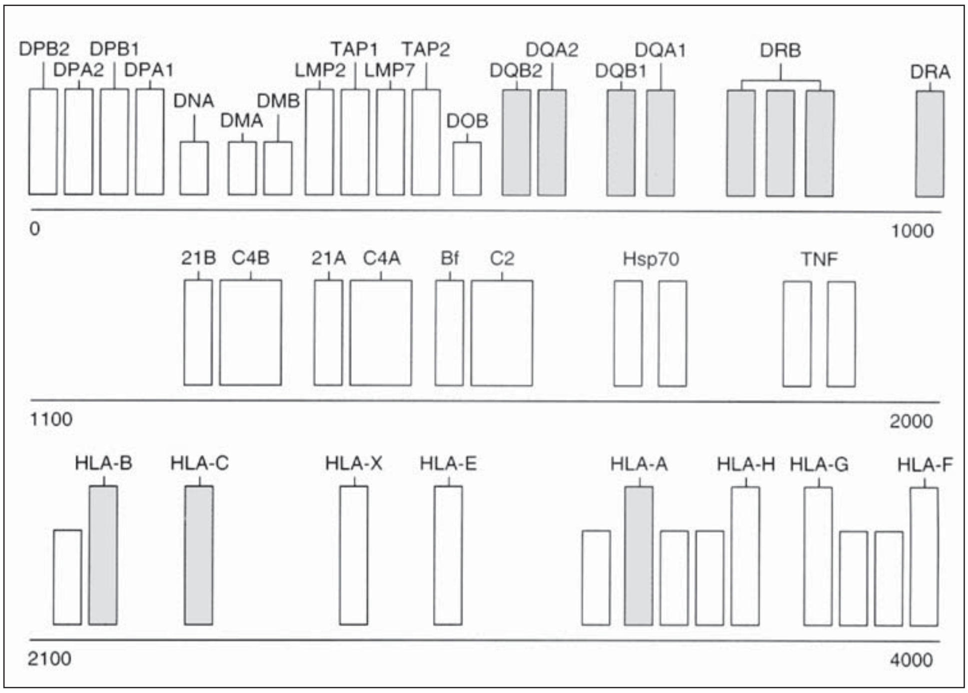


FIGURA 334-1 Harta schematică a complexului major de histocompatibilitate uman. Situsurile primare de asociere cu DZID sunt prezentate prin bare gri. A_1, A_2, B_1 și B_2 din regiunile DP și DQ de referă la lanțurile α și β. Linia de sus (0-1000) reprezintă regiunea clasei II,; linia de mijloc (1100-2000) reprezintă regiunea clasei III (genele pentru unii factori ai complementului, proteina 70s din șocul termic și factorul de necroză tumorală) și linia de jos (2100-4000) reprezintă regiunea clasei I. Bazele albe sunt pseudigene. (*Harta a fost preluată prin amabilitatea Dr. Peter Stansy.*)

Insulita/isletita La animale, macrofagele și limfocitele T activate infiltrează insulele pancreatice înainte sau simultan cu dezvoltarea diabetului. Limfocite sunt de asemenea găsite în insulele persoanelor tinere decedate cu diabet cu debut recent, iar limfocitele marcate radioactiv se localizează în pancreasul oamenilor cu DZID. Aceste constatări sunt în acord cu observația că endocrinopatiile imune sunt asociate cu infiltrarea limfocitară a țesutului afectat. Nu este însă clar dacă insulita este un eveniment central în secvența distructivă din diabetul autoimun, infiltrația celulară poate fi un epifenomen.

Conversia celulei beta din „self" în „nonself" și activarea sistemului imun Se pare că nu există îndoieli asupra faptului că sistemul imun mediază distrucția celulelor beta în tipul 1 de diabet. Boala este frecvent asociată cu alte endocrinopatii autoimune cum ar fi insuficiența suprarenală, tiroidita Hashimoto; pancreasul transplantat de la un geamăn monozigot nediabetic la geamănul diabetic este distrus rapid, în absența imunosupresiei, iar remiterea temporară a simptomelor clinice se obține prin folosirea precoce a ciclosporinei. Mai mult, majoritatea pacienților au anticorpi îndreptați împotriva insulinei sau altor antigeni ai celulelor beta. Întrucât sistemul imun normal nu atacă țesuturile „self", este probabil acceptabil a defini DZID ca o boală autoimună.

Mecanismul prin care apare distrucția autoimună nu este cunoscut. Cum s-a amintit mai devreme, un trigger din mediu pare a fi implicat frecvent. Prezumtivul agent din mediu ar putea fi un virus, o toxină sau un aliment. Agentul ar putea acționa prin una sau mai multe căi. Distrucția directă a celulelor beta de către un virus sau toxină ar putea expune antigeni criptici sistemului imun, invocând un răspuns imun. Alternativ, virusul ar putea elibera citokine distructive pentru a „omorâ" celulele beta, sau ar putea fi indusă moartea celulară programată (*apoptoza*). O deficiență relativă a primelor componente ale complementului ar putea scădea capacitatea de curățare de virusuri a celulelor insulare (un mecanism analog cu cel responsabil pentru infecția persistentă din hepatita B la unii pacienți cu hepatită cronică activă), prelungind astfel stimularea sistemului imun prin antigenele criptice. O altă ipoteză este mai sus menționatul *mimetism molecular*, termen referitor la concordanța între un antigen străin și o scurtă secvență de aminoacizi din țesutul normal. Cel mai bine cunoscut exemplu este reumatismul articular acut, unde răspunsul imun la streptococii grup A duce la o reacție încrucișată ce atacă inima. Odată ce celulele T citotoxice și plasmocitele sunt activate împotriva unui epitop antigenic particular (cu brațe), ele caută și distrug orice celulă ce poartă epitopul. Ipoteza albuminei din laptele bovin invocă mimetismul molecular. Este de menționat că există concordanțe între o proteină a virusului coxsackie și decarboxilaza acidului glutamic (GAD). Anticorpii împotriva GAD sunt frecvenți la subiecții tineri cu tipul I de diabet.

O a treia posibilitate, în prezent mai puțin populară, este aceea că infecția virală, via eliberarea de citokine, induce exprimarea moleculelor regiunii HLA-D în pancreas (unde ele nu sunt prezente în mod normal), transformând unul sau mai multe tipuri celulare în celule prezentatoare de antigen.

Este posibil ca unii pacienți să aibă o formă pur genetică a bolii. În viața neonatală, celulele T autoreactive sunt în mod normal distruse în timus („deleție clonală"). Celulele scăpate din timus sunt considerate anergice sau supresate în periferie de către celulele T reglatoare. Insuficiența fiecăruia dintre procese ar putea duce la o serie de celule capabile să răspundă la antigene „self" după injuria celulară. În sprijinul posibilității ca un factor ce contribuie la boala autoimună să fie îndepărtat sau reglat suboptimal de către celulele T autoreactive, injectarea intratimică de insule pancreatice previne diabetul la șobolanul BB. Probabil prezența antigenelor adiționale ale celulelor beta în timus permite îndepărtarea limfocitelor autoreactive capabile de răspuns la țesutul insular.

Pe scurt, mecanismul exact rămâne un mister, dar atacul imun se crede a fi procesul fundamental ce cauzează DZID.

Distrucția celulelor beta și dezvoltarea DZID Deoarece persoanele ce dezvoltă diabet insulino-dependent adesea au un debut brusc cu hiperglicemie simptomatică, poliurie și/sau cetoacidoză, s-a crezut mult timp că afectarea celulei beta se produce rapid. Acum se crede că în cele mai multe din cazuri se produce o pierdere lentă a rezervei de insulină, în timp de câțiva până la un număr mare de ani. Această teorie rezultă din studii ale gemenilor diabetici monozigoți discordanți și ale tripleților la care un geamăn face diabet la mult timp după cazul de referință. În evoluția lentă, cel mai precoce semn al anormalității este dezvoltarea anticorpilor anticelulă insulară, într-un moment în care nu există o creștere a glucozei sanguine, iar testul de toleranță la glucoză este normal și răspunsul insulinei la o încărcare cu glucoză este nealterat. Urmează apoi o fază în care singura anomalie metabolică este toleranța scăzută la glucoză. Zahărul în sângele à jeun rămâne normal. Aceasta este ultima fază prediabetică. În cel de-al treilea stadiu apare hiperglicemie à jeun, dar cetoza nu apare nici atunci când diabetul este slab controlat. Aspectul clinic este cel al diabetului zaharat non-insulino-dependent. Cu timpul, distrucția continuă a celulelor beta determină dependența de insulină și cetoacidoza, în special la stres. După ce s-a ajuns în acest stadiu, pacientul necesită în mod curent tratament cu insulină tot restul vieții, cu excepția cazului când se realizează un transplant de pancreas. Totuși, câțiva pacienți, după imunosupresia cu ciclosporină, devin insulo-independenți timp de luni sau ani.

Distrucția imună direcționată a celulelor beta implică probabil ambele mecanisme – umoral și mediat celular –, ultimul fiind mai important. Anticorpii anti celulă insulară includ anticorpii față de insulină, proinsulină, două forme de decarboxilază a acidului glutamic (GAD 65 și GAD 67), carboxipeptidaza H, doi antigeni gangliozidici (GT3 și GM2-1), ICA 69 (un anticorp care reacționează încrucișat cu anticorpi împotriva albuminei bovine) și ICA 512 (care poate fi o fosfatază proteică). Prezența unui anticorp anti-GAD poate avea o valoare predictivă modestă pentru dezvoltarea ulterioară a DZID la persoane cu risc potențial, datorat existenței bolii la o rudă de gradul I, dar nu prezice în mod definitiv boala. Un subgrup de anticorpi anti-GAD reacționează cu celulele insulare de om și de șobolan, dar nu și cu cele de șoarece. Acești anticorpi anti celule insulare „restricționați" par a fi legați de alelele HLA protectoare $DQ\beta_1$*0602 și, astfel, sunt mai curând protectori împotriva dezvoltării diabetului decât factori de predicție ai apariției bolii.

Celulele implicate în atacul asupra celulei beta includ celule natural killer, limfocitele T citotoxice activate (CD8+) și macrofagele. Calea finală comună a distrucției celulare ar putea fi cel puțin parțial dată de eliberarea citokinelor, cum ar fi interleukina 1(IL1) și factorul tumoral de necroză α (TNFα), din macrofagele activate. Experimental, amestecurile de citokine (IL1, TNFα, interferon γ și limfotoxina) sunt mai potente decât agenții simpli. Citokinele pot acționa prin intermediul oxidului nitric sau a superoxidului. Celulele beta au o capacitate scăzută de distrucție a radicalilor liberi și sunt vulnerabile în special la toxicitatea oxigenului.

Când apare diabetul manifest cele mai multe celule producătoare de insulină au dispărut deja. Într-un studiu, masa pancreatică la autopsie cântărea 40 g în tipul 1 de diabet față de 82 g la subiecții control. Masa celulelor endocrine la subiecții cu DZID a scăzut de la 1395 la 413 mg, iar celulele beta, care cântăreau 850 mg la indivizii normali, erau nemăsurabile. Întrucât celulele alfa au rămas în esență intacte, raportul dintre celulele producătoare de glucagon și cele producătoare de insulină se apropie de infinit.

PATOGENIA DIABETULUI NON-INSULINO-DEPENDENT Deși DZNID este mai comun decât DZID și prezintă

mai frecvent agregare familială, patogenia lui e mai puțin cunoscută. Totuși, atât defectele celulelor beta cât și rezistența la insulină sunt prezente în boala manifestă, iar principalul factor de mediu implicat este obezitatea. Nu se cunoaște relația dintre anomaliile celulelor beta și rezistența la insulină.

Genetică Deși DZNID apare în familii, modurile de transmitere nu sunt cunoscute, cu excepția variantei denumite *diabet juvenil de tip adult* (maturity-onset diabetes of the young – MODY). MODY se manifestă de obicei prin hiperglicemie ușoară la persoanele tinere, care sunt rezistente la cetoză. Trei linii de dovezi sugerează transmiterea ca un caracter autosomal dominant. Prima dovadă ar fi că trei generații de transmitere directă au fost dovedite în peste 20 familii. A doua, că un raport 1:1 al copiilor diabetici față de cei nediabetici se găsește când unul din părinți are boala. A treia, că aproximativ 90% din purtătorii obligatorii au boala. Trei mutații diferite pot determina MODY. Gena pentru MODY1 este localizată pe brațul lung al cromozomului 20, iar cea pentru MODY3 este pe brațul lung al cromozomului12. MODY2 se datorează unei mutații a genei glucokinazei, localizate pe brațul scurt al cromozomului 7.

Foarte probabil că DZNID comun este poligenic. Au fost făcute multe eforturi pentru evaluarea genelor răspunzătoare, însistându-se asupra moleculelor implicate în metabolismul glucozei în celula pancreatică beta, în ficat, mușchi și țesut adipos. Câteva cazuri de DZNID par a fi asociate cu mutații ale genelor ce codifică insulina, componentele mitocondriale, receptorul pentru insulină, glucokinaza și glicogen sinteza. În cel mai bun caz acestea explică doar o parte din cazurile de DZNID. Diferiți cercetători au examinat peste 250 de gene posibil răspunzătoare, dintre care însă nici una nu este relevantă pentru DZNID. Oricare ar fi natura ei, influența genetică este puternică, întrucât rata de concordanță pentru diabet la gemenii monozigoți cu boală de tip 2 este mai mare de 80%. Riscul descendenților și fraților pacienților cu DZNID este mai mare decât în tipul 1 de diabet. În jur de patru zecimi dintre frați și o treime dintre descendenți dezvoltă în final toleranță anormală la glucoză sau diabet franc.

Fiziopatologie Pacienții cu DZNID tip 2 au două defecte fiziologice: secreție anormală de insulină și rezistență la acțiunea insulinei în țesuturile țintă. Care dintre anomalii este primară nu se știe. Descriptiv, pot fi recunoscute trei faze în secvența clinică normală. În prima, glucoza plasmatică rămâne normală în ciuda rezistenței demonstrabile la insulină, deoarece nivelurile insulinei sunt crescute. În cea de-a doua fază, rezistența la insulină tinde să se înrăutățească, așa încât, în ciuda concentrațiilor crescute de insulină, intoleranța la glucoză începe să se manifeste prin hiperglicemie postprandială. În cea de-a treia fază, rezistența la insulină nu se modifică, dar secreția de insulină scade, rezultând hiperglicemia „à jeun“ și diabet manifest. Cei mai mulți specialiști cred că rezistența la insulină este primară, hiperinsulinemia apărând secundar; adică, secreția de insulină crește pentru a compensa starea de rezistență. Oricum, este posibil ca hipersecreția de insulină (și amilin?) să producă rezistență la insulină; adică un defect primar al celulei insulare produce hipersecreție de insulină și hipersecreția de insulină, în schimb, duce la rezistență la insulină. Ipoteze explicative implică creșterea sintezei de grăsimi în ficat și creșterea transportului grăsimilor (prin lipoproteine cu densitate foarte scăzută-VLDL), ducând la depozitare secundară a grăsimilor în mușchi. Oxidarea crescută a grăsimilor ar scădea preluarea glucozei și sinteza glicogenului. Cei mai mulți pacienți cu DZNID sunt obezi, iar obezitatea cauzează rezistență la insulină. Oricum, rudele neobeze ale persoanelor cu DZNID pot avea hiperinsulinemie și sensibilitate scăzută la insulină, arătând că obezitatea nu este singura cauză de rezistență. Aceasta nu diminuează importanța excesului de grăsime, întrucât o reducere modestă în greutate adesea aduce o îmbunătățire majoră în controlul glicemiei la subiecții obezi cu DZNID. În final, o scădere a eliberării insulinei ar putea fi datorată unui defect genetic subiacent sau unei toxicități metabolice la nivelul celulelor beta. Glicemia mare sau nivelele tisulare crescute ale acizilor grași cu lanț lung („lipotoxicitate“) ar putea fi implicate în toxicitate.

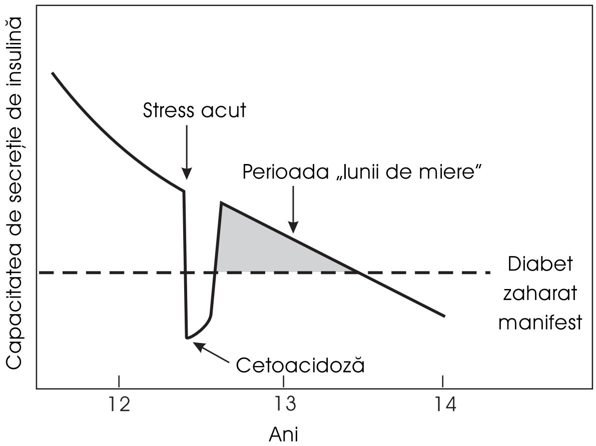


FIGURA 334-2 Reprezentarea schematică a perioadei „lunii de miere“. În acest grafic, capacitatea de secreție a insulinei este arătată scăzând progresiv la un pacient predispus la diabet. La aproximativ 13 ani și jumătate insulina ar deveni insuficientă pentru a menține glucoza plasmatică în limite normale. Un episod inițial de cetoacidoză, de exemplu, asociat cu o apendicită acută, este arătat a surveni în anul al doisprezecelea. Probabil că epinefrina indusă de stres blochează secreția insulinei și cauzează sindromul. La subiecții normali rezerva de insulină duce la o eliberare adecvată a hormonului, chiar și în fața stresului. După dispariția episodului de stres, capacitatea secretorie de insulină revine la nivelul inițial și rămâne suficientă pentru încă un an, așa cum este indicat de către zona întunecată – perioada „lunii de miere“.

Pe scurt, un defect în secreția insulinei și rezistența la insulină sunt caracteristice ale DZNID. Probabil că ambele sunt necesare pentru ca diabetul să fie exprimat, deoarece persoane foarte obeze cu rezistență marcată la insulină pot avea toleranță normală la glucoză. Probabil, leziunea celulei beta nu este prezentă la aceste persoane. Aceasta ar putea sugera faptul că defectul primar rezidă în celulele producătoare de insulină. Masa celulelor beta este intactă în DZNID tip 2, în contrast cu DZID tip 1. Populația de celule alfa este crescută, ducând la un raport crescut al celulelor alfa față de beta și justificând excesul de glucagon raportat la insulină, ce caracterizează toate stările de hiperglicemie, inclusiv DZNID.

Deși rezistența la insulină în DZNID tip 2 este asociată cu un număr scăzut de receptori insulinici, cea mai mare parte a rezistenței este de tip postreceptor (vezi mai jos). S-a considerat multă vreme că în pancreasul pacienților cu diabet tip 2 se găsesc depozite de amiloid. Acest material este un peptid cu 37 aminoacizi numit *amilin*. Amilinul este în mod normal compactat împreună cu insulina în granulele secretorii și este eliberat simultan, ca răspuns la stimulatoarele

Tabelul 334-3

Caracteristici generale ale DZID și DZNID

Caracteristică	DZID	DZNID
Locus genetic*	Cromozomul 6	Necunoscut
Vârsta instalării†	obișnuit< 40	> 40
Greutate corporală	Normală sau mică	Obezitate
Insulina plasmatică	Mică spre absentă	Normală spre mare
Glucagon plasmatic	Mare, supresabil	Mare, rezistent
Complicație acută	Cetoacidoza	Coma hiperosmolară
Terapia insulinică	Răspunde	Răspunde sau rezistentă
Terapia sulfonilureică	Nu răspunde	Răspunde

* Atât DZID cât și DZNID sunt poligenice. (vezi text)
† Cea mai mare parte a cazurilor de DZID apar înaintea vârstei de 20 de ani, dar debutul poate fi târziu în timpul vieții.

secreției de insulină. La animale, amilinul induce rezistență la insulină, dar la subiecții diabetici există un derivat de amilin care are efecte hipoglicemiante, aparent datorită faptului că întârzie absorbția alimentelor la nivelul tractului gastrointestinal. Depozitarea sa în insule poate fi consecința superproducției, secundare rezistenței la insulină la care el contribuie. Ca alternativă, acumularea de amilin în insule ar putea contribui la insuficiența tardivă a producției de insulină în DZNID de lungă durată. Nu s-a stabilit un rol definitiv al amilinului.

Indiferent de mecanismul rezistenței la insulină, consecințele sale fiziologice sunt clare. Nu există o anomalie majoră nici în preluarea glucozei de către celulă, nici în metabolismul ei oxidativ la CO_2, apă și lactat. Mai degrabă, blocajul metabolic major este în sinteza glicogenului („metabolism nonoxidativ"). Alterarea sintezei de glicogen ca și hiperinsulinemia și rezistența la insulină pot fi întâlnite la rudele neobeze, normoglicemice ale subiecților cu DZNID.

O formă rară de DZNID tip 2, clinic blândă, este dată de producția unei insuline anormale, care nu se leagă bine de receptorii insulinici. Asemenea persoane răspund normal la insulină exogenă.

ASPECTE CLINICE Manifestările diabetului zaharat simptomatic variază de la pacient la pacient. Cel mai adesea, simptomelor sunt date de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie), dar primul eveniment poate fi o decompensare acută metabolică ce duce la comă diabetică. Ocazional, expresia inițială este o complicație degenerativă, cum ar fi neuropatia, în absența hiperglicemiei simptomatice. Tulburările metabolice din diabet sunt datorate deficienței relative sau absolute de insulină și excesului relativ sau absolut de glucagon. Normal, o creștere a raportului molar glucagon-insulină conduce la decompensare metabolică. Modificări ale acestui raport pot fi produse de o scădere a insulinei sau o creștere a concentrației glucagonului, separat sau împreună. Alterarea răspunsului biologic la oricare dintre cei doi hormoni va avea același efect. Astfel, rezistența la insulină ar putea cauza efectele metabolice așteptate ale unui raport glucagon/insulină crescut, chiar dacă raportul determinat prin analiză imună al celor doi hormoni în plasmă este normal sau chiar scăzut (glucagonul fiind biologic activ, insulina relativ inactivă). Relația între anomaliile metabolice și complicațiile degenerative va fi discutate ulterior. Tipic, manifestările clinice ale DZID și DZNID sunt distincte.

Diabetul insulino-dependent Diabetul insulino-dependent debutează de obicei înainte de 40 de ani; în Statele Unite vârful incidenței este în jurul vârstei de 14 ani. Unii pacienți dezvoltă diabet tip 1 târziu în viață, cu un prim episod de cetoacidoză apărând la vârsta de 50 de ani sau chiar mai târziu în cazuri rare. Autorul a văzut un pacient cu cetoacidoză diabetică tipică, ca eveniment inițial al DZID, la vârsta de 80 de ani. Acești pacienți, care după vârstă ar trebui să aibă DZNID tip 2, nu sunt de obicei obezi. Debutul simptomelor poate fi brusc, cu sete, urinare în exces, apetit crescut și pierdere în greutate apărută după o perioadă de mai multe zile. În unele cazuri boala este anunțată de apariția cetoacidozei în timpul unei boli intercurente sau după operații chirurgicale. După cum este schițat în tabelul 334-3, pacienții cu tip 1 de boală pot avea greutate normală sau pot fi slabi, în funcție de intervalul de timp dintre debutul simptomelor și începutul tratamentului. Caracteristic, nivelul insulinei plasmatice este scăzut sau nedetectabil. Nivelurile de glucagon sunt crescute, dar supresibile cu insulină. Odată ce simptomele s-au dezvoltat, este necesară terapia cu insulină. Ocazional, un episod inițial de cetoacidoză este urmat de un interval fără siptome (perioada „lunii de miere"), în timpul căruia nu este necesar nici un tratament. Cea mai probabilă explicație pentru acest fenomen este prezentată în figura 334-2.

Diabetul non-insulino dependent Această afecțiune debutează de obicei la mijlocul vieții sau mai târziu. Pacientul tipic este supraponderal. Simptomele încep gradat, iar diagnosticul este pus frecvent când o persoană asimptomatică este găsită cu glicemie crescută la o examinare de laborator de rutină. În contrast cu boala insulino-dependentă, nivelurile plasmatice de insulină sunt normale spre mari, în termeni absoluți, deși ele sunt mai mici decât cele prevăzute pentru nivelul glucozei plasmatice, adică este prezent un deficit relativ de insulină. Altfel spus, dacă concentrațiile glucozei plasmatice la subiecții nondiabetici erau crescute la niveluri echivalente cu acelea găsite la pacienți DZNID, valorile insulinei ar fi mai mari în grupul normal. Această deficiență relativă reflectă defectul secretor al insulinei din DZNID menționat anterior. Metabolismul glucagonului în diabetul non-insulino-dependent este complex. În timp ce concentrațiile plasmatice crescute „à jeun" pot fi scăzute prin mari cantități de insulină, răspunsul exagerat al glucagonului la alimentele ingerate nu poate fi supresat; adică funcția celulei alfa rămâne anormală. Din motive necunoscute, pacienții cu diabet non-insulino-dependent nu dezvoltă cetoacidoză dar sunt susceptibili la a dezvolta comă hiperosmolară, noncetonică. O ipoteză care să explice absența cetoacidozei în timpul stressului este aceea că ficatul este rezistent la glucagon, astfel încât nivelurile malonil-CoA rămân înalte, inhibând oxidarea pe cale cetogenetică a acizilor grași (vezi mai jos). Dacă poate fi obținută scăderea în greutate, pacienții pot fi tratați numai prin dietă. Majoritatea pacienților la care terapia prin dietă nu dă rezultate răspund la sulfoniluree sau la combinația dintre sulfoniluree și metformin, dar la mulți îmbunătățirea hiperglicemiei nu este suficientă pentru controlul diabetului. Din acest motiv, un procent mare de pacienți cu DZNID sunt tratați cu insulină.

℞ TRATAMENT

Dieta Timp de mulți ani indicațiile dietetice pentru pacienții cu diabet erau rigide și greu de respectat. Au fost oferite liste „schimbate" ale alimentelor majore, conținând caloriile și compoziția lor și s-au construit diete utilizând schimbările, așa cum sunt dietele precalculate oferite de American Diabetes Association (ADA). Această abordare a fost actualmente abandonată de ADA a cărei politică pentru dietă/nutriție este acum următoarea:

> Astăzi nu există UN SINGUR „diabetic" sau o SINGURĂ „dietă" ADA. Dieta recomandată poate fi definită ca indicația dietetică bazată pe evaluarea nutriției și pe scopul terapeutic. Terapia medicală nutrițională pentru persoanele diabetice trebuie individualizată, cu acordarea atenției asupra obiceiurilor alimentare și asupra altor factori de viață. Recomandările nutriționale sunt apoi ajustate pentru a se atinge scopul terapeutic și rezultatul dorit. Monitorizarea parametrilor metabolici, incluzând glucoza sangvină, hemoglobina glicozilată, lipidele, tensiunea arterială și greutatea corporală, ca și calitatea vieții, sunt cruciale pentru a sigura rezultate de succes.

Flexibilitatea în utilizarea alimentelor uzuale este importantă pentru pacient și familie. Prima decizie se referă la conținutul caloric al dietei, bazat pe necesitatea creșterii, scăderii sau menținerii greutății corporale actuale. Recomandările calorice ale Food and Nutritional Board pentru adulții ce îndeplinesc o activitate „medie", scad cu vârsta și variază de la 175 kJ/kg greutate corporală (42 kcal/kg) la bărbați de 18 ani până la 140 kJ/kg (33 kcal/kg) la femeile de 75 ani. Ingestii ușor mai mici decât cele oficial recomandate sunt de obicei preferabile; 150 kJ/kg (36 kcal/kg) pentru bărbați și 140 kJ/kg (34 kcal/kg) pentru femei sunt valori rezonabile.

Necesarul minim proteic pentru o bună nutriție este în jur de 0,9 g/kg greutate corporală pe zi și limitele acceptate sunt de 1-1,5 g/kg/zi. Deoarece dietele cu proteine în cantitate

mică pot încetini progresia nefropatiei, probabil că necesarul proteic trebuie limitat la 0,8 g/kg/zi sau în jur de 10% din totalul caloriilor zilnice, atunci când apare această complicație.

Distribuția caloriilor între carbohidrați și grăsimi trebuie individualizată. Restricția de lipide este prudentă dacă se dorește scăderea ponderală, deoarece grăsimile conțin o cantitate mai mare de energie față de proteine și carbohidrați. La pacienții nonobezi și la cei fără hiperlipidemie se recomandă, în mod obișnuit, o cantitate de grăsimi de aproximativ 30% sau mai puțin din numărul total de calorii, cu mai puțin de 10% grăsimi saturate. La subiecții cu hipercolesterolemie grăsimile saturate trebuie să reprezinte mai puțin de 7% din calorii, iar aportul de colesterol trebuie să fie mai mic de 200 mg/zi. Frecvent se recomandă un aport crescut de grăsimi polinesaturate. Restricția de lipide nu e recomandată de către autori. De exemplu, o dietă cu 50% grăsimi cu 33% acizi grași mononesaturați și 35% carbohidrați scade nivelul de glucoză, necesarul de insulină și nivelul VLDL, cu creșterea concentrației HDL. Unii autori recomandă suplimentarea dietei cu ulei de pește, conținând acizi grași 3-omega ceea ce ar aduce un beneficiu, dar aceasta nu este o practică standard.

După alegerea conținutului în proteine și grăsimi, caloriile rămase se raportează la carbohidrați. Sucroza poate fi permisă în cantitate moderată, ca parte din componenta carbohidrată. De ajutor poate fi creșterea conținutului de fibre din dietă. Ca în orice alt regim dietetic contează ca modelul dietetic să fie respectat pe termen lung. O abatere la una sau două mese nu contează prea mult. Astfel, la un adolescent diabetic se poate permite consumul unui desert bogat în zahăr și grăsime, de obicei interzis, ca o plăcere specială, cu înțelegerea faptului că reluarea dietei va fi necesară a doua zi. Chiar la adulți, tehnica „plăcerii" aduce o cooperare mai bună decât pretențiile rigide. Ideal pacienții ar trebui să fie antrenați de către dieteticieni într-un program protocolar de învățare. Asemenea lecții sunt practicate în majoritatea spitalelor. Dacă un pacient provine dintr-o comunitate mai mică, probabil că este util să fie orientat către un centru mai mare pentru instruirea inițială.

La pacienții ce necesită insulină distribuția caloriilor este de asemenea importantă pentru a se evita hipoglicemia. Un model tipic ar putea include 20% din total pentru micul dejun, 35% pentru prânz, 30% pentru cină și 15% pentru consum seara mai târziu. Adeseori este necesară o gustare la mijlocul dimineții și la mijlocul amiezii. Distribuții diferite pot fi necesare pentru diferite stiluri de viață; respectiv, o persoană ce lucrează seara târziu sau de noapte nu va mânca masa principală la prânz. Când se încearcă regimuri de control meticulos folosind multiple injecții cu insulină sau pompe de insulină, adesea sunt prescrise gustări mai frecvente. Astfel, unii ar recomanda 20% din aportul energetic atât la micul dejun, cât și cină, 30% la prânz și cele 30% rămase la mijlocul dimineții, mijlocul după-amiezei și seara târziu, ca gustări, în funcție de variația glicemiei în timpul zilei.

Importanța dietei în tratamentul diabetului variază cu tipul de boală. La pacienții insulino-dependenți, îndeosebi la aceia cu regimuri insulinice intensive, compoziția dietei nu este de importanță critică, întrucât ajustările insulinei pot acoperi variații mari ale ingestiei de alimente. La pacienții non-insulino-dependenți, netratați cu insulină exogenă, aderarea mai riguroasă la o dietă fixată este necesară, întrucât rezerva endogenă de insulină este limitată. Asemenea pacienți nu pot răspunde la cererea crescută produsă de caloriile în exces sau de ingerarea crescută a carbohidraților absorbiți rapid.

Insulina Insulina este necesară pentru tratamentul tuturor pacienților cu DZID și la mulți pacienți cu boală non-insulino-dependentă. Dacă medicul nu folosește agenți orali (vezi mai jos), toți subiecții DZNID care nu răspund la dietă trebuie să folosească hormonul. Este relativ ușor să se controleze simptomele diabetului cu insulină, dar este dificil să se mențină o glicemie normală pe parcursul a 24 ore, chiar dacă se folosesc injecții multiple cu insulină rapidă sau pompe de insulină. La Diabetes Control and Complications Trial (vezi mai jos), unde echipe de lucrători în domeniul sănătății încearcă să reducă nivelul glucozei sanguine la normal sau aproape normal prin administrare specializată mai frecventă decât în situațiile clinice obișnuite, nivelurile glucozei sanguine și concentrațiile hemoglobinei A_{1C} rămân peste normal la cei mai mulți subiecți. Este și mai dificil să se mențină glucidele sanguine normale utilizând terapia tradițională cu insulină administrată în una sau două injecții pe zi. Subiecții non diabetici mențin concentrația glucozei plasmatice într-un domeniu îngust în toate momentele, în ciuda ingestiei episodice a alimentelor. Când este servită o masă, apare o creștere promptă în eliberarea insulinei, astfel încât carbohidratul absorbit este rapid transportat în ficat și alte țesuturi. Chiar după mese, așadar, nivelul glucozei plasmatice la subiecții normali nu crește la nivelul hiperglicemic sau glicozuric. În timp ce nivelul glucozei plasmatice scade sub influența insulinei, eliberarea hormonului este diminuată și hormonii de contrareglare pătrund în circulație pentru a preveni hipoglicemia, asigurând controlul fin al glucozei plasmatice pe parcursul procesului de absorbție. Pacientul tratat cu insulină prin injecții nu poate reproduce aceste răspunsuri fiziologice. Dacă se administrează suficientă insulină pentru a păstra glucoza postprandială normală, inevitabil va fi prezentă prea multă insulină pe parcursul fazei postabsorbtive și va rezulta hipoglicemia.

Nu există un singur standard pentru modelul administrării de insulină, iar schemele de tratament variază de la medic la medic și, la un anumit medic, de la pacient la pacient. Se vor descrie trei regimuri de tratament: convențional, injecții subcutanate multiple (ISM) și administrare subcutanată continuă de insulină (ASCI). ISM sau ASCI sunt necesare în programe intensive de tratament, desemnate să protejeze bolnavii împotriva complicațiilor. *Terapia convențională cu insulină* implică administrarea a una sau două injecții pe zi de insulină cu acțiune intermediară, ca de pildă zinc insulină (insulină lentă) sau isophane insulină (NPH insulină), cu sau fără adăugare de mici cantități de insulină rapidă. Dacă subiectul nou diagnosticat nu este într-o formă acută, terapia poate fi începută în ambulator, dacă pacientului i se furnizează instrucțiuni referitoare la dietă, folosirea insulinei și monitorizare adecvate, medicul sau sora medicală fiindu-i accesibili prin telefon pentru consultație. Adulții cu greutate normală pot începe cu 15 la 20 unități pe zi (rata de producție zilnică a insulinei estimată la subiecții nondiabetici de greutate normală este de aproximativ 25 unități pe zi). Pacienții obezi, din cauza rezistenței la insulină, vor începe cu 25-30 unități pe zi. Este de preferat să se folosească aceeași cantitate de insulină pentru câteva zile înainte de schimbare, excepția fiind pacientul hipoglicemic, pentru care doza va fi scăzută imediat, dacă nu este prezentă o cauză nonrecurentă de hipoglicemie (cum ar fi efortul excesiv). În general, nu se vor face schimbări mai mari de 5 sau 10 unități odată. Probabil că o singură injecție de insulină pe zi realizează controlul adecvat numai la pacienți care au o capacitate reziduală pentru secreția de insulină. Pacienții slab controlați vor fi supuși terapiei cu administrare multiplă, cu aproximativ două treimi din insulina totală administrate înainte de micul dejun și restul înainte de cină.

Două injecții sunt aproape întotdeauna folosite când doza totală depășește 50 sau 60 unități pe zi, dar sunt de ajutor la doze mai mici la fel de bine, întrucât acțiunea maximă a insulinelor intermediare pare a fi dependentă de doză; adică, o doză mică va dezvolta activitate maximă mai devreme și va dispărea mai curând decât o doză mare. Mulți medici

asociază de rutină insulină rapidă la doza intermediară chiar la inițierea terapiei. Astfel, într-o schemă cu o singură doză se va începe cu 20 unități de insulină intermediară și 5 unități de insulină rapidă, mai degrabă decât cu 25 unități de insulină intermediară singură. Această practică este bazată pe conceptul că insulina rapidă scade nivelul glucozei plasmatice rapid, după care insulina mai lent absorbită menține nivelul scăzut. Cei mai mulți pacienți cu injecții de insulină de două ori pe zi sunt de asemenea tratați cu un amestec de insulină intermediară și rapidă; de exemplu, 25 unități NPH plus 10 unități de insulină rapidă înainte de micul dejun și 10 unități NPH plus 5 unități insulină rapidă înainte de cină. Insulina precombinată din comerț (70/30 intermediar/ordinară) este acceptabilă și convenabilă pentru mulți pacienți. Toți pacienții vor fi sfătuiți să reducă insulina când se anticipează o activitate susținută sau un efort semnificativ. Scăderea corectă trebuie să fie determinată prin tatonări, deși o reducere cu 5-10 unități este un prim pas rezonabil. Efectul de scădere a glucozei sanguine prin efort este datorat în primul rând cererilor crescute de energie în mușchii necontractați anterior. Insulina extra rapidă poate fi luată înainte de o masă ce conține supliment de calorii sau alimente nepermise în mod obișnuit (de exemplu, când diabeticul trebuie să mănânce în afara regimului la un banchet sau adolescentul merge la o petrecere). Pentru pacienții doritori să-și automonitorizeze nivelul glucozei plasmatice poate fi prevăzut un algoritm pentru ajustarea insulinei. Un protocol tipic este prezentat în tabelul 334-4. Pacienții cu probleme complicate de control pot necesita spitalizare, unde determinările frecvente ale glucozei plasmatice pot ghida terapia.

Tehnica cu multiple injecții subcutanate cu insulină cel mai adesea implică administrarea de insulină cu acțiune intermediară sau lungă seara, ca doză unică, împreună cu insulină rapidă înaintea fiecărei mese. Monitorizarea glucozei la domiciliu de către pacient este necesară, dacă se are în vedere readucerea glicemiei la normal. Un mod de abordare pentru inițierea terapiei implică administrarea a 25% din doza zilnică anterioară de insulină din regimul convențional al pacientului, la culcare sub formă de insulină intermediară (NPH sau insulină lentă), cu celelalte 75% administrate ca insulină rapidă divizate astfel ca 40%, 30% și 30% să fie date cu 30 minute înainte de micul dejun, prânz și respectiv cină. Ca alternativă, un program cu trei injecții poate fi utilizat prin omiterea insulinei intermediare de noapte și administrând o insulină cu acțiune lentă, cum ar fi insulină zinc suspensie cristalină (insulină ultralentă) sau insulină zinc protamină (insulină PZI) înainte de masa de seară. Ajustări ale dozajului depind de răspunsul glucozei plasmatice.

O serie de protocoale diferite au fost folosite, fiecare dintre ele reprezentând scale reglabile ale insulinei pe baza nivelului glucozei plasmatice. Un program tipic bazat pe monitorizarea la domiciliu a nivelului glucozei plasmatice este prezentat în tabelul 334-5. Pacienți diferiți pot necesita dozaje diferite. Pentru detalii specifice, cititorul trebuie să consulte una dintre lucrările de utilizare a tehnicii (Schriffrin și Belmonte; Campbell și May). ISM poate fi eficace în controlul nivelului glucozei plasmatice și, după unele studii, pare a egala obiectivele atinse prin ACSI.

Administrarea continuă subcutanată de insulină (ACSI) implică folosirea unei mici pompe acționată de un acumulator electric, ce eliberează insulină subcutanat în peretele abdominal, de obicei printr-un ac fluture de calibru 27. În ACSI, insulina este eliberată într-un ritm bazal continuu pe parcursul zilei, cu ritmuri crescute programate înainte de mese. Ajustări în dozaj sunt făcute ca răspuns la valorile glucozei capilare măsurate, într-o manieră similară celei folosite în ISM. Obișnuit, cam 40% din doza totală se administrează în ritm bazal, restul fiind administrat ca bolusuri preprandiale. Se pune întrebarea dacă ACSI poate îmbunătăți controlul diabetic față de terapia convențională. Cei mai mulți pacienți relatează senzații pozitive relativ la starea de bine dacă controlul se îmbunătățește. Pericolul hipoglicemiei este real, în special în cursul nopții, la pacienți ce mențin glucoza plasmatică constant sub 5,5 mmol/l (100 mg/dl). O scădere a glucozei plasmatice de 2,7 mmol/l (50 mg/dl) poate să nu fie importantă, dacă valoarea de pornire este de 8,3 mmol/l (150 mg/dl), dar poate fi fatală dacă apare față de un nivel de bază de 3,3 mmol/l (60 mg/dl). Unele decese date de hipoglicemie au apărut la utilizatorii de pompe. De asemenea, se relatează o frecvență crescută a cetoacidozei diabetice la persoanele

Tabelul 334-4

Dozajul ajustat în terapia convențională cu insulină*

Glucoză sanguină		Insulină rapidă, unități	
		Micul dejun	Cină
mmol/l	mg/dl	(a se combina cu doze de insulină intermediară)	
2,8-5,5	51-100	8	4
5,6-8,3	101-150	10	5
8,4-11,1	151-200	12	6
11,2-13,9	201-250	14	7
14,0-16,6	251-300	16	8
>16,6	>300	20	10

* După ce pacientul are glicemia în limite rezonabile la majoritatea determinărilor trebuie să i se prescrie variația dozei de insulină rapidă, precum este ilustrat. Prescripția în acest caz a fost făcută la un pacient cu control rezonabil sub 25 unități NPH plus 10 unități de insulină rapidă înaintea micului dejun și 10 unități de NPH plus 5 unități de insulină ordinară înainte de cină. Schimbările în statusul metabolic necesită ajustări atât ale insulinei intermediare, cât și ale scalei reglabile a insulinei rapide.

Tabelul 334-5

Dozajul ajustat al insulinei în programul cu mai multe injecții*

INIȚIEREA TERAPIEI

1. 0,6 la 0,7 unități insulină per kilogram greutate corporală
2. 25% insulină NPH la 9 P.M.; 75% insulină rapidă în doze divizate (40% înaintea micului dejun, 30% înaintea prânzului, 30% înaintea cinei)
3. Ajustarea insulinei NPH la fiecare 48 h bazată pe glucozei sanguine à jeun
   < 3,3 mmol/l (< 60 mg/dl) –2 unități
   > 5,0 mmol/l (> 90 mg/dl) +2 unități
4. Ajustarea insulinei rapide la fiecare 48 h bazată pe glucoza la 1 h postprandial
   < 3,3 mmol/l (< 60 mg/dl) –2 unități
   > 7,8 mmol/l (> 140 mg/dl) +2 unități

TERAPIA ZILNICĂ

Glucoză preprandială		
mmol/l	mg/dl	Insulină rapidă, unități
<3,3	<60	–2
3,4-5,0	61-90	Nu se schimbă
5,1-6,7	91-120	+1
6,8-8,3	121-150	+2
8,4-11,0	151-200	+3
11,1-13,9	201-250	+4
>13,9	>250	+6

* Prin inițierea terapiei, dozarea insulinei se schimbă până la atingerea valorii dorite (vezi tabelul 334-6). După stabilizarea inițială se prescrie un orar variabil de insulină pentru a menține un control strâns. De exemplu, dacă după inițiere pacientul necesită în general 12 unități de insulină rapidă înainte de micul dejun, dar avea înainte de micul dejun o glicemie de 8,9 mmol/l (160 mg/dl), se vor administra 15 unități de insulină rapidă în loc de cele 12 unități administrate în mod normal.

SURSĂ: Adaptare după Schiffrin și Belmonte.

ce utilizează ACSI. Pompele vor fi prescrise numai la pacienți disciplinați și motivați, ce sunt îndrumați de către medici cu experiență în utilizarea lor.

În unele centre, cateterele pompelor de insulină au fost plasate intravenos, preferabil decât subcutanat. Deși s-au raportat puține dificultăți, nu pare a fi înțelept ca această procedură să fie folosită de rutină. Au fost încercate în protocoale experimentale pompe intraabdominale de insulină cu rezervoare ce se pot umple din afara corpului. În prezent nu par a prezenta nici un avantaj, cu excepția faptului că pompa nu trebuie purtată extern.

Pentru intervenții chirugicale la pacienții diabetici, insulina intermediară este omisă, iar tratamentul se face doar cu insulină rapidă. O metodă eficace ar fi adăugarea de10-20 unități de insulină la un litru de glucoză 5% în apă cu perfuzare într-un ritm de 100-150 ml/h. Măsurarea glucozei plasmatice în capilarele sanguine permite modificarea ritmului pentru a evita hipo- sau hiperglicemia semnificativă. Este, de asemenea, posibil să se administreze 10 unități de insulină rapidă subcutanat și să se perfuzeze glucoză 5% sau 10% în ritmuri suficiente pentru a evita modificările majore ale concentrației glucozei. După operație se poate face un program reglabil pentru folosirea în tratamentul postoperator.

Tipuri de insulină O gamă variată de insuline sunt disponibile pentru folosirea în tratamentul diabetului. Preparatele cu acțiune rapidă sunt folosite în urgențele diabetice și în programe ACSI și ISM. Preparate cu acțiune intermediară sunt folosite în regimuri convenționale și ISM. Formulele cu acțiune îndelungată sunt folosite aproape exclusiv în scheme ISM cu trei injectări. Efectele maxime și durata variază de la pacient la pacient și depind nu numai de calea de administrare, dar și de doze. Acțiunea insulinei la pacienții tratați pentru perioade lungi pare să fie întârziată, probabil datorită prezenței anticorpilor anti-insulină în plasmă. Într-un studiu pe subiecți diabetici, insulina rapidă administrată subcutanat avea debutul acțiunii aproximativ la o oră, prezenta un vârf la 6 ore și avea efecte măsurabile în medie la 16 ore, în timp ce la persoanele normale debutul este în câteva minute, acțiunea maximă este în jur de 2 ore și durata este de numai 6-8 ore. Cu insulină NPH, pacienții diabetici prezintă un debut al acțiunii la 2,5 ore, un vârf la 11 ore și o perioadă totală de acțiune de 25 ore, valori mult mai apropiate de cele ale subiecților normali.

Insulinele comerciale sunt preparate în concentrații de 100 unități per mililitru (U100), deși se pot obține concentrații mai mari (de exemplu, U500). Toate insulinele animale sunt purificate, încât contaminarea cu proinsulină este extrem de scăzută. Cei mai mulți pacienți sunt tratați acum cu insulină „umană“ sintetizată. Secvența de aminoacizi este identică cu cea a hormonului uman, iar activitatea biologică pare a fi echivalentă. Complicații ale terapiei insulinice, cum ar fi alergia la insulină, atrofia grasă și hipertrofia grasă sunt mai puțin comune decât în terapia cu insuline animale, dar încă apar.

Insulina lentă și NPH sunt utilizate în cele mai multe terapii convenționale și sunt, în linii mari, echivalente ca efecte biologice, deși cele lente par a fi ușor mai imunogenice și se amestecă mai greu cu insulina rapidă decât NPH.

Automonitorizarea glicemiei Pentru mai mulți ani, eficacitatea tratamentului pentru diabet era urmărită prin revenirea simptomelor (cum ar fi frecvența nicturiei) și măsurarea glucozei în urină prin tehnici semicantitative. Întrucât pragul renal pentru glucoză la persoanele normale este în valoare de 10-11 mmol/l (180-200 mg/dl) glucoză plasmatică și poate crește cu apariția bolii renale, evaluarea glicozuriei este de o mică valoare. Cei mai mulți pacienți ce necesită insulină, acum, își monitorizează controlul și modifică terapia pe baza autodeterminării glicemiei. Pe lângă faptul că asemenea măsurători sunt necesare în toate schemele de tratament ce utilizează doze variabile de insulină, posibilitatea de a evalua glucoza sanguină așa cum trebuie are și alte beneficii pozitive. Ea dă un sentiment de încredere și independență pacientului, are un efect de reîntârire a obiectivelor terapeutice (de exemplu poate fi văzut imediat efectul nerespectării dietei), servește la avertizarea timpurie a hipoglicemiei incipiente și permite determinarea hipoglicemiei când simptomele sugestive sunt prezente.

Deși nivelul glucozei sanguine poate fi estimat vizual folosind benzi reactive, este în general preferabil să se folosească un instrument de citire. Aceasta pentru că este dificil pentru mulți pacienți să deosebească cu acuratețe modificările de culoare și pentru că sentimente subiective pot influența extrapolarea. Este mai greu de ignorat un număr ce apare pe un aparat. Sunt disponibile o varietate de analizoare de glucoză. Costul echipamentului este rezonabil și multe societăți de asigurare returnează prețul său. Pacientul trebuie să fie pregătit cu privire la tehnica de măsurare și trebuie făcute periodic determinări simultane ale glicemiei în laborator, pentru a testa acuratețea autodeterminării. Studii repetate arată că pacienții pot măsura glucoza sanguină cu precizie folosind aceste tehnici.

Deși testarea glucozei în urină este, în prezent, rar folosită pentru urmărirea diabetului, măsurarea cetonelor în urină rămâne importantă.

Obiective ale tratamentului Terapia intensivă cu insulină, destinată să controleze nivelul glucozei sanguine cât mai aproape de normal, a fost timp de mulți ani considerată obligatorie în timpul sarcinii și după transplant renal. Menținerea unui nivel sanguin normal al glucozei pe timpul sarcinii previne macrosomia fetală, sindromul de detresă respiratorie și mortalitatea perinatală. Prevenirea malformațiilor congenitale necesită probabil ca nivelul glucozei sanguine să fie aproape normal în perioada concepției, deși un experiment multicentric a concluzionat că nu există relație între controlul diabetului și feții malformați. Pentru maximă siguranță, o terapie intensivă va fi începută înaintea concepției, dacă este posibil. Problema diabetului gestațional, definit ca o intoleranță la carbohidrați depistată pentru prima oară în timpul sarcinii, este controversată. Unii autori recomandă screening-ul tuturor femeilor, în timp ce alții testează doar femeile cu risc înalt. Tratamentul se face prin dietă, insulina fiind rar necesară.

Concluzia studiului multicentric al controlului și complicațiilor diabetului sponsorizat de NIH (DCTT) solicită lărgirea recomandării pentru terapia intensivă cu insulină. Acest experiment foarte larg, implicând mai mult de 1400 pacienți cu DZNID urmăriți 7 până la 10 ani, a arătat scăderea complicațiilor degenerative ale diabetului prin controlul mai bun al nivelului glucozei sanguine, deși, după cum s-a menționat mai devreme, revenirea glicemiei la normal nu s-a obținut. Rate de protecție înalte, de 70%, au fost observate pentru retinopatie. Rezultă că mult mai mulți pacienți și medicii lor vor dori terapia intensivă cu insulină, decât a fost cazul în trecut. Acest lucru nu va fi însă ușor. Este clar de la DCCT că și cu echipe de îngrijire medicală ce cuprind medici, nutriționiști, asistente medicale experimentate și cu un grup consacrat de participanți voluntari, obiectivele tratamentului nu au fost atinse. Mai mult, s-a obținut o creștere semnificativă a frecvenței și severității hipoglicemiei, deci terapia nu a fost fără risc. Pacienții cu DZNID nu au fost studiați. Rămâne deci de văzut dacă rezultatele DCCT pot fi aplicate larg în condițiile clinice obișnuite.

Dacă o echipă de îngrijire medicală experimentată, familiarizată atât cu ISM cât și cu ACSI, este disponibilă, iar pacientul este apt din punct de vedere fizic, emoțional, intelectual și financiar să suporte rigorile terapiei intensive, ea va fi urmată. Tratamentul intensiv nu va fi aplicat sub vârsta de 7 ani din cauza pericolului afectării cerebrale dezvoltate prin

hipoglicemie. Persoanele mai în vârstă şi cei cu morbiditate asociată, cum ar fi boală coronariană arterială sau accident vascular cerebral, vor fi excluşi. Deşi subiecţii cu DZNID nu au fost studiaţi de către DCCT, nu există nici un motiv să credem că scăderea nivelului glucozei sanguine nu va fi benefică în prevenirea complicaţiilor, ca şi în cazul DZID. Rezistenţa la insulină poate reprezenta o problemă în DZNID, în special dacă hiperinsulinemia se dovedeşte a fi un factor de risc pentru ateroscleroză şi hipertensiune, aşa cum cred unii cercetători. Grupul de tratament din DCCT a avut de asemenea o creştere în greutate semnificativă, care probabil va fi o problemă mai mare în cazul DZNID, întrucât cei mai mulţi pacienţi sunt semnificativ supraponderali sau obezi. Pe scurt, persoanele cu DZNID nu vor fi excluse, dar se cere o precauţie considerabilă, în special la persoanele vârstnice cu boală asociată.

Obiectivele tratamentului nu au fost definite. Un set de standarde pentru glucoza sanguină este prezentat în tabelul 334-6. Categoria „acceptabil" se va aplica în terapia convenţională folosind o schemă cu două doze de insulină intermediară şi rapidă. Limita superioară de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) postprandial este arbitrară, dar se bazează pe constatările făcute pe populaţia indienilor Pima, şi anume că sunt rare complicaţiile diabetului dacă valoarea la 2 ore în testul oral de toleranţă la glucoză este mai mică de 11,1 mmol/l. Coloana „ideal" reprezintă valorile ţintite în regimuri meticulos controlate. Deşi unii autori sunt mai riguroşi şi preferă ca valoarea la o oră postprandial să nu depăşească 7,8 mmol/l (140 mg/dl), riscul de hipoglicemie este mai mare în aceste circumstanţe. În general, evitarea hipoglicemiei severe este mai importantă decât evitarea hiperglicemiei, deoarece cea dintâi are consecinţe imediate ce pot pune în pericol viaţa pacientului sau a altor persoane (de exemplu, într-un accident de automobil), în timp ce efectele dăunătoare ale hiperglicemiei sunt pe termen lung şi mai puţin certe.

Hipoglicemia, efectul Somogyi şi fenomenul Dawn (vezi şi capitolul 335) Problema hipoglicemiei este obişnuită la diabeticii insulino-dependenţi, în special când se fac eforturi agresive pentru menţinerea atât a nivelului glucozei plasmatice à jeun cât şi a hiperglicemiei postprandiale într-un interval de valori normale. Hipoglicemia poate fi cauzată de lipsa unei mese sau de efectuarea unui efort neaşteptat, dar poate apărea în absenţa factorilor precipitanţi cunoscuţi. Episoadele de hipoglicemie de peste zi sunt de obicei recunoscute prin simptome vegetative, cum ar fi transpiraţia, nervozitatea, tremorul şi foamea. Hipoglicemia în timpul somnului poate să fie asimptomatică sau să producă transpiraţii nocturne, vise neplăcute şi cefalee dimineaţa devreme. Într-un studiu pe copii cu diabet insulino-dependent monitorizaţi pe parcursul a 24 h, 18% au prezentat hipoglicemie nocturnă asimptomatică. Dacă hipoglicemia nu este eliminată de răspunsul hormonal de contrareglare sau de ingestia de carbohidraţi, apar simptomele sistemului nervos central: confuzie, comportament anormal, pierderea stării de conştienţă sau convulsii.

Dacă glicemia scade, protecţia împotriva hipoglicemiei este în mod normal realizată prin două mecanisme: întreruperea eliberării de insulină şi mobilizarea hormonilor de contrareglare. Cel din urmă acţionează prin creşterea producţiei hepatice de glucoză şi scăderea utilizării glucozei în ţesuturile nonhepatice. Glucagonul este hormonul de contrareglare principal, în timp ce epinefrina şi norepinefrina, eliberate de către medulosuprarenale şi sistemul nervos simpatic, servesc la susţinerea majoră. Catecolaminele nu sunt necesare pentru menţinerea nivelului glucozei sanguine, cu condiţia ca glucagonul să fie disponibil, dar ele devin indispensabile în absenţa glucagonului. Cortizolul şi hormonul de creştere nu funcţionează în situaţii acute, dar intră în joc în cazul postului prelungit sau hipoglicemiei susţinute. Pacienţii diabetici sunt vulnerabili la hipoglicemie datorită atât excesului de insulină, cât şi insuficienţei contrareglării. Întrucât insulina este administrată prin injectare sau perfuzie, capacitatea de a scădea concentraţiile plasmatice ale hormonului, dacă nivelurile glucozei scad, nu este prezentă. La subiectul diabetic cu tipul 1 insulino-dependent de boală se pierde foarte devreme capacitatea de a creşte eliberarea de glucagon ca răspuns la hipoglicemie. Protecţia este astfel dependentă de epinefrină. Din nefericire, mulţi pacienţi pierd ulterior şi capacitatea de a elibera epinefrină şi norepinefrină ca răspuns la hipoglicemie. Întrucât semnalele clinice iniţiale ale hipoglicemiei sunt dependente de epinefrină (ceilalţi hormoni de contrareglare sunt clinic silenţioşi), pierderea răspunsului catecolaminic duce la sindromul de *hipoglicemie ignorată*. Sindromul s-a crezut iniţial a fi determinat numai de neuropatia autonomă la pacienţii cu diabet de lungă durată. Se ştie acum că sindromul poate fi *cauzat* de glucoza sanguină scăzută în absenţa neuropatiei, chiar cu un singur episod de hipoglicemie după amiaza, apărând efecte decelabile ziua următoare. Hipoglicemia anterioară nu previne eliberarea epinefrinei, dar scade nivelul de glucoză solicitat de răspunsul trigger. Rezultatul final este că hipoglicemia, potenţial periculoasă, nu este recunoscută, iar apărarea împotriva hipoglicemiei este scăzută.

Se crede că atât apărarea hormonală cât şi simptomele de alarmă ale acesteia îşi au originea în hipotalamus. O explicaţie pentru sindromul de hipoglicemie ignorată este reprezentată de apariţia unui răspuns adaptiv la hipoglicemie, care permite creierului să preia cantităţi normale de glucoză în ciuda scăderii nivelului sangvin al glucozei. Probabil, acest efect se datorează creşterii unităţilor de transport cerebral de glucoză (GLUT 1). În timp ce există evidenţe în sprijinul acestui concept la pacienţii cu DZID, conceptul nu explică inducţia de a doua zi a hipoglicemiei nesemnalate, determinată de un singur episod de hipoglicemie. Hipoglicemia ignorată determinată de hipoglicemie (spre deosebire de cea din neuropatia autonomă) poate fi reversibilă prin evitarea hipoglicemiei. Cei mai mulţi din pacienţii cu acest sindrom primesc terapie insulinică intensivă şi au nivele ale hemoglobinei A_{1C} aproape normale. Relaxarea terapiei, suficientă pentru a creşte hemoglobina A_{1C} în limite de 7-7,5%, este în general suficientă pentru a restabili apariţia semnelor de alarmă, în absenţa neuropatiei autonome.

Se pune întrebarea dacă simptomele hipoglicemice pot apărea în absenţa nivelurilor scăzute ale glucozei plasmatice. S-a crezut iniţial că eliberarea hormonilor de contrareglare şi simptomele vegetative nu sunt declanşate până când nivelul glucozei plasmatice nu atinge 3 mmol/l (50-55 mg/dl). Studii atente la oameni, folosind potenţiale auditive sau vizuale ca o măsură a funcţiei corticale cerebrale, au arătat anomalii la un nivel al glucozei de 4 mmol/l (70-72 mg/dl). O scădere a nivelului glucozei de numai 0,5 mmol/l (10 mg/dl) a dus la întârzierea potenţialelor evocate şi, cu timpul, eliberarea hormonilor de contrareglare. Aceste studii sugerează că simptomele neuroglicopenice pot apărea în prezenţa unor niveluri ale glucozei sanguine neconsiderate hipoglicemice.

Tabelul 334-6

Valorile pentru glucoza sanguină în controlul diabetului*

	Acceptabil		Ideal	
Obiectiv	**mmol/l**	**mg/dl**	**mmol/l**	**mg/dl**
A jeun	3,3-7,2	60-130	3,9-5,6	70-100
Preprandial	3,3-7,2	60-130	3,9-5,6	70-100
Postprandial (1 h)	< 11,1	< 200	< 8,9	< 160
3 A.M.	> 3,6	> 65	> 3,6	> 65

* Valori pentru pacienţii sănătoşi sub vârsta de 65 ani. Valorile pot fi urcate la pacienţii mai în vârstă. *Acceptabil* se referă la valorile pentru terapia convenţională, pe când *ideal* indică valorile pentru terapia insulinică intensivă.

Din timp în timp, pacienţii cu diabet relatează simptome sugestive pentru descărcării catecolaminice în prezenţa hiperglicemiei dovedite. Cauza acestor episoade este necunoscută, dar teoriile includ anxietatea, permeabilitatea vasculară indusă de insulină cu răspuns hipotensiv şi activarea sistemului nervos simpatic prin creşterea utilizării carbohidraţilor indusă de insulină. Pacienţii slab controlaţi eliberează hormoni de contrareglare la concentraţii mai mari ale glucozei sanguine decât subiecţii normali sau persoanele cu diabet bine controlat. Astfel, tratamentul insulinic afectează răspunsul de contrareglare prin două căi. Cu terapie intensivă şi control riguros, în special cu hipoglicemii intermitente, eliberarea de epinefrină este scăzută şi poate apărea hipoglicemia ignorată. Când controlul este mai puţin riguros sau slab, simptome de hipoglicemie pot apărea în prezenţa valorilor valorilor ale glucozei sanguine, datorită unei creşteri a pragului de contrareglare a glucozei.

Hipoglicemia poate fi determinată şi de alte mecanisme. Boala renală diabetică poate fi acompaniată de necesităţi scăzute de insulină şi poate duce la hipoglicemie francă, dacă nu se fac ajustări ale dozajului. Mecanismul nu este cunoscut. Deşi timpii de înjumătăţire plasmatică pentru insulină sunt crescuţi la aceşti pacienţi, alţi factori în mod sigur joacă un rol. Uremia este ştiută a scădea gluconeogeneza, iar acest lucru pare să fie important.

Hipoglicemia poate fi datorată dezvoltării insuficienţei suprarenale autoimune, ca parte a deficienţei autoimune poliglandulare (vezi capitolul 340), care este mai frecventă la persoanele cu diabet decât la populaţia ca întreg. Unii pacienţi dezvoltă hipoglicemie în asociere cu niveluri mari de anticorpi circulanţi antiinsulinici. Mecanismul exact nu a fost stabilit, dar o posibilitate este disocierea insulinei de pe anticorpi în timpul postului de peste noapte. Ocazional se poate dezvolta un insulinom la un pacient diabetic. Foarte rar apare remisia permanentă a unui diabet aparent tipic. Motivul nu este cunoscut, dar semnul iniţial poate fi hipoglicemia frecventă la un pacient anterior bine controlat.

Trebuie subliniat că atacurile hipoglicemice sunt periculoase şi, dacă sunt frecvente, prevestesc o evoluţie gravă sau chiar fatală. Dacă pacientul este conştient, pot fi administrate zahăr, bomboane sau băuturi (nealcoolice) ce conţin zahăr. Dacă pacientul este inconştient sau nu poate fi trezit, se impune administrarea de glucoză intravenos. Pacienţii vor avea la dispoziţie o fiolă de glucagon. Dacă accesul la asistenţă medicală este întârziat, administrarea de 1 mg glucagon intramuscular elimină frecvent atacul.

Fenomenul Somogyi se referă la hiperglicemia de rebound ce urmează unui episod de hipoglicemie, datorat eliberării hormonilor de contrareglare. El va fi suspectat oricând apar oscilaţii mari ale glucozei plasmatice în intervale scurte de timp, chiar dacă nu sunt raportate simptome. Asemenea schimbări rapide contrastează cu alternările observate în urma retragerii insulinei la pacienţii diabetici bine controlaţi anterior, la care hiperglicemia şi cetoza se dezvoltă gradat şi mai încet într-un interval de 12-24 ore. Foamea excesivă şi câştigul în greutate, apărute în contextul înrăutăţirii hiperglicemiei, indică faptul că dozajul insulinei poate fi prea mare, întrucât controlul slab datorat subinsulinizării duce de obicei la pierdere în greutate (din cauza diurezei osmotice şi pierderii de glucoză). Dacă se suspectează fenomenul Somogyi, doza de insulină va fi scăzută de probă, chiar şi atunci când simptomele specifice ale suprainsulinizării sunt absente. Fenomenul Somogyi este probabil rar la adulţi, dar pare a fi mai frecvent la copii.

Fenomenul dawn („al zorilor") se referă la o creştere a glucozei plasmatice dimineaţa devreme, necesitând niveluri crescute de insulină pentru a menţine normoglicemia. Deşi hiperglicemii similare dimineaţa devreme pot rezulta din hipoglicemie, cum tocmai s-a descris, fenomenul dawn în sine se crede a fi independent de mecanismul Somogyi. Valul nocturn de descărcare a hormonului de creştere ar putea fi un factor. Clearance-ul crescut al insulinei apare de asemenea în primele ore ale dimineţii, dar modificările nu sunt probabil de importanţă majoră. Diferenţierea între fenomenul dawn şi hiperglicemia posthipoglicemică poate fi făcută de obicei prin măsurarea glucozei sanguine la ora 3 A.M. Acest lucru este important întrucât fenomenul Somogyi este evitat prin scăderea dozajelor insulinei în perioadele critice, în timp ce fenomenul dawn necesită de obicei creşterea insulinei pentru a menţine glucoza în limite normale.

Agenţi orali Diabetul non-insulino-dependent ce nu poate fi controlat cu tratament prin dietă, răspunde adesea la derivatele de sulfoniluree. Medicamentele sunt uşor de folosit şi par a fi sigure. Pe de altă parte, folosirea medicamentelor orale a scăzut concomitent cu impunerea unui control mai bun ca mijloc posibil de încetinire a dezvoltării complicaţiilor tardive. La pacienţi cu boală relativ blândă medicamentele orale pot readuce glucoza plasmatică la normal, iar la cei cu hiperglicemie semnificativă glucoza sanguină tinde să se îmbunătăţească, dar nu atinge nivelul normal ca răspuns la aceşti agenţi. Astfel, un procent mare de diabetici non-insulino-dependenţi sunt acum trataţi cu insulină.

Derivatele de sulfoniluree acţionează în primul rând prin stimularea eliberării de insulină din celula beta. ADNc al receptorului pentru sulfoniluree a fost clonat şi pare să fie o subunitate a canalulul K_{ATP}, care controlează potenţialul de membrană al celulei beta. Legarea sulfonilureelor de receptor determină închiderea canalului şi depolarizare, influxul de calciu şi secreţia de insulină. Acţiunile extrapancreatice ale sulfonilureelor includ creşterea numărului receptorilor insulinici şi creşterea transportului glucozei insulino-mediat, independent de o creştere a legării insulinei, dar aceste efecte sunt fiziologic neimportante. Nivelurile medii de insulină plasmatică nu cresc în urma tratamentului cu sulfoniluree, în ciuda îmbunătăţirii concentraţiilor medii ale glucozei plasmatice. Paradoxul îmbunătăţirii metabolismului glucozei în absenţa unor niveluri crescute de insulină a fost explicat de faptul că o creştere a glucozei plasmatice la valorile de dinainte de tratament duce la o creştere a insulinei plasmatice la niveluri mai mari decât cele găsite înainte de tratament. Astfel, acţiunea iniţială a medicamentului este aceea de a creşte eliberarea de insulină, cu scăderea nivelului glucozei sanguine. Dacă concentraţiile glucozei scad, nivelurile de insulină scad de asemenea, întrucât glucoza sanguină este stimulul major al eliberării de insulină, mascând prin aceasta stimularea iniţială a secreţiei de insulină. Efectul insulinogen poate fi atunci demascat prin creşterea glucozei sangvine. Faptul că derivatele de sulfoniluree sunt ineficiente în DZID, unde masa celulelor beta este diminuată, vine în sprijinul afirmaţiei că efectul pancreatic este efectul primar, deşi, după cum s-a notat, mecanismele extrapancreatice pot juca un rol minor.

Medicamentele de a doua generaţie, cum ar fi glipizidul şi gliburidul, sunt eficiente în doze mai mici, dar altfel diferă puţin de agenţii aflaţi de mult în uz, cum ar fi clorpropamidul şi tolbutamidul. Agenţii de primă generaţie sunt actualmente prescrişi mai rar, deşi în forma lor generică sunt mai puţin costisitori. La pacienţii care au boala renală semnificativă se preferă administrarea de tolbutamid sau tolazamid, întrucât aceşti agenţi sunt exclusiv metabolizaţi şi inactivaţi de către ficat. Clorpropamidul are capacitatea să sensibilizeze tubii renali la hormonul antidiuretic. Astfel, este folositor la unii pacienţi cu diabet insipid parţial, dar pot cauza retenţie de apă la pacienţii cu diabet zaharat. Hipoglicemia este mai rară după agenţii orali decât după insulină, dar când apare tinde să fie severă şi prelungită. Unii pacienţi au necesitat perfuzii masive cu glucoză în zilele ce au urmat ultimei doze de sulfoniluree. Din acest

Tabelul 334-7

Agenții hipoglicemianți orali

Agent	Doza zilnică, mg	Numărul de doze pe zi	Durata de acțiune, ore
Sulfoniluree			
Acetohexamid	250-2500	1-2	12-18
Clorpropamid	100-500	1-2	60
Tolazamid	100-1000	1-2	12-14
Tolbutamid	500-3000	2-3	6-12
Glimeripirid	4	1	Până la 24
Gliburid	1,25-20	1-2	Până la 24
Glipizid	2,5-40	1-2	Până la 24
Glibornurid	1,25-100	1-2	Până la 24
Biguanide			
Metformin	1500-2500	1-2	Până la 24
Tiazolidindione			
Troglitazon	400-600	1	Până la 24

motiv, spitalizarea este obligatorie la pacienții cu hipoglicemie indusă prin sulfoniluree.

Metforminul, o biguanidă utilă la pacienții cu DZNID care nu răspund la dietă și efort fizic, poate fi prescris ca monoterapie la diabeticii obezi dar, în general, este adăugat ca agent adjuvant la pacienții a căror boală nu este controlată de doze maxime de sulfoniluree (tabelul 334-7). Se crede că acțiunea primară a metforminului este aceea de a inhiba gluconeogeneza hepatică și, de asemenea, poate crește dispoziția glucozei la nivelul mușchiului și țesutului adipos. În contrast cu sulfonilureele, metforminul nu determină hipoglicemie. Metforminul poate determina acidoză lactică, asemănător biguanidelor inițiale, deși acest lucru se produce mai rar. Pentru a evita această complicație medicamentul nu trebuie administrat la pacienții cu boală renală. Medicamentul trebuie sistat imediat ce apar greața, vărsăturile, diareea sau o afecțiune intercurentă.

Derivații de tiazolidindione, cum ar fi troglitazonul (tabelul 334-7) scad valorile glucozei sangvine, ale acizilor grași liberi și trigliceridelor și se pare că reduc rezistența la insulină, probabil prin creșterea activității receptorului kinazic al insulinei. Troglitazonul este acceptat pentru utilizare la pacienții obezi cu DZNID care sunt puțin controlați cu insulină și a fost prescris de unii medici ca agent suplimentar la pacienții cu DZNID care se aflau pe doze maxime de alte medicamente orale.

Două peptide sunt în curs de investigație ca adjuvante în tratamentul DZNID. Ambele, atât factorul de creștere insulin-like 1 (IGF-1, somatomedina C) cât și peptidul glucagon-like 1 (GLP-1) derivat din moleculele de proglucagon, scad nivelul glucozei sanguine la subiecții normali și la pacienții cu diabet. Amidele GLP-1 (7-36) și (7-37) sunt primii agenți în studiu. Utilitatea lor finală nu este stabilită.

Monitorizarea controlului diabetului Așa cum s-a menționat anterior, pacienții aflați sub tratament intensiv cu insulină care își monitorizează cu acuratețe glucoza sanguină la nivel capilar pot să-și monitorizeze ușor controlul adecvat al bolii și să depisteze tendințele de modificare a acestui control. O practică standard este, de asemenea, măsurarea trimestrială a nivelului de hemoglobină A_{1C} la toți pacienții. Această metodă este în mod particular importantă la pacienții care nu își determină valorile glicemiei în mod frecvent, la domiciliu. Hemoglobina A_{1C} este un component hemoglobinic foarte mobil electroforetic, care este prezent la persoanele normale și a cărei cantitate crește în prezența hiperglicemiei. Acest produs se formează prin glicarea neenzimatică a aminoacizilor valină și lizină la nivelul lanțului beta a hemoglobinei A. Unele laboratoare raportează, de asemenea, nivelul total al hemoglobinei glicate. Totuși, această cantitate include nivelul bazei Schiff reversibile, care se poate schimba rapid odată cu modificările glucozei sanguine. Doar hemoglobina A_{1C}, care este glicată ireversibil și, de aceea, stabilă, trebuie folosită pentru evaluarea controlului glicemiei. Când este corect determinată, procentul hemoglobinei glicate dă o estimare a controlului diabetic pentru o perioadă precedentă de 3 luni. Valorile normale trebuie determinate pentru fiecare laborator; în medie, subiecții nediabetici au valori ale Hb A_{1C} mai mici de 6%, în timp ce nivelurile la pacienții diabetici slab controlați pot fi peste 10%. Măsurarea hemoglobinei glicate dă o evaluare obiectivă a controlului metabolic. Discrepanțele între valorile glucozei plasmatice raportate și concentrațiile hemoglobinei A_{1C} sugerează că măsurarea sau raportarea celei dintâi nu este exactă.

COMPLICAȚII METABOLICE ACUTE În plus față de hipoglicemie, pacienții cu diabet sunt susceptibili la două complicații metabolice acute majore: cetoacidoza diabetică și coma noncetonică hiperosmolară. Prima este o complicație a diabetului insulino-dependent, în timp ce ultima apare de obicei în cadrul bolii non-insulino-dependente. Cetoacidoza apare rar în DZNID adevărat, deși poate apărea și în această situație.

Cetoacidoza diabetică Cetoacidoza diabetică pare să necesite deficitul de insulină cuplat cu o creștere relativă sau absolută a concentrației de glucagon. Ea este cauzată adesea de întreruperea aportului de insulină, dar poate fi derminată și de stress fizic (de exemplu infecții, intervenții chirurgicale) sau emoțional, în ciuda terapiei continue cu insulină. În primul caz, concentrația de glucagon crește secundar retragerii insulinei, în timp ce în stress stimulul operativ pentru eliberarea de glucagon este probabil epinefrina. În plus, la stimularea secreției de glucagon epinefrina blochează probabil eliberarea micilor cantități de insulină reziduală găsite la unii subiecți cu DZID și inhibă transportul de glucoză indus de insulină în țesuturile periferice. Aceste modificări hormonale au 2 efecte critice: (1) Ele induc gluconeogeneză maximă și scad utilizarea periferică a glucozei, cauzând hiperglicemie severă. Glucagonul facilitează gluconeogeneza prin inducția unei scăderi a fructozo-2,6-bifosfatului, un intermediar ce stimulează glicoliza și blochează gluconeogeneza. Când concentrațiile fructozo-2,6-bifosfatului scad, glicoliza este inhibată și gluconeogeneza este stimulată. Hiperglicemia rezultată induce o diureză osmotică ce conduce la depleția volumului și deshidratarea, ce caracterizează starea cetoacidotică. (2) Ele activează procesul cetogenetic și astfel inițiază dezvoltarea acidozei metabolice. Pentru ca cetoza să apară trebuie să se producă modificări atât în țesutul adipos cât și în ficat. Acizii grași liberi din depozitele adipoase reprezintă substratul primar pentru formarea corpilor cetonici, iar nivelurile plasmatice ale acizilor grași liberi trebuie să crească, dacă apar rate înalte de cetogeneză. Oricum, acizii grași furnizați ficatului sunt reesterificați și stocați ca trigliceride hepatice sau convertiți în lipoproteine cu densitate foarte scăzută și transportați înapoi în circulație, în afara cazului când este activată oxidarea hepatică a acizilor grași. În timp ce eliberarea acizilor grași liberi este crescută de către deficitul insulinic, oxidarea accelerată a acizilor grași în ficat este indusă în principal de glucagon prin acțiunea sa asupra sistemului de enzime al carnitin-palmitoil-transferazei, responsabil de transportul acizilor grași în mitocondrii. Când acizii grași cu lanț lung ajung la ficat, ei sunt mai întâi esterificați cu coenzima A (CoA). Acil CoA lipidică nu poate traversa membranele mitocondriale până când nu este transesterificată cu carnitina. După cum este prezentat în figura 334-3, carnitin palmitoiltransferaza I transesterifică acil CoA lipidică la acilcarnitină lipidică, care apoi traversează membrana mitocondrială internă via translocază. Reversul reacției apare în matrice sub influența carnitin

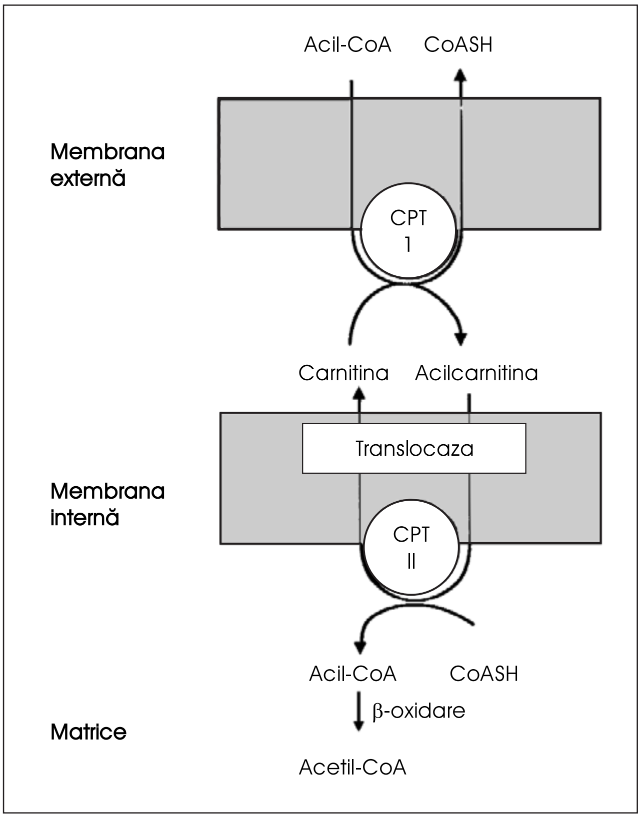


FIGURA 334-3 Sistemul carnitin palmitoiltransferazei. Lanțul lung al moleculelor de acil-CoA necesită transesterificarea la carnitină pentru a traversa membrana mitocondrială externă. După traversare, transesterificarea este reversibilă și acil-CoA lipidică este oxidată la corpi cetonici (ficat) sau CO_2 și apă cu generare de ATP (țesuturi nonhepatice). CPT 1 este etapa limitantă de viteză, controlată de către nivelurile malonil-CoA în țesut. CPT 1, carnitin palmitoiltransferaza 1; CPT II, carnitin palmitoiltransferaza II.

palmitoiltransferazei II. În stare saturată, carnitin palmitoiltransferaza I este inactivă și, în consecință, acizii grași cu lanț lung nu pot intra în contact cu enzimele β oxidative pentru producția de corpi cetonici. În timpul inaniției sau diabetului necontrolat, sistemul este activat; în aceste circumstanțe, rata cetogenezei depinde în primul rând de concentrația de acizi grași ce ajung la carnitin palmitoil transferaza I, după o funcție de ordinul întâi.

Glucagonul (sau o modificare a raportului glucagon/ insulină) activează sistemul de transport pe două căi. În prima, glucagonul produce o scădere rapidă a conținutului hepatic de malonil-CoA prin întreruperea secvenței glucozo-6-fosfat→piruvat→citrat→ acetil-CoA→malonil CoA, prin descreșterea menționată anterior a fructozo-2,6-bifosfatului. Glucagonul inhibă de asemenea acetil CoA carboxilaza, enzima ce transformă acetil CoA în malonil CoA. Malonil CoA, primul intermediar angajat în sinteza de acizi grași din glucoză, este un inhibitor competitiv al carnitin palmitoiltransferazei I și o scădere a concentrației lui activează enzima. În cea de-a doua cale, glucagonul produce o creștere a concentrației hepatice a carnitinei, care conduce reacția către formarea de acilcarnitină lipidică, prin legea acțiunii maselor. Aceste evenimente sunt rezumate schematic în figura 334-4. La concentrații plasmatice înalte de acizi grași, preluarea hepatică a acizilor grași este suficientă pentru a satura ambele căi, oxidativă și de esterificare, ducând la ficatul gras, hipertrigliceridemie și cetoacidoză. Supraproducția de cetone de către ficat este primul eveniment în stările cetozice, dar limitarea utilizării periferice joacă de asemenea un rol la concentrații înalte de acetoacetat și β-hidroxibutirat.

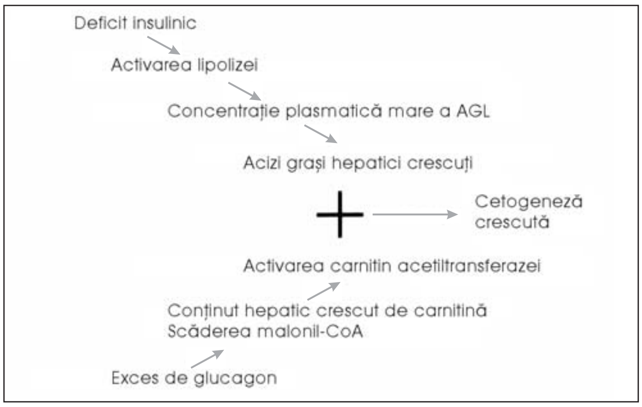


FIGURA 334-4 Reglarea cetogenezei. Producția semnificativă de acetoacetat și β-hidroxibutirat de către ficat necesită provizii de substrat adecvat de acizi grași liberi și activarea oxidării acizilor grași. Lipoliza este inițial crescută de către deficiența insulinei, în timp ce secvența oxidării acizilor grași este activată inițial de către glucagon. Semnalul imediat pentru oxidare este o scădere a conținutului de malonil-CoA. (*După JD McGarry, DW Foster, Am J Med 61:9, 1976.*)

Clinic, cetoacidoza începe cu anorexie, greață și vărsături, cuplate cu o rată crescută de formare a urinei. Durerea abdominală poate fi prezentă. Dacă nu se aplică tratament, poate apărea alterarea stării de conștiență sau comă francă. Examinarea inițială arată de obicei respirațiile Kussmaul împreună cu semne de depleție volemică. Rar, aceasta din urmă este suficientă pentru a cauza colapsul vascular și întreruperea funcționării renale. Temperatura corporală este normală sau sub normal în cetoacidoza necomplicată. Astfel, febra sugerează prezența infecției. Leucocitoza, frecvent foarte marcată, este o trăsătură a acidozei diabetice în sine și poate să nu indice infecție.

Anomaliile metabolice ale comei diabetice sunt prezentate în tabelul 334-8. Câteva aspecte merită comentate. Acidoza metabolică și gaura anionică sunt aproape în totalitate justificate de către nivelurile plasmatice crescute ale acetoacetatului și β-hidroxibutiratului, deși contribuie și alți acizi (de exemplu, lactat, acizi grași liberi, fosfați). În ciuda concentrațiilor inițiale ale potasiului, care sunt normale spre mari, există un deficit total de potasiu în organism de câteva sute de milimoli. Similar, fosforul seric inițial poate fi crescut în ciuda depleției rezervelor organismului. Deficitul de magneziu poate fi de asemenea prezent. Concentrația sodiului seric tinde a fi scăzută în fața concentrației osmolare modeste datorată hiperglicemiei care aduce apa intracelulară în spațiul plasmatic. Un nivel foarte scăzut al sodiului seric (de exemplu 110 mmol/l) sugerează vărsături la aport de apă sau o pseudohiponatriemie datorată hipertrigliceridemiei severe, dacă determinările se fac pe

Tabelul 334-8

Determinări inițiale de laborator în cetoacidoza diabetică

Serii:	**Dallas***	**Los Angeles†**	**Washington‡**
Vârsta, ani	**38**	**36**	**42**
Glucoză, mmol/(mg/dl)	26(475)	37(675)	41(733)
Sodiu, mmol/l	132	131	132
Potasiu, mmol/l	4,8	5,3	6,0
Bicarbonat, mmol/l	<10	6	10
Azot ureic, mmol/ l(mg/dl)	9(25)	11(32)	15(42)
Acetoacetat, mmol/l	4,8	–	–
β-hidroxibutirat, mmol/l	13,7	–	–
Acizi grași liberi, mmol/l	2,1	–	2,3
Lactat, mmol/l	4,6	–	–
Osmolalitate, mosmol/liter	310	323	331

* Optzeci și opt de episoade consecutive de cetoacidoză la Spitalul Memorial Parkland (DW Foster, observații nepublicate).
† Date referitoare la 308 episoade de cetoacidoză nefatală (PM Beigelman, Diabetes 20:490, 1971).
‡ Date referitoare la 10 episoade de cetoacidoză (JE Gerich et al, Diabetes 20:228, 1971).

autoanalizatoare care nu îndepărtează grăsimile înainte de determinare. Hipertrigliceridemia este obișnuită în cetoacidoză și este consecința atât a activității scăzute a lipoprotein lipazei (un defect de eliminare), cât și supraproducției hepatice de lipoproteine cu densitate foarte scăzută. Dacă înainte de debutul cetoacidozei a fost ingerată o masă grasă, chilomicronii pot constitui o parte majoră a grăsimilor circulante. Hiperlipemia este vizibilă de obicei, dacă concentrația trigliceridelor este peste 4,5 mmol/l (400 mg/dl). Azotemia prerenală, reflectând depleția volemică, este de obicei modestă și reversibilă la tratament. Nivelul amilazei serice poate fi crescut și poate apărea pancreatita francă.

Diagnosticul cetoacidozei la un pacient cunoscut a avea diabet insulino-dependent nu este dificil. Apariția sa la un pacient nediagnosticat anterior necesită diferențierea de alte cauze obișnuite ale acidozei metabolice cu gaură anionică: acidoza lactică, uremia, cetoacidoza alcoolică și unele intoxicații. Primul pas este să se testeze urina pentru glucoză și cetone. Dacă cetonele urinare sunt negative, există probabil altă cauză pentru acidoză. Dacă sunt pozitive, se impune examinarea plasmei pentru a fi siguri că este vorba de ceva mai mult decât cetoza de inaniție. Întrucât determinările cantitative ale acetoacetatului și β-hidroxibutiratului nu sunt disponibile de rutină, teste semicantitative trebuie făcute folosind benzi reactive pentru cetone. Diluții seriate ale plasmei pot fi făcute și testate. Un test puternic pozitiv poate apărea în plasma nediluată, datorită doar inaniției; o reacție puternică după diluare peste 1:1 este o mărturie probabilă pentru cetoacidoză. În afara diabetului, singura condiție cetoacidotică comună este cetoacidoza alcoolică. Acest sindrom, care prin definiție apare la alcoolicii cronici, urmează de obicei unui consum exagerat de alcool, chiar dacă pacientul nu a consumat alcool timp de 24 ore sau mai mult. Nu apare niciodată în absența inaniției și este asociat frecvent cu vărsături severe și durere abdominală. Pancreatita este prezentă la până la 75% din pacienți. Un nivel al glucozei plasmatice de mai puțin de 8,3 mmol/l (150 mg/dl) a fost găsit la trei sferturi din cazuri într-o serie și la 15% a fost mai mic de 2,8 mmol/l (50 mg/dl) la prezentarea la spital. Hiperglicemia poate apărea, dar este de obicei ușoară și rareori, dacă se întâmplă, depășește 17 mmol/l (300 mg/dl). Concentrațiile de acizi grași liberi plasmatici sunt mai mari (în medie 2,9 mmol/l) decât în inaniția obișnuită (valori de 0,7-1,0 mmol/l), atingând niveluri observate în cetoacidoza diabetică. Probabil că ficatul este activat pentru cetogeneză prin inaniție la acești pacienți și condus la rate maximale ale formării de cetone prin nivelurile înalte de acizi grași. De ce unii alcoolici mobilizează acizi grași în exces nu este cunoscut. În contrast față de acidoza diabetică, sindromul este rapid reversibil prin administrarea intravenoasă de glucoză. Ca la toți alcoolicii la care se administrează glucoză, tiamina trebuie suplimentată pentru a evita precipitarea unui beri-beri acut (Alte vitamine hidrosolubile, deși nu atât de critice, vor fi de asemenea perfuzate). Insulina se impune doar dacă hiperglicemia persistă pe parcursul terapiei. Cetoacidoza adevărată poate apărea la înfometare în timpul trimestrului trei de sarcină și la mame ce alăptează și nu mănâncă, dar complicația este rară.

Cetoacidoza diabetică nu poate fi remisă fără insulină. Timp de zeci de ani, 50 sau mai multe unități de insulină erau administrate pe oră până când cetoza se remitea, dar acum cei mai mulți pacienți sunt tratați cu „doze joase“ de insulină în scheme în care 8 până la 10 unități de insulină se perfuzează intravenos în fiecare oră. Cele mai multe acidoze diabetice pot fi remise adecvat prin tratament cu doze mici, dar unii pacienți nu răspund. Probabil, rezistența la insulină ce este caracteristică cetoacidozei diabetice este mai pronunțată la acești pacienți decât la subiecții care răspund. Problema este aceea că subiecții rezistenți nu pot fi identificați prospectiv. Pentru acest motiv, este probabil de preferat să se administreze 25-50 unități de insulină inițial ca un bolus intravenos, urmate de o perfuzie de 15-25 unități pe oră până când cetoacidoza este remisă. Nu se cunosc efectele toxice ale dozelor mari de insulină, întrucât răspunsul fiziologic maximal este obținut după ce receptorii insulinici sunt saturați, indiferent cât de multă insulină se administrează. Avantajul schemei cu doze mari este că asigură saturația receptorilor în fața anticorpilor competitivi sau a altor factori de rezistență. Concentrații mari de insulină accelerează probabil remisia cetoacidozei prin acțiune via receptorul IGF-1. Interacțiunea hormonală cu acest receptor poate scădea nivelul glucozei sanguine printr-un mecanism independent de receptorul insulinic. Cetoza diabetică a fost remisă de terapia cu IGF-1 la un pacient cu rezistență severă la insulină. Dacă medicii aleg schema cu doze mici de insulină, ei trebuie să fie alarmați de posibilitatea rezistenței. Dacă acidoza persistă după câteva ore de tratament, cantități crescute de insulină sunt în mod clar indicate. Cetoacidoza, de asemenea, poate fi tratată adecvat cu insulină intramuscular (dar nu subcutanat).

Tratamentul cetoacidozei necesită de asemenea fluide intravenos. Deficitul lichidian obișnuit este de 3-5 l și sunt necesare atât soluții saline cât și apă. Între 1 și 2 l de soluție salină izotonă sau Ringer lactat trebuie administrați rapid intravenos la sosire, cu cantități suplimentare determinate de eliminarea urinară și aprecierea clinică a stării de hidratare. Când nivelul glucozei plasmatice scade la aproximativ 17 mmol/l (300 mg/dl) se vor adăuga soluții de glucoză 5%, atât ca sursă de apă liberă cât și ca măsură profilactică pentru a preveni sindromul tardiv de edem cerebral. Acesta din urmă este o complicație rară a cetoacidozei, ce apare mai des la copii. El este suspectat când un pacient rămâne comatos sau cade în comă după remisiei acidozei.

Înlocuirea potasiului este întotdeauna necesară, dar momentul de administrare variază. Nivelul inițial de potasiu este adesea mare, în ciuda unui deficit global în organism, datorită acidozei severe. În acest caz, cationul nu va fi de obicei necesar până după 3-4 ore de la inițierea terapiei, când remiterea acidozei și acțiunea insulinei produc o trecere a K^+ în apa intracelulară. Pe de altă parte, dacă valoarea la început este normală sau scăzută, potasiul se va administra din vreme, întrucât concentrațiile plasmatice se prăbușesc rapid în timpul terapiei, predispunând pacientul la aritmii cardiace sau la paralizia mușchilor respiratori. Dacă potasiul este foarte scăzut, insulina trebuie amânată 60-90 minute, până când 40-50 mmoli de potasiu pot fi administrați. Având în vedere depleția de fosfat din cetoacidoză, potasiul se va administra inițial ca fosfat de potasiu, mai degrabă decât clorură de potasiu.

Tratamentul cu bicarbonat este indicat la pacienții cu acidoză severă (pH 7 sau mai mic), în special dacă este prezentă hipotensiunea (acidoza însăși poate produce colaps vascular). Nu este folosit de rutină la pacienții cu boală mai puțin acută, deoarece alcalinizarea rapidă poate avea efecte dăunătoare asupra eliberării de oxigen către țesuturi. Curba de disociere a oxihemoglobinei este normală în cetoacidoza diabetică, datorită efectelor opuse ale acidozei și deficienței de 2,3 difosfoglicerat (2,3-DPG) în globulele roșii. Dacă acidoza este remisă rapid, deficiența de 2,3-DPG devine manifestă, crescând aviditatea cu care hemoglobina leagă oxigenul și scăzând eliberarea de oxigen în țesuturile periferice. La un pacient cu depleție volemică cu perfuzie tisulară săracă o asemenea modificare ar putea, teoretic, predispune la dezvoltarea acidozei lactice. Se crede, de asemenea, că bicarbonatul ar scădea funcția ventriculară stângă prin acidifiere paradoxală, datorată intrării mai rapide a CO_2 decât a bicarbonatului în apa intracelulară. Dacă se administrează bicarbonat, perfuzia va fi oprită când pH-ul ajunge la 7,2 pentru a minimaliza posibilele efecte adverse și a preveni alcaloza metabolică, pe măsură ce cetonele circulante sunt metabolizate la bicarbonat cu remiterea cetoacidozei.

Tabelul 334-9

Semnele complicațiilor cetoacidozei diabetice

Complicații	Semne
Dilatație gastrică acută sau gastrita erozivă	Vărsături cu sânge sau în „zaț de cafea“
Edem cerebral	Obnubilare sau comă cu sau fără semne neurologice, în special dacă apare după o îmbunătățire inițială
Hiperpotasemie	Stop cardiac
Hipoglicemie	Semne adrenergice sau neurologice; cetoză de rebound
Hipopotasemie	Aritmii cardiace
Infecții	Febră
Rezistență la insulină	Acidoză care nu se remite după 4-6 ore de terapie adecvată
Infarct miocardic	Durere precordială, apariția insuficienței cardiace; hipotensiune în ciuda încărcării volemice adecvate
Mucormicoză	Durere facială, epistaxis, mucoasă înnegrită a foselor nazale, vedere încețoșată, ptoză palpebrală
Sindrom de detresă respiratorie	Hipoxemie în absența pneumoniei, boală pulmonară cronică sau insuficiență cardiacă
Tromboză vasculară	Tablou de accident vascular sau semne de ischemie în țesuturi, altele decât cele nervoase

SURSĂ: Adaptare după DW Foster, in *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism 1985-1986*, DT Krieger, CW Bardin (eds), Toronto/ Philadelphia, Decker, 1985.

În urmărirea răspunsului la tratament două puncte trebuie subliniate. (1) Nivelul glucozei plasmatice scade invariabil mai repede decât nivelul cetonelor plasmatice. Insulina nu va trebui oprită, deoarece concentrațiile glucozei ajung la normal; mai mult, după cum s-a menționat, glucoza va trebui perfuzată și insulina continuată până când cetoza s-a remis. (2) Valorile cetonelor plasmatice nu sunt foarte utile în aprecierea răspunsului clinic. Materialele de testare măsoară acetoacetatul și acetona, dar nu și β-hidroxibutiratul. Întrucât β-hidroxibutiratul trebuie oxidat la acetoacetat înainte de utilizare, este caracteristic pentru cetonele plasmatice măsurate prin benzi reactive să rămână stabile sau chiar să crească devreme în tratament, într-un moment când concentrația cetonelor totale (acetoacetat plus β-hidroxibutirat) este în scădere. Deoarece β-hidroxibutiratul și acetoacetatul reprezintă un cuplu redox în echilibru cu concentrațiile mitocondriale de NADH/NAD, colapsul vascular sau hipoxia severă pot masca prezența cetoacidozei, deoarece acetoacetatul este redus la β-hidroxibutirat. În aceste circumstanțe, rația β-hidroxibutirat/acetoacetat, normal în jur de 3:1, poate atinge 7:1 sau 8:1. Paradoxal, într-o asemenea situație cetoza ar părea să se înrăutățească, pe când starea pacientului se îmbunătățește datorită conversiei β-hidroxibutiratului la acetoacetat, când circulația este restabilită și oxigenarea tisulară este refăcută. Parametrii cheie de urmărit sunt pH-ul și gaura anionică calculată, deoarece aceștia dau o evaluare mai precisă a progresului terapeutic. Tabloul obișnuit arată o creștere a pH-ului și o scădere a găurii anionice, chiar și atunci când nivelul bicarbonatului plasmatic rămâne scăzut. Bicarbonatul persistent scăzut este consecința hipercloremiei, ce apare datorită perfuziei rapide de clorură de sodiu, pierderii bicarbonatului din organism în urină ca cetone și schimburilor cu sistemele tampon intracelulare. Unii pacienți prezintă o gaură anionică persistentă în ciuda îmbunătățirii clinice și a unui pH crescut. Probabil, anionii nemăsurați derivă din sistemele tampon tisulare. Dacă gaura anionică rămâne crescută și pH-ul este persistent scăzut, aceasta indică rezistența la insulină și necesită o creștere agresivă a nivelurilor de insulină administrate. Pe de altă parte, persistența găurii anionice nu indică rezistență când apare în fața unei îmbunătățiri clinice, a unui pH crescut și a scăderii cetonelor urinare.

Toți pacienții vor fi urmăriți măsurând insulina și fluidele, împreună cu o înregistrare a funcțiilor vitale, volumului urinar și biochimiei sanguine. Fără o asemenea înregistrare, terapia tinde să devină haotică.

Cei mai mulți pacienți cu cetoacidoză diabetică își revin când sunt corect tratați. În timp ce mortalitatea în serii mari este raportată a fi în jur de 10%, majoritatea deceselor rezultă din complicații tardive ale cetoacidozei, mai degrabă decât din cetoacidoza în sine. Cauzele majore sunt infarctul de miocard și infecția, în special pneumonia. Semnele de prognostic prost la prezentare includ hipotensiune, azotemie, comă profundă și boli asociate. La copii, edemul cerebral este o cauză comună de deces (mai rară la adult). Cauza edemului cerebral nu este cunoscută. Teoriile includ dezechilibrul osmotic între creier și plasmă, dacă glucoza este scăzută rapid, scăderea presiunii oncotice a plasmei datorită perfuzării de mari cantități de soluții saline și fluxul ionic indus de insulină de o parte și alta a barierei sânge-creier. Oricare ar fi mecanismul, ratele de mortalitate sunt înalte. Diagnosticul se stabilește de obicei prin tomografie computerizată (TC). Tratamentul cuprinde injectarea în bolus a 1 g manitol per kg greutate corporală sub formă de soluție 20%. Deși cu beneficiu îndoielnic, dexametazona este de asemenea administrată uzual: 12 mg inițial, apoi 4 mg la fiecare 6 h. Dacă nu apare răspuns, va fi efectuată hiperventilația până la o PCO_2 arterială de aproximativ 28 mmHg de către un anestezist sau specialist în boli pulmonare.

Alte complicații acute ale cetoacidozei includ tromboza vasculară și sindromul de detresă respiratorie a adultului. Prima este indusă de depleția de volum, hiperosmolaritate, vâscozitate sanguină crescută și modificări ale factorilor de coagulare favorizând tromboze. Cauza leziunii pulmonare nu este cunoscută; probabil nu este în legătură cu acidoza metabolică, întrucât sindromul de detresă respiratorie apare la fel de bine și în coma hiperosmolară. Dilatația gastrică acută este o altă complicație rară. O infecție neobișnuită asociată cu cetoacidoza este mucormicoza (vezi mai jos). Tabelul 334-9 sintetizează complicațiile cetoacidozei diabetice și ale tratamentului acesteia.

Coma hiperosmolară Coma diabetică hiperosmolară noncetozică este obișnuit o complicație a diabetului non-insulino-dependent. Este un sindrom de deshidratare profundă, rezultat dintr-o diureză hiperglicemică susținută în circumstanțe în care pacientul este incapabil să bea suficientă apă pentru a ține pasul cu pierderile urinare. Obișnuit, pacientul diabetic în vârstă – adesea locuind singur sau într-un sanatoriu – dezvoltă un accident vascular cerebral sau infecție care agravează hiperglicemia și împiedică aportul adecvat de apă. Sindromul complet nu apare probabil până când depleția de volum nu a devenit destul de severă pentru a scădea debitul urinar. De asemenea, coma hiperosmolară este precipitată de proceduri terapeutice cum ar fi dializa peritoneală sau hemodializa, alimentația prin sondă cu formule bogat proteice, perfuzii cu încărcare înaltă de carbohidrați și folosirea de agenți osmotici, ca manitol și uree. Fenitoinul, steroizii, agenții imunosupresivi și diureticele, de asemenea, pot iniția boala.

Absența cetoacidozei este importantă în fiziopatologie. Când se dezvoltă cetoacidoza, grețurile, vărsăturile și foamea de aer aduc pacientul la medic înainte de apariția deshidratării extreme. Un asemenea mecanism de protecție nu este operațional în diabetul juvenil de tip adult, cetoacidozic rezistent. Interesant, coma hiperosmolară poate apărea la pacienții diabetici insulino-dependenți care primesc suficientă insulină pentru a preveni cetoza, dar insuficientă pentru a controla hiperglicemia. Deși neobișnuit, aceeși persoană se poate prezenta într-o ocazie cu cetoacidoză și în următoarea cu comă hiperosmolară.

Motivul absenței cetoacidozei în diabetul juvenil de tip adult este necunoscut. Aparatul cetogenetic hepatic nu este

slăbit, întrucât pacienții au frecvent concentrații ale cetonelor la nivelul celor din inaniție (2-4 mmol/l). Nivelurile acizilor grași liberi sunt mai mici în coma hiperosmolară decât în cetoacidoză, iar deficitul substratului ar limita formarea cetonelor. Totuși, unii pacienți cu comă hiperosmolară au niveluri mari de acizi grași liberi în plasmă. O explicație mai plauzibilă este aceea că nivelurile insulinei în vena portă la persoanele cu DZNID sunt mai mari decât cele ale subiecților insulino-dependenți și previn activarea deplină a sistemului hepatic carnitin-palmitoiltransferazic. Alte posibilități includ rezistența la glucagon, menționată anterior, și menținerea unor niveluri crescute ale malonil CoA prin creșterea activității ciclului Cori. *Ciclul Cori* se referă la conversia glucozei circulante în lactat în țesuturile periferice, cu întoarcerea lactatului la ficat pentru gluconeogeneză.

Clinic, pacienții se prezintă cu o hiperglicemie extremă, hiperosmolaritate și depleție volemică, cuplate cu semne ale sistemului nervos central mergând de la senzații neclare până la comă. Comițialitatea – uneori de tip Jacksonian – nu este neobișnuită și poate fi observată hemiplegie tranzitorie. Infecțiile, în particular pneumonia și infecțiile cu germeni gram negativi, sunt comune și indică un prognostic grav. Pneumonia este dată adesea de microorganisme gram negative. Un grad înalt de suspiciune pentru infecții va fi menținut și culturi de rutină din sânge și lichidul cefalo-rahidian sunt indicate. Datorită deshidratării extreme, vâscozitatea plasmei este crescută; post mortem au fost găsite tromboze răspândite in situ. Sângerarea, probabil consecința coagulării diseminate intravasculare, și pancreatita acută pot acompania boala.

Investigațiile de laborator în două serii mari sunt prezentate în tabelul 334-10. Glucoza plasmatică este în general în jur de 55 mmol/l (1000 mg/dl), cam dublul valorii observate în cetoacidoză. Osmolalitatea serică este extrem de mare, dar datorită hiperglicemiei concentrația absolută a sodiului seric adesea nu este crescută[1]. Azotemia prerenală cu creșterea marcată a azotului ureic sanguin (BUN) și creatininei este caracteristică. Acidoza metabolică este ușoară, bicarbonatul plasmatic fiind în medie cam 20 mmol/l. Acidoza este dată de o combinație a cetozei de inaniție, retenției de acizi anorganici secundar hipoperfuziei renale și unei creșteri modeste a lactatului plasmatic, ultima ca o consecință a depleției volemice. Dacă bicarbonatul este mai mic de 10 mmol/l și cetonele plasmatice nu sunt crescute, se poate afirma că acidoza lactică este prezentă.

Rata de mortalitate în coma hiperosmolară este mare (>50%). Ca o consecință, tratamentul imediat este urgent. Cea mai importantă măsură este administrarea rapidă de mari cantități de lichide intravenos pentru a restabili circulația și fluxul urinar. Deficitul mediu lichidian este de 10-11 l. Întrucât apa liberă va fi ultima necesitate, terapia inițială se va face cu soluții saline izotone și 2-3 l vor fi administrați în primele 1-2 ore. Ulterior pot fi folosite soluții saline în concentrații reduse la jumătate. Dacă nivelul glucozei se apropie de normal, poate fi administrată glucoză 5% ca vehicul pentru apa liberă. În timp ce coma hiperosmolară poate fi remisă numai cu lichide, insulina se va administra pentru a controla mai rapid hiperglicemia. Mulți autori recomandă doze mici de insulină, dar pot fi necesare cantități mai mari, în special la pacienții obezi. Sărurile de potasiu sunt necesare de obicei mai devreme în tratamentul comei hiperosmolare decât în cetoacidoză, deoarece schimbul intracelular al K^+ plasmatic în timpul terapiei este accelerat în absența acidozei. Dacă este prezentă acidoza lactică, se va administra bicarbonat de sodiu până când poate fi restabilită perfuzia tisulară. Antibioticele sunt necesare dacă infecția complică tabloul.

1 Osmolalitatea serică poate fi exprimată prin formula: Osmolalitate serică (mosm/l)=2([Na^+]+[K^+]) +[glucoză](mmol/l)+uree(mmol/l). Valorile glucozei și ureei exprimate în unități convenționale pot fi transformate în mmoli per litru împărțind concentrațiile în miligrame per decilitru la 18 și respectiv 2,4. În practică, contribuția ureei este adesea ignorată, întrucât ea contribuie la osmolalitatea totală, dar nu reflectă deficitul de apă liberă. Sunt situații în care o osmolalitate crescută nu este echivalentă cu dehidratarea. Intoxicația severă alcoolică este un exemplu, etanolul însuși furnizând osmoli nemăsurați.

Tabelul 334-10

Investigații inițiale de laborator în coma hiperosmolară

Serii	**Brooklyn***	**Washington†**
Vârsta, ani	**60**	**57**
Glucoză, mmol/l(mg/dl)	65(1166)	54(976)
Sodiu, mmol/l	144	142
Potasiu, mmol/l	5	5
Cloruri, mmol/l	99	98
Bicarbonat, mmol/l	17	22
Uree, mmol/l(mg/dl)	31(87)	23(65)
Creatinină, mmol/l(md/dl)	490(5,5)	–
Acizi grași liberi, mmol/l	0,73	0,96
Osmolaritate, mosmol/l	384	374

* Date referitoare la 33 episoade de comă hiperosmolară (AA Arieff, HJ Carroll, Medicine 51:73, 1972)

† Date referitoare la 20 episoade de comă hiperosmolară (JE Gerich et al, Diabetes 20:228, 1971)

COMPLICAȚII TARDIVE ALE DIABETULUI Pacientul diabetic este susceptibil la o serie de complicații ce cauzează morbiditate și mortalitate prematură. Unii pacienți nu dezvoltă niciodată aceste probleme, iar alții prezintă debutul lor devreme; în medie, simptomele se dezvoltă la 15-20 de ani după apariția hiperglicemiei manifeste. Puțini pacienți prezintă complicații în momentul diagnosticului. Un pacient poate prezenta câteva complicații simultan sau o singură problemă poate domina tabloul.

Anomalii circulatorii Ateroscleroza apare mai extinsă și mai devreme decât la populația generală. Cauza acestei ateroscleroze accelerate este necunoscută, deși, cum se va discuta mai jos, glicozilarea neenzimatică a lipoproteinelor poate fi importantă. Leziunile aterosclerotice par a fi inițiate de lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL) oxidate (nu LDL native) într-o cascadă complicată ce operează prin acetil LDL sau receptorul fagocitelor. Atât lipoproteinele cu densitate mare (HDL) cât și antioxidanții au capacitatea de a scădea oxidarea LDL, exercitând astfel o acțiune antiaterogenă. La animalele de experiență diabetul accelerează procesul oxidativ. Deși lipoproteinele sunt de obicei în limite normale, nivelurile HDL tind să fie scăzute, în timp ce nivelurile LDL sunt la limita superioară a normalului sau crescute. Un raport scăzut al HDL/LDL favorizează aterogeneza, probabil datorită transportului colesterolului în afara arterelor și datorită scăderii activității antioxidante a paraoxonazei, enzimă asociată HDL, care accelerează agregarea celulară/formarea plăcii. Nivelurile lipoproteinei (a) sunt crescute în DZID, dar nu și în DZNID.

Alți factori potențial importanți sunt adezivitatea plachetară crescută, posibil datorită sintezei sporite de tromboxan A_2, și sinteza scăzută de prostaciclină. Hiperglicemia crește secreția de endotelină-1 in vitro și producția de oxid de azot scade în aortele șobolanilor diabetici și în microvascularizația coronariană a oamenilor. Aceste constatări nu au fost confirmate în diabetul uman. Endotelina este un vasoconstrictor puternic și este mitogenică pentru mușchii netezi vasculari, în timp ce oxidul de azot este un vasodilatator, este antimitogenic în mușchii netezi vasculari și inhibă agregarea plachetară. Diabetul pare să reprezinte o stare procoagulantă cu creșterea nivelului de factor tisular, deficitul inhibitorului tip 1 al factorului tisular jucând un rol major. Nivelurile de factor VIII și von Willebrand sunt crescute. Fibrinoliza este alterată, probabil datorită creșterii nivelului de inhibitor tPA tip 1.

Leziunile aterosclerotice produc simptome într-o varietate de localizări. Depozitele periferice pot cauza claudicație intermitentă, gangrenă și, la bărbați, impotență organică pe bază vasculară. Refacerea chirurgicală a leziunilor vaselor

mari poate fi lipsită de succes din cauza prezenței simultane a afecțiunii întinse a vaselor mici.

Boala arterială coronariană și accidentul vascular cerebral sunt comune. Infarctul miocardic silențios apare cu frecvență crescută în diabet și va fi suspectat oricând apar brusc simptome de insuficiență ventriculară stângă. Diabetul poate fi, de asemenea, asociat cu tabloul clinic al cardiomiopatiei, în care insuficiența cardiacă apare în prezența arterelor coronare angiografic normale și absența altor cauze identificabile de boală cardiacă. Ca și la subiecții nondiabetici, fumatul este un factor de risc major pentru boala vasculară atât coronariană, cât și periferică, și trebuie evitat. Hipertensiunea este de asemenea un factor de risc semnificativ la mulți pacienți diabetici. O leziune ischemică neobișnuită este infarctul focal al musculaturii, care determină leziuni dureroase, dar nu gangrenă. Această leziune poate fi confundată cu abcesul.

Retinopatia Retinopatia diabetică este o cauză importantă a orbirii în Statele Unite. Pe de altă parte, cei mai mulți pacienți diabetici nu ajung niciodată orbi. Leziunile retiniene sunt divizate în două categorii mari, *simple* (de fond, background) și *proliferative* (tabelul 334-11). Cel mai timpuriu semn de modificare retiniană este o permeabilitate capilară crescută, evidențiată de scurgerea colorantului în umoarea vitroasă după injectare de fluoresceină. Urmează ocluzia capilarelor retiniene cu formarea ulterioară de anevrisme saculare și fusiforme. De asemenea, apar șunturi arteriovenoase. Leziunile vasculare sunt însoțite de proliferarea stratului de celule endoteliale și de o pierdere a pericitelor ce înconjoară și susțin vasele. Hemoragiile din ariile retiniene interne au aspect punctat, în timp ce sângerarea în stratul fibrelor nervoase mai superficiale produce leziuni în formă de flacără, pată sau lineare. Hemoragiile preretiniene au un aspect caracteristic în formă de barcă. Exsudatele sunt de două tipuri. Pete vătuite (cotton-wool spots) pot fi arătate de angiografie ca fiind microinfarcte – arii neperfuzate înconjurate de un inel de capilare dilatate. O creștere bruscă a numărului de pete vătuite reprezintă un semn de prognostic grav și poate prevesti apariția retinopatinei rapid progresive. Exudatele „dure“ sunt mai comune decât petele vătuite și reprezintă probabil scurgerea de proteine și lipide din capilarele alterate. Edemul retinian datorat creșterii permeabilității vasculare este observat cel mai des la nivelul polului posterior al ochiului, adesea în asociere cu exudatele dure. Dacă edemul este în regiunea maculară, acuitatea vizuală poate fi scăzută serios și permanent. Edemul macular va fi suspectat când pierderea acuității vizuale nu este corectată de ochelari, în special dacă sunt observate exudate ale polului posterior. Edemul este dificil de recunoscut fără examinare cu lampa cu fantă sau fotografii stereoscopice ale fundului de ochi. Consultarea cu un specialist în chirurgia retinei trebuie avută în vedere devreme, întrucât vederea poate fi cruțată prin terapia cu laser a edemului macular.

Caracteristicile fundamentale ale retinopatiei proliferative sunt formarea de noi vase și cicatrizarea. Stimulul pentru neovascularizație poate fi hipoxia retiniană secundară ocluziei capilare sau arteriolare. Stimului angiogenic primar pare să fie factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF). Două complicații serioase ale retinopatiei proliferative sunt hemoragia în vitros și dezlipirea de retină. Fiecare poate cauza o pierdere bruscă a vederii la unul din ochi.

Tabelul 334-11

Leziunile din retinopatia diabetică

Simple	Proliferative
Permeabilitate capilară crescută	Vase noi
Dilatație și ocluzie capilară	Cicatrice (retinită proliferativă)
Microanevrisme	
Șunturi arteriovenoase	Hemoragii în vitros
Dilatări venoase	Dezlipire de retină
Hemoragii (puncte sau pete)	
Pete vătuite	
Exudate dure	

Frecvența retinopatiei diabetice pare a varia cu vârsta de debut și cu durata bolii. Aproximativ 85% din pacienți dezvoltă în final complicația, dar unii nu dezvoltă niciodată leziuni, chiar după 30 de ani de boală. Retinopatia pare să se dezvolte devreme la pacienții mai vârstnici, dar retinopatia proliferativă este mai puțin obișnuită. Cam 10-18% din pacienții cu retinopatie simplă progresează spre boala proliferativă într-o perioadă de 10 ani. Aproximativ jumătate din pacienții cu boală proliferativă progresează spre orbire într-o perioadă de 5 ani. Retinopatia proliferativă pare a fi mai frecventă la pacienții tratați cu insulină decât la pacienții netratați cu insulină.

Tratamentul pentru retinopatia diabetică este fotocoagularea. Un asemenea tratament scade incidența hemoragiei și cicatrizării și este totdeauna indicat când apare neoformarea de vase. Fotocoagularea este, de asemenea, de ajutor în tratamentul microanevrismelor, hemoragiilor și edemului macular, chiar dacă stadiul proliferativ nu a început. Fotocoagularea panretiniană este adesea folosită pentru a diminua nevoile retiniene de oxigen, în speranța că stimulul pentru neovascularizație va fi scăzut. În această tehnică, câteva mii de leziuni sunt produse într-o perioadă de 2 săptămâni. Complicațiile fotocoagulării sunt în limite acceptabile. O anumită pierdere a vederii periferice este inevitabilă datorită arsurilor extense. Altă tehnică chirurgicală, vitrectomia pars plana, este utilizată pentru tratamentul hemoragiilor vitroase nerezolvate și al dezlipirii de retină. Complicațiile postoperatorii sunt mai frecvente decât în cazul fotocoagulării și includ rupturi de retină, dezlipire de retină, cataracte, hemoragii recurente vitroase, glaucom, infecție și pierderea ochiului. Hipofizectomia, altădată larg aplicată pentru retinopatia diabetică, nu mai este de mult recomandată. Există speranțe că inhibarea angiogenezei cu medicamente de tipul analogului experimental al heparinei, beta-ciclodextrin tetradecasulfat, ar preveni retinopatia proliferativă. Toți pacienții cu retinopatie diabetică vor fi urmăriți de medici specializați în boli ale retinei.

Nefropatia diabetică Boala renală este o cauză ce duce la deces și invaliditate în diabet. Aproximativ jumătate din cazurile de boală renală terminală din Statele Unite sunt acum datorate nefropatiei diabetice. Aproximativ 35% din pacienții cu diabet insulino-dependent dezvoltă această complicație. Prevalența în DZNID variază de la 15 la 60%, depinzând de cadrul etnic. Indienii Pima au cele mai mari rate, în timp ce europenii au cele mai scăzute. Probabil că nefropatia, ca și alte complicații, este influențată de fondul genetic al pacientului. Unele familii cu mai mulți membri diabetici au rareori boala renală, în timp ce în alte familii mai mult de 80% dintre persoanele cu risc au nefropatie.

Nefropatia diabetică implică două modele patologice diferite ce pot sau nu să coexiste: difuz și nodular. Primul, care este mai frecvent, constă din lărgirea membranei bazale glomerulare cu îngroșare mezangială generalizată. În forma nodulară, acumulări mari de material PAS pozitiv sunt depozitate la periferia ghemurilor glomerulare (leziunea Kimmelstiel-Wilson). În plus, poate exista hialinizarea arteriolelor aferente și eferente, „picături“ în capsula Bowman, învelișuri de fibrină și ocluzie a glomerulilor. Depozitarea de albumină și alte proteine apare atât în glomeruli cât și în tubuli. Cele mai specifice leziuni ale glomerulosclerozei diabetice sunt hialinizarea arteriolelor aferente glomerulare și nodulii Kimmelstiel-Wilson. Disfuncția renală clinică în diabet nu se corelează bine cu anomaliile histologice.

Nefropatia diabetică poate fi funcțional silențioasă timp îndelungat (10-15 ani). La debut rinichii sunt de obicei măriți, cu „supraactivitate“ (adică, ratele de filtrare glomerulară pot fi cu 40% peste normal). Următorul stadiu este apariția *micro-*

proteinuriei (microalbuminurie), excreția albuminei la niveluri de 30 până la 300 mg/zi. Persoanele normale excretă mai puțin de 30 mg/zi. Microalbuminuria nu este detectată de benzile reactive pentru proteine urinare, care, în general, devin pozitive numai când proteinuria este mai mare de 550 mg/zi, un grad de eliminare numit *macroproteinurie*. Microalbuminuria pare a fi datorată în principal concentrației scăzute de heparan sulfat-proteoglican anionic în membrana bazală glomerulară. Întrucât microalbuminuria este inițial tranzitorie și poate fi indusă de alte mecanisme decât diabetul, diagnosticul necesită o rată de excreție a albuminei mai mare de 30 mg/zi, în două sau trei probe recoltate într-o perioadă de 6 luni. Pierderea persistentă a proteinelor, mai mare de 50 mg/zi, este predictivă pentru macroproteinurie ulterioară. Interesant este faptul că microalbuminuria pare de asemenea să prezică mortalitatea cardiovasculară în diabet. După ce începe faza macroproteinurică se instalează un declin constant al funcției renale, rata de filtrare glomerulară scăzând, în medie, cu 1 ml/min pe lună. O reprezentare grafică a valorii creatininei serice în funcție de timp arată ca o linie dreaptă și permite prezicerea ratei de deteriorare. Obișnuit, azotemia începe aproximativ la 12 ani după diagnosticarea diabetului. Sindromul nefrotic poate apărea înaintea azotemiei. Progresiunea bolii renale este accelerată de hipertensiune.

Nu există tratament specific pentru nefropatia diabetică. Controlul meticulos al diabetului poate remite microalbuminuria la unii pacienți. Și nefropatia diabetică poate fi încetinită în evoluția ei, după cum s-a arătat în grupul de tratament intensiv al DCCT. Hipertensiunea trebuie tratată prompt oricând e prezentă. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei par a fi utili în încetinirea evoluției nefropatiei diabetice. Ei vor fi folosiți la pacienții hipertensivi cu diabet și ar putea avea un rol la subiecți normotensivi cu microalbuminurie. Dietele cu conținut proteic scăzut pot fi de folos, pe baza unor studii experimentale la animale și oameni. Odată ce s-a atins faza azotemică, tratamentul nu diferă de acela al altor forme de insuficiență renală. Dializa cronică și transplantul renal sunt de rutină la pacienți cu insuficiență renală datorată diabetului. Hipoaldosteronismul hiporeninemic, care este asociat cu acidoza tubulară renală, poate necesita soluții alcalinizante (soluția Shohl sau sodiu-bicarbonat) și evitarea încărcărilor cu potasiu din exterior. Potasiul tinde să crească în paralel cu hiperglicemia în sindrom, întrucât, în absența aldosteronului, potasiu trebuie înlăturat din interiorul celulei sub influența insulinei. Hiperglicemia, reflectând deficitul de insulină, indică slăbirea căii de eliminare. Rar, fludrocortizonul poate fi necesar pentru controlul hiperpotasemiei.

Neuropatia diabetică Neuropatia diabetică poate afecta fiecare porțiune a sistemului nervos, cu posibila exceptare a creierului. Este rareori o cauză directă de deces, dar este o cauză majoră de morbiditate. Sindroame distincte pot fi recunoscute și câteva tipuri diferite de neuropatie pot fi prezente la același pacient. Cel mai obișnuit tablou este acela al *polineuropatiei periferice*. Manifestate de obicei bilateral, simptomele includ amorțeli, parestezii, hiperestezie severă și durere. Durerea, care poate fi profund situată și severă, este adesea mai intensă noaptea. Ocazional, este de tip lancinant sau fulgerătoare, semănând cu tabesul dorsal (pseudotabes). Din fericire, sindroamele dureroase extreme sunt de obicei autolimitate, durând de la câteva luni la câțiva ani. Implicarea fibrelor proprioceptive duce la anomalii ale mersului și apariția articulațiilor Charcot tipice, în special la picioare. Pierderea curburii cu fracturi multiple ale oaselor tarsiene este un aspect obișnuit la radiografie. La examenul fizic, reflexele osteotendinoase absente și pierderea sensibilității vibratorii sunt semne precoce. Neuropatia diabetică poate produce de asemenea întârziere în revenirea la poziția normală după testarea reflexului gleznei, identic cu cea observată în hipotiroidism. *Mononeuropatia*, deși mai puțin comună decât polineuropatia, poate de asemenea să apară. Caracteristic apare o cădere bruscă a încheieturii mâinii, a piciorului sau paralizia nervilor cranieni trei, patru sau șase. Alți nervi singuri, inclusiv laringeul recurent, pot fi implicați. Mononeuropatia este caracterizată de un grad înalt de reversibilitate spontană, de obicei după o perioadă de câteva săptămâni. *Radiculopatia* este un sindrom senzitiv în care durerea apare urmând distribuția unuia sau a mai multor nervi spinali, de obicei la nivelul peretelui toracic sau abdomenului. Durerea severă poate mima herpesul zoster sau un abdomen acut chirurgical. Ca și mononeuropatia, radiculopatia este de obicei autolimitată. *Neuropatia vegetativă* se poate prezenta într-o varietate de forme. Tractul gastrointestinal este o primă țintă, putând apărea o disfuncție esofagiană cu dificultate la înghițire, evacuare gastrică întârziată, constipație sau diaree. Ultimul simptom este adesea nocturn. Incontinența sfincterului anal intern poate mima diareea diabetică. Pot apărea hipotensiune ortostatică și sincopă francă. Stopul cardiorespirator și moartea subită, bănuite a fi date doar de neuropatia vegetativă, au fost și ele descrise. Disfuncția sau paralizia vezicii urinare este în particular supărătoare și adesea duce la necesitatea drenajului cronic prin cateter. Impotența și ejacularea retrogradă sunt manifestări adiționale la bărbat. Disfuncția erectilă este asociată cu o scădere a generării de oxid nitric în vascularizația peniană. Deficitul de peptid intestinal vasoactiv (VIP) poate fi de asemenea implicat. Dovezi ale existenței neuropatiei vegetative pot fi obținute prin teste clinice, cum ar fi măsurarea răspunsului ritmului cardiac la manevra Valsalva sau la ridicarea în picioare. În ambele teste subiectul este monitorizat continuu electrocardiografic pentru înregistrarea ritmului cardiac. În primul test, subiectul suflă împotriva unui manometru aneroid sau cu mercur la 40 mmHg presiune, timp de 15 s. Testul se repetă de trei ori, cu perioade de odihnă de un minut între probe. Normal, ritmul cardiac se accelerează în timpul manevrei Valsalva, astfel încât raportul dintre cel mai lung interval între bătăi după încetarea manevrei și cel mai scurt interval din timpul testului este mai mare de 1,2. În neuropatia vegetativă ce implică sistemul parasimpatic, raportul este mai mic de 1,1. Similar, raportul la a treizecea bătaie după ridicarea în picioare față de cel de la a cincisprezecea bătaie va fi mai mare de 1,0. El este mai mic de 1,0 în neuropatia vegetativă. *Amiotrofia* diabetică este probabil o formă de neuropatie, deși atrofia și slăbiciunea mușchilor mari în gamba superioară și centura pelvină se aseamănă cu afecțiunea musculară primară. Anorexia și depresia pot însoți amiotrofia. Din cauza scăderii în greutate, acești pacienți sunt adesea suspectați a avea o neuropatie paraneoplazică.

Tratamentul neuropatiei diabetice este nesatisfăcător în cele mai multe privințe. Când durerea este severă, este ușor pentru pacient să se deprindă sau să devină dependent de narcotice sau analgezice puternice nonnarcotice, cum ar fi pentazocina. Dacă durerea necesită ceva mai puternic decât aspirină, acetaminofen sau alți agenți antiinflamatori nesteroidieni, codeina este medicamentul de elecție. Fenitoina este folosită de unii medici, dar alții nu au găsit-o folositoare. Terapia combinată cu amitriptilină și flufenazin produce îndepărtarea durerii la unii pacienți și este o încercare valoroasă. Dozajul recomandat este 75 mg amitriptilină înainte de culcare și 1 mg flufenazin de trei ori pe zi. Desipraminul este la fel de eficient ca amitriptilina; fluoxetinul nu este mai bun decât placebo. Mononeuropatiile și radiculopatiile de obicei nu necesită terapie specifică, deoarece sunt autolimitate. Diareea diabetică răspunde adesea la tratament cu difenoxilat și atropină sau loperamid. Hipotensiunea ortostatică este cel mai bine tratată prin culcarea pacientului cu capul patului ridicat, evitarea ridicării bruște în poziție ortostatică și folosirea de ciorapi elastici înalți. Ocazional, expansiunea volemică cu fludrocortizon este necesară, ca în alte forme de hipotensiune ortostatică.

Terapia experimentală cu inhibitori de aldozoreductază și mioinozitol nu a adus beneficii clinice semnificative, deși

regenerarea intensă a nervilor a fost raportată la oameni tratați cu un antagonist de aldozoreductază. Aplicarea topică de capsaicin este de ajutor, ocazional, în sindroamele cu durere tip arsură și hiperestezie.

Ulcerele piciorului diabetic O problemă specială la pacientul diabetic este dezvoltarea ulcerelor la nivelul extremităților inferioare. Ulcerele par a fi datorate în principal distribuției anormale a presiunii, secundare neuropatiei diabetice. Problema este accentuată atunci când există o deformare osoasă a picioarelor. Formarea de calus este de obicei anomalia inițială. Ca alternativă, ulcerul poate fi inițiat de pantofi nepotriviți, ce cauzează formarea de flictene, la pacienți ale căror deficite senzoriale împiedică recunoașterea durerii. Tăieturi și înțepături prin corpi străini, cum ar fi ace, cuie și sticle, sunt obișnuite și un corp străin despre care pacientul este surprins că se află acolo poate fi găsit în țesutul moale. Din acest motiv, tuturor pacienților cu ulcere li se vor executa radiografii ale picioarelor. Boala vasculară cu aport sanguin diminuat contribuie la dezvoltarea leziunii, iar infecția este obișnuită, adesea cu microorganisme multiple. În timp ce nici un tratament specific nu este disponibil pentru ulcerele diabetice, tratamentul de susținere, care reduce greutatea ce trebuie suportată de membrele inferioare poate duce uneori la salvarea piciorului fără amputație. O abordare simplă o constituie menținerea pacientului la pat și folosirea hidroterapiei și debridării pentru îndepărtarea țesutului neviabil. Alții recomandă îmbrăcarea piciorului cu fașă elastică pentru a redistribui orientarea greutății și a proteja leziunea. Până la efectuarea culturii de laborator, tratamentul inițial antibiotic pentru ulcerele infectate, fără semne sistemice, ar putea fi cefoxitin sau ampicilină-sulbactam. Dacă sunt prezente semne de infecție, pot fi prescrise ampicilină-sulbactam plus gentamicină sau aztreonam.

Toți pacienții vor fi instruiți în legătură cu îngrijirea piciorului lor într-un mod care să prevină ulcerul. Picioarele trebuie ținute curate și uscate tot timpul. Pacienții cu neuropatie nu vor fi lăsați să meargă descălțați, nici chiar în casă. Pantofii potriviți sunt esențiali. Aceasta constituie o problemă particulară la femei, întrucât un pantof adecvat adeseori nu este elegant. Piciorul trebuie atent inspectat zilnic pentru adepista prezența calusului, infecției, abraziuni sau flictene, iar medicul să fie consultat pentru orice leziune ce poate ridica probleme. Factorul beta de transformare a creșterii (TGFβ) îmbunătățește vindecarea ulcerelor de decubit și probabil va fi de ajutor și pentru ulcerele diabeticului; nu a fost încă aprobat pentru uzul clinic.

Ce cauzează complicațiile diabetului ? Cauza complicațiilor diabetului este necunoscută și poate fi multifactorială. Accentul major a fost pus pe calea poliol, în care glucoza este redusă la sorbitol de către aldol reductază. Sorbitolul, ce pare a funcționa ca o toxină tisulară, a fost implicat în patogeneza retinopatiei, neuropatiei, cataractei, nefropatiei și bolii aortice. Mecanismul probabil este cel mai bine studiat în neuropatia diabetică experimentală, unde acumularea de sorbitol este asociată cu o scădere a conținutului de mioinozitol, cu metabolismul anormal al fosfo-inozitidului și cu o scădere a activității Na^+, K^+-ATPazei. În modele experimentale, întâietatea căii poliol în inițierea neuropatiei a fost dovedită prin faptul că inhibarea aldol reductazei a prevenit scăderea conținutului de mioinozitol tisular și scăderea activității ATPazei. Deficitul în mioinozitol nu a fost găsit în biopsiile de nerv sural de la oameni cu nefropatie diabetică, spre deosebire de animale. Inhibarea aldol reductazei s-a dovedit de asemenea a preveni cataracta și retinopatia experimentală. Astfel, pare posibil ca neuropatia și retinopatia să fie datorate, în primul rând, activării căii poliol. Aceasta ar putea, de asemenea, să joace un rol în nefropatia diabetică.

Un al doilea mecanism cu importanță patogenică potențială este glicarea proteinelor. (Terminologia curentă folosește termenul de *glicare* pentru adiția nonenzimatică a hexozelor la proteine și pe cel de *glicozilare* pentru adiția enzimatică.). Efectul unei asemenea glicări asupra hemoglobinei a fost menționat, dar multiple proteine din corp sunt alterate pe aceeași cale, adesea cu perturbarea funcției lor. Exemplele includ albumina plasmatică, proteinele cristalinului, fibrina, colagenul, lipoproteinele și sistemul de recunoaștere glicoproteică al celulelor endoteliale hepatice. În special este intrigant efectul glicării pe lipoproteine. LDL glicat nu este recunoscut de receptorul LDL normal și timpul său de înjumătățire plasmatică este crescut. Invers, HDL glicat are un turn-over mai rapid decât HDL nativ. S-a raportat, de asemenea, faptul că, colagenul glicat captează LDL la rate de două până la trei ori mai mari decât colagenul normal.

Colagenul glicat este mai puțin solubil și mai rezistent la degradare sub acțiunea colagenazei decât colagenul nativ. Oricum, nu este clar dacă acest fenomen este legat de îngroșarea membranei bazale sau de sindromul pielii de ceară cu mobilitate articulară limitată (scleroderma-like) observat la unii pacienți cu diabet insulino-dependent (vezi „Alte anomalii", mai jos). Deși este atrăgător să presupunem că glicarea nonenzimatică a proteinelor joacă un rol în unele complicații degenerative, dovada este mai puțin directă decât în cazul căii poliol. Legătura între calea poliol și secvența glicării apare ca rezultat al glicării colagenului și altor proteine de către fructoza generată din sorbitol. Rata glicării cu fructoză este de șapte sau opt ori mai rapidă decât cu glucoză.

Proteinele glicate formează de asemenea proteinele de legătură încrucișată numite *produși finali de glicare avansată (AGE),* printr-o serie de reacții biochimice, care sunt puțin înțelese. Un intermediar în procesul de legătură încrucișată este 3-deoxiglucoza, care poate proveni din glucoză sau fructoză. Receptorii pentru AGE sunt prezenți pe macrofage și celule endoteliale. Legarea AGE de receptori ar putea induce sinteza sau eliberarea de citokine, molecule de adeziune vasculară, endotelină 1 și factor tisular. Ultimul joacă un rol important în inițierea coagulării, așa cum s-a menționat anterior. De asemenea, AGE distruge oxidul nitric derivat din endoteliu. Experimental, formarea AGE poate fi scăzută sau prevenită de aminoguanidină, un agent obișnuit în încercările clinice. La animale, aceasta are un efect benefic în prevenirea retinopatiei, nefropatiei și neuropatiei. În trecut se puneau frecvent pe seama căii poliol *complicațiile microvasculare* (retinopatia, nefropatia, neuropatia) și pe seama glicării și AGE, *complicațiile macrovasculare* (accidentul vascular cerebral, gangrena infarctul miocardic). Oricum, ambele căi contribuie la dezvoltarea ambelor tipuri de complicații.

Fluxul sanguin crescut poate avea un rol inițiator în complicațiile diabetice, posibil prin creșterea filtrării de macromolecule ce funcționează ca toxine tisulare. Există dovezi ce susțin rolul hiperperfuziei în nefropatia diabetică, dar ipoteza hemodinamică nu pare atât de atractivă ca primele două.

Pot fi prevenite complicațiile diabetice prin controlul meticulos al diabetului? După cum s-a menționat mai devreme, cea mai puternică dovadă că răspunsul este „da" vine de la DCCT. Dovezi clinice adiționale susțin punctul de vedere ce arată că ambianța metabolică per se influențează sau cauzează complicațiile, independent de factorii genetici. De exemplu, rinichii de la donatori care nu au diabet sau o istorie familială de diabet dezvoltă leziuni caracteristice de nefropatie diabetică între 3 și 5 ani după transplantul la un primitor diabetic. În contrast, nefropatia diabetică nu s-a dezvoltat, când un rinichi a fost transplantat la un diabetic a cărui boală a fost remisă prin transplant pancreatic anterior transplantului renal. De asemenea, s-a raportat că rinichii ce manifestă nefropatie diabetică au prezentat remiterea leziunii când au fost transplantați la primitori normali. Toate aceste constatări sugerează că hiperglicemia sau alte aspecte ale metabolismului anormal din diabet cauzează sau influențează dezvoltarea complicațiilor. Pe de altă parte, factori adiționali,

probabil genetici, trebuie, de asemenea, să joace un rol. Aceasta decurge din faptul că, subiecţii diabetici cu perioade de control slab pot scăpa de ravagiile complicaţiilor tardive şi din faptul că, complicaţii diabetice tipice pot fi găsite la unii pacienţi în momentul diagnosticării diabetului sau chiar în absenţa hiperglicemiei.

Controlul meticulos cu pompe de insulină scade microalbuminuria, îmbunătăţeşte viteza de conducere a nervilor motori, scade lipoproteinele plasmatice şi pierderile capilare de fluoresceină în retină. Lărgimea membranei bazale capilare în muşchiul scheletic scade de asemenea. În general modificările sunt mici şi cu semnificaţie biologică îndoielnică. Astfel, nu există dovezi ferme care să, arate că complicaţiile tardive pot fi *remise* prin apropierea de normal pe termen lung a nivelului glucozei plasmatice. Retinopatiea poate evolua, în ciuda remiterii cu succes a diabetului prin transplant pancreatic. Evoluţia complicaţiilor diabetice după revenirea nivelului glucozei plasmatice la normal sau aproape normal a fost numită *memorie hiperglicemică*. Mecanismul este formarea de produşi finali ai glicării avansate în timpul hiperglicemiei, care, fiind un proces ireversibil, îşi continuă efectele pe termen lung.

Problema tratamentului intensiv pentru toţi pacienţii cu diabet rămâne deschisă, deoarece nu se ştie sigur dacă rezultatele obţinute în DCCT pot fi potrivite la populaţia generală. Îngrijirea persoanelor cu diabet este adesea realizată de nespecialişti, care nu au la dispoziţie echipe cu personal de sprijin, cum a fost în cazul DCCT. Totuşi, fără nici o îndoială aplicarea tratamentului ar trebui să fie strâns controlată.

Alte anomalii ale diabetului Diabetul afectează aproape fiecare sistem din organism. Spaţiul limitat împiedică discutarea tuturor aspectelor asociate, dar câteva merită comentate. *Infecţiile* la persoanele cu diabet nu par a apărea mai frecvent decât la subiecţi normali, dar ele tind să fie mai severe; posibil datorită funcţiei alterate a leucocitelor, frecvent asociată controlului slab. Pe lângă infecţiile comune ale pielii, tractului urinar, plămânilor şi curentului sanguin, patru afecţiuni neobişnuite par a avea relaţie specifică cu diabetul. *Otita externă malignă*, dată obişnuit de *Pseudomonas aeruginosa*, tinde să apară la pacienţii mai în vârstă şi este caracterizată prin durere severă a urechii, secreţie abundentă, febră şi leucocitoză. Ţesuturile moi din jurul urechii sunt inflamate şi dureroase. O aglomerare de ţesut de granulaţie este prezentă caracteristic la nivel intern, la joncţiunea porţiunilor osoase şi cartilaginoase ale urechii. Nervul facial paralizează în jumătate din cazuri şi alţi nervi cranieni pot fi de asemenea afectaţi. Paralizia nervului facial este un semn de prognostic prost şi mortalitatea este de aproximativ 50% la acest subgrup de pacienţi. Tratamentul timp de şase săptămâni cu ticarcilină sau carbenicilină împreună cu tobramicină este de elecţie. Ciprofloxacin, imipenem + cilastin sau cefalosporine de a treia generaţie antipseudomonas parenterale pot fi de asemenea folosite. Debridarea chirurgicală este adesea necesară. *Mucormicoza rinocerebrală* este o infecţie fungică rară, care se dezvoltă de obicei în timpul sau după episoadele de cetoacidoză diabetică. Microorganismele sunt din genurile *Mucor*, *Rhizopus* şi *Absidia*. Debutul este brusc, cu edem periorbital şi perinazal, durere, epistaxis şi lacrimaţie crescută. Mucoasa nazală şi ţesuturile înconjurătoare devin negre şi necrotice. Pot apare paralizii ale nervilor cranieni şi tromboza venei jugulare interne sau a sinusurilor creierului. Proptozis, chemozis şi angorjarea venei retiniene arată tromboza sinusului cavernos. Dacă afecţiunea nu este tratată, decesul apare de obicei într-o săptămână până la zece zile. Amfotericina B şi debridarea agresivă sunt terapia indicată. *Colecistita emfizematoasă* tinde să afecteze bărbaţii diabetici (în contrast cu colecistita obişnuită, afecţiune prezentă predominant la femei). Gangrena vezicii biliare este de 30 de ori mai frecventă decât în formele obişnuite, ducând la rate înalte de perforaţie şi o rată a mortalităţii mai mare decât în colecistita obişnuită. Diagnosticul se pune când se observă gaz în peretele vezicii biliare pe filme radiografice ale abdomenului. Specii de clostridii sunt cultivate frecvent din bilă, dar pot fi prezente şi alte microorganisme. Tratamentul este colecistectomia asociată cu antibiotice cu spectru larg. Mezlocillin plus metronidazol asigură o protecţie adecvată de la început. *Pielonefrita emfizematoasă* este semnalată de prezenţa de gaz în rinichi sau în spaţiul perirenal. Terapia antibiotică este de obicei ineficientă şi poate fi necesară nefrectomia. Au fost raportate rate de mortalitate de 80%.

Hipertrigliceridemia este comună în diabet şi obişnuit se datorează atât supraproducţiei lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută în ficat cât şi unui defect de îndepărtare a lor în periferie. Ultima este o consecinţă a deficitului de lipoproteinlipază, o enzimă insulin-dependentă. Unii pacienţi prezintă hiperlipemie, chiar şi atunci când controlul diabetului este adecvat şi, probabil, au o hiperlipoproteinemie familială primară, care este independentă de diabet. Pacienţii ce nu răspund la insulină şi terapia prin dietă vor fi trataţi pentru hipertrigliceridemie şi hipercolesterolemie cu medicamente, ca şi subiecţii nediabetici (vezi capitolul 341).

O varietate de leziuni ale pielii apar în diabet. *Necrobiosis lipoidica diabeticorum* este o leziune în placarde cu o zonă centrală gălbuie înconjurată de o graniţă maronie. De obicei este găsită pe faţa anterioară a picioarelor. Ulceraţia poate apărea. *Dermopatia diabetică* („pete tibiale“) este de asemenea localizată pe suprafaţa anterioară a tibiei. Leziunile sunt plăci mici, rotunde, cu o margine proeminentă, care pot să formeze cruste la margini şi să ulcereze central. Câteva plăci pot fi dispuse într-o formă liniară. Pigmentarea nu este proeminentă timpuriu, dar pe măsură ce leziunile se vindecă apare o cicatrice depresată, cu decolorare difuză maronie. O anomalie mai rară este *bullosis diabeticorum*. Bulele pot fi superficiale, cu ser clar, sau pot fi uşor hemoragice. Cauza este necunoscută. *Infestaţiile pielii cu Candida* şi dermatophytes sunt comune, după cum apar şi infecţii bacteriene de o varietate de tipuri. La femei, *moniliaza vaginală* poate da probleme în timpul perioadelor hiperglicemice-glicozurice. În timp ce simptomele răspund la nistatin sau violet de genţiană, recurenţa este inevitabilă dacă glicozuria nu este remisă. *Atrofia ţesutului adipos* poate apărea la locul injectării de insulină, chiar cu insulină umană recombinată. *Hipertrofia* grasă poate, de asemenea, să apară, producând o leziune asemănătoare cu lipomul, vizibilă la examenul fizic.

Hipervâscozitatea apare la diabetici şi *agregarea plachetară* este crescută, posibil datorită unei creşteri a sintezei de tromoxan. *Vindecarea rănilor* este încetinită în diabetul experimental, dar probabil nu este un factor major clinic. O asociere interesantă a diabetului insulino-dependent este prezenţa *contracturii articulare* (contractura Dupuytren), cuplată cu *piele strânsă, ceruită* pe dosul palmelor. Mâinile seamănă cu cele ale pacienţilor cu sclerodermie. Cauza contracturilor de tendon este necunoscută, deşi au fost propuse alterări ale legăturilor încrucişate ale colagenului. Pacienţii cu contractură articulară – sindromul pielii ceruite par a prezenta dezvoltarea accelerată a altor complicaţii diabetice. *Scleredemul* este un aspect comun în diabet. Această leziune constă dintr-o îngroşare a pielii pe umeri şi ceafă care seamănă cu sclerodermia.

Pacienţii cu diabet pot avea boli adiţionale. De exemplu, există o prevalenţă semnificativă a indigestiilor alimentare la femei tinere cu DZID.

MIJLOACE TERAPEUTICE MAI RARE Transplantul întregului pancreas, sau numai cu segmente, a vindecat diabetul la un număr de pacienţi, dar de obicei este executat numai când este necesar transplantul renal. Nu este nici o îndoială că transplantul reuşit poate normaliza nivelul glucozei sanguine. Dacă rinichiul este transplantat simultan, este necesară imunosupresia, iar transplantul pancreatic este mai simplu. Întrebarea este dacă un control mai bun merită riscul imunosupresiei

când este transplantat doar pancreasul. Transplantul celulelor insulare (nu a întregului pancreas) a fost de asemenea încercat, dar rezultatele sunt slabe. Posibilitatea de a utiliza celule nonpancreatice modelate genetic pentru a produce insulină umană sub controlul glucozei este în studiu.

Prevenirea diabetului autoimun prin agenți imunosupresivi este un scop urmărit astăzi. Remiterea hiperglicemiei fără a necesita insulină a fost realizată la oameni cu diabet cu debut recent, folosind medicamente mai puternice, cum ar fi ciclosporina. Remiterea, oricum, nu este permanentă. Cei mai mulți medici cred că tratamentul profilactic cu imunosupresori potenți nu este justificat; pericolele potențiale sunt considerate prea mari. Încercări de prevenire a diabetului sunt în curs de desfășurare folosind insulină ca profilaxie la subiecți la care se prezice dezvoltarea diabetului în viitorul apropiat, pe baza prezenței de anticorpi anticelulă insulară și a răspunsului diminuat al insulinei la încărcare intravenoasă cu glucoză. Au fost raportate rezultate pozitive nesistematizate. Alte încercări testează efectul nicotinamidei ca un posibil agent protector și reparator.

REZISTENȚA LA INSULINĂ Rezistența la insulină este definită arbitrar ca necesitatea a 200 sau mai multe unități de insulină pe zi pentru a controla hiperglicemia și a preveni cetoacidoza. Rezistența relativă la insulină este prezentă la majoritatea persoanelor cu diabet când se cercetează prezența ei cu atenție folosind tehnica clampării glucozei. Ea este consecința deficitului aproape complet de insulină în DZID, în timp ce în DZNID problema majoră este obezitatea.

Anabolismul normal, mediat prin insulină, necesită secreția de cantități adecvate de insulină ca răspuns la alimentație. Insulina trebuie legată atunci de un receptor specific de insulină în țesuturile țintă (vezi capitolul 327). Receptorul insulinic este o glicoproteină tetramerică, ce constă din două subunități α și două subunități β legate prin legături disulfurice. Subunitatea β este o tirozinkinază, ce este activată când insulina se leagă de subunitatea α. Tirozinkinaza autofosforilează receptorul insulinic și se inițiază fosforilări intracelulare ulterioare, ce mediază acțiunile multiple ale insulinei. Singura asemenea acțiune ce este înțeleasă rezonabil este transportul glucozei. Glucoza pătrunde în celulă prin difuzie mediată de molecule transportoare de glucoză. În timp ce unii transportatori sunt permanent prezenți în membrana plasmatică, insulina legată de receptor inițiază o mobilizare rapidă a rezervelor intracelulare de transportori către membrana plasmatică și activează unitățile deja plasate. În diabetul slab controlat numărul transportorilor depozitați pare a fi deficitar.

Rezistența la insulină poate fi *prereceptor* (insulină anormală sau anticorpi antiinsulină), *receptor* (număr scăzut de receptori sau legare diminuată a insulinei) sau *postreceptor* (transmiterea anormală a semnalului, în special scăderea capacității de a activa receptorul tirozinkinază). Pot exista combinații. Natura defectului molecular este cunoscută în unele forme de rezistență la insulină, dar în cele mai multe defectul nu a fost identificat.

La subiecți diabetici cu rezistență la insulină deplin dezvoltată (necesită > 200 unități de insulină pe zi), problema este de obicei rezistența prereceptor, datorată anticorpilor antiinsulină. Anticorpii antiinsulină de tip IgG sunt prezenți aproape la toți subiecții după 60 zile de la inițierea terapiei cu insulină. Titrul acestor anticorpi variază din motive ce nu sunt clare. Deși corelația între titrul de anticorpi și rezistența funcțională nu este încheiată, legarea insulinei de anticorpi se presupune a fi mecanismul primar în cele mai multe cazuri. Probabil mai puțin de 0,1% dintre pacienții tratați cu insulină au vreodată rezistență semnificativă. Problema poate apărea în câteva săptămâni de la începerea terapiei sau mulți ani mai târziu. Debutul poate fi brusc, ducând la cetoacidoză, dar de obicei este gradat, cu hiperglicemii necontrolabile, ca problemă majoră. Cam 20 până la 30% din pacienți au alergie concomitentă la insulină. Tratamentul necesită prednison în cantități mari – 80 până la 100 mg/zi inițial. Răspunsul apare adesea în 48 până la 72 ore, dar poate lua mai mult timp. Dacă nu apare o ameliorare după 3-4 săptămâni, se poate presupune că steroizii nu vor fi eficienți. Odată ce necesarul de insulină începe să scadă, dozajul prednisonului poate fi scăzut rapid, cu 10 până la 20 mg la fiecare 7-10 zile, până ce este atins un nivel de întreținere de 5-10 mg/zi. Aceste niveluri pot fi necesare pentru mai multe luni. Dacă a apărut remisia, permisiunea întreruperii terapiei poate fi determinată numai prin încercări. Insulina sulfat poate fi de ajutor.

În cazuri rare, rezistența la insulină pare a fi datorată distrucției crescute a hormonului la locul injectării subcutanate. Asemenea pacienți tind să răspundă normal la insulina administrată intravenos sau intraperitoneal. La unii pacienți, adiția unui inhibitor de protează (aprotinină) la amestecul insulinic a fost de ajutor. Când rezistența este extremă, insulina regular 500 U/ml va fi folosită pentru a controla volumul injecției.

Rezistența la insulină apare și în alte boli decât diabetul. În asemenea boli, *acanthosis nigricans* este un semn fizic al prezenței sale. Acanthosis nigricans este o hiperpigmentație catifelată, brună spre neagră a pielii, cel mai adesea prezentă pe cutele posterioare și laterale ale gâtului, dar și la nivel axilar, inghinal, ombilical și în alte arii. Acanthosis nigricans a apărut într-un studiu la 7% din copii. O prevalență mai mare a fost găsită la hispanici și negri, decât la albi. Deși acanthosis nigricans poate fi un semn de malignitate ocultă, nu se asociază cu neoplazia în condițiile de insulino-rezistență. O listă a sindroamelor majore cu rezistență la insulină este dată în tabelul 334-12.

Obezitatea este cea mai comună cauză a rezistenței la insulină. Ea este asociată cu număr scăzut de receptori, dar problema majoră este la nivel postreceptor, unde aparent există o scădere a activării tirozinkinazei. *Sindromul Werner* este o boală autosomal recesivă cu incidență mare a hiperglicemiei, în ciuda concentrațiilor crescute ale insulinei plasmatice. Apare și un răspuns slab la hormonul exogen. Alte aspecte includ retardul creșterii, alopecia sau încărunțirea prematură a părului, cataractă, hipogonadism, ulcere gambiere, atrofie musculară, grăsoasă și osoasă, calcificări ale țesuturilor moi și o frecvență mare a sarcoamelor și meningioamelor.

Dintre afecțiunile rare asociate cu acanthosis nigricans, variantele asociate cu *anomalii ale receptorului insulinic* au atras cel mai mare interes. Pacienții de tip A sunt femei tinere înalte, cu tendință la hirsutism și anomalii ale tractului reproducător, care cel mai probabil au ovare polichistice sau alte cauze de exces ovarian de androgeni. Multe mutații ale receptorului insulinic au fost găsite la pacienți cu sindrom tip A, dintre care multe interferă cu activitatea receptorului prin blocarea sau diminuarea activității sale tirozin-kinazice. Subiecții din tipul B sunt femei mai în vârstă cu boli imunologice.

Tabelul 334-12

Sindroame insulino-rezistente
Rezistență prereceptor
Insuline mutante
Anticorpi antiinsulină
Rezistență receptor și postreceptor
Obezitate
Sindrom tip A (receptor absent sau disfuncțional)
Sindrom tip B (anticorpi față de receptorul insulinic)
Sindrom lipodistrofic (parțial sau generalizat)
Leprechaunism
Ataxie-telangiectazie
Sindrom Rabson-Mendenhall
Sindrom Werner
Sindrom Alström
Sindrom de hiperplazie pineală

Tabloul clinic include artralgii, alopecie, glande salivare mărite, proteinurie, leucopenie și anticorpi antinucleari și anti ADN. Rezistența la insulină la acești pacienți este datorată anticorpilor blocanți ai receptorului insulinic (nu insulinei însăși). Interesant, anticorpii antireceptor pot de asemenea cauza hipoglicemie. Factorul determinant, activitatea agonistă (hipoglicemie) sau antagonistă (rezistență la insulină), depinde probabil de locul legării de receptorul insulinic. Atât pacienții A, cât și B au concentrații înalte de insulină plasmatică.

Lipodistrofiile generalizate și *parțiale* sunt sindroame de depleție lipidică ce diferă în primul rând după extensia atrofiei țesutului adipos (vezi capitolul 352). În forma generalizată, în esență toată grăsimea corpului lipsește, în timp ce tipul parțial, mai comun, prezintă atrofie a țesutului adipos pe față și trunchi, cu adipozitate normală sau crescută în jumătatea inferioară a corpului. Boala poate fi congenitală sau dobândită. Tipic, pacienții dezvoltă hiperglicemie la pubertate, dar cetoacidoza nu apare niciodată. Hipertrigliceridemia marcată cu xantoame eruptive este o constatare frecventă. Aspecte caracteristice sunt hepatomegalia, splenomegalia, cardiomegalia, hirsutismul, limfadenopatia, hipertrofia organelor genitale externe, vene varicoase și (în formele congenitale) hipertrofie musculară. Retardarea mentală este comună, iar boala renală poate apărea. Termenul *diabet lipoatrofic* este sinonim cu lipodistrofia totală. Toți pacienții au niveluri crescute de insulină plasmatică. Rezistența poate fi datorată numărului scăzut de receptori, afinității diminuate a receptorului pentru insulină sau unui defect postreceptor.

Sindromul hipertrofiei pineale este caracterizat de rezistență la insulină, dentiție primară cu dinți malformați, piele uscată, unghii îngroșate, hirsutism și o precocitate sexuală specifică, cu mărirea organelor genitale externe. Acestea pot atinge aproape mărimea de la adult la vârsta de 3 sau 4 ani. Rezistența la insulină este severă, iar cetoacidoza poate apărea în ciuda nivelurilor mari de insulină endogenă. *Sindromul Alström* este o afecțiune rară, autosomal recesivă, caracterizată prin orbire în copilărie datorată degenerării retinei, surditate nervoasă, diabet insipid rezistent la vasopresină și, la bărbați, hipogonadism cu niveluri plasmatice ridicate de gonadotropine. Pacienții par astfel a avea rezistență terminală de organ la multipli hormoni. Alte aspecte includ alopecie, hiperuricemie, hipertrigliceridemie și aminoacidurie. Superficial, pacienții pot aminti de sindromul Lawrence-Moon-Biedl, dar pot fi diferențiați la examinare inițială prin absența polidactiliei și deficienței mentale. Rezistența la insulină în sindromul Alström este ușoară. *Ataxia-telangiectazia* este caracterizată prin ataxie cerebeloasă, telangiectazie, predispoziție la cancer de sân și o varietate de anomalii ale sistemului imun, pe lângă rezistența la insulină. *Sindromul Rabson-Mendenhall* constă în displazie dentară, unghii distrofice, pubertate prematură și acanthosis nigricans. Rezistența la insulină este probabil datorată unei anomalii a receptorului insulinic. *Leprechaunismul* este caracterizat printr-un aspect elfin al feței, hirsutism, absența grăsimii subcutanate, piele îngroșată și rezistență la insulină. Defectele sunt găsite atât în subunitățile α, cât și β ale receptorului insulinic, ele diminuând mult expresia receptorilor la nivelul membranelor plasmatice. Nu este trecută în tabelul 334-12 rezistența la insulină datorată excesului hormonal (acromegalie, sindrom Cushing), distrofiei miotonice și talasemiei majore. Rezistența la insulină în aceste condiții nu este de obicei semnificativă clinic.

ALERGIA LA INSULINĂ Alergia la insulină este datorată anticorpilor IgE antiinsulină. Manifestările includ reacții imediate cu usturimi sau mâncărimi locale, reacții locale tardive cu umflături maronii cu durată de peste 30 ore și urticarie generalizată sau anafilaxie francă. Reacții sistemice sunt observate de obicei la pacienți care au oprit tratamentul cu insulină dintr-un motiv sau altul și au reluat apoi tratamentul. Reacția alergică poate apărea încă de la a doua injecție după reînceperea tratamentului. Reacțiile blânde pot fi tratate cu antihistaminice. Dacă problema este severă sunt necesare proceduri de desensibilizare. Un procedeu de desensibilizare în prima zi de insulină este prezentat în tabelul 334-13. Îndată ce pacientul este desensibilizat, terapia cu insulină nu va mai trebui întreruptă.

Tabelul 334-13

Desensibilizarea la insulină*

Timp, ore	Doza, U	Administrare	Timp, ore	Doză, U	Administrare
0	0,001	Intradermic	3,5	0,2	Subcutanat
0,5	0,002	Intradermic	4	0,5	Subcutanat
1	0,004	Subcutanat	4,5	1	Subcutanat
1,5	0,01	Subcutanat	5	2	Subcutanat
2	0,02	Subcutanat	5,5	4	Subcutanat
2,5	0,04	Subcutanat	6	8	Subcutanat
3	0,1	Subcutanat			

* După desensibilizare se folosesc 2 până la 10 unități de insulină rapidă la fiecare 4 până la 6 ore timp de 24 la 36 ore după a șasea injecție, înaintea trecerii la administrarea insulinei intermediare.

SURSĂ: *Schedule of JA Galloway*. Pentru detalii vezi JA Galloway, R Bressler, Med Clin North Am 62:663, 1978

RĂSPUNSUL EMOȚIONAL LA DIABET Acceptarea faptului că o persoană are o boală cronică, ce necesită o schimbare a stilului de viață, este întotdeauna dificilă. Aceasta este în special adevărat în cazul diabetului, întrucât pacienții în general sunt conștienți că sunt vulnerabili la complicații tardive și că speranța de viață este scurtată. Nu este surprinzător că răspunsul emoțional la diabet stânjenește adesea tratamentul. Pe de altă parte, reacția primară poate fi negativă, cu un refuz de a coopera. La cealată extremă este preocuparea excesivă față de boală. Medicul va face orice efort pentru a defini o linie de mijloc prin care pacientul să își recunoască boala și să reacționeze prudent fără să devină obsedat de boală. Obiectivul este să trăiască cu diabetul, nu pentru diabet. Pacienții cu diabet nu sunt diferiți de alți pacienți, prin aceea că ar putea încerca să se folosească de boala lor, manevrând atât familia cât și medicul. Problemele sunt în special acute la copii și adolescenți. Deși aspectele psihice ale diabetului nu sunt discutate aici, cele mai multe probleme pot fi anticipate și tratate, dacă simțul realității este cuplat cu simpatie și fermitate. Este de asemenea potrivit să se ofere cu precauție speranța că boala va fi tratată mai bine în viitor decât este posibil acum.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

UNGER RH, FOSTER DW: Diabetes mellitus, in *Williams' Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1997 (in press)

GENETICĂ ȘI PATOGENEZĂ

ATKINSON MA, MACLAREN NK: The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 331:1428, 1994

BINGLY PJ et al: Can we really predict IDDM? Diabetes 42:213, 1993

COUSTAN DR et al: Gestational diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. Am J Obstet Gynecol 168:1139, 1993

GHOSH S, SCHORK NJ: Genetic analysis of NIDDM. The study of quantitative traits. Diabetes 45:1, 1996

HAGOPIAN WA et al: Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. J Clin Invest 95:1505, 1995

HARRISON LC et al: MHC molecules and b-cell destructive immune and nonimmune mechanisms. Diabetes 38:815, 1989

HYÖTY H et al: A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Diabetes 44:652, 1995

Palmer JP, McCulloch DK: Prediction and prevention of IDDM¾1991. Diabetes 40:943, 1991
Permutt MA et al: Glucokinase and NIDDM: A candidate gene that paid off. Diabetes 41:1367, 1992
Polonsky KS et al: Non-insulin-dependent diabetes mellitus¾a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. N Engl J Med 334:777, 1996
Pugliese A et al: HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. Diabetes 44:608, 1995
Thai AC, Eisenbarth GS: Natural history of IDDM. Diabetes Rev 1:1, 1993
Umpierrez GE et al: Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes 44:790, 1995

COMPLICAȚIILE DIABETULUI

Aiello LP et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331:1480, 1994
Beisswenger PJ et al: Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. Diabetes 44:824, 1994
Borg WP et al: Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. Diabetes 44:180, 1995
Boyle PJ et al: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333:1726, 1995
Brownlee M: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 15:1835, 1992
Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 309:159, 1983
Krolewski AS et al: Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 332:1251, 1995
Leurs PB et al: Tissue factor pathway inhibitor activity in patients with IDDM. Diabetes 44:80, 1995
Partanen J et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333:89, 1995
Sequist ER et al: Familial clustering of diabetic renal disease: Evidence for genetic susceptibility and diabetic nephropathy. N Engl J Med 320:1161, 1989
Siperstein MD: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Endocrinol Metab Clin North Am 21:915, 1992
Towler DA et al: Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. Diabetes 42:1791, 1993
Viberti J et al: Diabetic nephropathy: Future avenue. Diabetes Care 15:1216, 1992

TRATAMENT

American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1996. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. Diabetes Care 19(Suppl 1):S16, 1996
Bailey CJ et al: Metformin. N Engl J Med 334:574, 1996
Campbell PJ, May ME: A practical guide to intensive insulin therapy. Am J Med Sci 310:24, 1995
Ravid M et al: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med 118:577, 1993
Robertson RP: Pancreatic and islet transplantation for diabetes¾cures or curiosities? N Engl J Med 327:1861, 1992
Santiago JV: Intensive management of insulin dependent diabetes: Risks, benefits, and unanswered questions. J Clin Endocrinol Metab 75:977, 1992
Skyler JS: Insulin pharmacology. Med Clin North Am 72:1337, 1988

REZISTENȚA LA INSULINĂ

Flier JS: Syndromes of insulin resistance: From patient to gene and back again. Diabetes 41:1207, 1992
Taylor SI: Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. Diabetes 41:1473, 1992

335 *Daniel W. Foster, Arthur H. Rubenstein*

HIPOGLICEMIA

Menținerea concentrației glucozei plasmatice în limite restrânse este esențială pentru sănătate. Hipoglicemia este periculoasă (pe termen scurt evoluează mai serios decât hiperglicemia), deoarece glucoza este substratul energetic primar pentru creier. Absența sa, la fel ca cea a oxigenului, determină funcționare alterată, leziune tisulară sau chiar deces, dacă deficitul este prelungit. Vulnerabilitatea creierului la hipoglicemie este datorată faptului că el nu poate folosi acizi grași liberi circulanți ca sursă de energie, spre deosebire de alte țesuturi ale organismului. Metaboliții cu lanț scurt ai acizilor grași liberi, acizii acetoacetic și β-hidroxibutiric (*corpi cetonici, cetoacizi*), sunt oxidați de către creier și pot proteja sistemul nervos central de lezare prin hipoglicemie, când sunt prezenți în concentrații moderate în plasmă. Oricum, dezvoltarea cetozei necesită câteva ore. Cetogeneza nu este deci un mecanism protector efectiv în fața hipoglicemiei acute. Protejarea funcției sistemului nervos central în fazele timpurii ale înfometării sau în timpul hipoglicemiei necesită, așadar, o creștere promptă a producerii de glucoză de către ficat. În același timp, utilizarea glucozei în alte țesuturi este diminuată prin utilizarea proviziilor de acizi grași liberi ca substrat alternativ. Aceste mecanisme adaptative sunt controlate hormonal și, în circumstanțe obișnuite, sunt extrem de eficace. Când, sistemul este ineficient sau este depășit, apare sindromul clinic de hipoglicemie.

APĂRAREA ÎMPOTRIVA HIPOGLICEMIEI Stările hipoglicemice pot fi cel mai bine înțelese ca tulburări ale metabolismului energetic. În condiții obișnuite, nevoile energetice sunt satisfăcute de substraturile exogene derivate din hrană. Oxidarea moleculelor constituente ale alimentelor la dioxid de carbon și apă este însoțită de generarea de adenozin-trifosfat (ATP), principalul compus macroergic al corpului. Într-un sens, viața poate fi definită ca abilitatea continuă de a genera ATP (și nucleotidele înalt energetice înrudite), pentru păstrarea integrității celulare. Când aportul caloric este mai mare decât necesarul oxidativ imediat, ca după masa obișnuită, substratul în exces este depozitat sub formă de lipide, proteine și glicogen. Fluxul de substrat în această fază a metabolismului, numită *anabolică*, pornește de la intestin la ficat, până la locurile de utilizare și de depozitare. Insulina este principalul hormon ce mediază faza anabolică, iar nivelurile hormonilor de contrareglare sunt supresate.

Faza *catabolică* a metabolismului începe cam la 5-6 ore după o masă. Normal, singura perioadă catabolică semnificativă este în timpul postului de peste noapte, dar în unele circumstanțe, în special boli severe, ea poate fi prelungită. În timpul postului sau fazei catabolice ficatul este activat pentru a produce glucoză și a menține glucoza plasmatică la nivel de siguranță pentru funcția sistemului nervos central. Și acizii grași liberi sunt mobilizați pentru a furniza substratul necesar celorlalte țesuturi ale organismului. Inițial, glucoza este obținută de la ficat aproape exclusiv din glicogenul hepatic. Deoarece în ficatul uman sunt depozitate numai aproximativ 70 g de glicogen, glicogenoliza poate să susțină glucoza plasmatică numai pentru 8 până la 10 ore. Efortul, ca și stressul din bolile severe, poate scurta perioada protectivă. Pentru a compensa deficitul de glicogen, gluconeogeneza începe devreme, cu deplasarea substratului din rezervele mușchiului și țesutului adipos la ficat și apoi la locurile de utilizare.

Precursorii pentru sinteza hepatică a glucozei (gluconeogeneză) sunt lactatul/piruvatul și aminoacizii (în primul rând alanina și glutamina) derivați din mușchi și glicerolul eliberat din țesutul adipos prin lipoliză. Aminoacizii constituie substratul primar pentru gluconeogeneză. Cea mai mare parte din lactat este reciclat de la glucoza preformată (*ciclul Cori*), singura contribuție netă venind de la epuizarea glicogenului muscular.

Tabelul 335-1

Ciclul hrănire-post

Faza	**Hormonul primar**	**Substraturi plasmatice**	**Fluxul substratului**	**Procesul activ**
Anabolică*	Insulină	↑ Glucoza ↑ Trigliceridele ↑ Aminoacizi cu lanț ramificat ↓ Acizii grași liberi ↓ Cetonele	Pat splanhnic → locurile de stocare și utilizare	Stocare de glicogen Sinteză proteică Formare de trigliceride
Catabolică[†]	Glucagon	↓ Glucoza ↓ Trigliceridele ↑ Alanina și glutamina[‡] ↑ Acizii grași liberi ↑ Cetonele	Locurile de stocare → ficat și locurile de utilizare	Glicogenoliză Gluconeogeneză Proteoliză Lipoliză Cetogeneză

* Aspecte de așteptat în timpul primelor câteva ore după ingestia unei mese mixte cu grăsimi, hidrați de carbon și proteine.

[†] Faza catabolică majoră apare în timpul postului de peste noapte, deși cicluri catabolice parțiale apar între mese.

[‡] Săgețile indică concentrațiile plasmatice cu excepția, celor pentru alanină și glutamină. În timp ce concentrațiile arteriale ale acestor aminoacizi sunt relativ constante, preluarea de către ficat și intestin este crescută în fazele catabolice.

Glicerolul este inițial un substrat minor, dar crește în importanță cu timpul. Ficatul este sursa primară de glucoză după postul de noapte, dar rinichiul poate contribui și el la jumătate din producția de glucoză în postul prelungit, explicând frecvența crescută a hipoglicemiei în insuficiența renală. Rata producției de glucoză în rinichi este reglată hormonal, ca și în ficat, și pare să răspundă în special la epinefrină. Proteoliza necesară pentru a furniza aminoacizi pentru gluconeogeneză explică balanța negativă a azotului din inaniție. Același mecanism este operațional în stressul consecutiv unor traume, intervenții chirurgicale și infecții severe. În termeni cantitativi, ficatul produce cam 11 μmoli/kg per minut (2 mg/kg per minut) de glucoză în fazele inițiale ale postului. Rate mai mari de producție a glucozei indică utilizarea crescută a glucozei, considerent important în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei.

Modificarea spre metabolismul lipidic este desăvârșită prin activarea lipazei hormon-sensibile în țesutul adipos, care hidrolizează trigliceridele stocate la acizi grași cu lanț lung și glicerol. Acizii grași eliberați urmează două căi. Cea mai mare parte din acizii grași cu lanț lung sunt utilizați direct (normal cam 120 g/zi), iar restul (cam 40 g/zi) sunt oxidați în ficat la acizii acetoacetic și β-hidroxi-butiric. Cetoacizii pot fi utilizați eficient ca sursă de energie de cele mai multe țesuturi (ficatul numai în mică măsură), dar importanța lor majoră este de a asigura substratul energetic pentru creier, cum s-a arătat mai devreme. Trecerea celor mai multe țesuturi spre metabolismul lipidic este importantă, deoarece oxidarea preferențială a acizilor grași liberi și cetonelor în locul glucozei o cruță pe aceasta, pentru utilizarea de către sistemul nervos central.

Metabolismul catabolic este inițiat de o prăbușire a concentrației de insulină în plasmă și de secreția celor cinci hormoni de contrareglare: glucagon, epinefrină, norepinefrină, cortizol și hormonul de creștere. Norepinefrina este eliberată din neuronii simpatici și din medulosuprarenală. Glucagonul este hormonul principal în menținerea glicemiei, iar epinefrina și norepinefrina joacă un important rol de susținere. Funcția de susținere este importantă în special în apărarea contra hipoglicemiei în diabetul zaharat, unde răspunsul prin glucagon este pierdut de timpuriu (vezi capitolul 334). Cortizolul și hormonul de creștere funcționează prin antagonizarea acțiunii insulinei și promovarea mobilizării substratului și activarea gluconeogenezei.

Fazele anabolică și catabolică ale metabolismului sunt sintetizate în tabelul 335-1. O disfuncție în oricare dintre mecanismele adaptative poate duce la hipoglicemie.

SIMPTOMATOLOGIE Simptomele hipoglicemiei se încadrează în două categorii de bază: cele induse prin *secreție excesivă de epinefrină/norepinefrină (răspuns vegetativ)* și cele datorate *disfuncției sistemului nervos central (neuroglicopenie).* Eliberarea rapidă de epinefrină produce transpirație, tremor, tahicardie, anxietate și foame. Simptomele sistemului nervos central (SNC) se agravează ca severitate cu cât hipoglicemia este mai severă sau mai prelungită și includ amețeală, cefalee, încețoșarea vederii, acuitate mentală diminuată, pierderea coordonării motorii fine, confuzie, comportament anormal, convulsii și pierderea cunoștinței. Când debutul hipoglicemiei este gradat răspunsul vegetativ poate fi mascat, astfel încât predomină simptomele SNC. În cazul scăderilor mai rapide ale glucozei plasmatice (ca în reacțiile insulinice), simptomele vegetative sunt exacerbate. La subiecții diabetici, simptomele vegetative pot să nu fie manifeste, dacă este prezentă neuropatia severă sau sindromul de hipoglicemie ignorată.

Nivelul glucozei plasmatice necesar pentru a activa apărarea hormonală și a produce simptome variază. În literatura de specialitate informațiile diferă pentru că multe studii experimentale folosesc mostre de sânge venos „arterializat“ (trecut dintr-o venă de la mână într-un recipient încălzit), în timp ce în practica clinică se folosește obișnuit sânge venos direct. Acesta poate avea cu 1 mmol/l (18 mg/dl) mai puțină glucoză decât mostra arterializată. Simptome clinice evidente la persoane fără diabet sunt produse de regulă când concentrațiile glucozei plasmatice venoase scad sub 2,5 mmol (45 mg/dl), dacă glucoza plasmatică este scăzută brusc, de exemplu prin injectarea de insulină. În hipoglicemia acută apar răspunsuri progresive. Într-un studiu (folosind mostre venoase arterializate), secreția de insulină a încetat la 4,6 mmol/l glucoză (83 mg/dl), glucagonul și epinefrina au fost descărcate la 3,8 mmol/l (68 mg/dl), hormonul de creștere la 3,7 mmol/l (67 mg/dl), iar cortizolul la 3,2 mmol/l (58 mg/dl). Astfel, mecanismele protectoare sunt activate înainte ca pragul simptomatic să fie atins. Deși simptomele manifeste nu sunt prezente, dovada disfuncției SNC poate fi demonstrată la scăderi minimale ale glucozei plasmatice. Într-un studiu utilizând potențiale auditive evocate, ca indicator senzitiv al funcției SNC, au fost observate anomalii la persoane normale, cu o scădere a glucozei în sângele venos arterializat de la 4,8 la 4,0 mmol/l (de la 87 la 72 mg/dl). Când glucoza sanguină este menținută la 4,0 mmol/l (72 mg/dl), descărcarea contrareglatoare apare uneori în 2 până la 3 ore, în ciuda faptului că nu sunt produse simptome. Simptomele majore ale disfuncției SNC pot să nu apară până când concentrația glucozei plasmatice atinge 1 mmol/l (20 mg/dl) deoarece fluxul sanguin cerebral crește suficient încât să asigure creierului glucoza necesară, chiar la concentrații scăzute ale glucozei plasmatice. Ateroscleroza cerebrală, care reduce elasticitatea vaselor sangvine neelastice, compromite acest mecanism protectiv și permite afectarea simptomatică la niveluri mai mari ale glucozei. Simptomele (vegetative sau neuroglicopenice) datorate hipoglicemiei sunt improbabile la un nivel al glucozei plasmatice de peste 2,8 mmol/l (50 mg/dl) la persoanele nondiabetice. Așa cum s-a amintit mai sus, disfuncțiile subtile ale SNC apar la niveluri mai înalte ale glucozei. Pacienții cu diabet zaharat slab controlat par să dezvolte simptome la concentrații mai mari ale glucozei față de persoanele nediabetice, iar pacienții diabetici meticulos controlați prezintă o scădere a pragului simptomatic și pot manifesta sindromul de *hipoglicemie ignorată* (vezi capitolul 334). În hipoglicemia ignorată

pragul este inversat, astfel încât răspunsul vegetativ nu este activat înainte de debutul simptomelor neuroglicopenice. Unii pacienți cu insulinom prezintă de asemenea o scădere a pragului de glucoză necesar pentru inducerea eliberării hormonilor contrareglatori și prezintă sindromul de hipoglicemie ignorată.

Un sindrom rar, ce mimează manifestările SNC ale hipoglicemiei, a fost de asemenea descris; în acest caz glucoza sanguină este normală, dar glucoza în lichidul cefalorahidian (LCR) este scăzută, probabil datorită unui defect al moleculei transportoare de glucoză, GLUT 1. Pot apărea convulsii.

CLASIFICARE Cea mai uzuală clasificare a hipoglicemiei este în *postprandială* (reactivă) și *de post*. Concentrații patologic scăzute ale glucozei plasmatice apar în primul caz numai ca răspuns la mese, în timp ce în al doilea caz apar numai după post de câteva ore. Pacienții cu hipoglicemie de post (în special cei cu insulinoame) pot prezenta o componentă reactivă, dar pacienții reactivi nu au simptome când alimentația este suprimată. Hipoglicemia de post semnifică de obicei faptul că un proces patologic este asociat cu glucoza plasmatică scăzută, dar simptome sugestive ale hipoglicemiei postprandiale sunt găsite adesea în absența unei boli ce ar putea fi recunoscută.

CAUZE ALE HIPOGLICEMIEI **Hipoglicemia postprandială** Cea mai comună cauză de hipoglicemie postprandială este hiperinsulinismul alimentar (tabelul 335-2). Pacienții care au suferit gastrectomie, gastrojejunostomie, piloroplastie sau vagotomie sunt expuși hipoglicemiei în urma meselor, probabil datorită golirii rapide gastrice cu absorbția bruscă a glucozei și eliberare excesivă de insulină. Concentrațiile de glucoză scad mai rapid decât insulina în aceste circumstanțe, iar dezechilibrul rezultat între insulină și glucoză conduce la hipoglicemie. Ingestia de fructoză sau galactoză induce hipoglicemie la copiii cu intoleranță la fructoză și, respectiv, cu galactozemie. Ingestia de leucină poate rareori produce sindromul la sugarii susceptibili. Diabetul zaharat în faza sa timpurie este de obicei prezentat drept o cauză a hipoglicemiei reactive, dar în experiența autorilor, hipoglicemia simptomatică drept simptom premonitor al diabetului este neobișnuită. Prediabeticii, care prin definiție sunt normoglicemici, pot avea o scădere târzie a glucozei plasmatice după testul oral de toleranță la glucoză, dar acest model este similar cu cel prezent frecvent la indivizii sănătoși, asimptomatici (vezi mai jos).

Hipoglicemia alimentară idiopatică constă din două sindroame: *hipoglicemia adevărată* și *pseudohipoglicemia*. În prima, postprandial apar simptome adrenergice acompaniate de un nivel scăzut al glucozei plasmatice. Simptomele apar spontan în timpul vieții de zi cu zi și sunt atenuate de ingestia de carbohidrați, care cresc glucoza plasmatică. Aceste cazuri sunt rare. Mecanismul este necunoscut, deși se pare că poate fi provocat de o disfuncție minoră a tractului gastrointestinal. Unii pacienți cu hipoglicemie postprandială adevărată se dovedesc a avea insulinoame (vezi mai jos).

În pseudohipoglicemie simptomele adrenergice sugestive pentru hipoglicemie apar la 2-5 ore după masă, dar concentrațiile glucozei plasmatice sunt normale când apar simptomele. Afecțiunea este adesea autodiagnosticată cu confirmarea diagnosticului după un test de toleranță la glucoză la 5 ore, ce arată o glucoză plasmatică mai mică decât „normalul" între 2 și 5 ore.

Două întrebări trebuie puse în legătură cu pseudohipoglicemia. Prima, cine determină simptomele (care pot fi invalidante)? A doua, poate fi pus un diagnostic cert de hipoglicemie printr-un test de toleranță la glucoză? Simptomele de nervozitate, slăbiciune, tremor, tahicardie, amețeală și transpirație pe care le acuză acești pacienți sunt probabil datorate eliberării de epinefrină. Multe persoane altfel normale prezintă simptome similare în unele situații și pot avea chiar o ameliorare obținută prin ingestia de alimente. Pacienții cu pseudohipoglicemie, pe de altă parte, dezvoltă simptomele regulat și repetitiv. Într-un studiu, 80 de subiecți cu simptome postprandiale reproductibile au fost studiați prin testarea toleranței la glucoză la 5 ore. Hipoglicemia s-a considerat a fi prezentă dacă (1) glucoza plasmatică a scăzut sub 3,3 mmol/l (60 mg/dl) în timpul testului, (2) au fost prezente simptome sau semne compatibile cu hipoglicemia și (3) a apărut cel puțin o dublare a cortizolului plasmatic la 30-90 minute după ce s-a atins limita inferioară a glucozei plasmatice (sugerând hipoglicemia suficientă pentru a activa axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian). Doar 18 dintre cei 80 de pacienți (23%), care prin istoric erau candidați pentru hipoglicemia postprandială, au îndeplinit aceste criterii. 25% din subiecții de control normali, asimptomatici, au îndeplinit de asemenea toate cele trei criterii. Când pacienții și subiecții de control au fost testați după o masă combinată, nici un subiect din nici un grup nu a prezentat un nivel al glucozei plasmatice sub 3,3mmol/l (60 mg/dl), iar 14 din cei 18 pacienți (78%) au prezentat încă simptome tipice acelora de după testarea toleranței la glucoză. Absența hipoglicemiei după mese combinate, în ciuda prezenței simptomelor tipice, a fost observată în alte studii. *Pseudohipoglicemia* pare a fi un termen descriptiv adecvat pentru sindrom și este preferabil celui de „sindrom postprandial idiopatic", ce a fost de asemenea folosit. La mulți asemenea pacienți stressul sau anxietatea pot constitui factori predispozanți. Probabil ei prezintă o eliberare crescută de catecolamine după o masă, sau ar putea fi hipersensibili la descărcările normale postprandiale de norepinefrină/epinefrină. Insulina poate stimula descărcarea de epinefrină la om chiar dacă hipoglicemia este împiedicată. Nu se știe dacă eliberarea crescută de insulină joacă un rol în sindromul pseudohipoglicemic.

Hipoglicemia de post Cauzele hipoglicemiei de post sunt numeroase, dar în toate există un dezechilibru între producția de glucoză de către ficat și utilizarea sa în țesuturile periferice. În unele cazuri, hipoglicemia este datorată în primul rând unui deficit în producția de glucoză, în timp ce în altele problema este excesul utilizării glucozei. Ambele tulburări pot fi prezente. De exemplu, în condițiile excesului de insulină are loc utilizarea accelerată a glucozei cuplată cu încetinirea producției hepatice de glucoză. Ultima este cauzată de capacitatea insulinei de a bloca efectele glicogenolitice/gluconeogenetice ale hormonilor de contrareglare. Ambele defecte sunt probabil operaționale în tulburări ale oxidării grăsimilor și tumori non-insulino-producătoare.

Hipoglicemia secundară furnizării (*producție alterată de glucoză*) necesită de obicei mult mai puțină glucoză în timpul terapiei decât hipoglicemia secundară cererii (*utilizarea excesivă a glucozei*) (tabelul 335-3). Cum s-a notat mai sus, producția de glucoză, la o persoană normală, în timpul unui post, este de aproximativ 11 μmol/kg per minut (2 mg/kg per minut), dar în hipoglicemia indusă de insulină, utilizarea glucozei crește cam la 67 μmol/kg per minut (12 mg/kg per minut). Astfel, dacă pentru prevenirea sau atenuarea hipoglicemiei este necesară o cantitate mai mare de 56 mmol (10 g) glucoză pe oră, se poate afirma că se utilizează glucoză în exces.

Producția scăzută de glucoză Cum s-a discutat mai devreme, producția de glucoză de către ficat implică inițial epuizarea glicogenului stocat și ulterior se bazează pe gluconeogeneză, sinteza de glucoză din precursori furnizați ficatului de către țesuturile periferice. Cauzele producției inadecvate de glucoză în timpul postului pot fi grupate în cinci categorii: (1) deficite hormonale, (2) defecte ale enzimelor glicogenolitice sau gluconeogenetice, (3) furnizare inadecvată de substrat,

Tabelul 335-2

Cauze ale hipoglicemiei postprandiale (reactive)

Hiperinsulinism alimentar	Sensibilitate la leucină
Intoleranță ereditară la fructoză	Idiopatică
Galactozemie	

Tabelul 335-3

Cauze principale ale hipoglicemiei de post

DATORATĂ PRODUCȚIEI SCĂZUTE DE GLUCOZĂ	
Deficite hormonale	**Boală hepatică**
Hipopituitarism	Congestie hepatică
Insuficiență suprarenaliană	Hepatită severă
Deficit catecolaminic	Ciroză
Deficit glucagonic	Uremie (probabil mecanisme multiple)
Defecte enzimatice	Hipotermie
Glucozo-6-fosfatază	**Medicamente, droguri**
Fosforilază hepatică	Alcool
Piruvat carboxilază	Propranolol
Fosfoenolpiruvat carboxikinază	Salicilați
Fructozo 1,6 difosfatază	
Glicogen sintetază	
Deficitul substratului	
Hipoglicemia cetozică la copii	
Malnutriție severă, atrofie musculară	
Sarcină avansată	

DATORATĂ UTILIZĂRII EXCESIVE A GLUCOZEI
Hiperinsulinism
Insulinom
Insulină exogenă
Sulfoniluree
Boli imune cu anticorpi anti-insulină sau anti-receptor insulinic
Medicamente: chinină în malaria falciparum, disopiramidă, pentamidină
Sepsis
Nivelurile normale de insulină
Tumori extrapancreatice
Deficit sistemic de carnitină
Deficit al enzimelor oxidării grăsimilor
Deficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liază
Cașexie cu depleție lipidică

(4) afecțiuni hepatice și (5) medicamente. Hipopituitarismul și insuficiența suprarenaliană sunt cele mai comune stări de deficit hormonal ce produc hipoglicemie. Defectele descărcării de catecolamine și glucagon sunt rare. Anomaliile enzimatice producătoare de hipoglicemie sunt observate în general la copii, și nu la adulți. Deficitul de glucozo-6-fosfatază este exemplul clasic al unei tulburări în degradarea glicogenului, dar hipoglicemia poate apărea la copii tineri cu deficiențe ale fosforilazei glicogen-hepatice și în alte forme de afecțiuni legate de stocarea glicogenului (capitolul 347). Imposibilitatea de a produce glicogen, din cauza activității inadecvate a glicogen-sintetazei, face de asemenea nou-născutul susceptibil la hipoglicemia de post. Pe lângă glucozo-6-fosfatază, trei alte enzime sunt necesare pentru gluconeogeneză: piruvat-carboxilaza, fosfoenol-piruvat carboxikinaza și fructozo-1,6-bifosfataza (fructozo-1,6-difosfataza)(figura 335-1). Hipoglicemia poate apărea la activitatea scăzută a oricăreia dintre aceste enzime, adesea în asociere cu acidoza lactică. Cauza acidozei lactice în aceste afecțiuni este necunoscută, deși preluarea hepatică diminuată a lactatului, datorată defectului gluconeogenetic, joacă probabil un rol. Deficitul substratului pare a fi unul din mecanismele operaționale în hipoglicemia cetozică la copii, întrucât turnover-ul alaninei la asemenea pacienți este scăzut. Furnizarea inadecvată de substrat poate de asemenea contribui la hipoglicemie în malnutriție, stări atrofice musculare, insuficiență renală cronică și sarcină avansată. Boala hepatică dobândită poate produce hipoglicemie severă. Congestia hepatică datorată insuficienței cardiace drepte este în particular supărătoare, iar hepatita virală severă sau ciroza pot produce de asemenea hipoglicemie. Hipotermia, în special în asociere cu ingestia de alcool, poate cauza niveluri foarte scăzute ale glucozei plasmatice. Activitatea enzimatică încetinită a ficatului este cel mai probabil mecanism. Hipoglicemia din insuficiența renală are multiple cauze. Unii pacienți prezintă o scădere a eliberării de alanină (și posibil și de glutamină) de la nivelul musculaturii, iar toxinele uremice pot supresa gluconeogeneza hepatică. Odată cu stadiul terminal al bolii renale, scăderea masei renale scade capacitatea pentru gluconeogeneza renală. Scăderea clearance-ului insulinei, deși prezent, pare să nu joace un rol major.

Un număr de medicamente, pe lângă insulină și sulfoniluree, cauzează hipoglicemie. Alcoolul induce hipoglicemie numai după o perioadă de post suficientă încât să golească depozitele hepatice de glicogen. În aceste condiții, producția hepatică a glucozei este dependentă de gluconeogeneză. Oxidarea etanolului în ficat generează concentrații mari de NADH, forma redusă a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NAD). Raportul NADH/NAD crescut distruge oxalacetatul cu formare de malat, diminuând disponibilitatea sa în secvența gluconeogenetică trecând prin fosfoenolat-piruvat carboxikinază (vezi figura 335-1). Modelul normal al gluconeogenezei din piruvat este astfel blocat, ducând la o scădere a producției glucozei hepatice și hipoglicemie. Nu sunt necesare cantități mari de etanol pentru a produce acest sindrom, iar concentrațiile alcoolului plasmatic pot fi scăzute până la 5,4 mmol/l (25 mg/dl), în momentul în care apar simptomele. Hipoglicemia indusă de etanol apare de obicei la adulți, dar poate fi văzută și la copiii care beau alcool pe ascuns. Multe relatări legate de asocierea hipoglicemie-medicamente sunt legate, probabil, de șansele de apariție a acesteia. Pentamidina, sulfonamidele, salicilații (în general la copii), propranololul și chinina determină, probabil, rar hipoglicemie. Pentamidina (care nu mai este obișnuit folosită pentru prevenirea pneumoniei cu *Pneumocystis* la pacienții cu SIDA) induce citoliza celulelor β („scurgere de insulină“). Mecanismele prin care sulfonamidele și salicilații induc hipoglicemie nu sunt clare, dar pot implica interacțiunea dintre acești agenți și receptorul pentru sulfoniluree (vezi mai jos). Chinina a fost incriminată în hipoglicemia hiperinsulinemică, dar problema este neclară, deoarece hipoglicemia apare la fel de bine în malaria netratată, posibil secundar malnutriției, implicării hepatice sau eliberării de citokine.

Utilizarea în exces a glucozei Utilizarea în exces a glucozei apare în două circumstanțe: când hiperinsulinismul este prezent

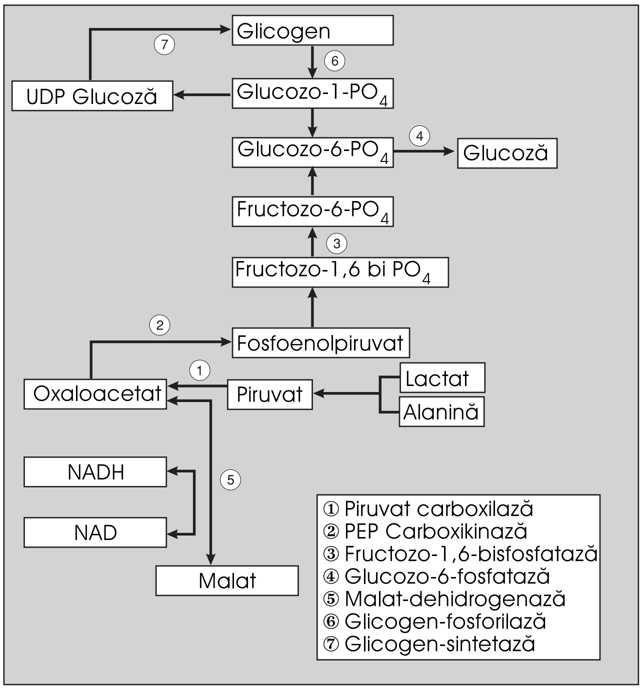


FIGURA 335-1 Schemă a metabolismului hepatic al carbohidraților. Sunt prezentate numai secvențele pentru gluconeogeneză, sinteza glicogenului și glicogenoliză.

și când concentrațiile insulinei plasmatice sunt joase. Există patru cauze ale hipoglicemiei hiperinsulinemice: insulinomul, administrarea insulinei exogene, sulfonil-uree, și o formă rară de autoimunitate la insulină. Termenul de *insulinom* este folosit generic aici, incluzând tumori solide unice, microadenomatoză și hiperplazia celulelor insulare (nesidioblastoză), sindrom rar la adulți. Hipoglicemia hiperinsulinemică familială a sugarilor se datorează unei mutații câștigate a funcției receptorului pentru sulfoniluree, care determină secreție esențială, nereglată de insulină. Hipoglicemia la un diabetic ce ia insulina prescrisă sau agenții orali nu este o problemă de diagnostic. Dificultatea apare când un subiect nondiabetic își induce hipoglicemia deliberat și pe ascuns, datorită unei afecțiuni psihiatrice, ridicând suspiciunea unei tumori producătoare de insulină. Diagnosticul diferențial între insulinom și hipoglicemia factitică este discutat mai jos. Rar, hipoglicemia cu hiperinsulinism se datorează anticorpilor față de insulina endogenă. Mecanismele nu sunt foarte bine înțelese, deși separarea insulinei libere de complexele anticorp-hormon în momente inadecvate este probabil cel mai important. Anticorpii idiotipici (anticorpi împotriva anticorpilor anti-insulină) ar putea funcționa de asemenea ca agoniști insulinici pentru receptorul insulinic. Prin legarea insulinei, anticorpii ar induce de asemenea descărcări excesive de insulină din pancreas. Unii pacienți prezintă alternativ rezistență la insulină/hiperglicemie și hipoglicemie. Autoanticorpii antiinsulină au fost observați cel mai frecvent la subiecți cu hipertiroidism tratați cu methimazol, dar probabil ei ar putea apărea în orice sindrom autoimun. Anticorpii îndreptați împotriva receptorului insulinic, de obicei o cauză a rezistenței la insulină, pot de asemenea induce hipoglicemie cu niveluri înalte de insulină plasmatică. În aceste circumstanțe, se crede că această configurație a anticorpilor le permite să activeze receptorul insulinic, blocând simultan clearance-ul insulinei.

Sepsisul cu endotoxinemie produce hiperglicemie urmată de hipoglicemie la animalele de laborator. Descărcarea excesivă de insulină se crede a fi cauzată de eliberarea de citokine asociată stării septice, probabil acționând direct pe celula β.

În contextul consumului excesiv de glucoză și al concentrațiilor scăzute ale insulinei plasmatice corespunzătoare, hipoglicemia apare în două situații. Prima este în asociere cu tumori solide extrapancreatice, obișnuit fibroame și sarcoame de dimensiuni mari. Sindromul poate fi observat ocazional în hepatoame, carcinoame ale tractului gastrointestinal, carcinoame ale celulelor renale și cancere suprarenaliene. Mecanismul hipoglicemiei nu este clar, deși nivelurile crescute de factor de creștere insulin-like (IGF-2) pot juca un rol. Rolul fiziologic al IGF-2 nu este complet înțeles, deși se asociază cu hipertrofia organelor (de exemplu, sindromul Beckwith-Wiedemann) și pare să funcționeze ca oncogenă în tumora Wilms a rinichiului. IGF-2 poate provoca hipoglicemie prin intermediul propriului său receptor sau prin interacțiunea cu receptorul insulinei. Un pacient cu hipoglicemie asociată tumorii a fost raportat a avea un număr crescut de receptori insulinici în ficat, mușchi și celule mononucleare circulante, dar semnificația descoperirii este neclară.

Hipoglicemia datorată utilizării în exces poate, de asemenea, să apară în situații în care acizii grași liberi și cetonele nu sunt disponibile pentru oxidare în mușchi și alte țesuturi. Pacienții cu *deficit sistemic de carnitină* pot avea hipoglicemie severă. În această afecțiune, carnitina, un metabolit necesar pentru a transporta acizi grași în mitocondrie pentru oxidare, este scăzută în plasmă, mușchi, ficat și alte țesuturi. Drept consecință, țesuturile periferice nu pot utiliza acizi grași pentru producerea de energie, iar ficatul nu poate produce corpi cetonici ca substrat alternativ. Rezultatul este că toate țesuturile devin glucozo-dependente, depășind capacitatea ficatului de a satisface cererea. Alte aspecte ale deficitului de carnitină sistemică includ greață, vărsături, niveluri crescute de amoniac sanguin și encefalopatie hepatică. Boala constituie astfel o formă a sindromului Reye. (În *deficitul miopatic de carnitină*, numai mușchiul este afectat și se produce un sindrom de tip polimiozitic fără hipoglicemie). Hipoglicemia noncetozică (sau hipocetozică) cu deficit sistemic secundar de carnitină și sindromul Reye însoțesc de asemenea *deficitele de acil-CoA dehidrogenază cu lanțuri medii și lungi* și *3 hidroxi-3-metil-glutaril-CoA liază (HMG-CoA-liază)*. Primele două enzime operează în secvența oxidativă a acizilor grași, în timp ce HMG-CoA-liaza catalizează conversia HMG-CoA la acetoacetat și acetil-CoA în ciclul cetogenic. De câte ori apare un blocaj în oxidarea acizilor grași sau formarea de cetone, poate apărea un deficit secundar de carnitină. Acil-CoA acumulat este transesterificat pentru a forma acil-carnitină, care este apoi pierdută prin urină. Deficitul sistemic de carnitină în absența unui defect enzimatic este probabil datorat unei pierderi renale primare. Nu se știe dacă blocajul în producția cetonelor per se conduce la hipoglicemie sau dacă deficitul secundar de carnitină este indispensabil. Dacă cea dintâi ipoteză este valabilă, cetonele trebuie să devină un substrat primar (necesar) în cursul unui post prelungit. Hipoglicemia este mai puțin întâlnită în cazul *deficitului de carnitin-palmitoiltransferază*. Probabil, acest deficit nu este complet la cei mai mulți pacienți, permițând oxidarea unor acizi grași, așa încât tendința la hipoglicemie este minimalizată. Tabloul clinic este acela al unei miopatii induse de efort, cu mioglobinurie. Hipoglicemia apare de asemenea la pacienții cu cașexie datorată cancerului avansat. La autopsie, depozite nedetectabile de trigliceride sunt prezente în țesutul adipos, sugerând deficitul de acizi grași liberi ca mecanism primar.

Cauze de hipoglicemie la pacienții spitalizați Frecvența de diagnosticare variază în limite largi. Medicamentele sunt cea mai comună cauză, cele trei mai frecvente fiind insulina, derivații de sulfoniluree și alcoolul. S-a estimat că în 60% din cazuri, unul din acești trei agenți este implicat, când se diagnostichează hipoglicemia la pacienții spitalizați. Insuficiența renală este responsabilă pentru circa 15% din cazurile globale. Boala hepatică (15%), malnutriția (10%) și sepsisul (5%) sunt de asemenea cauze comune. Un grad înalt de suspiciune pentru insulinom, tumori solide, defecte enzimatice sau deficite hormonale este determinat de identificarea hipoglicemiei la persoane nondiabetice fără uremie, boală hepatică, cașexie sau antecedente de ingestie de alcool.

DIAGNOSTIC **Hipoglicemia de post** Dacă o persoană cu diabet zaharat se prezintă cu simptome de hipoglicemie, se poate concluziona de obicei că nu sunt necesare teste speciale de diagnostic, întrucât hipoglicemia este aproape întotdeauna legată de terapie. Dacă un nondiabetic dezvoltă simptome similare – în particular dacă sunt prezente confuzia, pierderea conștienței sau convulsii – este necesară stabilirea unui diagnostic. Dacă pacientul este văzut la cabinet sau în camera de gardă cu simptome compatibile cu hipoglicemia, sângele trebuie recoltat înainte de administrarea glucozei intravenos, evaluându-se glucoza și hormonii. Momentul ideal pentru diagnostic este în timpul unui episod de *hipoglicemie spontană*. Obiectivul este să se evalueze nivelul insulinei plasmatice și răspunsul hormonilor de contrareglare în timp ce glucoza plasmatică este scăzută. Evaluări vor fi făcute pentru glucoză, insulină, peptidul legat de insulină (peptidul C), cortizol, medicamente și toxine, în special sulfoniluree și alcool. Adesea este indicat să se congeleze o mostră separată de plasmă pentru teste ulterioare (de exemplu, pentru proinsulină, carnitină, anticorpi antiinsulină, lactat) în caz că diagnosticul nu ar fi clar după evaluarea inițială. Dacă hipoglicemia este însoțită de niveluri necorespunzătoare de insulină, se îngustează câmpul posibilităților clinice.

Dacă pacientul nu este surprins în timpul episodului hipoglicemic, abordarea este oarecum diferită. Modelul episoadelor simptomatice trebuie stabilit, cu sublinierea relației dintre

Tabelul 335-4

Glucoza medie plasmatică și insulina în timpul postului

Proba prelevată	Subiecți	Durata postului (ore)				
		0*	24	36	48	72
Glucoză mmol/l (mg/dl)	Bărbați	4,7 (85)	4,6 (83)	4,3 (78)	4,3 (78)	3,9 (71)
	Femei	4,6 (83)	3,5 (63)	2,8 (50)	2,6 (46)	2,7 (48)
Insulină pmol/l (μU/ml)	Bărbați	100 (14)	64 (9)	57 (8)	57 (8)	43 (6)
	Femei	86 (12)	43 (6)	29 (4)	21 (3)	29 (4)

* Valorile zero au fost obținute după postul de peste noapte. Rezultatele sunt valori medii pentru 20 de bărbați normali și 60 de femei normale.

SURSĂ: TJ Merimee, JE Tyson, Diabetes 26:161, 1977.

aportul alimentar și timpul de apariție a simptomelor (și anume, în timpul sau după postul de noapte sau după mesele din timpul zilei). Obținerea unui istoric despre consumul de medicamente este esențială. Trebuie căutate semne de insuficiență cardiacă și congestie hepatică, iar prezența și grosimea masei țesutului adipos trebuie consemnată. Pigmentarea pielii poate sugera insuficiența corticosuprarenală. Diagnosticul include studiul funcției hepatice și tomografia computerizată sau ecografia abdominală (pentru depistarea tumorilor solide în spațiul retroperitoneal sau în cavitatea abdominală). Pacienții care prezintă defecte enzimatice sau rare deficite hormonale (epinefrină, glucagon) necesită, în general, evaluare în centre de referință, deoarece nu există metode de rutină disponibile pentru evaluarea acestor hormoni și enzime. Dacă hipoglicemia este severă sau prelungită la un pacient spitalizat, este necesară cuantificarea cantității de glucoză necesară pentru prevenirea recurenței hipoglicemiei în timpul terapiei fazei acute; dacă pentru a preveni hipoglicemia este suficientă o cantitate de 8-10 g glucoză pe oră, probabil că există o producție diminuată de glucoză. O cerință pentru rate mai mari de glucoză perfuzată sugerează utilizarea crescută a glucozei.

Dacă pacientul are un istoric compatibil cu hipoglicemia recurentă neexplicabilă, dar nu prezintă simptome în momentul examinării, spitalizarea pentru post s-a practicat în mod tradițional. Postul trebuie ținut cel puțin 72 ore, în cazul în care nu apar simptomele. Glucoza plasmatică, insulina, peptidul C și cortizolul vor fi măsurate la fiecare 6 ore. Ocazional, cuantificarea acizilor grași liberi plasmatici, glucagonului și cetonelor totale este de ajutor. (Pentru glucagon, trebuie adăugat un inhibitor proteazic, cum ar fi aprotinina). Două puncte sunt în discuție. Primul, are pacientul hipoglicemie de post? Al doilea, este hipoglicemia asociată cu hiperinsulinism? La nici una din întrebări răspunsul nu este simplu. Nu există o limită inferioară definitivă a glucozei plasmatice, care să definească fără echivoc hipoglicemia patologică pe parcursul postului de 72 ore. Valorile limitei inferioare într-un studiu sunt arătate în tabelul 335-4. Femeile dezvoltă de obicei niveluri mai scăzute decât bărbații. Alte serii au raportat niveluri minime, în medie de 3,4 mmol/l (62 mg/dl) la bărbat și 2,9 mmol/l (52 mg/dl) la femei în timpul postului de 72 ore. Oricum, valori scăzute la 1,2 mmol/l (22 mg/dl) pot apărea la femei normale, fără simptome. Un diagnostic prezumtiv de hipoglicemie, în consecință, este probabil justificat dacă glucoza plasmatică scade sub 2,5 mmol/l (45 mg/dl) în sângele venos în orice moment în timpul postului și sunt induse simptomele tipice așteptate. Diagnosticul de hipoglicemie este întărit, dacă simptomele sunt rapid îndepărtate prin administrare de glucoză. Dacă simptomele nu apar în timpul celor 72 ore, diagnosticul de hipoglicemie trebuie pus cu precauție.

Valorile insulinei nu sunt întotdeauna de ajutor în diagnosticarea hiperinsulinismului. La subiecții normali, când concentrațiile glucozei cresc, nivelurile de insulină cresc de asemenea, iar când concentrațiile glucozei scad în plasmă, descărcarea de insulină este inhibată. În consecință, concentrațiile insulinei plasmatice trebuie interpretate în lumina valorii glucozei determinate simultan. Astfel, un nivel de insulină „normal“ poate fi anormal în prezența hipoglicemiei, în timp ce niveluri înalte absolute pot fi corespunzătoare, dacă glicemia este crescută.

Concentrația insulinei plasmatice atinge în general niveluri de fond pentru investigat când glucoza plasmatică scade sub aproximativ 4,6 mmol/l (83 mg/dl), după cum s-a notat mai devreme. În timp ce unele studii au arătat puncte de demarcație mai joase, probabil că orice concentrație măsurabilă a insulinei trebuie considerată suspectă, dacă glucoza plasmatică venoasă este sub 2,5 mmol/l (45 mg/dl). Dacă hiperinsulinismul nu este demonstrat, trebuie căutată una dintre celelalte cauze ale hipoglicemiei de post.

Unii cercetători fac screening pentru insulinom folosind testări ale pacienților neinternați. Testul de supresie a peptidului C se bazează pe faptul că supresia eliberării de insulină endogenă și peptid C în timpul injectării de insulină este scăzută la persoanele cu insulinom. Rezultatele sunt influențate de vârstă și obezitate. Teste mai puțin standardizate cuprind injectarea intravenoasă de tolbutamid și exerciții fizice riguroase în starea de post. Oricum, postul de 72 ore rămâne procedura standard, când pacientul nu poate fi testat în timpul unui episod hipoglicemic spontan.

Când hipoglicemia nu apare în timpul postului, insulinomul sau altă boală organică producătoare de hipoglicemie este improbabilă, deși insulinoamele pot rareori (<2%) să nu prezinte o depresie a glucozei plasmatice, chiar pe parcursul unui post prelungit. Insulinomul se prezintă rareori numai cu hipoglicemie postprandială. Diagnosticul se suspectează de obicei în asemenea cazuri, deoarece niveluri de insulină neadecvat de mari sunt dovedite în timpul episoadelor postprandiale.

Hipoglicemia postprandială La pacienții presupuși a avea hipoglicemie postprandială, cel mai larg folosit test a fost testul de 5 ore de toleranță la glucoză. Întrucât persoanele normale ar putea avea o hipoglicemie chimică fără simptome la testul de toleranță la glucoză și deoarece subiecții cu pseudohipoglicemie au simptome în absența hipoglicemiei de după mese, testul de 5 ore de toleranță la glucoză ar trebui abandonat ca instrument de diagnostic. Singurul test diagnostic inechivoc pentru pseudohipoglicemia adevărată este demonstrarea unei concentrații scăzute a glucozei plasmatice (mai mică de 2,5 mmol/l sau 45 mg/dl) în timpul simptomelor dezvoltate spontan. Unii medici folosesc un analizor al glucozei la domiciliu pentru diagnostic. Dacă nici o hipoglicemie nu este demonstrată pe parcursul unei săptămâni de testări (la prezentare, la două ore după fiecare masă, la culcare și în momentul apariției simptomelor), diagnosticul de hipoglicemie postprandială adevărată este respins. Cei mai mulți autori consideră testarea la domiciliu irelevantă datorită inexactității măsurătorilor nivelului hipoglicemic. Pacienții cu pseudohipoglicemie au de obicei concentrații ale glucozei ușor crescute în timpul atacurilor spontane, datorită acțiunii hiperglicemice a epinefrinei, hormonul de stress ce induce simptomele.

Insulinomul și hipoglicemia factitică Autoinducerea hipoglicemiei prin injectarea de insulină sau ingestia de sulfoniluree este probabil la fel de frecventă ca insulinomul. Demonstrarea hiperinsulinismului în timpul hipoglicemiei nu poate, așadar, să fie luată drept mărturie definitivă a prezenței unei tumori a celulelor insulare. Hipoglicemia factitică trebuie întotdeauna suspectată când simptomele hipoglicemice apar la personalul medical sau rude ale pacienților diabetici. Câteva teste sunt de ajutor în distingerea insulinomului de hipoglicemia factitică, odată ce hiperinsulinismul a fost stabilit. Pacienții cu insulinom tind să aibă concentrații mari ale proinsulinei în plasmă (>20% din insulina totală). Proinsulina plasmatică nu este crescută

de administrarea preparatelor comerciale de insulină sau sulfoniluree. Măsurarea nivelului peptidului C va indica dacă insulina care circulă în plasmă este de origine endogenă sau exogenă. Când insulina este desprinsă din molecula precursoare proinsulină, peptidul C este eliberat în vena portă în raport de 1:1 cu insulina. Astfel, la pacienții cu insulinom concentrațiile peptidului C vor fi paralele cu valorile insulinei plasmatice. Modelul caracteristic în hipoglicemia factitică datorată injectării de insulină este un nivel circulant mare de insulină, cu valori scăzute ale peptidului C, datorită insulinei exogene, care nu conține peptid C, inhibând astfel descărcarea de insulină endogenă la persoane normale, cum s-a arătat mai devreme. Anticorpii față de insulină sunt de ajutor dacă sunt prezenți, deoarece indică obișnuit injectare cronică de insulină. Derivații de sulfoniluree cresc atât concentrațiile peptidului C cât și ale insulinei în plasmă. Așadar, hipoglicemia factitică prin agenți orali poate fi diagnosticată doar printr-un indice mare de suspiciune cuplat cu determinarea medicamentului în plasmă sau urină. Caracterele diferențiale ale insulinomului și celor două tipuri de hipoglicemie factitică sunt prezentate în tabelul 335-5.

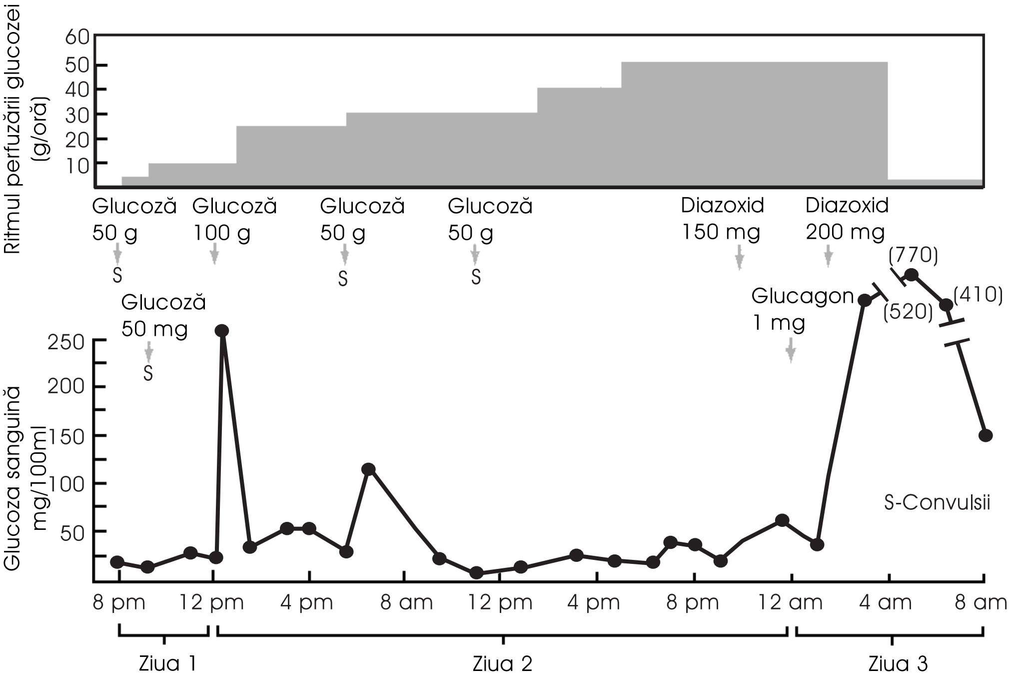


FIGURA 335-2 Hipoglicemia prelungită și refractară în hipoglicemia factitică determinată de clorpropramid la un alcoolic. De notat hipoglicemia continuă în ciuda perfuzării de glucoză la ritmuri de până la 50 g/h. *(După RM Jordan și colaboratorii Arch Intern Med 137:390, 1977, Asociația Medicală Americană; folosit cu permisiunea autorilor.)*

℞ TRATAMENT

Tratamentul inițial al hipoglicemiei severe (ce produce confuzie sau comă) este administrarea intravenoasă a unui bolus de 25 sau 50 g glucoză ca soluție 50%, urmată de perfuzia constantă de glucoză până ce pacientul e capabil să mănânce. Importanța mesei este dată de faptul că refacerea glicogenului hepatic nu este eficientă cu mici cantități de glucoză intravenoasă. Pacienții din categoria celor cu utilizare excesivă pot necesita mari cantități de glucoză intravenoasă pentru a-și menține starea de conștiență. Nu este suficient să se perfuzeze glucoză 5% la un ritm de 1-2 ml/min și să se considere că pacientul este protejat (pot fi necesare în unele cazuri soluții de glucoză 20% sau 30%). Măsurarea frecventă a concentrației glucozei capilare va fi făcută în timpul fazei acute a tratamentului. Administrarea intravenoasă de glucoză poate fi sistată de obicei odată ce pacientul a mâncat, dar acest lucru poate fi determinat numai prin probe. Reacțiile adrenergice fără anomalii ale sistemului nervos central pot fi tratate oral cu carbohidrați și nu necesită terapie parenterală.

Tabelul 335-5

Diagnosticul diferențial al insulinomului și hiperinsulinismului factitic

Test	Insulinom	Insulină exogenă	Sulfonil-uree
Insulină plasmatică	Mare	Foarte mare*	Mare
Raport insulină/glucoză	Mare	Foarte mare	Mare
Proinsulină	Crescută	Normal sau scăzută	Normal
Peptidul C	Crescut	Normal sau scăzut[†]	Crescut
Anticorpi antiinsulină	Absenți	± Prezenți[‡]	Absenți
Sulfoniluree plasmatică sau urinară	Absente	Absente	Prezente

* Insulina plasmatică totală la pacienți cu insulinom este rareori peste 1435 pmol/l (200 µU/ml) în stare bazală și adesea mult mai mică. Valori mai mari de 7175 pmol/l (1000 µU/ml) ridică suspiciunea injectării de insulină exogenă.

† Peptidul C poate fi normal în termeni absoluți, dar scăzut în relație cu valoarea crescută a insulinei. Vezi textul pentru testul de supresie a peptidului C.

‡ Anticorpii antiinsulină pot să nu fie prezenți dacă au fost administrate numai câteva injecții, în special cu insulină purificată.

Hipoglicemia prin sulfoniluree poate dura perioade prelungite (zile) (figura 335-2). Deseori pacienții reintră în comă, dacă perfuziile cu glucoză sunt oprite prea devreme. Motivul pentru efectul prelungit nu este întotdeauna clar, totuși interacțiunile medicamentoase, boala hepatică și insuficiența renală pot juca un rol în unele cazuri.

Tratamentul chirurgical este de elecție în insulinom. Localizarea tumorii este cel mai bine realizată prin ecografie endoscopică. Ecografia intraoperatorie este de asemenea folosită, dacă localizarea preoperatorie nu a fost posibilă. TC, rezonanța magnetică nucleară și arteriografia nu sunt la fel de utile pentru diagnostic. Dacă tumora nu este localizată în pancreas sau extrapancreatic în momentul intervenției chirurgicale, pancreatectomia în trepte (de la coadă la cap) va fi realizată cu secțiuni congelate ale unor foițe secvențiale. Glucoza capilară trebuie măsurată în fiecare stadiu al rezecției, dacă tumora nu este evidentă. O creștere a glucozei plasmatice va indica îndepărtarea unei leziuni mici, nepalpabile. În general, rezecția este oprită la un procentaj al pancreatectomiei de 85%, chiar dacă tumora nu este găsită, pentru a evita malabsorbția. Deși majoritatea pacienților sunt vindecați prin intervenție chirurgicală, aproximativ 15% prezintă hipoglicemie persistentă. Complicațiile postoperatorii includ pancreatita acută, peritonita, fistula, formarea de pseudochiste și diabetul zaharat.

Tratamentul medical este indicat în insulinom numai în pregătirea pentru intervenția chirurgicală sau dacă nu s-a găsit tumora la operație. Două medicamente sunt disponibile, diazoxidul și octreotidul, un analog al somatostatinului.

Diazoxidul poate fi administrat intravenos sau oral în doze de 300 până la 1200 mg/zi. Datorită proprietăților sale de a reține sarea, trebuie însoțit de un diuretic. Octreotidul se administrează subcutanat în doze divizate de 100 până la 600 μg/zi. El poate produce greață și diaree și predispune la colelitiază în cazul folosirii cronice. Tratamentul carcinoamelor producătoare de insulină este nesatisfăcător. S-a raportat că streptozocina și doxorubicina sunt superioare streptozocinei în asociație cu fluorouracil (supraviețuirea medie 2,2 și respectiv 1,4 ani). Clorozotocinul este în prezent în studiu. Acesta pare a avea efecte toxice adverse mai puține decât streptozocina. În ciuda prognosticului general nefavorabil, ocazional, pacienții cu carcinom cu celule insulare supraviețuiesc perioade lungi.

Terapia altor forme de hipoglicemie recurentă, cu excepția substituției hormonale în insuficiența hipofizară sau suprarenaliană, se bazează pe regim dietetic. În cele mai multe cazuri, evitarea postului este suficientă. Acest lucru este critic în boli ale oxidării grăsimilor sau sintezei cetonelor. Dacă boli intercurente împiedică alimentația, este absolut necesară spitalizarea pentru administrarea de glucoză intravenoasă. O dietă bogată în proteine și săracă în carbohidrați atenuează adesea simptomele la pacienții cu pseudohipoglicemie. Cei mai eficienți agenți pentru pseudohipoglicemie sunt blocanții beta-adrenergici, propranololul fiind cel mai eficient. În hipoglicemia alimentară adevărată, este important să se recomande mesele fracționate. Practica de a administra cantități mari de vitamina E, extract adrenocortical și metale rare la pacienții cu pseudohipoglicemie este inutilă, chiar dacă este inofensivă (ceea ce nu a fost stabilit).

BIBLIOGRAFIE

BRACKETT JC et al: A novel mutation in medium chain acyl-CoA dehydrogenase causes sudden neonatal death. J Clin Invest 94:1477, 1994
CHARLES MA et al: Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia: Absence of hypoglycemia after meals. Diabetes 30:465, 1981
CRYER PE: Glucose counterregulation: Prevention and correction of hypoglycemia in humans. Am J Physiol 264:E149, 1993
CRYER PE et al: Hypoglycemia. Diabetes Care 17:734, 1994
DAUGHADAY WH: The pathophysiology of IGF-II hypersecretion in non-islet tumor hypoglycemia. Diabetes Rev 3:62, 1995
DE FEO P et al: Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man. J Clin Invest 82:436, 1988
GRUNBERGER G et al: Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin: Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. Ann Intern Med 108:252, 1988
KLONOFF DC et al: Hypoglycemia following inadvertent or factitious sulfonylurea overdosage. Diabetes Care 18:563, 1995
MERIMEE TJ: Insulin-like growth factors in patients with nonislet cell tumors and hypoglycemia. Metabolism 35:360, 1986
MOERTEL CG et al: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 326:519, 1992
MORISON IM et al: Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II. Nature Med 2:321, 1996
PANDIT MK et al: Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Intern Med 118:529, 1993
PHILIPSON LH, STEINER DF: Pas de deux or more: The sulfonylurea receptor and K^+ channels. Science 268:372, 1995
SERVICE FJ et al: C-peptide suppression test: Effects of gender, age, and body mass index; implications for the diagnosis of insulinoma. J Clin Endocrinol Metab 74:204, 1992
SERVICE FJ: Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 332:1144, 1995

336

James E. Griffin, Jean D. Wilson

AFECȚIUNI ALE TESTICULELOR

Testiculele produc sperma și hormonii steroizi ce reglează viața sexuală masculină. Ambele funcții sunt sub controlul complex de feedback al sistemului hipotalamo-hipofizar, astfel că testiculele au caracteristici ale biosintezei și de reglare similare cu cele ale ovarului și corticosuprarenalei. Hormonii testiculari sunt de asemenea responsabili pentru formarea fenotipului masculin de bază în cursul embriogenezei. Funcționarea testiculului embrionar și tulburările diferențierii sexuale sunt descrise în capitolul 339.

FIZIOLOGIA ȘI REGLAREA FUNCȚIEI TESTICULARE Testiculul prezintă două componente: grupuri de celule interstițiale sau celule Leydig care sintetizează steroizii androgeni și un sistem de canale spermatogenice pentru producția și transportul spermei.

CELULA LEYDIG **Sinteza testosteronului** Calea biochimică prin care colesterolul, sterol cu 27 atomi de carbon, este convertit în androgeni și estrogeni este descrisă în figura 336-1. Colesterolul este sintetizat de novo în celula Leydig sau derivă din lipoproteinele plasmatice. Cinci transformări enzimatice sunt necesare pentru conversia colesterolului în testosteron. În acest proces, lanțul lateral al colesterolului este clivat în două etape pentru a reduce dimensiunea de la 27 la 19 atomi de carbon, iar inelul A al steroidului este

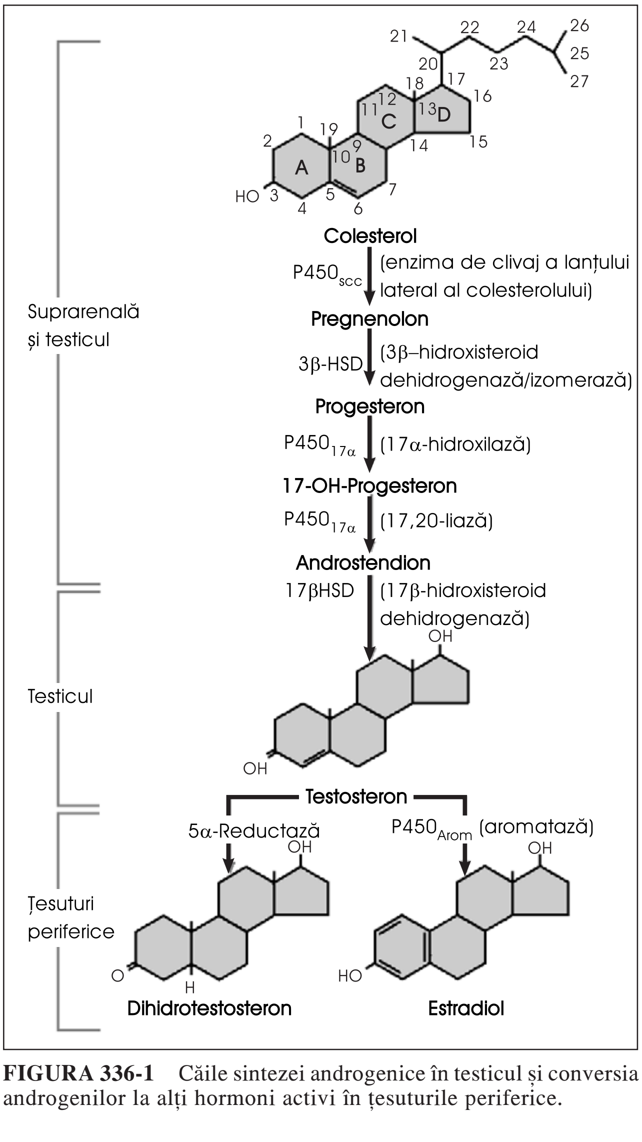


FIGURA 336-1 Căile sintezei androgenice în testicul și conversia androgenilor la alți hormoni activi în țesuturile periferice.

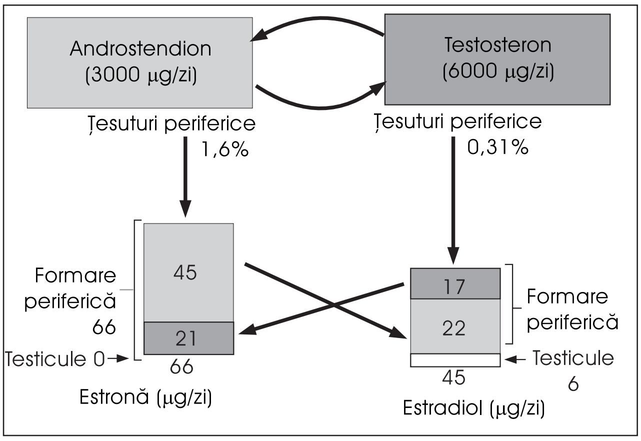


FIGURA 336-2 Producția de androgen și estrogen la bărbatul tânăr normal. Producția medie de androstendion și testosteron este ilustrată în dreptunghiurile de sus și producția zilnică de estronă și estradiol este ilustrată în dreptunghiurile de jos. Estrogenul este produs prin aromatizare extraglandulară *(acoladă)* sau direct prin secreția testiculelor. *Săgeţile verticale* indică ratele aromatizării extraglandulare ale androgenilor, iar *săgețile orizontale* indică interconversia androgenului și estrogenilor cu ajutorul 17β-hidroxisteroid dehidrogenazei. Astfel, estradiolul provine din testosteronul plasmatic, din estronă și direct din secreția testiculelor. (*Adaptare după MacDonald și colaboratorii.*)

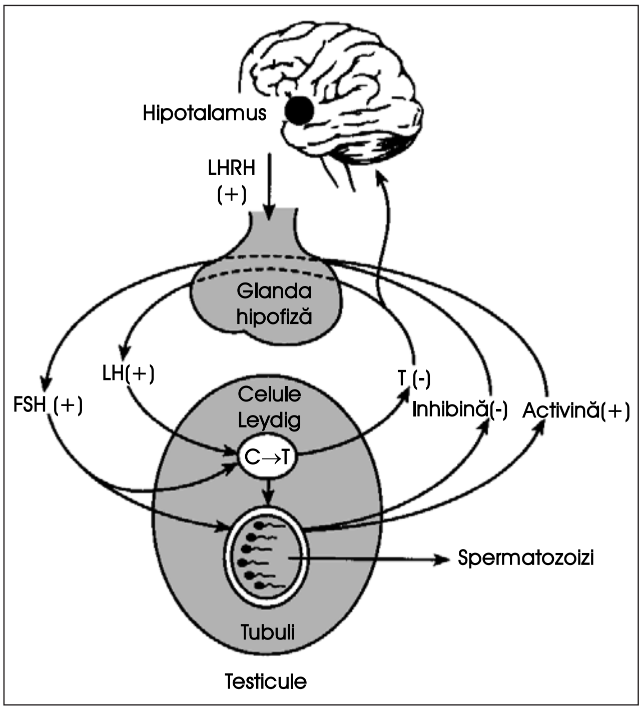


FIGURA 336-3 Reglarea producției de testosteron și spermă prin LH și FSH. (C, colesterol, T, testosteron.)

convertit la configurația Δ^4-3-ceto. Cele cinci enzime de reacție sunt enzima de clivare a lanțului lateral al colesterolului ($P450_{SCC}$), 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/izomeraza (3β-HSD), 17α-hidroxilaza ($P450_{17\alpha}$), 17,20 liaza ($P450_{17\alpha}$) și 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza (17β-HSD). Atât activitatea 17α-hidroxilazei, cât și cea a 17,20 liazei sunt prezente într-un singur citocrom $P450_{17\alpha}$. Primele patru reacții au loc atât în corticosuprarenală, cât și în testicul.

Procesul ce limitează rata sintezei în sinteza testosteronului este conversia colesterolului în pregnenolon de către $P450_{SCC}$; hormonul luteinizant (LH) din hipofiză reglează activitatea acestei enzime și a altor enzime ce aparțin acestei căi. Steroizi suplimentari, incluzând estradiolul, sunt sintetizați în cantități mici în celulele Leydig.

Secreția și transportul testosteronului Doar circa 70 nmoli (20 μg) de testosteron sunt depozitați în testiculele normale, astfel încât conținutul total de hormon realizat este de circa 200 ori mai mare pe zi pentru a furniza media de 17 până la 20 μmoli (5 până la 6 mg) cât este secretat în plasmă la bărbatul tânăr normal (figura 336-2). Testosteronul este transportat în plasmă legat de proteină, în mare parte de albumină și de o proteină specifică de transport, globulina ce leagă testosteronul (TeBG, de asemenea numită globulina de legare a hormonului sexual, SHBG). Fracțiile legată și nelegată sunt în echilibru dinamic în plasmă, doar aproximativ 1 până la 3% fiind nelegată. Fracția testosteronului circulant disponibil pentru intrarea în țesuturi este aproximativ suma fracțiilor liberă și legată de albumină sau circa jumătate din testosteronul plasmatic total.

Metabolismul periferic al androgenilor Testosteronul servește ca precursor circulant (sau prohormon) pentru formarea altor două tipuri de hormoni care mediază multe din procesele fiziologice implicate în acțiunea androgenică (vezi figura 336-1). Testosteronul poate fi 5α-redus în dihidrotestosteron, care realizează multe din acțiunile de diferențiere, de stimulare a creșterii și activitățile funcționale implicate în diferențierea sexuală masculină și virilizare. Testosteronul (și androstendionul) circulant poate fi de asemenea convertit în estrogen în țesuturile extraglandulare. La bărbați, estrogenii acționează în unele situații concertat cu androgenii, dar au de asemenea efecte independente sau opuse celor ale androgenilor. În felul acesta, efectele fiziologice ale testosteronului sunt rezultatul efectelor combinate ale testosteronului și metaboliților activi androgenici sau estrogenici ai moleculei de bază. (La bărbații normali, cantități mici de estradiol și dihidrotestosteron sunt de asemenea derivate din testicule prin secreție directă și din androgenul slab androstendion din corticosuprarenală, în mod indirect).

Relația cantitativă între androgenii circulanți și formarea de estrogeni la bărbatul tânăr normal este ilustrată printr-o diagramă în figura 336-2. Ratele de producție a testosteronului și androstendionului sunt în medie de circa 20 și respectiv 10 μmoli (6 și 3 mg) pe zi. Toată producția de estronă – în medie 240 nmoli (66 μg) pe zi – poate fi considerată ca fiind formată din precursori circulanți. Producția medie de estradiol este de aproximativ 170 nmoli (45 μg) pe zi; circa 35% provin din testosteronul circulant, 50% este derivat din estronă, iar 15% este secretat de către testicule direct în circulație. Când nivelurile gonadotropinice sunt ridicate, cantitatea de estradiol secretat de testicule este mărită.

Metaboliții 5α-reduși și cei estrogenici pot exercita acțiuni locale (paracrine) în țesuturile în care sunt formați sau intră în circulație și acționează ca hormoni în alte situsuri. Dihidrotestosteronul circulant este format în special în țesuturile țintă androgenice; formarea de estrogeni are loc în multe țesuturi, cel mai semnificativ fiind țesutul adipos. Rata totală a formării extraglandulare de estrogeni crește proporțional cu vârsta și cu creșterea cantității de țesut adipos.

Testosteronul plasmatic și metaboliții săi activi sunt catabolizați în ficat și excretați predominant în urină; aproximativ jumătate din turnover-ul zilnic este excretat sub formă de 17-cetosteroizi urinari (în principal androsteron și etiocolanolonă), iar restul este excretat ca metaboliți polari (dioli, trioli și conjugați).

Reglarea gonadotropinică și secreția de testosteron Secreția de testosteron este reglată de LH-ul hipofizar (figura 336-3). (Pentru detalii ale funcției hipofizare, vezi capitolul 328). Hormonul foliculo-stimulant (FSH) poate crește secreția de testosteron, probabil prin inducerea maturării celulelor Leydig. Testosteronul reglează de asemenea sensibilitatea hipofizei la factorul eliberat de hipotalamus, hormon eliberator de hormon luteinizant (LHRH, de asemenea numit hormon eliberator de gonadotropină, GnRH). Deși hipofiza poate converti testosteronul în dihidrotestosteron și în estrogeni, testosteronul însuși este reglatorul principal al secreției gonadotropinice.

Testosteronul acționează de asemenea în sistemul nervos central pentru a încetini rata formării sau secreției de LHRH și consecutiv pentru a scădea frecvența eliberării pulsatile a LH. În condiții obișnuite, secreția de LH este extrem de sensibilă la efectele de feedback ale testosteronului, cu supresia completă după administrarea unor cantități de androgen exogen care aproximează rata secretorie zilnică normală a testosteronului (circa 20 μmoli sau 6 mg). În orice caz, creșterea prelungită a LH-ului plasmatic (ca în insuficiența testiculară) face ca hipofiza să fie mai puțin sensibilă la controlul prin feedback negativ exercitat de androgenii exogeni.

Nici concentrația plasmatică a testosteronului și nici cea a LH nu sunt constante, fiecare fluctuând într-o manieră ce reflectă modificări ale ratelor de secreție (figura 336-4). Vârfurile majore apărute în somn ale secreției pulsatile atât a LH, cât și a testosteronului semnalează începutul pubertății masculine. La adulții tineri, variația diurnă în amplitudinea acestei secreții episodice a LH și testosteronului apare cu nivelurile de vârf matinale ale testosteronului cu circa 25 până la 30% mai ridicate decât valorile de după-amiază târziu.

Acțiunea androgenică Funcțiile majore ale androgenului sunt reglarea secreției de LH, formarea fenotipului masculin în cursul diferențierii sexuale și inducerea maturizării sexuale și a funcției sexuale la pubertate. Mecanismele celulare prin care androgenii realizează aceste funcții sunt rezumate schematic în figura 336-5. Testosteronul (T) intră în celulă prin difuziune pasivă. În interiorul celulei, T poate fi convertit în dihidrotestosteron (D) de enzimele 5α-reductaza 1 sau 2; 5α-reductaza 2 este responsabilă pentru formarea dihidrotestosteronului în majoritatea țesuturilor-țintă androgenice. T sau D este atunci legat de proteina-receptor de androgen din nucleu (R). Complexul hormon-receptor (TR sau DR) se atașează de situsurile cromozomiale specifice; ca rezultat, este transcris un nou ARN mesager și apar noi proteine în interiorul citoplasmei celulare. Proteina-receptor de androgen este codificată de o genă de pe brațul lung al cromozomului X; ea conține 917 aminoacizi și are o masă moleculară de circa 110 kDa. Este similară structural cu alți receptori de hormoni steroidieni și are domenii distincte de legare a hormonului, legare a ADN-ului și funcționale (vezi capitolul 327). Estradiolul acționează printr-un mecanism similar cu acela al androgenilor, dar implicând propriul său receptor (vezi capitolul 337).

Deși testosteronul și dihidrotestosteronul leagă același receptor, rolurile lor fiziologice diferă. Complexul testosteron-receptor reglează secreția gonadotropinică, spermatogeneza și virilizarea canalelor wolffiene în timpul diferențierii sexuale (vezi capitolul 339), în timp ce complexul dihidrotestosteron-receptor este responsabil pentru virilizarea externă în cursul embriogenezei și pentru cea mai mare parte a acțiunii androgenice în cursul maturizării sexuale și al vieții sexuale a adultului. Mecanismul prin care cei doi hormoni pot interacționa cu același receptor, dar cu efecte fiziologice diferite, de asemenea nu este bine

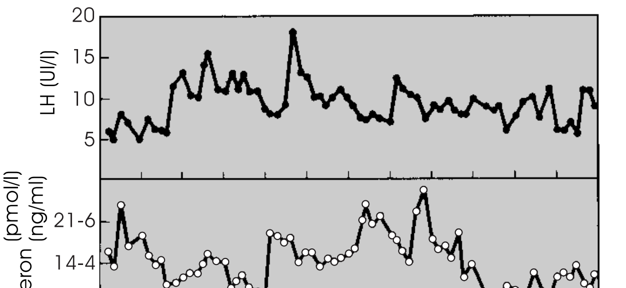


FIGURA 336-4 Ciclul LH-ului și testosteronului plasmatic pe 24 ore la un bărbat normal testat la fiecare 20 minute (*După Griffin și Wilson).*

înțeles. Dihidrotestosteronul se leagă de receptor mult mai strâns decât o face testosteronul și, în consecință, formarea sa servește la amplificarea semnalului hormonal.

TUBII SEMINIFERI ȘI SPERMATOGENEZA Funcționarea normală a tubului seminifer este dependentă de hipofiză și de celulele adiacente Leydig, atât FSH-ul, cât și androgenul fiind esențiali pentru spermatogeneza normală (vezi figura 336-3). Situsul major de acțiune al FSH-ului este celula Sertoli din tubii seminiferi. Tubul seminifer conține de asemenea receptori androgenici. Androgenul pare a fi esențial pentru spermatogeneză, în vreme ce FSH-ul este necesar pentru maturarea spermatidelor. De asemenea, se crede că o serie de citokine și factori de creștere sunt implicați în reglarea spermatogenezei prin mecanisme paracrine și autocrine. Testiculele adultului normal produc peste 100 milioane spermatozoizi pe zi.

Celula Sertoli nu poate sintetiza hormoni steroizi de novo și este dependentă de testosteronul care difuzează în interior din celulele Leydig adiacente. Celulele Sertoli pot converti testosteronul în estradiol și în dihidrotestosteron. Tubii seminiferi produc de asemenea hormonii peptidici: inhibina, care exercită un control prin feedback negativ, și activina, care realizează un feedback pozitiv pe secreția hipofizară de FSH (vezi figura 336-3). Testosteronul și estradiolul pot de asemenea să inhibe secreția de FSH.

Sistemul angrenat în care doi hormoni hipofizari reglează funcția testiculară asigură un mecanism precis de control dual prin semnale hormonale de la celulele Leydig și tubulii spermatogenici, care exercită un feedback pe sistemul hipotalamo-hipofizar pentru reglarea propriei lor funcții (vezi figura 336-3).

EVALUAREA FUNCȚIEI TESTICULARE

FUNCȚIA CELULEI LEYDIG **Istoric și examen fizic** Evaluarea funcției celulei Leydig și a statusului androgenic trebuie să includă o anchetă asupra prezenței la naștere a anomaliilor de dezvoltare a tractului urogenital, debutului pubertății și gradului maturizării sexuale la pubertate, ratei de creștere a bărbii, precum și asupra libidoului curent, funcției sexuale, forței și energiei. Funcționarea inadecvată a celulei Leydig sau acțiunea androgenică inadecvată în cursul embriogenezei pot să se manifeste prin prezența hipospadiasului, criptorhidismului sau microfalusului. Dacă insuficiența celulei Leydig apare înainte de pubertate, nu va mai apărea maturizarea sexuală, iar individul va dezvolta trăsăturile denumite *eunucoidism*, ce includ cantitate și distribuție insuficientă a părului corporal, dezvoltare slabă a mușchilor scheletici și întârzierea închiderii epifizelor, astfel că anvergura brațelor este cu mai mult de 5 cm mai mare decât înălțimea, iar segmentul inferior al corpului (de la călcâi până la pubis) este cu mai mult de 5 cm mai lung decât segmentul superior al corpului (de la pubis până în creștet). Detectarea postpuberală a insuficienței funcționale a celulei Leydig necesită un indice înalt de suspiciune și evaluări de laborator. Un motiv este acela că scăderea funcției sexuale la bărbații adulți poate fi determinată de factori non-endocrini sau endocrini în egală măsură. Al doilea este acela că anumite funcții care necesită androgeni pentru inițiere continuă cu aceeași intensitate când apare insuficiența celulei Leydig, iar funcțiile care eventual regresează pot să facă aceasta foarte încet. De exemplu, frecvența bărbieritului poate să nu scadă timp de luni sau ani datorită declinului lent al ratei de creștere a bărbii, odată ce a fost stabilită.

Nivelurile plasmatice de dihidrotestosteron și testosteron Testosteronul plasmatic este măsurat prin radioimunotestare. Testosteronul este secretat în plasmă într-o manieră pulsatilă la fiecare 60 până la 90 de minute (vezi figura 336-4). O singură probă întâmplătoare furnizează un rezultat în limitele a $\pm20\%$ din valoarea medie adevărată doar în două treimi

din timp, în vreme ce trei probe recoltate la interval de 15 până la 20 de minute par să furnizeze o evaluare mai riguroasă. Probele nu trebuie să fie testate separat, iar părți din cele trei probe trebuie să fie amestecate pentru o singură determinare. Limitele testosteronului plasmatic la bărbații adulți normali sunt de 10 și 35 nmoli/l (3-10 ng/ml). La bărbații adulți, valorile plasmatice variază într-o oarecare măsură de-a lungul zilei și la momente diferite ale anului. La bărbatul adult tânăr nivelul plasmatic al testosteronului este cu aproximativ 30% mai mare dimineața față de seara. Estimarea concentrației de TeBG prin radioimunotestare este uneori utilă în interpretarea nivelurilor de testosteron plasmatic total. Biodisponibilitatea testosteronului în plasmă poate fi estimată prin măsurarea fracției de testosteron nelegată de TeBG.

Valoarea testosteronului plasmatic la copiii prepuberali este statistic mai mare la băieți decât la fete, la ambii intervalul fiind de la 0,2 la 0,7 nmol/l (0,05 la 0,2 ng/ml). Creșterea testosteronului plasmatic la debutul pubertății masculine apare ca rezultat al vârfurilor nocturne gonadotropinice legate de somn, astfel că testosteronul plasmatic și LH-ul sunt mai mari noaptea decât în cursul zilei. Nivelurile din timpul zilei ale testosteronului plasmatic cresc gradat pe măsură ce pubertatea progresează și ating nivelurile adulte la aproximativ 17 ani.

Dihidrotestosteronul este de asemenea măsurat prin radioimunotestare. La bărbații tineri, nivelul dihidrotestosteronului plasmatic este de circa o zecime din valoarea testosteronului, iar în medie este în jurul a 2 nmoli/l (0,6 ng/ml). La bărbații bătrâni cu hiperplazie benignă de prostată, nivelurile dihidrotestosteronului plasmatic sunt în medie de aproximativ 3 nmoli/l (0,9 ng/ml).

17-cetosteroizii urinari Măsurarea 17-cetosteroizilor urinari nu este o cale validă de testare a funcției testiculare deoarece testosteronul contribuie doar cu circa 40% la 17-cetosteroizii urinari pe zi la bărbat. Majoritatea 17-cetosteroizilor urinari provin din androgenii corticosuprarenali.

LH plasmatic LH-ul plasmatic este măsurat de asemenea prin radioimunotestare. Testele imunometrice cu poziție dublă au înlocuit competitiv, în mare măsură, testele radioimune. LH este secretat într-o manieră pulsatilă și fluctuează mai amplu, astfel că la bărbații adulți un LH plasmatic izolat și întâmplător este probabil în limitele a ±20% din valoarea medie adevărată doar într-o treime din situații. Din nou, testarea unui amestec de plasmă compus din părți egale din trei probe recoltate la interval de 15-20 minute, așa cum a fost descris mai sus, furnizează o valoare potrivită cu media reală. În pubertatea precoce, secreția de LH plasmatic crește doar în timpul somnului, dar la adult secreția pulsatilă este de o magnitudine similară în timpul perioadelor de somn și veghe. Valorile normale ale LH-ului plasmatic trebuie să fie stabilite pentru un anumit laborator folosind un preparat standard adecvat. LH-ul bioactiv poate fi determinat în unele laboratoare prin testare pe celula interstițială de șobolan și poate fi detectabil chiar și atunci când LH imunoreactiv este nedetectabil. O concentrație plasmatică scăzută a testosteronului poate fi interpretată corect doar dacă LH-ul plasmatic este de asemenea măsurat simultan și „caracterul adecvat“ al unei valori date a LH-ului plasmatic trebuie să fie interpretat în relație cu valoarea testosteronului plasmatic. De exemplu, un testosteron plasmatic scăzut cuplat cu un LH scăzut implică o afecțiune hipotalamică sau hipofizară, în vreme ce depistarea unui testosteron scăzut și a unui LH înalt sugerează insuficiența testiculară primară (vezi capitolul 327).

Răspunsul la stimularea gonadotropinică Funcția celulei Leydig este dificil de evaluat înainte de pubertate când nivelurile atât ale LH-ului, cât și ale testosteronului sunt joase, iar ca indice al capacității celulei Leydig este uzuală măsurarea răspunsului testosteronului plasmatic la stimularea gonadotropinică. Băieții prepuberi normali răspund după 3 până la 5 zile de la injectarea a 1000 până la 2000 UI de gonadotropină corionică umană (hCG) cu o creștere a testosteronului plasmatic până la circa 7 nmoli/l (2 ng/ml); amplitudinea răspunsului crește cu inițierea pubertății și atinge un vârf în pubertatea timpurie.

Răspunsul la hormonul eliberator de hormon luteinizant Înainte de pubertate, răspunsurile cantitative ale LH-ului și FSH-ului la administrarea de LHRH sunt similare. Cu dezvoltarea pubertății, răspunsul LH-ului la administrarea bruscă de LHRH crește, în timp ce răspunsul FSH-ului rămâne același. Cantitatea de LH eliberat în urma administrării bruște de LHRH reflectă probabil cantitatea de hormon stocată în hipofiză. Când sunt administrate 100 μg LHRH subcutanat sau intravenos la bărbații normali, nivelurile de LH cresc în mod uzual de patru sau de cinci ori, atingând nivelul maxim după 30 de minute. Totuși, intervalul de răspuns este limitat, la unii bărbați normali creșterea LH nedepășind dublul valorii inițiale. În insuficiența testiculară primară, măsurarea LH-ului bazal este în mod uzual suficientă, iar măsurarea răspunsului la LHRH are un rol minor în confirmarea diagnosticului. Bărbații cu tulburări hipofizare sau cu afecțiuni ale hipotalamusului pot avea un răspuns normal sau anormal al LH-ului la administrarea masivă de LHRH. Prin urmare, un răspuns normal nu este de valoare diagnostică. Un răspuns subnormal este util pentru a stabili faptul că există o anomalie, chiar atunci când nu s-a făcut identificarea acesteia. Testul LHRH este cel mai util în evaluarea bărbaților cu hipogonadism secundar și răspuns al LH-ului subnormal la administrarea masivă de LHRH. Dacă administrările zilnice de LHRH timp de o săptămână conduc la dezvoltarea unui răspuns acut al LH-ului normal, este probabilă o etiologie hipotalamică. Acest test se practică rar.

FUNCȚIA TUBILOR SEMINIFERI Examinarea testiculelor Evaluarea testiculelor este o parte esențială a examenului fizic. Tubii seminiferi reprezintă circa 60% din volumul testicular. Testiculul prepuberal măsoară circa 2 cm în lungime și 2 ml în volum și crește în timpul pubertății pentru a atinge proporțiile adulte la vârsta de 16 ani. Când distrugerea tubilor seminiferi are loc înainte de pubertate, testiculele sunt mici și de consistență crescută, iar în urma unei distrugeri postpuberale testiculele sunt mici și moi (capsula odată mărită nu se contractă la dimensiunea anterioară). Testiculele la adult au în medie 4,6 cm în lungime (limite

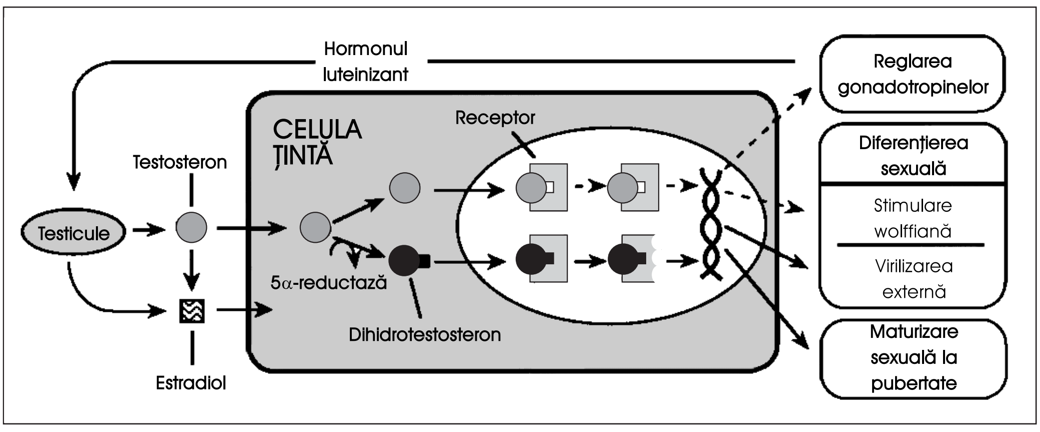


FIGURA 336-5 Conceptele actuale privind acțiunea androgenică

de la 3,5 la 5,5), corespunzând unui volum de 12 până la 25 ml. Vârsta avansată nu influențează dimensiunea testiculară, astfel că semnificația testiculelor mici este aceeași la toate vârstele la adult. Dimensiunea testiculară variază printre grupurile etnice. Bărbații asiatici au testicule mai mici decât vest-europenii, independent de diferențele dimensiunii corpului. Datorită rolului cauzal posibil în infertilitate, prezența varicocelului trebuie căutată prin palpare la pacientul aflat în poziție ortostatică.

Analiza spermei Analiza lichidului seminal este realizată pe probe obținute prin masturbare într-un recipient de sticlă, după 24 până la 36 h de abstinență. Analiza trebuie să fie realizată nu mai târziu de o oră. Volumul ejaculat normal este de 2 până la 6 ml. Imediat după ejaculare, lichidul seminal coagulează, iar în 15 până la 30 minute se lichefiază. Estimarea motilității spermatozoizilor trebuie să fie făcută pe lichid seminal nediluat; mai mult de 60% din spermatozoizi trebuie să fie mobili și de morfologie normală. Intervalul normal pentru densitatea spermatozoizilor este considerat în general a fi mai mare de 20 milioane pe mililitru, cu un număr total mai mare de 60 milioane pe ejaculat, deși definiția ejaculatului adecvat minim nu este clară. Unii bărbați care prezintă valori scăzute ale numărului de spermatozoizi sunt fertili. Această incertitudine privind nivelul mai scăzut al densității spermatozoizilor, procentul de motilitate și procentul formelor normale în sperma fertilă este generată de două aspecte. În primul rând, mulți factori produc anomalii temporare determinând scăderea numărului spermatozoizilor, iar la bărbații care se prezintă cu o spermă de calitate echivocă este necesară examinarea a trei sau mai multe ejaculate pentru a determina dacă anomaliile constatate sunt permanente sau temporare. În al doilea rând, lichidul seminal este evaluat de rutină prin teste care nu evaluează capacitatea funcțională a spermatozoizilor.

FSH plasmatic FSH-ul plasmatic, măsurat în mod uzual prin radioimunotestare specifică, se corelează invers cu spermatogeneza. Când lezarea epiteliului germinal este severă, nivelul plasmatic al inhibinei B scade iar nivelul plasmatic al FSH crește.

Biopsia testiculară Biopsia testiculară este utilă la unii pacienți cu oligospermie și azoospermie atât ca sprijin diagnostic, cât și ca o indicație a eficacității tratamentului. De exemplu, o biopsie testiculară normală și un FSH normal la un bărbat azoospermic sugerează obstrucția ductului deferent, care poate fi corectabilă chirurgical.

FUNCȚIA ESTROGENICĂ **Examinarea glandelor mamare** Mărirea glandelor mamare la bărbați (ginecomastia) este cea mai constantă caracteristică a statusurilor feminizante la bărbați (vezi capitolul 338). Ginecomastia este datorată proliferării atât a țesutului glandular, cât și a celui adipos. Prezența ginecomastiei trebuie să fie căutată prin examinarea pacientului așezat, utilizând degetele pentru a localiza țesutul glandular. Palparea cu latul palmei în timp ce pacientul este în poziție supină poate avea ca rezultat incapacitatea de a depista o mărire minimă a glandei mamare. La bărbații obezi este important să se încerce să se delimiteze muchia marginii țesutului glandular care îl separă de țesutul adipos al peretelui toracic.

Estrogenul plasmatic După cum a fost discutat mai sus, cea mai mare parte din estradiol și toată estrona produsă la bărbații normali este formată prin aromatizarea extraglandulară a androgenilor circulanți. Estradiolul plasmatic este în mod uzual mai mic de 180 pmoli/l (50 pg/ml) la bărbații normali; estrona plasmatică este ceva mai ridicată, dar în mod obișnuit mai puțin de 300 pmoli/l (80 pg/ml). Producția estrogenică ridicată și nivelurile plasmatice ridicate pot fi datorate creșterilor precursorilor plasmatici (boală hepatică sau corticosuprarenală), creșterii aromatizării extraglandulare (obezitate) sau producției crescute a testiculelor (tumori testiculare sau rezistență la androgeni).

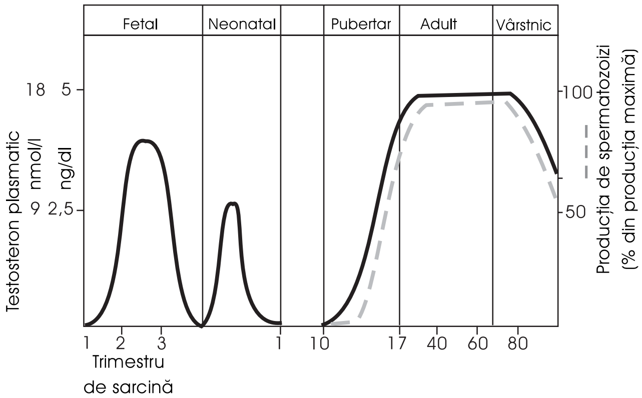


FIGURA 336-6 Fazele vieții sexuale masculine (*După Griffin și Wilson*).

FAZELE FUNCȚIEI TESTICULARE NORMALE

Fazele vieții sexuale masculine pot fi definite în funcție de valoarea testosteronului plasmatic (figura 336-6). La embrionul masculin, producția de testosteron de către testicule începe la circa 7 săptămâni de gestație. La scurt timp după aceea, testosteronul plasmatic atinge o valoare înaltă care este menținută până spre sfârșitul sarcinii, când scade, astfel că la momentul nașterii testosteronul plasmatic este doar ușor mai ridicat la masculi decât la femele. La scurt timp după naștere, testosteronul plasmatic la copilul mic mascul începe din nou să crească și rămâne ridicat pentru aproximativ 3 luni, scăzând la niveluri joase odată cu vârsta de 6 luni spre 1 an. Concentrația rămâne atunci scăzută (dar ușor mai înaltă la băieți decât la fete) până la debutul pubertății, când începe să crească la băieți, atingând nivelurile înregistrate la adult la vârsta de aproximativ 17 ani. Nivelul testosteronului biodisponibil rămâne constant până la vârsta de 40 de ani când începe să scadă cu o rată de aproximativ 1,2% pe an; nivelul TeBG crește cu aproximativ 1,2% pe an, astfel încât există o scădere mică a testosteronului total până în ultimele decade ale vieții. În timpul celei de-a treia faze a vieții sexuale masculine, sau faza adultă, producția de spermatozoizi devine suficientă pentru a permite reproducerea. Evenimentele fiziologice care au loc în cursul acestor faze variate diferă, ca și consecințele patologice ale tulburărilor funcției testiculare, în diferitele etape ale vieții. Diferențierea sexuală masculină în cursul embriogenezei este abordată în capitolul 339. Rolul formării crescute de testosteron în cursul primului an de viață nu este sigur. În orice caz, la primate activarea neonatală a axului hipotalamo-hipofizo-testicular este importantă pentru dezvoltarea puberală normală ulterioară. Centrul de greutate al acestui capitol este fiziopatologia testiculară în cursul pubertății, al vieții adulte și al vârstei a treia.

ANOMALIILE FUNCȚIEI TESTICULARE

PUBERTATEA Factorii care controlează pubertatea sunt insuficient înțeleși și pot fi legați de sistemul hipotalamo-hipofizar, de testicule sau corticosuprarenală. Înainte de debutul pubertății, secreția de gonadotropine de către hipofiză este scăzută, dar castrarea prepuberală are ca rezultat o creștere a nivelurilor plasmatice de gonadotropine. Aceasta sugerează că înainte de pubertate controlul prin feedback negativ al secreției gonadotropinice este extrem de sensibil la cantitatea mică de testosteron circulant. Debutul pubertății este anunțat prin creșterile secreției gonadotropinice asociate somnului. Mai târziu, în timpul pubertății, creșterile LH-ului și FSH-ului persistă de-a lungul întregii zile. Astfel, odată cu maturizarea

sistemul hipotalamo-hipofizar devine mai puțin sensibil la controlul prin feedback negativ, iar consecințele sunt un nivel al testosteronului plasmatic mediu mai înalt, maturizarea testiculelor și debutul spermatogenezei. Creșterea secreției gonadotropinice este consecința atât a unei creșteri a secreției de LHRH, cât și a unei sensibilități crescute a hipofizei la LHRH. Nivelurile plasmatice ale LH-ului bioactiv cresc mai mult decât cele ale hormonului imunoreactiv. Modificările somatice la vârsta pubertății sunt secundare creșterii testosteronului plasmatic. Dezvoltarea organelor anexe ale reproducerii masculine (penisul, prostata, veziculele seminale și epididimul) este răspunzătoare pentru aproximativ un sfert din retenția de azot mediată androgenic în cursul pubertății. Creșterea liniară accelerată este acompaniată de dezvoltarea musculaturii și țesutului conjunctiv, fiind răspunzătoare pentru cea mai mare parte a retenției de azot la pubertate. Principalii mușchi sensibili la androgen sunt aceia ai regiunii pectorale și ai umărului. Creșterea părului, caracteristică pubertății masculine, implică dezvoltarea mustății și a bărbii, regresia liniei scalpului; apariția părului pe corp, extremități și perianal și extensia părului pubian în sus după un model de formă rombică. Creșterea părului axilar și pubian este inițiată sub controlul androgenilor corticosuprarenali și este promovată de androgenii testiculari. Laringele se lărgește, iar corzile vocale devin îngroșate, având ca rezultat o scădere a tonalității vocii. Nivelurile de hemoglobină cresc cu aproximativ 10 g/l. Aceste variate procese de creștere și maturizare mediate androgenic ating unele valori-limită, astfel că, odată ce pubertatea este desăvârșită, administrarea de doze farmacologice de androgeni nu va mai avea efect ulterior. Întregul proces este anunțat prin mărirea în volum a testiculelor, începând cu vârsta de 11 spre 12 ani și este, în mod obișnuit, desăvârșit într-un interval de până la 5 ani, cu toate că unele aspecte ale virilizării – cum ar fi creșterea părului pe piept – poate continua de-a lungul unui deceniu sau mai mult.

Evenimentele pubertății normale masculine sunt variabile în debut, durată și secvență. Elementul central în conduita față de tulburările pubertății este separarea situațiilor de absență reală sau precocitate de subiecții aflați la extremele variației normale. Utilizarea criteriilor de stadializare ce corelează reperele de dezvoltare și cele anatomice cu vârsta cronologică este utilă în realizarea acestei distincții (vezi Marshall și Tanner).

Precocitatea sexuală Dezvoltarea prematură a caracterelor sexuale adecvate fenotipului, de exemplu virilizarea la băieți, este denumită *precocitate izosexuală*. *Precocitatea heterosexuală* se referă la sindroamele feminizante la băieți.

Precocitatea izosexuală Dezvoltarea sexuală înaintea vârstei de 9 ani la băieți este, în general, considerată anormală. *Pubertatea precoce adevărată* sau *precocitatea izosexuală completă* apare când au loc atât virilizarea prematură, cât și spermatogeneza, iar *pseudopubertatea precoce* sau *precocitatea izosexuală incompletă* se referă la virilizarea neacompaniată de spermatogeneză. Această distincție este neclară în practică deoarece sindroamele de virilizare pură pot determina secundar activarea secreției gonadotropinice și astfel să fie urmate de dezvoltarea spermatogenezei. Mai mult, producția locală de androgeni în testicul, ca în tumorile cu celule Leydig, poate determina zone locale de spermatogeneză în jurul tumorii și producție limitată de spermatozoizi. Pentru acest motiv, autorii preferă o clasificare simplă în două categorii: sindroamele virilizante (în care activitatea hipotalamo-hipofizară este adecvată vârstei) și activarea prematură a sistemului hipotalamo-hipofizar.

Sindroamele virilizante pot rezulta din tumori cu celule Leydig, tumori secretante de gonadotropină corionică umană, tumori corticosuprarenale, hiperplazia corticosuprarenală congenitală (cel mai frecvent, deficitul de 21-hidroxilază), administrarea de androgeni sau hiperplazia celulelor Leydig. În toate aceste situații testosteronul plasmatic este crescut inadecvat în raport cu vârsta. Tumorile cu celule Leydig sunt rare la copii, dar trebuie să fie suspectate când testiculele sunt asimetrice ca dimensiuni (vezi capitolul 98). Tumorile virilizante corticosuprarenale secretă cantități mari de androgeni corticosuprarenali (în principal androstendion și dehidroepiandrosteron, din care o parte este convertit în testosteron) și consecutiv determină o secreție crescută de 17-cetosteroizi. Administrarea de glucocorticoizi nu supresează până la normal excreția de 17-cetosteroizi la pacienții cu tumori testiculare sau corticosuprarenale, în contrast cu scăderea promptă care apare în urma unui astfel de tratament în hiperplazia corticosuprarenaliană congenitală. Hiperplazia corticosuprarenaliană congenitală conduce la niveluri ridicate de 17-hidroxi-progesteron și, ca o consecință, la niveluri androgenice ridicate (vezi capitolele 332 și 339). Când această tulburare este tratată cu glucocorticoizi poate să rezulte pubertatea precoce adevărată – dacă a fost produsă maturizarea hipotalamică suficientă prin nivelurile androgenice crescute.

Precocitatea sexuală independentă de gonadotropine la băieți poate apărea ca rezultat al hiperplaziei autonome a celulelor Leydig în absența formațiunii tumorale a celulelor Leydig. Tulburarea este transmisă ca o tulburare autosomală limitată la sexul masculin, fie de la tați afectați la fii, fie de la mame care sunt purtătoare neafectate, și se datorează mutațiilor punctiforme la nivelul receptorului LH care determină activări esențiale ale receptorului în absența LH. Virilizarea începe de obicei odată cu vârsta de 2 ani. Nivelurile de testosteron sunt ridicate, adesea în limitele masculului adult; în orice caz, nivelurile de LH imunoreactiv și bioactiv și răspunsul LH-ului la LHRH sunt prepuberale. La mulți dintre acești băieți s-a considerat în trecut – în mod eronat – că prezintă pubertate precoce adevărată datorită prezenței spermatogenezei.

Activarea prematură a sistemului hipotalamo-hipofizar poate fi „idiopatică“ sau datorată tumorilor sistemului nervos central (SNC), infecțiilor ori leziunilor. O astfel de activare prematură hipotalamo-hipofizară este asociată în mod tipic cu caracteristici ale pubertății normale: secreție gonadotropinică corelată cu somnul, LH bioactiv plasmatic ridicat și mărirea răspunsului gonadotropinic la LHRH. De vreme ce diagnosticul de pubertate precoce adevărată idiopatică este unul de excludere, se dovedește mai târziu că pacienții au fost greșit clasificați și că au o anomalie a SNC identificabilă. Cu îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic, cum este imagistica prin rezonanță magnetică, erorile de diagnostic vor fi probabil mai puțin frecvente.

Atitudinea față de precocitatea sexuală datorată tumorilor ce produc steroizi sau gonadotropine, hiperplaziei corticosuprarenaliene congenitale sau anomaliilor SNC este orientată spre boala primară. La băieții cu hiperplazie a celulelor Leydig au fost făcute încercări pentru a scădea testosteronul plasmatic cu medroxiprogesteron acetat sau ketoconazol, dar eficacitatea pe termen lung a acestor agenți nu este cunoscută. Pubertatea precoce adevărată idiopatică și pubertatea precoce adevărată datorată unor leziuni inoperabile ale SNC sunt tratate cu analogi ai LHRH, având ca rezultat reversia maturizării puberale inclusiv o rată scăzută a dezvoltării scheletice.

Precocitatea heterosexuală Feminizarea la băieții prepuberali poate rezulta din creșteri absolute sau relative ale estrogenilor datorate unei varietăți de cauze (vezi capitolul 338).

Pubertatea întârziată sau incompletă Separarea insuficienței pubertății de variantele normalului este una din cele mai dificile probleme în endocrinologie. Unii pacienți prezintă o întârziere a creșterii și dezvoltării sexuale la timpul potrivit, dar se poate spune că pubertatea începe odată cu vârsta de 16 ani sau mai mult. Adolescența poate atunci să progreseze rapid, sau poate avea loc o creștere și o dezvoltare lentă care continuă până la vârsta de 20-22 de ani. Mulți bărbați cu debut întârziat al pubertății ating înălțimea adultului normal. Uneori anamneza relevă faptul că un părinte, un frate sau o

soră a prezentat un model similar de dezvoltare. Problema majoră este de a separa acest grup de pacienți cu pubertate întârziată de pacienții cu tulburări organice care afectează pubertatea. Panhipopituitarismul și hipotiroidismul pot determina insuficiența pubertară la masculi (vezi capitolele 328 și 331). Absența pubertății poate fi de asemenea rezultatul afectării primare a testiculului; acest diagnostic este suspectat pe baza testosteronului plasmatic scăzut și a nivelurilor ridicate de FSH și LH. Rezistența ereditară la androgeni (în care nivelurile de testosteron plasmatic și LH sunt crescute) are ca rezultat în mod uzual pseudohermafroditismul masculin, deși în cazurile moderate poate să se manifeste prin pubertate absentă sau incompletă (vezi capitolul 339).

Cea mai frecventă constatare la băieții cu pubertate absentă este scăderea atât a nivelurilor de testosteron plasmatic, cât și a celor de gonadotropină; la acești pacienți este necesar să distingem băieții cu pubertate întârziată de aceia cu deficiență gonadotropinică izolată sau *hipogonadism hipogonadotropinic* idiopatic *(sindrom Kallman)*. Manifestările deficienței gonadotropinice izolate variază de la băieții cu trăsături eunucoidale și testicule de dimensiuni prepuberale la cei cu manifestări parțiale ale deficienței de LH și/sau FSH și grade parțiale de mărire testiculară și dezvoltare puberală. Anosmia, hiposmia și criptorhidismul sunt obișnuite. Tulburarea este transmisă ca o trăsătură recesivă X-linkată sau ca o trăsătură autosomal dominantă cu expresivitate variabilă. Nivelurile serice de FSH și LH sunt în mod uzual sub limitele masculului normal, iar nivelurile testosteronului plasmatic sunt joase corespunzător vârstei. Secreția celorlalți hormoni hipofizari este de obicei normală. Defectul pare a fi în sinteza sau eliberarea de LHRH. Defectul a fost identificat la nivelul unei molecule de adeziune a celulelor neurale (KAL) implicată în migrarea neuronilor LHRH în bulbul olfactiv. Administrarea de LHRH sintetic corectează anomaliile endocrine și inițiază spermatogeneza. Dacă nu sunt tratați, acești pacienți în mod obișnuit rămân un timp nedefinit în stadiul prepuberal. O manifestare prepuberală este microfalusul, în care penisul este de cinci ori mai mic față de dimensiunea corespunzătoare vârstei. Un sfert sau mai mult din cazurile de microfalus prepuberal izolat sunt datorate hipogonadismului hipogonadotropinic. Distincția între această tulburare și pubertatea întârziată este dificilă, în special la pacienții de vârsta pubertară timpurie sau medie; prezența microfalusului, anosmiei sau a istoricului familial de hipogonadism hipogonadotropinic poate ajuta la stabilirea diagnosticului. În absența unei astfel de evidențe, diferențierea celor două situații poate deveni clară doar după mai mulți ani de observație. Deoarece pubertatea întârziată este asociată cu scăderea masei osoase, terapia nu trebuie întârziată mult timp. În unele cazuri răspunsul LH-ului plasmatic la stimularea cu LHRH poate fi de ajutor în sugerarea faptului că pubertatea este iminentă.

Tabelul 336-1

Anomalii ale funcției testiculare la adult

Infertilitate cu subandrogenizare	**Infertilitate cu virilizare normală**
HIPOTALAMO-HIPOFIZARE:	
Panhipopituitarism	
Deficit gonadotropinic izolat	Deficit izolat de FSH
Sindromul Cushing	Hiperplazie corticosuprarenală congenitală
Hiperprolactinemie	Hiperprolactinemie
Hemocromatoză	Utilizarea de androgeni
TESTICULARE:	
Defecte de dezvoltare și structurale	
Sindromul Klinefelter*	Aplazia celulelor germinative
XX mascul	Criptorhidism
	Varicocel
	Sindromul cililor imobili
Defecte dobândite	
Orhită virală*	Infecție cu *Mycoplasma*
Traumatism	
Iradiere	Iradiere
Droguri (spironolactonă, alcool, ketoconazol, ciclofosfamidă)	Droguri (ciclofosfamidă)
Toxine din mediu	Toxine din mediu
Autoimunitate	Autoimunitate
Boală granulomatoasă	
Asociate cu boli sistemice	
Boală hepatică	Boală febrilă
Insuficiență renală	Boală celiacă
Siclemie	
Boli imune (SIDA, artrita reumatoidă)	
Boală neurologică (distrofie miotonică, atrofia spinobulbară și paraplegie)	Boală neurologică (paraplegie)
Rezistență la androgeni	Rezistență la androgeni
TRANSPORTUL SPERMATOZOIZILOR:	
	Obstrucția epididimului sau a canalului deferent (fibroză chistică, expunere la dietilstilbestrol și absența congenitală)

* Cauzele testiculare frecvente ale subandrogenizării și infertilității la adulți – sindromul Klinefelter și orhita virală – sunt asociate cu testicule mici.

ANOMALII ALE FUNCȚIEI TESTICULARE LA ADULT La definitivarea pubertății, nivelurile testosteronului plasmatic ating nivelurile adultului de 10 până la 35 nmol/l (3 până la 10 ng/ml) pe parcursul unei zile, gonadotropinele plasmatice sunt în limitele normale ale adultului, iar producția de spermatozoizi este suficientă pentru a permite reproducerea. Modelul de tip adult al sistemului complex de reglare (vezi figura 336-3) este menținut la bărbatul normal timp de peste 40 de ani. În orice caz, sistemul este obiectul unei varietăți de influențe atât la nivelul testiculului, cât și al sistemului hipotalamo-hipofizar. Spermatogeneza este extrem de sensibilă la modificările temperaturii, iar creșteri temporare ale temperaturii – atât sistemice, cât și locale (de exemplu în apă fierbinte) – pot fi urmate de scăderi temporare ale producției de spermatozoizi. Sistemul este de asemenea influențat prin dietă, medicamente, alcool, factori de mediu și stres psihiologic, oricare dintre acestea putând determina scăderi temporare ale numărului de spermatozoizi.

Anomaliile persistente ale funcției testiculare la adulți pot fi datorate tulburărilor hipotalamo-hipofizare (vezi capitolul 328), defectelor testiculare sau anomaliilor transportului spermatozoizilor. Unele din aceste condiții tind să afecteze funcția celulei Leydig sau spermatogeneza în mod selectiv, dar majoritatea determină atât subandrogenizare, cât și infertilitate (tabelul 336-1). Cuplarea funcției celulei Leydig cu fertilitatea este o consecință a dependenței spermatogenezei de formarea de androgeni. Chiar și scăderile parțiale ale producției de testosteron pot determina infertilitate. Anumite tulburări (hiperprolactinemia, iradierea, tratamentul cu ciclofosfamidă, autoimunitatea, paraplegia, rezistența la androgeni) pot determina la diferiți subiecți fie infertilitate izolată, fie un defect combinat în funcția testiculară.

Tulburări hipotalamo-hipofizare Tulburările hipotalamusului și ale hipofizei pot afecta secreția de gonadotropine fie ca o componentă a unei boli generalizate a hipofizei anterioare (vezi capitolul 328), fie ca un defect izolat, în mod uzual hipogonadism hipogonadotropinic, în care sunt afectate atât secreția de LH cât și cea de FSH; hipogonadismul hipogonadotropinic poate fi congenital sau, mai rar, un defect idiopatic dobândit. Uneori, secreția gonadotropinică poate fi alterată și prin alți factori în afara patologiei hipotalamo-hipofizare. De exemplu, creșterea cortizolului plasmatic în *sindromul Cushing* poate supresa secreția de LH independent de leziunea hipofizei. Unii pacienți cu *hiperplazie corticosuprarenală congenitală* au secreție gonadotropinică supresată și consecutiv

infertilitate. *Hiperprolactinemia* (ca o consecinţă fie a adenoamelor hipofizare, fie a medicamentelor, cum sunt fenotiazinele) a fost asociată cu disfuncţie combinată a celulelor Leydig şi a tubilor seminiferi, probabil ca o consecinţă a inhibiţiei secreţiei de LH şi FSH de către prolactină. În unele cazuri, infertilitatea apărută consecutiv hiperprolactinemiei este asociată cu un nivel normal al gonadotropinei şi androgenilor şi se presupune că este determinată de inhibarea directă a spermatogenezei prin secreţia de prolactină. *Hemocromatoza* afectează funcţia testiculară cel mai adesea ca rezultat al efectelor asupra hipofizei; mai puţin frecvent afectează testiculului în mod direct (vezi capitolul 342). Utilizarea *androgenilor* pentru alte scopuri în afara terapiei de substituţie este adesea asociată cu afectarea producţiei de spermatozoizi (vezi mai jos). În multe alte situaţii, nivelurile testosteronice pot fi scăzute în asociere cu niveluri normale de LH, dar mecanismul este mai puţin clar. Bărbaţii cu obezitate masivă au TeBG scăzută şi niveluri scăzute ale testosteronului total şi biodisponibil ce revin spre normal cu scăderea în greutate. Obezitatea poate fi o componentă a mecanismului pentru nivelurile testosteronice scăzute la subgrupul de bărbaţi cu sindrom Pickwick (vezi capitolul 263). Unii bărbaţi cu convulsii cu originea în lobul temporal au de asemenea un status hormonal compatibil cu hipogonadismul hipogonadotropinic.

Defecte testiculare Anomaliile funcţiei testiculare la adult pot fi grupate în mai multe categorii: defecte de dezvoltare şi structurale ale testiculelor, defecte testiculare dobândite şi tulburări secundare unei boli sistemice.

Anomalii de dezvoltare Sindromul Klinefelter (atât formele clasice, cât şi cele cu mozaicism) şi *sindromul XX masculin* nu sunt în mod uzual identificabile înainte de a fi depăşită vârsta la care este aşteptată pubertatea (vezi capitolul 339). Unele defecte de dezvoltare determină infertilitate în prezenţa producţiei normale de androgeni. Acestea includ varicocelul, aplazia celulei germinative şi criptorhidismul. *Varicocelul* poate fi de importanţă etiologică în nu mai puţin de o treime din toate cazurile de infertilitate masculină. Este cauzat de scurgerea retrogradă a sângelui în vena spermatică internă, care se finalizează cu dilataţia progresivă, adesea palpabilă, a plexului venos pampiniform peritesticular. Varicocelul apare la circa 10 până la 15% din bărbaţi în populaţia generală şi în 20 până la 40% din bărbaţii cu infertilitate şi se crede că rezultă din incompetenţa valvei dintre vena spermatică internă şi vena renală. Apare mai frecvent pe stânga (85%). Varicocelul unilateral creşte fluxul sanguin şi temperatura ambelor testicule ca rezultat al anastomozelor extensive ale sistemelor venoase. Temperatura scrotală (şi testiculară) crescută se crede a fi cauza calităţii slabe a spermei şi infertilităţii (testiculele nu au temperatura uzuală – cu 2°C mai mică decât cea a cavităţii abdominale). Constatările în urma analizei spermei sunt în mod uzual nespecifice, cu toţi parametrii indicând o oarecare anomalie. În unele studii, rezecţia chirurgicală are ca rezultat îmbunătăţirea fertilităţii la jumătate din bărbaţi, cu cele mai bune rezultate (rată a sarcinii 70%) obţinute la bărbaţii la care preoperator numărul spermatozoizilor este de peste 10 milioane per mililitru.

Unii pacienţi cu *aplazia celulelor germinative* (sindromul existenţei doar a celulelor Sertoli) au istoric familial pozitiv şi pot să constituie un grup specific la care epiteliul germinativ este dispărut, cu azoospermie consecutivă; valorile testosteronului plasmatic şi ale LH-ului sunt normale, iar nivelurile FSH-ului plasmatic sunt ridicate. Alţi pacienţi cu caracteristici histologice şi clinice identice au rezistenţă la androgeni sau istoric de orhită virală sau criptorhidism; mai mult de 18% din bărbaţii cu azoospermie idiopatică sau oligospermie severă au microdeleţii în intervalul Yq al regiunii 6 şi s-a propus mai mult de o genă ca factor genetic al azoospermiei (AZF).

Criptorhidismul unilateral, chiar şi atunci când este corectat înainte de pubertate, este asociat cu spermă anormală la mulţi indivizi. Aceasta sugerează că anomalia testiculară este bilaterală chiar şi în criptorhidismul unilateral.

Sindromul cililor imobili este un defect autosomal recesiv caracterizat prin imotilitatea sau slaba motilitate a cililor căilor aeriene şi a spermatozoizilor. Sindromul Kartagener este un subgrup al sindromului cililor imobili asociat cu situs inversus, sinuzită cronică şi bronşiectazie (vezi capitolul 256). Spermatozoizii imobili nu pot fertiliza. Anomalia structurală ce conduce la motilitatea alterată poate fi definită în mod obişnuit prin aspectul electronomicroscopic. Defectele specifice care determină sindromul includ defecte ale elementelor motrice, structurilor radiale sau dubletelor microtubulare. Cilii epiteliali şi cei din coada spermatozoizilor de la acelaşi individ prezintă aceleaşi defecte, dar manifestările pulmonare pot fi minore. *Alte defecte structurale ale spermatozoizilor care sunt mai puţin bine înţelese* pot conduce la spermatozoizi imobili fără implicarea cililor din plămân.

Defecte testiculare dobândite Cea mai obişnuită cauză de insuficienţă testiculară dobândită la adult este *orhita virală*. Virusurile răspunzătoare includ virusul parotiditei epidemice, ecovirusul, virusul coriomeningitic şi grupul B al arbovirusurilor. Orhita este datorată mai degrabă infecţiei actuale a ţesutului cu virus decât efectelor indirecte ale infecţiei. Orhita este cea mai obişnuită complicaţie a oreionului, apărând la nu mai puţin de un sfert din bărbaţii adulţi bolnavi. În aproximativ două treimi, orhita este unilaterală, iar la restul este bilaterală. Orhita se dezvoltă în mod obişnuit în câteva zile după debutul parotiditei, dar o poate şi precede. Testiculul poate reveni la dimensiunile şi funcţia normale sau poate suferi atrofie. Atrofia se crede a fi datorată atât efectelor directe ale virusului asupra tubilor seminiferi, cât şi ischemiei secundare presiunii şi edemului în tunica albuginee în tensiune. Analiza spermei revine la normal la trei sferturi din bărbaţii cu afectare unilaterală şi la doar o treime din bărbaţii cu orhită bilaterală. Atrofia este în mod uzual perceptibilă în primele 1 până la 6 luni după ce orhita se remite şi gradul atrofiei nu este în mod necesar proporţional cu severitatea orhitei acute. Atrofia unilaterală apare la aproximativ o treime din cazurile cu orhită din oreion, iar atrofia bilaterală apare la circa o zecime.

Traumatismul este a doua cauză frecventă de atrofie secundară a testiculelor. Poziţia expusă a testiculului în scrot îl face susceptibil traumatismului atât termic, cât şi fizic – în mod particular la indivizii cu ocupaţii riscante.

Testiculele sunt sensibile la *distrugerea prin iradiere*; secreţia scăzută a testosteronului pare a fi consecutivă fluxului sanguin testicular diminuat. Doze mai înalte de 200 mGy (20 rad) determină creşteri ale nivelurilor plasmatice de FSH şi LH şi distrugerea spermatogoniilor. Oligospermia sau azoospermia apar după doze de circa 800 mGy (80 rad). Doze mai mari pot oblitera epiteliul germinativ, cu excepţia unor celule stem şi celule Sertoli. Iradierea fracţionată poate avea un efect mai profund decât iradierea în doză unică. Refacerea densităţii spermatozoizilor este influenţată de doza de iradiere, iar refacerea completă a densităţii spermatozoizilor la nivelurile preiradiere poate necesita şi 5 ani. Infertilitatea permanentă poate apărea după radioterapia limfomului malign în ciuda ecranării de protecţie a testiculelor. Deficienţa androgenică permanentă la bărbaţii adulţi este neobişnuită după dozele de iradiere terapeutice; în orice caz, cei mai mulţi băieţi la care se practică iradierea testiculară directă pentru leucemie acută limfoblastică au în mod permanent niveluri plasmatice testosteronice scăzute.

În general, *medicamentele* interferă cu funcţia testiculară în unul din cele patru moduri – inhibarea sintezei testosteronice, blocarea acţiunii periferice a androgenilor, mărirea nivelurilor estrogenice sau inhibarea directă a spermatogenezei. Anumite medicamente au efecte multiple, iar agenţi precum guanetidina, care blochează sistemul nervos simpatic, pot afecta funcţia sexuală la bărbaţii al căror ax hipofizo-testicular este normal.

Spironolactona și ketoconazolul blochează sinteza androgenilor prin interferența cu ultimele reacții în biosinteza androgenilor. Spironolactona și cimetidina intră în competiție cu androgenii pentru proteina receptor și astfel blochează acțiunea androgenilor în celula-țintă. Nivelurile testosteronice pot fi joase, iar nivelurile de estradiol pot fi ridicate la pacienții care iau cantități mari de marijuana, heroină sau metadonă, deși motivele exacte sunt neclare. Alcoolul, când este consumat excesiv pentru perioade prelungite, determină un testosteron plasmatic scăzut, independent de boala hepatică sau malnutriție. Estradiolul plasmatic ridicat și nivelurile scăzute de testosteron plasmatic au fost raportate la bărbații care iau digitalice.

Agenții antineoplazici și chimioterapici interferă în mod obișnuit cu spermatogeneza. Ciclofosfamida determină azoospermie sau oligospermie extremă în câteva săptămâni după inițierea terapiei. Întreruperea terapiei este urmată de o revenire a spermatogenezei în următorii 3 ani la aproximativ jumătate din pacienți. Chimioterapia combinată pentru leucemie acută, boală Hodgkin și alte boli maligne poate de asemenea afecta funcția celulelor Leydig. La băieții pubertari aceasta se manifestă prin niveluri scăzute ale testosteronului plasmatic și niveluri ridicate ale LH-ului; la bărbații adulți nivelurile de testosteron nu scad, iar afectarea funcției celulelor Leydig poate fi detectată doar prin răspunsul mărit al LH-ului la LHRH. Agenții alchilanți în regimurile chimioterapice se crede că sunt răspunzători pentru toxicitatea asupra celulei Leydig.

Datorită efectelor toxice potențiale ale multor agenți fizici și chimici asupra spermatogenezei, istoricul ocupațional și recreațional trebuie să fie evaluat cu grijă la toți bărbații cu infertilitate. Factorii de risc din mediu cunoscuți includ substanțe chimice precum dibromcloropropanul (nematocid), cadmiul și plumbul, microundele și ultrasunetele. Se spune că în anumite grupuri populaționale densitatea spermatozoizilor a scăzut cu mai mult de 40% în ultimii 50 de ani și s-a postulat că estrogenii și antiandrogenii din mediul ambiant pot fi responsabili.

Insuficiența testiculară apare, de asemenea, ca parte componentă a *insuficienței poliglandulare autoimune* (vezi capitolul 340). Anticorpii spermatozoidici sunt și ei o cauză de infertilitate masculină izolată. În unele situații, astfel de anticorpi pot fi secundari fenomenului, rezultând în urma obstrucției ductale sau vasectomiei. *Bolile granulomatoase,* cum este lepra, pot de asemenea distruge testiculele. Atrofia testiculară apare la 10 până la 20% din bărbații cu lepră lepromatoasă, rezultat al invaziei directe a țesutului de către micobacterii. Inițial sunt afectați tubulii, urmați de endarterită și distrucția celulelor Leydig.

Anomalii testiculare asociate cu boli sistemice Cele mai comune boli sistemice care determină subandrogenizare și infertilitate sunt boala hepatică și insuficiența renală. În *ciroza hepatică*, o anomalie combinată testiculară și hipofizară conduce la o producție scăzută de testosteron independent de efectele toxice directe ale etanolului. Deși LH-ul plasmatic este ridicat, nivelul poate fi sub valoarea așteptată dată de gradul deficienței androgenice. Acesta este cel mai probabil rezultatul inhibiției secreției de LH de către estrogen la pacienții cu boală cronică hepatică. Producția estrogenică crescută rezultă din scăderea extragerii hepatice a androstendionului corticosuprarenal și consecutiv conversiei extraglandulare crescute a estronei și estradiolului. Ca efect, precursorii estrogenici sunt șuntați spre situsurile aromatizării extraglandulare. Atrofia testiculară și ginecomastia sunt prezente la aproximativ jumătate din bărbații cu ciroză și mulți dintre acești bărbați sunt impotenți. Transplantul hepatic reușit anulează efectele cirozei asupra axului hipofizo-testicular.

În *insuficiența renală cronică*, sinteza androgenică scăzută și diminuarea producției de spermatozoizi apar în contextul gonadotropinelor plasmatice ridicate. LH-ul ridicat este datorat producției crescute precum și clearance-ului redus, dar este incapabil de a susține o producție normală de testosteron. În plus, circa un sfert din bărbații cu insuficiență renală cronică prezintă hiperprolactinemie. Rolul hiperprolactinemiei în scăderea producției de testosteron este neclar. Testosteronul scăzut cuplat cu niveluri normale sau crescute ale estrogenilor plasmatici este probabil responsabil de prezența ginecomastiei la aproximativ jumătate din bărbații hemodializați cronic. Circa jumătate din bărbații cu insuficiență renală dializați suferă de impotență și libido scăzut. Etiologia anomaliilor testiculare în insuficiența renală nu este pe deplin înțeleasă. Îmbunătățirea producției testosteronice cu hemodializa este incompletă, dar transplantul reușit poate conduce la revenirea la normal a funcției testiculare.

Bărbații cu *siclemie* prezintă, în general, dezvoltare sexuală afectată secundar, iar atrofia testiculară este prezentă la o treime. Defectul poate fi la nivel testicular sau hipotalamo-hipofizar. Anomaliile funcției celulei Leydig, frecvent acompaniate de densitate scăzută a spermatozoizilor, au fost notate într-o varietate de boli cronice sistemice, incluzând *malnutriția* protein-calorică, *boala Hodgkin* avansată și *cancer* anterior chimioterapiei și în *amiloidoză*. Majoritatea acestor tulburări determină un nivel plasmatic scăzut al testosteronului cuplat cu un nivel plasmatic al LH-ului normal până la crescut, sugerând defecte combinate hipotalamo-hipofizare și testiculare. Modificări hormonale similare apar în urma *intervențiilor chirurgicale*, *infarctului miocardic* și *arsurilor severe* și astfel pot fi un efect nespecific al bolii. Bărbații cu SIDA pot prezenta scăderea testosteronului fără o creștere adecvată a gonadotropinelor; deși virusul imunodeficienței poate infecta testiculele, modificările hormonale sunt, probabil, nespecifice și sunt în relație cu severitatea bolii. Nu este clar dacă deficitul de testosteron contribuie la pierderea musculară din această afecțiune.

Scăderea temporară a densității spermatozoizilor după *boli acute febrile* apare în mod uzual în absența oricăror modificări în producția de testosteron. Infertilitatea la bărbații cu *boală celiacă* este asociată cu un tablou hormonal tipic rezistenței la androgeni, adică niveluri crescute de testosteron și LH. *Bolile neurologice* asociate cu funcție testiculară alterată includ distrofia miotonică, atrofia musculară spinobulbară și paraplegia. În distrofia miotonică, testiculele mici pot fi asociate cu anomalii atât ale spermatogenezei, cât și ale funcției celulei Leydig. Bărbații cu atrofie musculară spinobulbară prezintă frecvent ca manifestare tardivă subandrogenizare și infertilitate și caracteristici hormonale de rezistență la androgen (vezi capitolul 339). Extinderea repetată a secvenței de glutamină în regiunea amino-terminală a receptorului androgenic alterează funcția acestuia, dar nu este clar dacă alterarea funcției receptorului pentru androgen este în relație cu afecțiunea neurologică. Leziunile măduvei spinării ce au ca rezultat paraplegia conduc la o scădere temporară a nivelurilor testosteronice și defecte persistente ale spermatogenezei; unii pacienți păstrează capacitatea de a menține erecția și de a ejacula.

Rezistența la androgeni Defectele receptorului androgenic determină rezistența la acțiunea androgenului, în mod uzual asociată cu dezvoltare fenotipică masculină deficitară, infertilitate și subandrogenizare (vezi capitolul 339). O formă mai puțin severă a rezistenței la androgen asociată cu infertilitate datorată oligo- sau azoospermiei la bărbați altfel normali fenotipic poate determina un procent semnificativ de infertilitate, clasificată înainte ca azoospermie idiopatică. Mutații punctiforme în domeniul de legare a hormonului la nivelul receptorului androgenic au fost raportate ca determinante ale infertilității idiopatice.

Afectarea transportului spermatozoizilor Tulburările transportului spermatozoizilor pot determina infertilitate în nu mai puțin de 6% din bărbații infertili cu virilizare normală. Obstrucția poate fi unilaterală sau bilaterală, congenitală sau dobândită. La bărbații cu obstrucție unilaterală a transportului spermatozoizilor infertilitatea poate fi rezultatul

anticorpilor antispermatozoidici. Azoospermia obstructivă la nivelul epididimului apare de asemenea în asociere cu infecții cronice ale sinusurilor paranazale și infecții pulmonare. Tuberculoza, lepra și gonoreea sunt cauze rare de obstrucție dobândită a structurilor ejaculatorii. Defectele congenitale ale canalului deferent pot apărea ca o anomalie izolată asociată cu absența veziculelor seminale (și consecutiv absența fructozei din ejaculat) la pacienții cu *fibroză chistică* sau la bărbații ale căror mame au primit *dietilstilbestrol* în cursul sarcinii. Mai mult, absența congenitală bilaterală a canalelor deferente se poate datora mutațiilor la nivelul reglatorului conductanței în fibroza chistică, altele decât cele care produc fibroza chistică tipică. De aceea, absența congenitală izolată a canalelor și fibroza chistică reprezintă un spectru de defecte care au baze moleculare similare.

Terapia empirică a infertilității masculine Terapia infertilității masculine este în general nesatisfăcătoare. Afecțiunile pentru care există în mod logic un tratament eficient (obstrucția de tract genital, autoimunitatea contra spermatozoizilor, deficiența de gonadotropine) reprezintă doar 10% din cazurile de infertilitate masculină iar sarcina este rară în cazul obstrucției de tract genital sau a autoimunității contra spermatozoizilor. Oligospermia/azoospermia severă de alte cauze, reprezentând o pătrime din cazuri, este considerată în general netratabilă. Celelalte două treimi din cazuri reprezintă o reducere parțială a parametrilor spermatici și subfertilitate cu grade variate și în acest grup poate să apară fertilitate spontană la bărbații netratați (peste 25% în timp de un an). În trecut, o varietate de tratamente empirice (de ex. refacerea testosteronului, gonadotropinelor, administrarea de estrogeni) au fost încercate fără succes. Singura terapie empirică cu succes la bărbații cu defecte ușoare sau moderate ale calității spermatozoizilor este fertilizarea in vitro. Totuși, tehnica standard de fertilizare in vitro nu asigură rezultate bune când există anomalii severe ale spermatozoizilor, cum ar fi densitatea spematozoizilor<5 milioane/dl, motilitate slabă și forme anormale multiple. Pentru acești bărbați tehnica injectării intracitoplasmatice de spermatozoizi face fertilizarea in vitro mai eficientă; într-adevăr, fertilizarea și rata sarcinilor cu această tehnică sunt similare cu acelea din fertilizarea in vitro a cuplurilor ce prezintă patologie de trompe uterine, de ex. 50-70% rată de fertilizare și o rată de 30% sarcini pe ciclu.

Controlul fertilității la bărbat Au fost încercate o varietate de abordări ale controlului fertilității la bărbați, incluzând utilizarea prezervativului ca metodă de barieră sigură care de asemenea, previne patologia cu transmitere sexuală. O altă tehnică larg utilizată este ligaturarea canalului deferent, o procedură ce a fost reușită la un număr mare de bărbați și care poate fi realizată în ambulator. Timpul necesar pentru apariția azoospermiei după intervenție depinde de numărul spermatozoizilor în partea terminală a canalului deferent și în canalele ejaculatoare în momentul intervenției, dar în mod uzual este mai mic de 40 zile. Azoospermia trebuie să fie demonstrată în fiecare caz pentru a dovedi eficacitatea. Nu au fost demonstrate nici un fel de efecte întârziate asupra producției de testosteron sau a axului hipotalamo-hipofizar. În ciuda semnalării aterosclerozei accelerate asociată complexelor imune la primatele non-umane vasectomizate, nu pare a exista nici o asociere între vasectomie și ateroscleroză la bărbați. Vasectomia trebuie să fie recomandată doar bărbaților care solicită sterilizare permanentă. Doar aproximativ 30 până la 40% din bărbații care sunt subiecții vasovasostomiei pentru reanastomoza vasului dobândesc ulterior fertilitatea.

BĂTRÂNEȚEA Începând cu vârsta de aproximativ 40 de ani, concentrațiile medii plasmatice ale testosteronului biodisponibil intră în declin și aproximativ 40% din bărbații în vârstă au niveluri scăzute ale testosteronului biodisponibil. În orice caz, chiar dacă statistic sunt mai mici decât nivelurile la bărbații tineri, concentrațiile testosteronului total la bărbații vârstnici rămân, în mod uzual, în limite normale. Cauza nivelului testosteronic scăzut este probabil numărul scăzut al celulelor Leydig în testicule. Există, de asemenea, un declin al funcției tubilor seminiferi și producție scăzută de spermatozoizi la bărbații mai în vârstă. Nivelurile plasmatice de LH și FSH sunt în mod uzual crescute la pacienții în vârstă, iar o creștere a ratei de conversie a androgenului în estrogen în țesuturile periferice are ca rezultat o scădere a raportului efectiv al androgenului față de estrogen. Aceste ultime modificări endocrine pot să joace un rol în dezvoltarea hiperplaziei prostatice și posibil în dezvoltarea ginecomastiei la bărbații vârstnici (vezi capitolul 97 și 338). Funcția sexuală masculină diminuă în mod gradat după maturitatea timpurie, dar nu există nici o evidență convingătoare asupra faptului că modificările hormonale au vreo influență directă asupra modificărilor funcției sexuale cu vârsta la un bărbat sănătos.

Hiperplazia prostatică Vezi capitolul 97.

Cancerul de prostată Vezi capitolul 97.

TULBURĂRI ALE TUTUROR VÂRSTELOR Tumorile testiculare (vezi capitolul 98) Gonadotropina corionică este prezentă în testiculele normale și nu este surprinzător că gonadotropinele plasmatice pot fi crescute în tumorile testiculare. Întradevăr, un nivel plasmatic crescut al subunității beta a gonadotropinei corionice umane (hCG-β) servește ca un marker sensibil și specific al activității tumorale la unii bărbați cu tumori ale celulelor germinative. Nivelurile plasmatice ale subunității beta sunt ridicate la toți pacienții cu coriocarcinom, la o treime din carcinoamele embrionare și teratoame și rar în seminoame. Există o bună corelație între modificarea nivelurilor de hCG-β și răspunsul la terapie.

Producția ridicată de estradiol și testosteron la pacienții cu tumori testiculare poate apărea prin cel puțin două mecanisme. În tumorile trofoblastice și în tumorile celulelor Leydig și Sertoli, producția ambilor hormoni apare autonom în însuși țesutul tumoral; în această situație, nivelurile gonadotropinice plasmatice și producția hormonală a unor porțiuni neafectate din testicule sunt supresate, iar azoospermia este obișnuită. În orice caz, când gonadotropinele sunt secretate de către tumoră, gonadotropina acționează pentru a crește producția de estradiol și testosteron în porțiunile neafectate ale testiculelor, iar azoospermia este neobișnuită. Când estrogenii și androgenii sunt formați (direct sau indirect) de către tumoră, pot să rezulte feminizare, virilizare sau modificări neevidente, în funcție de tipul hormonilor produși și vârsta pacienților. Alți markeri celulari ai activității tumorale testiculare includ alfa-fetoproteina.

Ginecomastia Vezi capitolul 338.

Rx TRATAMENT

Androgenii PREPARATE FARMACOLOGICE Când testosteronul este administrat oral, el este absorbit în sângele portal și degradat prompt de către ficat, astfel că doar cantități nesemnificative ajung în circulația sistemică; când este injectat parenteral, testosteronul este rapid absorbit din vehiculul injecției și degradat rapid. Ca o consecință, terapia androgenică eficientă necesită fie administrarea unei forme cu absorbție lentă a testosteronului (plasturi dermici sau preparat oral micronizat), fie administrarea unor analogi modificați. Astfel de modificări chimice fie încetinesc rata absorbției sau a catabolismului astfel încât să mențină nivelurile sanguine eficace, fie sporesc potența androgenică a fiecărei molecule astfel că efectele androgenice depline pot fi obținute la un nivel sanguin mai scăzut al medicamentului. Trei tipuri de modificări ale moleculei au dobândit aplicabilitate clinică larg răspândită (figura 336-7). Acestea sunt: esterificarea grupului 17β-hidroxil, alchilarea în poziția 17α și modificarea structurii inelare, în mod special substituțiile în pozițiile 2, 9 și 11. Majoritatea agenților conțin combinații ale modificărilor

structurii inelare și fie alchilare 17α, fie esterificare a hidroxilului 17β. Esterificarea servește la scăderea polarității moleculei. Consecutiv, steroidul este mai solubil în vehiculul lipidic utilizat pentru injectare, iar eliberarea steroidului în circulație este încetinită. Majoritatea esterilor trebuie să fie injectați parenteral. Cu cât sunt mai mulți atomi de carbon în acidul esterificat, cu atât acțiunea este mai prelungită. Esterii ca testosteronul cipionat și testosteronul enantat pot fi injectați o dată la 1-3 săptămâni. Deoarece esterii sunt hidrolizați înainte ca hormonii să acționeze, eficacitatea terapiei poate fi monitorizată prin testarea nivelului plasmatic al testosteronului în perioada ce urmează administrării.

Eficacitatea orală a androgenilor 17α-alchilați (cum ar fi metiltestosteronul și metandrostenolonul) este datorată catabolismului hepatic mai lent decât al testosteronului, astfel că derivații alchilați scapă degradării hepatice și ajung în circulația sistemică. Din acest motiv, substituția 17α-metil sau 17α-etil este o caracteristică comună a celor mai mulți androgeni activi oral. Din păcate, toți steroizii 17α-alchilați pot determina anomalii ale funcției hepatice și din acest motiv au un rol limitat în medicină.

Alte modificări ale structurii inelare a moleculei de androgen au fost adoptate empiric. În unele situații, modificarea încetinește rata de inactivare, în altele sporește potența unei molecule date sau alterează conversia în alți metaboliți activi. De exemplu, eficacitatea fluoximesteronei poate fi datorată faptului că, spre deosebire de majoritatea androgenilor, este un precursor slab pentru conversia în estrogeni în țesuturile periferice. Preparatele transdermice ale testosteronului în care un plasture încărcat cu testosteron este aplicat zilnic sunt disponibile. Un gen de preparat constă într-o singură aplicare a plasturelui la nivel scrotal în fiecare dimineață; celălalt sistem implică aplicarea nescrotală a doi plasturi la ora culcării. Ambele sisteme produc niveluri fiziologice de testosteron și evită oscilațiile mari ale testosteronului seric care pot apărea între injectările de esteri de testosteron.

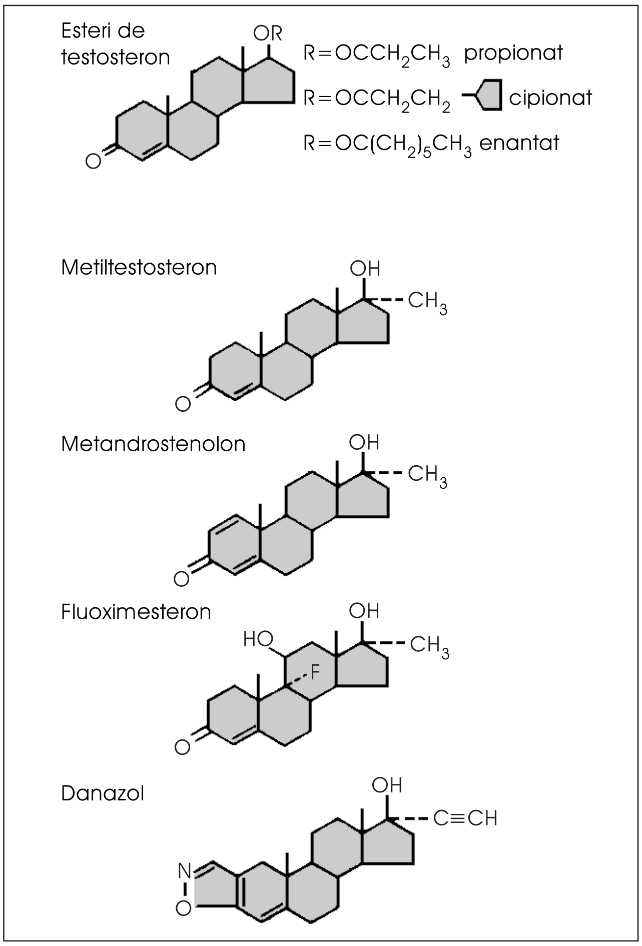


FIGURA 336-7 Unele dintre preparatele androgenice disponibile pentru utilizarea farmacologică.

EFECTELE SECUNDARE ALE ANDROGENILOR Toți androgenii prezintă riscul inducerii virilizării la femeie. Manifestările precoce includ acneea, îngroșarea vocii, hirsutismul și tulburările ciclului menstrual. Dacă tratamentul este întrerupt imediat după apariția acestor efecte, manifestările pot scădea lent în intensitate. Efectele secundare pe termen lung, precum chelia de tip masculin, agravarea hirsutismului și a modificărilor vocii și hipertrofia clitorisului sunt în cea mai mare parte ireversibile. În dozele de substituție fiziologică, esterii testosteronului nu au efecte secundare cunoscute la bărbații maturi. În doze suprafiziologice, în orice caz, secreția gonadotropinică este inhibată, testiculele scad în volum, iar numărul spermatozoizilor scade drastic (întradevăr, valorile scăzute ale numărului de spermatozoizi pot persista până la 9 luni după întreruperea abuzului androgenic).

Așa-numitele efecte secundare toxice diferă în funcție de agenți și depind de contextul clinic în care sunt folosiți. Retenția unei cantități limitate de sodiu este o consecință invariabilă a terapiei androgenice, însă la pacienții cu boală cardiacă sau insuficiență renală de fond sau când androgenii sunt administrați în cantități enorme, gradul de retenție sodică poate conduce la edem. Deși androgenii nu determină malignitate, ei pot provoca creșterea și intensificarea durerii din carcinomul prostatic și din cancerul mamar la bărbați.

Efectele secundare feminizante ale terapiei androgenice la bărbați sunt insuficient înțelese. Testosteronul (dar nu androgenii 5α-reduși) poate fi convertit (aromatizat) în țesuturile extraglandulare în estradiol. Cea mai obișnuită manifestare a feminizării este apariția ginecomastiei. O astfel de mărire a sânilor este obișnuită la copiii cărora li se administrează androgeni, posibil datorită unei capacități mai mari de a converti androgenii în estrogeni în copilărie. Administrarea esterilor testosteronului la bărbați are ca rezultat o creștere a nivelurilor plasmatice estrogenice. La bărbații cu funcție hepatică normală, ginecomastia se dezvoltă în mod uzual doar după doze ridicate de androgeni.

Toți androgenii 17α-alchilați pot produce anomalii ale funcției hepatice precum creșterea plasmatică a fosfatazei alcaline și a bilirubinei conjugate. Incidența bolii hepatice clinice depinde probabil de integritatea anterioară a ficatului, deși icterul poate apărea în absența bolii hepatice preexistente. Medicamentele 17α-alchilate determină de asemenea o creștere a unor variate proteine plasmatice ce sunt sintetizate în ficat. Cele mai serioase complicații ale terapiei cu androgeni 17α-alchilați sunt apariția peliozei hepatice (chisturi pline cu sânge în ficat) și a hepatomului. Aceste tulburări au fost inițial descrise la pacienții cu anemie aplastică, mulți din aceștia având anemie Fanconi, ea însăși un factor predispozant pentru dezvoltarea malignității. În orice caz, ambele leziuni au fost de asemenea semnalate la pacienții care au primit androgeni substituiți pentru o varietate de cauze, incluzând utilizarea de către atleți. La unii indivizi aceste tumori regresează și urmează o evoluție benignă după întreruperea medicamentelor; la alții, evoluția este rapid fatală.

O indicație pentru utilizarea androgenilor 17α-alchilați este angioedemul ereditar; în această tulburare, beneficiul terapeutic dorit (creșterea nivelului inhibitorului primului component al complementului) poate fi, în fapt, mai degrabă un efect secundar al steroidului 17α-alchilat decât un efect al androgenului de bază. Ca o consecință, androgenii slabi, precum danazolul, sunt eficace în această tulburare (vezi figura 336-7). Danazolul este de asemenea utilizat în tratamentul endometriozei (vezi capitolul 52).

TERAPIA DE SUBSTITUȚIE Obiectivul terapiei androgenice la bărbații hipogonadici este de a restitui sau de a aduce la

normal caracterele sexuale secundare masculine (barba, pilozitatea corporală, organele genitale externe) și comportamentul sexual masculin și de a mima efectele hormonale asupra dezvoltării somatice (hemoglobină, masă musculară, balanța azotată și închiderea epifizară). Din moment ce o dozare a testosteronului plasmatic este pertinentă pentru monitorizarea terapiei, tratamentul deficienței androgenice este aproape universal încununat de succes. Administrarea parenterală a unui ester al testosteronului cu acțiune lungă, precum 100 până la 200 mg testosteron enantat la intervale de 1 până la 2 săptămâni, are ca rezultat o creștere susținută a testosteronului plasmatic în limitele normale. Astfel de esteri acționează doar prin eliberarea testosteronului însuși în circulație. Alternativ, testosteronul poate fi administrat transdermic.Dacă hipogonadismul este primar și de lungă durată (ca în sindromul Klinefelter), supresia LH-ului plasmatic în intervalul normal poate să nu apară după mai multe săptămâni sau să nu apară deloc. O variabilitate considerabilă există în relația dintre testosteronul plasmatic și comportamentul sexual masculin, dar în insuficiența testiculară postpubertară (chiar cu durată de mulți ani) reluarea activității sexuale normale este obișnuită în urma substituției adecvate. Androgenii nu restabilesc spermatogeneza în statusurile hipogonadice, dar volumul ejaculatului (provenit preponderent din prostată și veziculele seminale) și alte caractere sexuale secundare masculine revin la normal. Efectele androgenilor endogeni asupra hemoglobinei, retenției azotate și dezvoltării scheletice sunt de asemenea reproduse.

La pacienții de orice vârstă la care hipogonadismul s-a dezvoltat înainte de pubertatea așteptată (cum sunt pacienții cu deficiență izolată de gonadotropine) este adecvată aducerea testosteronului plasmatic în limitele adultului într-o manieră lentă. Când tratamentul este început la vârsta la care este așteptată pubertatea la astfel de pacienți, evenimentele normale ale pubertății se desfășoară într-o manieră obișnuită. Dacă terapia este întârziată până după vârsta obișnuită a pubertății, gradul în care va apărea virilizarea normală este variabil, deși mulți pacienți suferă o maturizare anatomică și funcțională relativ completă. Terapia androgenică intermitentă cu doze mici este indicată la băieții hipogonadici prepubertari cu microfalus pentru a aduce organele genitale externe în limite normale. Dacă acești pacienți sunt atent monitorizați și primesc androgeni doar pentru perioade scurte, o astfel de terapie, în mod obișnuit, nu are efecte adverse asupra creșterii somatice.

La băieții de vârstă prepubertară fie cu deficit gonadotropinic izolat, fie cu deficiență testiculară primară, practica uzuală este de a institui terapia androgenică între vârstele de 12 și 14 ani, în funcție de nevoia subiectivă în sensul dezvoltării sexuale. Administrarea inițială a dozelor de esteri ai testosteronului urmată de o creștere gradată la 100 până la 150 mg/m^2 suprafață corporală la fiecare 1 până la 3 săptămâni trebuie să aibă ca rezultat o explozie a creșterii pubertare până la nivelul normal. Timpul de la începerea tratamentului până la apariția caracterelor sexuale secundare este variabil. Dezvoltarea penisului, îngroșarea vocii și alte caractere sexuale secundare încep în mod obișnuit în cursul primului an de tratament. La băieții normali, pubertatea se extinde timp de mai mulți ani, iar tratamentul care reproduce această dezvoltare normală nu trebuie să scurteze foarte mult acest proces.

Testosteronul își exercită acțiunea sa completă doar în prezența unui mediu hormonal echilibrat și, în mod special, în prezența unor niveluri adecvate ale hormonului de creștere. Consecutiv, băieții prepubertari cu deficiențe coexistente ale hormonului de creștere și androgenice prezintă un răspuns diminuat la androgeni, cu excepția cazurilor când hormonul de creștere este administrat simultan.

UTILIZĂRI FARMACOLOGICE Androgenii au fost utilizați pentru o varietate de tulburări neasociate cu hipogonadism în speranța că beneficiile potențiale ale acțiunilor nonvirilizante ale acestor agenți (cum sunt creșterea retenției azotate și a masei musculare, hemoglobina crescută etc.) vor prevala asupra oricăror acțiuni dăunătoare ale acestor medicamente. Cele mai comune utilizări nonsubstitutive androgenice au fost încercate pentru a îmbunătăți balanța azotată în stările catabolice, autoadministrare de către atleți în speranța că masa musculară și/sau performanța atletică va fi îmbunătățită, pentru a spori eritropoieza în anemiile refractare, incluzând anemia din insuficiența renală, tratamentul angioedemului ereditar și endometriozei și tratamentul retardului de creștere de etiologii variate. Majoritatea așteptărilor din partea efectelor benefice în aceste tulburări au fost iluzorii – din două motive. Mai întâi, dozele farmacologice de androgeni fac puțin – cel mult la bărbați – în plus față de androgenul testicular normal, iar la femei efectele virilizante secundare ale androgenilor sunt foarte pronunțate. Apoi, nu a fost inventat nici un androgen care să prezinte doar efectele nonvirilizante ale hormonului. Acest lucru nu este surprinzător datorită faptului că toate acțiunile androgenilor sunt mediate printr-o proteină-receptor unică cu înaltă afinitate din citoplasmă (vezi figura 336-5).

Cea mai răspândită formă a abuzului androgenic este întâlnită la atleți care urmează acest tip de terapie pentru a stimula dezvoltarea musculară și a îmbunătăți performanța atletică. În orice caz, de fapt, din studii efectuate, o astfel de terapie utilizând doze farmacologice modeste (de 2-4 ori doza de substituție) nu îmbunătățește performanța în mod constant. Totuși, la dozele ingerate frecvent de atleți (care sunt uneori de 10 ori mai mari decât doza de substituție), acești agenți cresc balanța azotată și masa musculară; deoarece medicamentele au multiple efecte adverse la doze mari, aceste beneficii prezumtive nu trebuie să depășească în importanță riscurile asociate cu abuzul de androgen, o practică care nu poate fi condamnată prea aspru. Singurele indicații stabilite pentru terapia androgenică în afara hipogonadismului masculin sunt pacienții selectați cu anemie datorată insuficienței măduvei osoase, angioedem ereditar și ca terapie adjuvantă la tratamentul cu hormon de creștere.

Gonadotropinele Tratamentul cu gonadotropine este utilizat pentru a determina sau restabili fertilitatea la pacienții cu deficit gonadotropinic de orice cauză. Două preparate gonadotropinice sunt disponibile: gonadotropinele menopauzale umane (hMG)(purificate din urina femeilor la postmenopauză) și gonadotropina corionică umană (hCG)(purificată din urina femeilor gravide). hMG conține 75 UI de FSH și 75 UI de LH pe fiolă. hCG are activitate FSH mică și se aseamănă cu LH-ul în ce privește abilitatea acestuia de a stimula producția de testosteron a celulelor Leydig. Datorită prețului ridicat al hMG, tratamentul în mod obișnuit este început cu hCG singur, iar hMG este adăugată mai târziu pentru a stimula fazele dependente de FSH ale dezvoltării spermatidelor. Un raport mare al activității LH-ului față de FSH și o durată lungă a tratamentului (3 până la 6 luni) sunt necesare pentru a realiza maturizarea testiculelor prepubertare. Odată ce spermatogeneza este restabilită la pacienții hipofizectomizați sau este inițiată la bărbații cu hipogonadism hipogonadotropinic prin terapie combinată, în mod obișnuit poate fi menținută doar cu hCG.

Doza de hCG necesară pentru a menține un nivel testosteronic normal variază de la 1000 la 5000 UI săptămânal. S-au studiat un număr mare de regimuri pentru a induce maturarea spermatogenezei. Majoritatea implică o doză de atac de 2000 UI hCG de trei sau mai multe ori pe săptămână până când majoritatea parametrilor clinici, incluzând nivelurile plasmatice de testosteron, revin la normal. hMG (în mod uzual, o fiolă) este adăugat atunci, de trei ori pe săptămână, pentru a completa dezvoltarea spermatogenezei. După ce reapare spermatogeneza,

durata necesară a tratamentului pentru a restabili spermatogeneza poate fi de până la 12 luni.

Hormonul eliberator de hormon luteinizant și analogii de LHRH LHRH (gonadorelina) este disponibil pentru testarea endocrină. Tratamentul cu LHRH este utilizat de unii medici pentru terapia îndelungată a infertilității din hipogonadismul hipogonadotropinic. Este necesară administrarea LHRH în doze frecvente (25 până la 200 ng/kg corp la fiecare două ore), necesitând utilizarea pompelor portabile. În general, LHRH nu pare a fi mai eficace decât gonadotropinele în ce privește revenirea la normal a numărului de spermatozoizi. Analogii de LHRH (leuprolidul și nafarelina) sunt apți pentru supresia secreției gonadotropinice și inducerea hipogonadismului. În cancerul prostatic, producția androgenică testiculară poate fi blocată prin injectarea lunară de 7,5 mg leuprolid retard.

BIBLIOGRAFIE

BAKER HWG: Male infertility, in *Endocrinology*, 3d ed, LLJ deGroot (ed). Philadelphia, Saunders, 1995, pp 2404-2433

CARR BR, GRIFFIN JE: Fertility control and its complications, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1007-1031

CARR BR, GRIFFIN JE, ROBERTSON MD: The isolation and physiology of inhibin and related proteins. Biol Reprod 40:33, 1989

CHILLON M et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 332:1475, 1995

DE KRETSER DM: Declining sperm counts. BMJ 312:457, 1996

GOLDZIEHER JW et al: Improving the diagnostic reliability of rapidly fluctuating plasma hormone levels by optimized multiple-sampling techniques. J Clin Endocrinol Metab 43:824, 1976

GRAY A et al: Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 73:1016, 1991

GRIFFIN JE, WILSON JD: Disorders of the testes and male reproductive tract, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 799-852

GRUMBACH MM, STYNE DM: Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1139-1221

HANDLESMAN DJ: Testicular dysfunction in systemic disease. Endocrinol Metab Clin North Am 23:839, 1994

ILLINGWORTH PJ et al: Inhibin-B: A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. J Clin Endocrinol Metab 81:1321, 1996

LAUE L et al: Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. N Engl J Med 320:496, 1989

MACDONALD PC et al: Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab 49:905, 1979

MARSHALL WA, TANNER JM: Variation in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970

MEIKLE AW et al: Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 74:623, 1992

NAJMABADI H et al: Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. J Clin Endocrinol Metab 81:1347, 1996

PALERMO GD et al: Intracytoplasmic sperm injection: A novel treatment for all forms of male factor infertility. Fertil Steril 63:1231, 1995

PESCOVITZ OH et al: Paracrine control of spermatogenesis. Trends Endocrinol Metab 3:126, 1994

PORETSKY L et al: Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. Metabolism 44:946, 1995

RUGARLI EI, BALLABIO A: Kallmann syndrome. JAMA 270:2173, 1993

SNYDER PJ: Hypogonadotropic hypogonadism: Gonadotropin therapy, in *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 5th ed, CW Bardin (ed). St Louis, Mosby, 1994, pp 300-303

SNYDER PF, LAWRENCE DA: Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab 51:1335, 1980

WHITCOMB RW, CROWLEY WF JR: Hypogonadotropic hypogonadism: Gonadotropin-releasing hormone therapy, in *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 5th ed, CW Bardin (ed). St Louis, Mosby, 1994, pp 303-305

337 *Bruce R. Carr, Karen D. Bradshaw*

AFECȚIUNI ALE OVARULUI ȘI ALE APARATULUI REPRODUCĂTOR FEMININ

Ovarul este sursa ovulelor necesare reproducerii și a hormonilor care reglează viața sexuală a femeii. Structura anatomică, răspunsul la stimuli hormonali și capacitatea secretorie a ovarului variază în perioade diferite ale vieții. Acest capitol va trece în revistă fiziologia ovariană normală ca bază pentru înțelegerea anomaliilor ovarului și ale altor țesuturi ale aparatului reproducător feminin.

DEZVOLTAREA, STRUCTURA ȘI FUNCȚIA OVARULUI

EMBRIOLOGIE În cursul celei de-a treia săptămâni de sarcină, celulele germinative primordiale apar din endodermul ce căptușește sacul vitelin la capătul caudal al embrionului. Celulele germinative migrează până la creasta genitală adiacentă rinichiului mezonefric în săptămâna a cincea a sarcinii și suferă diviziuni mitotice. Gonadele se găsesc într-un stadiu nediferențiat până în a șaptea săptămână a vieții fetale, când ovarul primitiv poate fi diferențiat de testicul (vezi capitolul 339). Formarea estrogenică în ovar începe între săptămânile a 8-a și a 10-a, iar în săptămâna a 10-a spre a 11-a de sarcină unele ovogonii din cortexul ovarian în dezvoltare încep să se dezvolte în ovocite primare. Ovarul conține un număr finit de celule germinative, numărul maxim de circa 7 milioane de ovogonii fiind atins prin luna a 5-a spre a 6-a de sarcină. După aceea, celulele germinative scad ca număr printr-un proces de atrezie, astfel că la naștere rămân doar 1 milion, 400.000 sunt prezente la timpul menarhei și doar câteva rămân la menopauză. Pentru dezvoltarea normală a ovarului sunt necesari doi cromozomi X; la indivizii cu cariotip 45X apare dezvoltarea ovariană, dar rata atreziei este accelerată, astfel că la naștere mai rămâne doar o bandă fibroasă (vezi capitolul 339).

După ce ovogonia încetează să prolifereze meioza începe, continuă până când stadiul diploid al primei diviziuni meiotice este încheiat și rămâne staționară până la momentul debutului ovulației la pubertate. Din a cincea lună a vieții fetale foliculul primordial este constituit din ovocite primare oprite în faza de meioză, un singur strat înconjurător de celule granuloase și o membrană bazală care separă foliculul primar de țesuturile stromale (interstițiale).

MATURAREA PUBERTARĂ Maturarea finală a foliculilor ovarieni începe în timpul pubertății. Cei doi hormoni principali care reglează dezvoltarea foliculară sunt gonadotropinele hipofizare – hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH) (figura 337-1). În timpul celui de-al doilea trimestru al dezvoltării fetale, gonadotropinele plasmatice cresc la niveluri echivalente cu cele de la menopauză. Acest vârf al nivelurilor gonadotropinelor poate fi în relație cauzală cu vârful simultan al replicării ovocitelor. Axul hipotalamo-hipofizar (așa-numitul gonadostat) se maturizează și după al doilea trimestru devine sensibil la feed-back-ul negativ al hormonilor steroizi, în special estrogenul și progesteronul produși în placentă. Gonadotropinele circulante scad după aceasta și sunt aproape nedetectabile în momentul nașterii. La nou-născut, concomitent cu scăderea nivelurilor de estrogen și progesteron datorată separării acestuia de placentă la naștere, are loc o nouă creștere a secreției de gonadotropine care persistă în primele câteva luni de viață. Pe măsură ce sistemul hipotalamo-hipofizar continuă să se matureze, gonadostatul devine

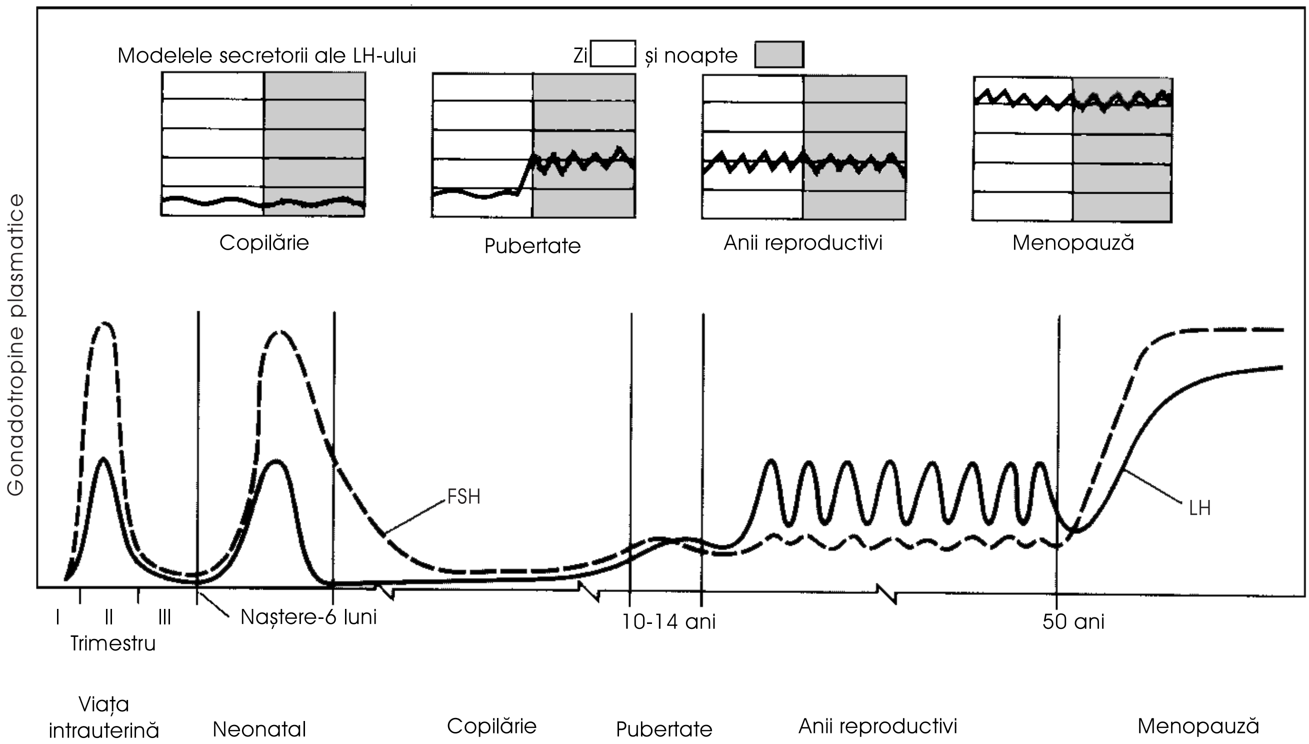


FIGURA 337-1 Modelul secreției gonadotrofinice în cursul diferitelor etape de viață la femeie. FSH (hormon foliculostimulant), LH (hormon luteinizant). Modelele secretorii ale LH-ului în timpul orelor de veghe (arii clare) și de noapte (arii punctate) pentru fiecare etapă sunt indicate în dreptunghiurile superioare. *(După C Faiman și colaboratorii).*

sensibil la feedback-ul negativ exercitat de niveluri scăzute de hormoni steroizi circulanți, iar gonadotropinele plasmatice scad din nou.

Înainte de pubertate, scăderea sensibilității gonadostatului permite creșterea secreției de FSH și LH, probabil secundar creșterii episodice sau pulsatile a secreției hipotalamice a hormonului eliberator al hormonului luteinizant (LHRH) (vezi capitolul 328). Urmează atunci o secreție de LH ce se realizează după un model intermitent indus de somn, care reprezintă primul pas în dezvoltarea modelului ciclic de secreție a gonadotropinelor (vezi figura 337-1). Creșterea secreției de estrogeni exercită ulterior un feedback pozitiv ce conduce la exagerarea eliberării pulsatile de LH și eventual la ovulație și menarhă, după care concentrațiile medii ale gonadotropinelor plasmatice ating valorile adultului, cu niveluri diurne și nocturne similare. După menopauză nivelurile de gonadotropine plasmatice cresc, ating un platou 5-10 ani mai târziu și rămân ușor constante până înainte de decada a opta spre a noua de viață, când nivelurile pot să scadă. Deși funcția ovariană este reglată primar de LH și FSH, ovarul este sursa mai multor peptide, hormoni proteici și factori de creștere care pot juca un rol în funcția ovariană.

La pubertate, odată cu dezvoltarea sensibilității scăzute a centrilor hipotalamo-hipofizari la hormonii steroizi circulanți, LHRH eliberat de hipotalamus crește, secreția hipofizară de gonadotropine este sporită, secreția ovariană de estrogeni crește și urmează modificările anatomice ale pubertății. La vârsta de 10-11 ani încep să apară la fete primele caractere sexuale secundare și anume: înmugurirea sânilor (telarha), urmată de dezvoltarea părului pubian (pubarha) și mai târziu de dezvoltarea părului axilar (adrenarha). Apariția părului pubian și axilar se pare că este rezultatul unei creșteri a androgenilor corticosuprarenali ce începe la vârsta de aproximativ 6-8 ani. Urmează o creștere explozivă, iar rata maximă de creștere este atinsă la o vârstă medie de 12 ani.

Punctul culminant al pubertății este debutul menstruațiilor ciclice, regulate. Perioada medie de timp între debutul dezvoltării sânilor și debutul menstruațiilor (menarha) este de 2 ani. În primii câțiva ani după menarhă, ciclurile menstruale sunt adesea neregulate și variabile datorită anovulației. Vârsta de apariție a menarhei este variabilă și este determinată în parte de factori socioeconomici și genetici, precum și de starea generală de sănătate. În Statele Unite, vârsta medie a menarhei se știe că a scăzut cu o rată de 3-4 luni pe fiecare decadă de-a lungul ultimilor 100 ani și este acum în jurul vârstei de 13 ani, scădere ce se crede a fi datorată unei îmbunătățiri a nutriției. O greutate corporală critică în jurul a 48 kg sau o combinație a greutății, apei din organism și grăsimii din organism este asociată cu dezvoltarea unei lipse de sensibilitate hipotalamică la steroizii circulanți care conduce la o creștere a secreției de gonadotropine și în final la menarhă. Fetele obeze cu o greutate corporală cu 20-30% peste greutatea ideală au menarha mai devreme decât fetele cu greutate normală. Prin contrast, practicarea anumitor sporturi sau a baletului, malnutriția și boala cronică debilitantă pot întârzia menarha.

OVARUL MATUR **Morfologie** Componentele anatomice și funcția ovarului adult sunt ilustrate schematic în figura 337-2. Sub influența gonadotropinelor este recrutat un grup de foliculi primari și în ziua a șasea spre a opta a ciclului menstrual un folicul devine matur sau „dominant“, proces caracterizat prin creștere accelerată a celulelor granuloase și mărirea cavității foliculului, plină cu lichid. Foliculii recrutați ce nu au fost destinați ovulației încep să degenereze similar atreziei observate la alți foliculi pe parcursul embriogenezei. Imediat înaintea ovulației, reîncepe meioza în ovocitul foliculului dominant și prima diviziune meiotică este completată cu formarea primului globul polar. Mărirea rapidă a cavității foliculare (peste 10-25 mm în diametru) apare odată cu creșterea asociată a lichidului folicular urmată de subțierea suprafeței foliculului și formarea unei proeminențe conice. Ovulația din foliculul dominant apare la 16-23 de ore după nivelul maxim al LH sau 24-38 de ore după debutul creșterii LH-ului ca rezultat al rupturii peretelui folicular la nivelul proeminenței, urmată de expulzarea ovulului împreună cu o masă de celule granuloase de jur împrejur, numite *celule cumulus*. Ruptura se pare că este rezultatul acțiunii enzimelor hidrolitice asupra suprafeței foliculului, posibil sub controlul prostaglandinelor. A doua diviziune meiotică începe după ce ovulul este fertilizat de spermatozoid și tot atunci este eliberat al doilea globul polar. Consecutiv ovulației începe formarea corpului galben

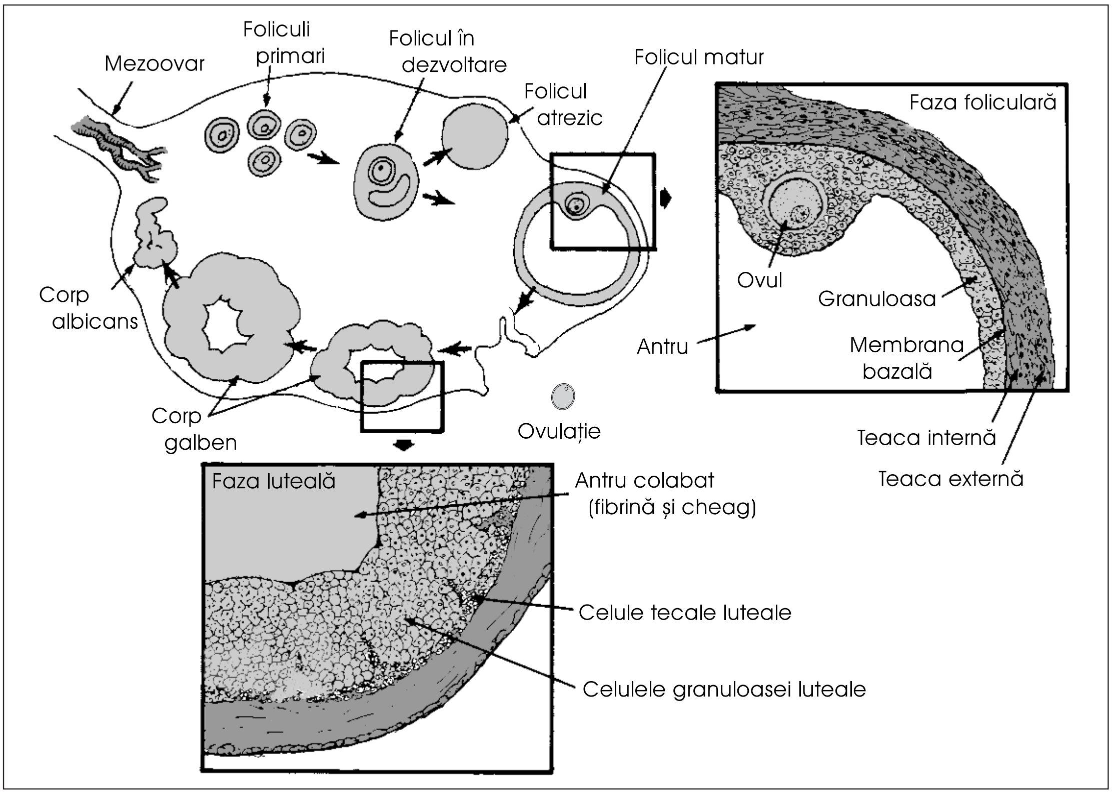


FIGURA 337-2 Modificările dezvoltării la un ovar adult în cursul unui ciclu complet de 28 zile.

în resturile restante ale foliculului care a suferit ovulația, celulele granuloase și tecale restante cresc în dimensiune și acumulează lipide și un pigment galben, luteina, devenind „luteinizate“. Membrana bazală care separă celulele granuloase de stromă și vasele sanguine se rupe, iar capilarele, fibroblaștii și limfocitele din teacă invadează celulele granuloase și ajung în cavitatea centrală, umplând-o astfel cu sânge. După o perioadă de 14±2 zile (viața funcțională a corpului galben) începe regresia vaselor și atrofia corpului galben și rezultă înlocuirea corpului galben cu o cicatrice fibroasă – corp albicans. Factorii care limitează durata de viață a corpului galben la om nu sunt cunoscuți. În orice caz, dacă apare sarcina, corpul galben persistă sub influența gonadotropinelor placentare sau corionice, iar progesteronul este sintetizat de corpul galben ca suport al sarcinii.

Producerea de hormoni *Hormonii steroizi* Ca și alți hormoni steroizi, steroizii ovarieni sunt derivați din colesterol (figura 337-3). Ovarul poate sintetiza colesterol de novo și poate utiliza de asemenea colesterolul din lipoproteinele circulante ca substrat pentru producerea hormonilor steroizi (figura 337-4). Virtual, toate celulele ovariene se crede că posedă echipamentul enzimatic complex necesar pentru conversia colesterolului în estradiol (vezi figura 337-3); în orice caz, diferitele tipuri celulare din ovar conțin cantități diferite din aceste enzime, astfel că principalii steroizi produși diferă în variate compartimente. De exemplu, corpul galben produce în mod predominant progesteron și 17-hidroxiprogesteron, în vreme ce celulele tecale și stromale convertesc colesterolul în androstendion și testosteron. Celulele granuloasei sunt în mod particular bogate în aromataza responsabilă de sinteza de estrogen și ca substrat utilizează pentru acest proces androgenii sintetizați în celulele granuloasei și în celulele tecale adiacente.

Locurile principale de acțiune a LH și FSH sunt de asemenea ilustrate în Figurile 337-3 și 337-4. LH acționează în principal pentru a regla prima secvență în biosinteza de hormoni steroizi și anume conversia colesterolului la pregnenolon și induce, de asemenea, enzimele următoare acestei căi. FSH acționează reglând procesul final prin care androgenii sunt aromatizați rezultând estrogeni. Ca o consecință, FSH stimulează substratul și formarea de androgeni și/sau progesteron în absența LH, în timp ce în absența LH acțiunea FSH este stânjenită datorită diminuării substratului necesar aromatizării.

ESTROGENII Estrogenii produși în mod natural sunt steroizi cu 18 atomi de carbon ce conțin un inel aromatic A, cu grupul hidroxil fenolic la C-3, iar în poziția C-17 fie un grup hidroxil (estradiol), fie o cetonă (estronă) (vezi figura 337-3) (pentru numerotarea inelului steroidic, vezi figura 336-1). Principalul estrogen secretat de ovar și cel mai puternic estrogen produs natural este estradiolul. Estrona este de asemenea secretată de ovar, dar sursa principală de estronă este conversia extraglandulară a androstendionului în țesuturile periferice. Estriolul (16-hidroxiestradiol), cel mai abundent estrogen în urină, apare prin 16-hidroxilarea estronei și estradiolului. Catecolestrogenii sunt formați prin hidroxilarea estrogenilor în pozițiile C-2 sau C-4 și pot acționa ca mediatori intracelulari ai unor acțiuni ale estrogenilor. Estrogenii stimulează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la femeie și determină creșterea uterină, îngroșarea mucoasei vaginale, subțierea mucusului cervical și, la nivelul sânilor, dezvoltarea sistemului canalicular. Mecanismul de acțiune al estrogenilor în țesuturile-țintă este similar cu cel al altor hormoni steroizi și constă în legarea de un receptor nuclear steroidic și amplificarea transcripției ARN mesager, care la rândul său determină creșterea sintezei proteice în citoplasma celulară (vezi capitolul 327).

PROGESTERONUL Progesteronul, un steroid cu 21 atomi de carbon (vezi figura 337-3), este principalul hormon secretat de corpul galben și este răspunzător de efectele progestaționale, respectiv inducerea activității secretorii în endometrul pregătit estrogenic în vederea implantării oului fecundat. Progesteronul induce de asemenea reacția deciduală a endometrului. Alte efecte includ: inhibarea contracțiilor uterine, creșterea vâscozității mucusului cervical, dezvoltarea glandulară a sânilor și creșterea temperaturii bazale a corpului (efect termogenetic).

ANDROGENII Ovarul sintetizează o varietate de steroizi cu 19 atomi de carbon ce include: dehidroepiandrosteron, androstendion, testosteron și dihidrotestosteron, în principal în celulele stromale și tecale. Principalul steroid ovarian cu 19 atomi de carbon este androstendionul (vezi figura 337-3); o parte din acesta este eliberată în plasmă, iar restul este convertit în estrogeni în celulele granuloasei sau în testosteron în interstițiu.

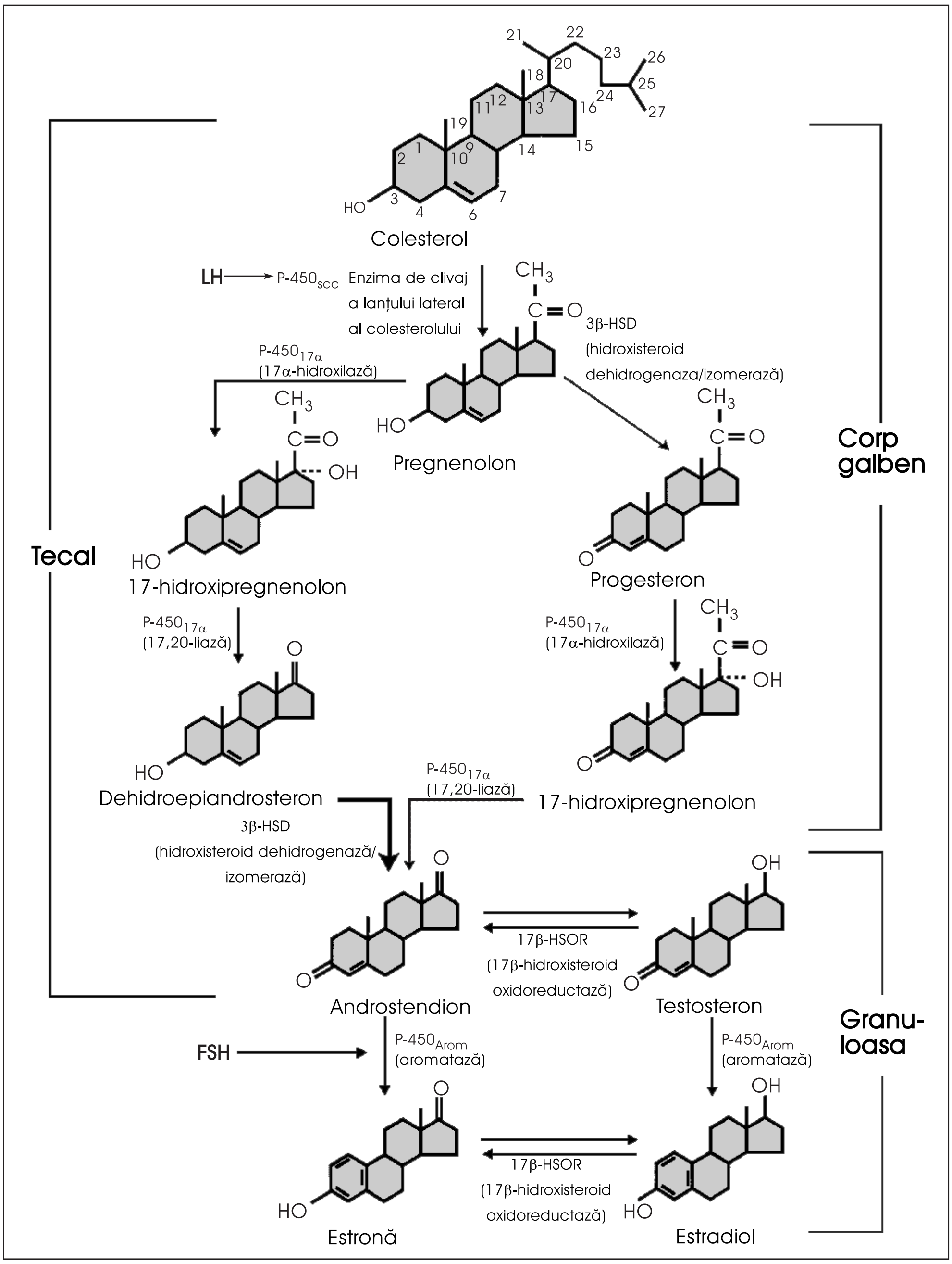


FIGURA 337-3 Principala cale a biosintezei hormonale steroidiene în ovar. Deși fiecare celulă ovariană conține probabil echipamentul enzimatic complet necesar pentru formarea estradiolului din colesterol, cantitățile din variatele enzime și, în consecință, hormonii formați predominant diferă între variatele tipuri celulare. Echipamentele enzimatice majore pentru corpul galben, celulele stromale și ale granuloasei sunt ilustrate prin paranteze drepte; aceste celule produc predominant progesteron și 17OH-progesteron, androgen și respectiv estrogen. Situsurile principale de acțiune ale LH-ului și FSH-ului în medierea acestor căi sunt ilustrate prin săgeți orizontale. Linia punctată scoate în evidență faptul că metabolismul 17-hidroxiprogesteronului este limitat în ovarul uman. (*După Carr, 1992*)

În țesuturile periferice, androstendionul poate fi convertit de asemenea în testosteron sau în estrogeni. Doar testosteronul și dihidrotestosteronul sunt androgeni adevărați care interacționează cu receptorul de androgen și induc semne de virilizare la femeie (vezi capitolul 53 și 336).

Alți hormoni Alți hormoni ovarieni joacă un rol incert în fiziologia umană. *Relaxina*, un hormon polipeptidic produs de corpul galben și de deciduă, determină înmuierea cervixului și lărgirea simfizei pubiene în pregătirea parturiției la animale. *Ocitocina, vasopresina* și alți hormoni hipotalamici și pituitari sunt de asemenea prezenți în celulele granuloasei și/sau luteale, dar funcția lor în aceste celule este necunoscută. *Inhibina foliculară* sau *foliculostatina* (echivalentul inhibinei testiculare) este secretată de folicul și se crede că inhibă eliberarea FSH-ului de către unitatea hipotalamo-hipofizară. *Activina* este de asemenea secretată de folicul și poate mări secreția de FSH. *Proteina reglatorie foliculară* (FRP) a lichidului folicular la om inhibă secreția granuloasei și creșterea. *Gonadocrininele*, peptide purificate din lichidul folicular de șobolan, stimulează eliberarea atât a FSH, cât și a LH din glanda pituitară (hipofiza), atât in vitro, cât și in vivo. Celulele granuloasei secretă *inhibitorul de maturare a ovocitelor* (IMO), un factor ce previne ovulația prematură. În plus, în glandele ambelor sexe o *substanță inductoare a meiozei* (SIM) care declanșează debutul meiozei, eveniment ce apare mai devreme în dezvoltarea ovariană decât în cea testiculară. O varietate de factori de creștere produși local (incluzând factorii de creștere insulin-like IGF1, IGF2 și factorii de transformare a creșterii TGFα și TGFβ) influențează secreția ovariană de steroizi.

Ciclul menstrual normal Ciclul menstrual este obișnuit împărțit într-o fază foliculară sau proliferativă și o fază luteală sau secretorie (figura 337-5). Secreția de FSH și LH este în mod fundamental sub controlul feedback-ului negativ exercitat de steroizii ovarieni (în mod special de estradiol) și probabil de inhibină, dar răspunsul gonadotropinelor la diferite niveluri de estradiol variază. Secreția de FSH este inhibată progresiv cu creșterea nivelurilor de estrogeni – feedback negativ tipic. Prin contrast, secreția de LH este supresată maximal de cantități mici de estrogen și este crescută ca răspuns la creșterea de estradiol susținută – așa-numitul control feedback pozitiv. Feedback-ul negativ al estrogenilor implică atât hipotalamusul, cât și hipofiza, în timp ce feedback-ul pozitiv operează în principal la nivelul hipofizei.

Durata ciclului menstrual normal este definită ca timpul între debutul unui episod de sângerare menstruală și debutul celui următor. La femeile vârstei reproductive, ciclul menstrual este în medie de 28±3 zile, iar durata medie a sângerării este de 4±2 zile. Cicluri menstruale mai lungi (obișnuit caracterizate prin anovulație) apar la menarhă și înaintea menopauzei. La sfârșitul unui ciclu menstrual și în condițiile unei epuizări a corpului galben, nivelurile plasmatice de estrogeni și progesteron se prăbușesc, iar nivelurile circulante de FSH cresc concomitent. Sub influența creșterii nivelurilor de FSH este inițiată recrutarea foliculară, având ca efect dezvoltarea foliculului care va fi dominant în cursul ciclului următor.

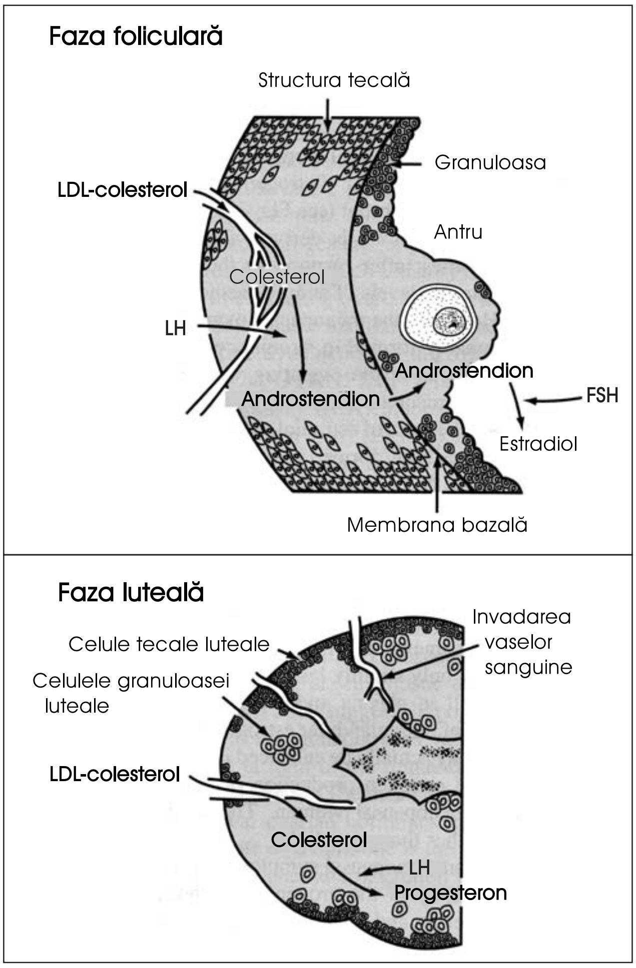


FIGURA 337-4 Interacțiunile celulare în ovar în cursul fazei foliculare (*sus*) și fazei luteale (*jos*). LDL (lipoproteina cu densitate mică), FSH (hormon foliculostimulant), LH (hormon luteinizant). (*După Carr et al, 1982*)

După debutul menstruației continuă dezvoltarea foliculară, dar nivelurile de FSH scad. Aproximativ cu 8-10 zile înainte de creșterea maximală de LH la jumătatea ciclului, nivelurile estradiolului plasmatic încep să crească drept rezultat al secreției de estradiol la nivelul celulelor granuloasei foliculului dominant, care se mărește. În timpul celei de a doua jumătăți a fazei foliculare, nivelurile de LH încep de asemenea să crească (feedback pozitiv). Chiar înainte de ovulație, secreția de estradiol atinge un vârf și apoi scade. Imediat după aceea, creșterea ulterioară a nivelului plasmatic al LH mediază maturarea finală a foliculului, urmată de ruptura foliculului și ovulație la 16-23 de ore după secreția maximală de LH. Concomitent cu creșterea LH există o creștere mai mică a nivelului plasmatic de FSH a cărei semnificație fiziologică este neclară. Nivelul progesteronului plasmatic începe de asemenea să crească înainte de jumătatea ciclului și facilitează acțiunea de feed-back pozitiv a estradiolului asupra secreției de LH.

La începutul fazei luteale, gonadotropinele plasmatice scad și progesteronul plasmatic crește. O creștere secundară a estrogenilor determină supresia ulterioară a gonadotropinelor. Aproape de sfârșitul fazei luteale nivelurile de estrogeni și progesteron scad, iar nivelurile de FSH încep să crească pentru a iniția dezvoltarea foliculului următor (obișnuit în ovarul contralateral) și ciclul menstrual următor.

Endometrul ce căptușește cavitatea uterină suferă modificări marcate ca răspuns la modificările nivelurilor plasmatice ale hormonilor ovarieni (vezi figura 337-5). Concomitent cu scăderea estrogenilor și progesteronilor plasmatici și cu declinul funcției corpului galben la sfârșitul fazei luteale apare un vasospasm intens al arteriolelor spiralate ce alimentează cu sânge endometrul, urmat de o necroză ischemică, descuamare endometrială și sângerare. Acest vasospasm este cauzat de prostaglandinele sintetizate local. Debutul sângerării marchează prima zi a ciclului menstrual. În ziua a patra spre a cincea, endometrul este subțire. În timpul fazei proliferative, creșterea glandulară a endometrului este mediată de estrogeni. După ovulație, progesteronul crescut conduce la o îngroșare ulterioară a endometrului, dar creșterea rapidă încetinește. Endometrul intră atunci în faza secretorie caracterizată prin răsucirea glandelor, răsucirea arteriolelor spiralate și secreție glandulară. În absența fecundării, funcția corpului galben începe să se epuizeze, iar secvența evenimentelor ce conduc la menstruație este din nou reluată.

Modificările bifazice ale temperaturii bazale corporale sunt caracteristice ciclului ovulator și sunt mediate prin modificări ale nivelurilor de progesteron (vezi figura 337-5). O creștere a temperaturii bazale corporale de 0,3 până la 0,5°C începe după ovulație, persistă în timpul fazei luteale și revine la valoarea bazală normală (36,2 până la 36,4°C) după debutul menstruației ce urmează.

Interacțiuni celulare în ovar în timpul ciclului normal LH stimulează celulele tecale din jurul foliculului spre a forma androgeni, iar androstendionul difuzează prin membrana bazală

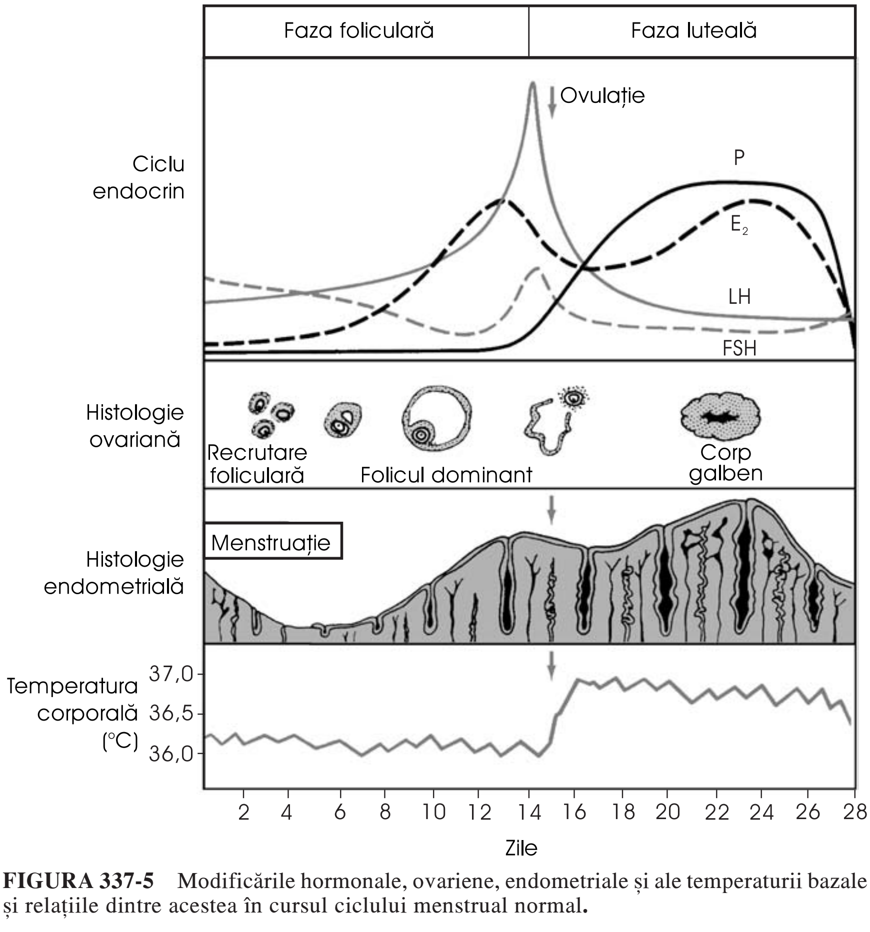


FIGURA 337-5 Modificările hormonale, ovariene, endometriale și ale temperaturii bazale și relațiile dintre acestea în cursul ciclului menstrual normal.

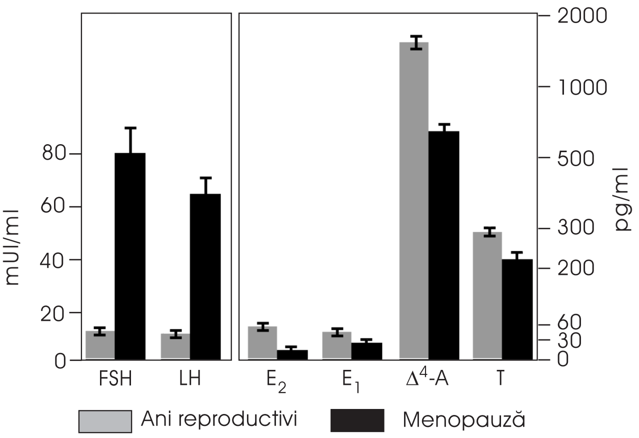


FIGURA 337-6 Diferențele concentrației hormonale la femei în cursul anilor reproductivi și la femei în cursul menopauzei. FSH (hormon foliculostimulant), LH (hormon luteinizant), E_2 (estradiol 17β), E_1 (estronă), Δ^4-A (androstendion), T (testosteron). (*După SSC Yen și RB Jaffe (eds), Reproductive Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 1986, și după DR Mishell și V Davajan (eds), Reproductive Endocrinology, Infertility, and Contraception, 2nd ed, Philadephia, Davis, 1986*)

a foliculului în celulele granuloasei, unde este aromatizată la estrogen (vezi Figurile 337-3 și 337-4).

Creșterea FSH la sfârșitul ciclului menstrual precedent stimulează creșterea și recrutarea foliculilor primari prin creșterea proliferării celulelor granuloasei, rezultând în final formarea foliculului dominant. În celulele granuloasei, FSH stimulează de asemenea sinteza estrogenilor. Creșterea secreției de estradiol determină o creștere a numărului receptorilor de estradiol și proliferarea în continuare a celulelor granuloasei. În faza foliculară tardivă, FSH împreună cu estradiolul determină inducția receptorilor de LH pe celulele granuloasei. LH acționează prin intermediul acestor receptori pentru a crește secreția de progesteron la jumătatea ciclului. Cantitatea de progesteron produsă de foliculi se crede a fi limitată de disponibilitatea colesterolului de a servi drept substrat pentru steroidogeneză și de faptul că cea mai mare parte din progesteronul format este convertit la androstendion de către celulele tecale. Înainte de ovulație celulele granuloase ale foliculului sunt scăldate de lichidul folicular, dar au acces limitat la sângele circulant și în consecință la LDL plasmatic. Așa cum este reprezentat în figura 337-4, celulele granuloasei devin vascularizate după ovulație și LDL colesterolul plasmatic este disponibil pentru a servi ca substrat major pentru sinteza de progesteron de către corpul galben. Astfel, sinteza crescută de progesteron a corpului galben este consecința disponibilității crescute a substratului. Vârful secreției de progesteron de către corpul galben este atins la 8 zile după ovulație, în momentul vascularizației maxime a celulelor granuloasei.

MENOPAUZA *Menopauza* este definită ca episodul final al sângerărilor menstruale la femeie. În acest caz termenul este folosit obișnuit cu referire la perioada climacteriului feminin ce cuprinde perioada de tranziție între depășirea vârstei reproductive și dincolo de ultimul episod de sângerare menstruală. În timpul acestei perioade există o pierdere graduală, dar progresivă, a funcției ovariene și o varietate de modificări endocrine, somatice și psihologice.

Vârsta medie a femeii în momentul întreruperii sângerării menstruale este de 50-51 ani. Atâta timp cât speranța de viață la femeie este de aproape 80 de ani, aproximativ o treime din viață este trăită după întreruperea funcției reproductive. Înainte de menopauză caracterul ciclurilor menstruale este variabil, dar intervalul dintre menstruații în mod obișnuit devine mai lung. În plus, există o creștere a nivelurilor plasmatice medii de FSH și LH în ciuda continuării ciclurilor ovulatorii. Astfel, ovarul pare să devină mai puțin sensibil la gonadotropine înainte de menopauză.

Menopauza este consecința epuizării foliculilor ovarieni. Scăderea numărului de ovocite începe în viața intrauterină; în timpul menopauzei mai există câteva ovocite și acestea sunt nefuncționale. Numai un număr mic de ovocite sunt pierdute ca rezultat al ovulației în timpul vieții reproductive, majoritatea foliculilor și ovocitelor asociate fiind pierdute prin atrezie. Încetarea dezvoltării foliculare are ca rezultat scăderea producției de estradiol și de alți hormoni care, în schimb determină o pierdere a feedback-ului negativ asupra centrilor hipotalamo-hipofizari. În consecință, nivelurile gonadotropinelor plasmatice au o creștere a nivelurilor de FSH mai timpurie și într-o măsură mai mare decât acelea de LH (figurile 337-1 și 337-6). Concentrația mai înaltă a FSH decât a LH la femeia în post-menopauză poate rezulta din scăderea secreției ovariene de inhibină, din faptul că FSH este epurat din plasmă mai lent decât LH și posibil din pierderea feedback-ului pozitiv al estradiolului asupra secreției de LH. Administrarea intravenoasă de LHRH la femeia în menopauză produce o creștere pronunțată a secreției de FSH și de LH, asemănător cu amplificarea activității secretorii hipotalamo-hipofizare din alte forme de insuficiență ovariană primară.

Ovarele femeii în postmenopauză sunt mici și celulele restante sunt predominant de tip stromal. Nivelurile de estrogeni și androgeni în plasmă sunt reduse, dar nu absente (vezi figura 337-6). Înainte de menopauză, androstendionul plasmatic provine în mod egal din corticosuprarenale și ovare; după menopauză, secreția hormonală ovariană încetează, astfel că nivelurile plasmatice de androstendion scad cu 50% (vezi figura 337-6). În orice caz, ovarul din menopauză continuă să secrete testosteron, probabil produs în celulele stromale.

Estrogenii circulanți la femeia cu ovulație provin din două surse. 60% din producția medie de estrogeni în timpul ciclului menstrual este sub formă de estradiol produs în special de ovare, iar restul este reprezentat de estrona produsă în principal din androstendion la nivelul țesuturilor extraglandulare. După menopauză, producția extraglandulară de estrogeni este principala cale pentru sinteza de estrogeni. Producția de estrogeni a ovarului de la menopauză este minimă și, în consecință, ovarectomia nu este urmată de nici un fel de scădere a nivelurilor de estrogeni. Nivelurile plasmatice ale estradiolului, principalul estrogen secretat de folicul, sunt mai mici la femeia în postmenopauză decât nivelurile de estronă. Rata producției periferice de estronă crește într-o măsură oarecare la femeia în menopauză, astfel că producția de estronă este obișnuit doar puțin mai mică decât înainte de menopauză, în ciuda scăderii androstendionului plasmatic. Deoarece un sediu major al producției extraglandulare de estrogeni este țesutul adipos, producția periferică de estrogeni poate fi, în fapt, crescută la femeile obeze în postmenopauză, astfel că rata producției totale de estrogeni poate fi la fel de mare sau mai mare decât la femeile în premenopauză. Estrogenul predominant format este mai degrabă estrona decât estradiolul.

Cele mai comune simptome ale menopauzei sunt acelea ale instabilității vasomotorii, senzație bruscă de căldură (bufeuri), atrofia epiteliului urogenital și a pielii, scăderea în dimensiuni a sânilor și osteoporoză. Aproximativ 40% dintre femeile în postmenopauză dezvoltă simptome suficient de severe pentru a solicita asistență medicală.

Patogenia bufeurilor este incertă. Există o strânsă relație temporală între debutul bufeului și ritmul secreției LH; în orice caz, bufeurile apar la femeile cu funcție hipofizară absentă și consecutiv tratamentului cu analogi de LHRH, situație în care nivelurile de LH sunt absente sau scăzute. Pot să joace un rol modificările metabolismului catecolaminelor, prostaglandinelor, endorfinei sau neurotensinei, împreună cu producția scăzută de estrogeni. Alte simptome asociate cu bufeul de căldură, incluzând nervozitate, anxietate, iritabilitate și depresie, pot să fie sau nu determinate de deficitul estrogenic.

Scăderea în dimensiuni a organelor tractului reproductiv feminin și a sânilor în timpul menopauzei este consecința

Tabelul 337-1

Concentrațiile, ratele clearance-ului metabolic și ratele producției principalilor hormoni steroidieni ovarieni în sângele femeii cu ovulație

Steroid	Legare	Faza ciclului menstrual	Concentrația plasmatică, nmol/l (ng/ml)	Rata producției, μmol/zi (mg/zi)
Estradiol	TeBG și albumină	Foliculară	0,07-2,6 (0,02-0,7)	0,3-3,6 (0,08-1,0)
		Luteală	0,7 (0,2)	0,9 (0,25)
Estronă	Albumină	Foliculară	0,2-1,1 (0,05-0,3)	0,4-2,6 (0,1-0,7)
		Luteală	0,4 (0,1)	0,9 (0,24)
Progesteron	CBG și albumină	Foliculară	3 (1)	6,4 (2)
		Luteală	16-80(5-25)	80 (25)
Androstendion	Albumină	–	5,6 (1,6)	10 (3)
Testosteron	TeBG și albumină	–	1,4 (0,4)	0,9 (0,25)

NOTĂ: TeBG, globulina de legare a testosteronului; CBG, globulina de legare a cortizolului; MCR, rata clearance-ului metabolic

SURSĂ: Parțial reprodus din MB Lipsett, *Reproductive Endocrinology,* SSC Yen, RB Jaffe (eds). Philadelphia, Saunders, 1986

deficitului estrogenic. Endometrul devine subțire și atrofic la majoritatea femeilor (deși la o cincime din femeile în postmenopauză poate să apară hiperplazie chistică), iar mucoasa vaginală devine atrofică.

Osteoporoza este una dintre suferințele de temut ale îmbătrânirii. Există o strânsă relație între deprivarea estrogenică și dezvoltarea osteoporozei. Aproximativ un sfert din femeile în vârstă și o zecime din bărbații vârstnici suferă o fractură de vertebră sau de șold între vârstele de 60 și 90 de ani și incidența se arată a fi mai mare la femeile albe în vârstă. Astfel de fracturi sunt o cauză majoră de deces și morbiditate, iar mortalitatea asociată fracturilor crește de la mai puțin de 10% în grupul de vârstă 60-64 ani, la 30% sau mai mult la pacienții peste 80 de ani (vezi capitolul 335). Mulți factori sunt implicați în dezvoltarea osteoporozei, incluzând dieta, activitatea, fumatul și starea generală de sănătate, iar deprivarea de estrogeni are o importanță deosebită în această privință. Femeile rasei albe în postmenopauză sunt mai predispuse la osteoporoză și la consecințele ei deoarece la astfel de subiecți densitatea osoasă este mai scăzută înainte de menopauză, așa că micșorarea densității osoase are consecințe mai severe în acest grup. Dovada suplimentară că osteoporoza este o boală a deprivării de estrogeni este sugerată de dezvoltarea precoce a osteoporozei la femeile cu menopauză prematură determinată de cauze naturale sau ovarectomie. După menopauză femeile prezintă o creștere a incidenței bolilor cardiovasculare, probabil ca rezultat al scăderii nivelului HDL colesterolului.

EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A STATUSULUI HORMONAL

Statusul hormonal al femeii poate fi apreciat în mod obișnuit prin obținerea unui istoric amănunțit și prin examen fizic. În general, prezența caracterelor sexuale secundare, ca dezvoltarea normală a sânilor la o femeie, indică secreția adecvată de estrogeni în trecut, iar prezența ciclurilor menstruale regulate, ce pot fi anticipate, semnifică faptul că ovulația și producția de gonadotropine, estrogen, progesteron și androgeni sunt adecvate, iar calea genitală este intactă. Un astfel de istoric poate fi mult mai prețios decât testele de laborator în evaluarea statusului hormonal ovarian. Testele de laborator furnizează însă informații prețioase în investigarea femeii cu disfuncție endocrină sau infertilitate.

GONADOTROPINELE HIPOFIZARE Gonadotropinele plasmatice sunt determinate prin radioimunodozare (RIA), fluoroimunodozare (FIA) sau dozare imunoenzimatică (ELISA). Deoarece atât FSH, cât și LH sunt secretați în mod intermitent, rezultatele obținute dintr-o singură probă de ser pot fi dificil de interpretat. În consecință, probele multiple obținute la intervale de 20 de minute timp de 2 ore pot fi amestecate pentru a obține o valoare medie. Măsurările gonadotropinelor serice sunt utilizate în special în evaluarea femeilor cu suspiciune de insuficiență ovariană și în susținerea diagnosticului de boală ovariană polichistică și hipogonadism hipogonadotropic. Limitele normale pentru LH și FSH seric la femeile cu ovulație sunt de 0,8 până la 5,7 și respectiv 1,4 până la 21 UI/l. FSH-ul persistent peste 34 UI/l este caracteristic pentru insuficiența ovariană și o valoare a LH-ului mai mică de 0,8 UI/l sugerează hipogonadism hipogonadotropic. În practică însă valorile gonadotropinelor pot fi echivoce și trebuie să fie interpretate prin prisma celorlalte determinări.

HORMONII OVARIENI Nivelurile plasmatice medii și ratele de producție ale principalilor hormoni ovarieni sunt prezentate în tabelul 337-1. Rata de producție a hormonului este suma cantității de hormon produs prin secreție glandulară directă și prin conversia extraglandulară a prohormonilor.

Estrogenii Caracterele sexuale secundare normale implică faptul că producția de estrogen a fost adecvată în trecut. Statusul estrogenic curent poate fi estimat prin examinare pelvină. Prezența unui vagin umed, cu mucus cervical abundent, clar, filant, care poate fi întins și care când este întins pe o lamelă are aspect de arborizație sau ferigă este o dovadă puternică a producției adecvate de estrogen. Demonstrarea citologică a celulelor epiteliale vaginale mature și a celulelor scuamoase cornificate abundente cu nuclei picnotici confirmă prezența nivelurilor de estrogen adecvate.

Testul întreruperii bruște a progesteronului furnizează o evaluare funcțională a statusului estrogenic. Dacă menstruația apare între o săptămână și 10 zile după sfârșitul unei administrări de medroxiprogesteron acetat (10 mg, oral, o dată sau de două ori pe zi timp de 5 zile) sau după o unică injecție intramusculară de progesteron (100 mg), atunci amorsarea estrogenului preexistent a fost adecvată pentru a permite sângerarea de întrerupere.

Datorită nivelului său variabil în plasmă în cursul ciclului normal și dificultății de a aprecia ziua ciclului la femeile cu cicluri anormale, determinarea nivelurilor de estrogen în plasmă sau urină prin evaluările de rutină este de mică utilitate în evaluarea de rutină a statusului estrogenic. Estradiolul plasmatic este măsurat în cursul încercărilor de a induce ovulația cu gonadotropine menopauzale umane pentru a preveni dezvoltarea sindromului de hiperstimulare ovariană și este utilizată mai departe, cu evaluare ultrasonică, pentru monitorizarea creșterii foliculare la femeile care sunt supuse fertilizării in vitro.

Progesteronul Menstruațiile ciclice, predictibile implică faptul că progesteronul este secretat adecvat în timpul fazei luteale a ciclului menstrual. Indicațiile de dozare specifică a progesteronului sunt date pentru a demonstra ovulația sau a evalua gradul de adecvare a fazei luteale în evaluarea femeilor infertile și pentru a separa subiecții cu agenezie mülleriană de aceia cu sindrom de testicul feminizant. Pot fi utilizate diverse teste funcționale ale secreției de progesteron. Cel mai puțin costisitor și cel mai util este măsurarea zilnică a temperaturii bazale corporale de la un capăt la celălalt al ciclului. Datorită proprietăților termogenice ale progesteronului, demonstrarea unei curbe lunare bifazice cu o creștere a temperaturii timp de aproximativ două săptămâni după ovulație este o dovadă serioasă a secreției de progesteron în cursul fazei luteale (vezi figura 337-5). Prezența unui mucus cervical

Tabelul 337-2

Diagnosticul diferențial al sexualității precoce
Precocitate izosexuală
A. Pubertate precoce adevărată
1. Constituțională
2. Boală organică cerebrală
3. Hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală
B. Pseudopubertate precoce
1. Tumori ovariene
2. Tumori corticosuprarenaliane
3. Sindrom McCune-Albright
4. Hipotiroidism
5. Sindrom Russell-Silver
6. Medicații ce conțin estrogeni
C. Precocitate sexuală incompletă
1. Telarha prematură
2. Adrenarha prematură
3. Pubarha prematură
Precocitate heterosexuală
A. Tumori ovariene
B. Tumori corticosuprarenaliene
C. Hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală

vâscos care nu se întinde și nu are aspect de ferigă la uscarea pe lamelă și cu predominanța celulelor intermediare la citologia vaginală sau demonstrarea epiteliului secretor în biopsia de endometru în cursul fazei luteale, în zilele 20-22 ale ciclului, furnizează o dovadă în plus a secreției de progesteron. În plus, măsurarea progesteronului seric prin RIA, FIA sau ELISA poate fi folosită pentru a estima secreția de progesteron de către corpul galben.

Androgenii În condiții normale, ovarul secretă androstendion, testosteron și dehidroepiandrosteron. În condițiile unui exces androgenic, hirsutismul și/sau virilizarea sunt obișnuite. Evaluarea excesului de androgeni este discutată în capitolul 53.

DIAGNOSTICAREA SARCINII În mod obișnuit, sarcina este suspectată și diagnosticată pe baza istoricului și a examenului fizic. Semnele fizice sunt: menstruații anterioare ciclice, predictibile, amenoree acompaniată de sensibilitatea sânilor, stare de rău, oboseală și greață, iar tactul vaginal depistează un uter moale și mărit ca volum.

Determinările de laborator ale produșilor placentari ușurează diagnosticul de sarcină. Gonadotropina corionică umană (hCG) este secretată de celulele trofoblastice placentare în plasma maternă și excretată în urină. Testele pentru măsurarea conținutului de hCG al serului sau urinei utilizează fie anticorpi anti-hCG, fie receptor pentru hCG. Cu teste adecvate este posibilă detectarea sarcinilor la 8-10 zile după ovulație și înainte de prima perioadă menstruală ce va fi absentă. Testarea subunității β a hCG în ser sau urină face posibilă diferențierea dintre excesul de LH și de hCG, o distincție importantă în evaluarea femeii cu boală trofoblastică, ca de exemplu mola hidatiformă sau coriocarcinom.

TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI OVARIENE

ANII PREPUBERTARI Pubertatea este considerată a fi *precoce* dacă debutul înmuguririi sânilor apare înaintea vârstei de 8 ani sau dacă menarha se instalează înainte de 9 ani. Aceste tulburări în care dezvoltarea caracterelor sexuale este concordantă cu sexul genetic sau gonadic, de exemplu feminizare la fete sau virilizare la băieți, se numesc *precocitate izosexuală*, în timp ce *precocitatea heterosexuală* apare când caracterele sexuale nu sunt în concordanță cu sexul genetic, asta însemnând virilizare la fete și feminizare la băieți. Tulburările pubertare la băieți sunt descrise în capitolul 336.

Pubertatea precoce izosexuală Pubertatea precoce izosexuală la fete poate fi împărțită în trei categorii principale (tabelul 337-2).

Pubertatea precoce adevărată Pubertatea precoce adevărată este caracterizată printr-o secvență a dezvoltării pubertare timpurii, dar altfel normală, ce include secreția crescută de gonadotropine și cicluri menstruale ovulatorii. Pubertatea precoce constituțională sau idiopatică reprezintă 90% din cazuri. La acești indivizi nu poate fi identificată vreo cauză a maturării premature a axului SNC-hipotalamo-hipofizar și diagnosticul este unul de excludere. Nu mai puțin de jumătate din acești indivizi au electroencefalograme anormale. Apariția prematură a caracterelor sexuale secundare și a ciclurilor ovulatorii cu riscul aferent de fertilitate pot avea ca rezultat tulburări emoționale semnificative. De aceea, inițierea promptă a terapiei este imperativă. Analogii de LHRH inhibă sinteza de estrogeni și deci inhibă pubertatea precoce și tot ei pot preveni închiderea prematură a epifizelor și talia scundă consecutivă.

Circa 10% din cazuri sunt datorate bolilor organice ale creierului, incluzând tumori cerebrale (glioame hipotalamice, astrocitoame, ependimoame, germinoame și hamartoame), encefalita, meningita, hidrocefalia, traumatismul cranian, scleroza tuberoasă și neurofibromatoza. Este esențial să fie separat acest grup de pacienți de cei cu tulburare idiopatică, iar pacienții desemnați ca idiopatici ocazional probează că au astfel de tumori. Din fericire, majoritatea pacienților cu leziuni organice suficient de serioase pentru a cauza pubertate precoce au semne și simptome neurologice evidente. Evaluarea tuturor pacienților cu pubertate precoce trebuie să includă cel puțin radiografii de craniu și tomografie computerizată (TC) sau imagistică prin rezonanța magnetică nucleară (RMN) a encefalului. Succesul tratamentului depinde de natura leziunii; tratamentul chirurgical și radioterapia tumorilor bine localizate sunt ocazional reușite.

O cauză rară de precocitate izosexuală este hiperplazia corticosuprarenaliană congenitală virilizantă datorată deficitului de 21-hidroxilază la fete la care tratamentul este amânat după vârsta de 4-8 ani. După inițierea substituției glucocorticoide, acești indivizi pot suferi o pubertate precoce izosexuală adevărată (vezi capitolul 332).

Pseudopubertatea precoce Pseudopubertatea precoce apare când fetele se feminizează ca o consecință a unei producții estrogenice sporite, dar nu ovulează sau nu dezvoltă menstruații ciclice. Chisturile sau tumorile ovariene care secretă estrogen (tumori ale celulelor granuloasei și tecale) sunt cele mai frecvente cauze de pseudopubertate precoce. Tumorile celulelor granuloasei și celulele tecale asociate cu polipi intestinali și pigmentarea membranelor mucoase apar în sindromul Peutz-Jeghers. Alte tumori ovariene care secretă estrogeni (sau androgeni ce pot fi convertiți la estrogeni în sedii extraglandulare) includ disgerminoame, teratoame, chistadenoame și carcinoame ovariene (vezi de asemenea capitolul 99). Tumorile ovariene în mod obișnuit pot fi detectate prin examinare rectoabdominală, iar ecografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică și/sau laparoscopia pot fi de ajutor. Teratoamele ovariene și coriocarcinoamele și alte carcinoame care secretă hCG nu determină pubertate precoce la fete cu excepția situației când există secreție tumorală concomitentă de estrogeni (hCG sau LH în absența FSH nu induc producție estrogenică ovariană). Rar, tumorile feminizante ale suprarenalei determină pubertate precoce izosexuală fie direct, prin producerea de estrogeni, fie prin secreția unor androgeni slabi ce vor servi ca precursori estrogenici în țesuturile extraglandulare.

Alte cauze de pseudopubertate precoce includ următoarele:

1. Sindromul McCune-Albright (displazia fibroasă poliostotică). Se datorează unui defect al proteinei G care determină activarea receptorului gonadotropic în absența ligandului, conducând la dezvoltarea autonomă a foliculului ovarian și formarea de estrogen. Se caracterizează prin pete café au lait, displazie fibroasă chistică a oaselor și sexualitate precoce. Ocazional, această tulburare conduce la pubertate precoce adevărată (vezi capitolul 340);

2. Hipotiroidism primar, în care secreţia hormonului eliberator de tireotropină (TRH), uneori şi secreţia altor hormoni hipotalamici, este mărită, ducând la niveluri crescute de FSH şi secreţie estrogenică ovariană, frecvent cu galactoree;
3. Sindromul Russell-Silver sau asimetria congenitală este asociată cu talie scundă şi feminizare precoce;
4. Medicaţiile ce conţin estrogeni, incluzând utilizarea cremelor ce conţin estrogeni pentru eritem fesier la bebeluşi sau ingestia cărnii animalelor sau păsărilor domestice tratate cu estrogeni, sau orice estrogen pe cale orală.

Precocitatea izosexuală incompletă Acest termen este utilizat pentru a descrie apariţia prematură a unui singur eveniment pubertar şi cuprinde mai multe entităţi. Apariţia înmuguririi sânilor înainte de vârsta de 8 ani (*telarha prematură*) fără altă expresie a secreţiei de estrogen şi fără maturare osoasă prematură se crede că se datorează unei creşteri tranzitorii în secreţia estrogenică sau unei creşteri temporare a sensibilităţii la mici cantităţi de estrogeni circulanţi, formaţi înainte de pubertate. În mod obişnuit, tulburarea este autolimitată şi se remite spontan. Ocazional, părul axilar şi/sau părul pubian (aşa-numite *adrenarhă* şi *pubarhă premature*) apar fără nici o altă dezvoltare sexuală secundară şi se asociază cu secreţie androgenică suprarenaliană în limitele pubertăţii normale şi aceasta poate fi distinsă de sindroamele de virilizare prin absenţa clitoromegaliei. Nu necesită tratament şi pacienţii intră în pubertate în jurul perioadei medii.

Precocitatea heterosexuală Virilizarea la sexul feminin în perioada prepubertară este în mod obişnuit datorată hiperplaziei congenitale sau secreţiei androgenice a unei tumori ovariene sau suprarenaliene. Manifestările virilizării sunt descrise în capitolele 53 şi 332. Virilizarea la fetele cu hiperplazie congenitală a suprarenalei îşi are locul în mod obişnuit pe fondul unei ambiguităţi sexuale variabile (vezi capitolul 339).

Evaluarea precocităţii sexuale Evaluarea precocităţii sexuale implică un istoric minuţios şi examen fizic, incluzând examinarea rectoabdominală, ecografie abdominală, determinarea vârstei osoase şi măsurarea hormonilor tiroidieni, a TSH-ului şi a gonadotropinelor (şi nivelurile de androgeni şi estrogeni când este necesar). RMN şi/sau TC sunt indicate dacă este suspectată o tulburare neurologică şi dacă nu se găseşte nici un semn al unei tumori ovariene sau suprarenaliene.

ANII REPRODUCTIVI Tulburări ale ciclului menstrual *Sângerare uterină anormală* Între menarhă şi menopauză aproape fiecare femeie suferă unul sau mai multe episoade de sângerare uterină anormală, aici definită ca orice tip de sângerare ce diferă în frecvenţă, durată sau cantitate de tipul observat în timpul ciclului menstrual normal. O varietate de termeni descriptivi (ca *menoragie*, *metroragie* şi *menometroragie*) au fost utilizaţi pentru a caracteriza tipurile de sângerare uterină anormală. O abordare mai logică este de a împărţi sângerările uterine anormale în două tipuri: asociate cu cicluri ovulatorii şi asociate cu cicluri anovulatorii.

Cicluri ovulatorii Sângerarea menstruală normală cu cicluri ovulatorii este spontană, regulată, ciclică şi previzibilă şi frecvent asociată cu disconfort (dismenoree). Deviaţiile de la acest model asociate cu cicluri care sunt încă regulate şi previzibile sunt cel mai adesea datorate unor boli organice ale căii de scurgere. De exemplu, episoadele de sângerare regulate, dar prelungite şi excesive, neasociate cu discrazii sanguine (hipermenoree sau menoragie) pot fi rezultatul unor anomalii uterine ca: leiomioame submucoase, adenomioză sau polipi endometriali. Menstruaţia regulată, ciclică, previzibilă, caracterizată prin sângerare mică sau pătarea lenjeriei este denumită *hipomenoree* şi este datorată obstrucţiei căii de scurgere, ca aceea din sinechia uterină sau cicatrizarea cervixului. Sângerarea intermenstruală între episoadele de menstruaţie regulată, ovulatorie este de asemenea frecvent datorată leziunilor cervicale sau endometriale. O excepţie de la asocierea bolilor organice uterine cu sângerarea uterină anormală este apariţia episoadelor de sângerare mai frecvent de 21 de zile în mod distinct (polimenoree). Aceste cicluri pot fi o variantă a normalului.

Cicluri anovulatorii Sângerarea uterină care este imprevizibilă, cu respectarea cantităţii, debutului şi duratei, obişnuit nedureroasă, este descrisă ca *sângerare uterină disfuncţională*. Această tulburare nu este datorată anomaliilor uterine, ci mai degrabă anovulaţiei cronice şi apare când există o întrerupere a secvenţei progresive normale a fazelor foliculară şi luteală sub influenţa foliculului dominant şi a corpului galben rezultat din acesta. După cum a fost discutat anterior, sângerarea uterină normală în ciclurile ovulatorii este datorată sevrajului progesteronic şi necesită ca endometrul să fi fost iniţial pregătit estrogenic (când femeile castrate sau în menopauză primesc progesteron, sângerarea de sevraj, în mod obişnuit, nu apare).

Sângerarea uterină disfuncţională poate să apară la femeia care prezintă o tulburare tranzitorie a sincronismului hipotalamo-hipofizo-ovarian necesar ciclurilor ovulatorii regulate, cel mai frecvent la vârstele extreme ale vieţii reproductive, adică la menarha timpurie şi în perioada perimenopauzală, dar şi ca o consecinţă secundară stresurilor temporare sau bolilor intercurente.

Pe de altă parte, *sângerarea uterină disfuncţională* primară poate rezulta prin cel puţin trei mecanisme fiziopatologice.

1. *Sângerare prin sevraj estrogenic* apare când este administrat estrogen unei femei cu ovarectomie sau în postmenopauză şi tratamentul este apoi întrerupt brusc. Ca şi alte tipuri de sângerare uterină disfuncţională, această formă de sângerare menstruală este obişnuit nedureroasă.
2. *Sângerare prin niveluri crescute ale estrogenilor* apare când există o stimulare estrogenică continuă, prelungită a endometrului, neîntreruptă de secreţia progesteronică simplă, şi întrerupere bruscă. Acesta este cel mai comun tip de sângerare uterină disfuncţională şi în mod obişnuit este datorat anovulaţiei asociate cu producţia de estrogeni aciclică cronică, ca în cazul femeilor cu boală polichistică ovariană. Astfel de femei pot avea un istoric de menstruaţii neregulate, imprevizibile, oligomenoree sau amenoree (vezi mai jos). Alternativ, sângerarea prin niveluri crescute de estrogen poate apărea la femeile hipogonadice cărora li se administrează timp îndelungat estrogeni mai degrabă cronic decât intermitent sau la femeile cu tumori secretante de estrogeni ale ovarului. Sângerarea prin niveluri crescute de estrogeni poate fi profuză şi este imprevizibilă în ceea ce priveşte durata, cantitatea fluxului şi momentul de apariţie. Endometrul este în mod tipic subţire, întrucât refacerea sa între episoadele de sângerare este incompletă.
3. *Sângerarea prin niveluri crescute de progesteron* apare în prezenţa unui raport anormal de mare al progesteronului faţă de estrogeni, de exemplu la femeile sub administrare continuă de contraceptive orale cu dozaj mic.

Abordarea unei paciente cu sângerare uterină disfuncţională începe cu un istoric minuţios al tipurilor menstruale şi al terapiei hormonale urmate. Atâta timp cât nu toate sângerările tractului urogenital sunt uterine, sursele rectale, vezicale şi vaginale trebuie să fie excluse prin examenul fizic. Dacă sângerarea este din uter, trebuie să fie exclusă de asemenea o tulburare legată de sarcină, ca avortul sau sarcina ectopică. Odată ce a fost stabilit diagnosticul de sângerare uterină disfuncţională, abordarea şi conduita terapeutică sunt următoarele: în cursul primului episod de sângerare disfuncţională, pacienta poate fi doar sub observaţie, cu condiţia ca sângerarea să nu fie abundentă şi nici o manifestare de discrazie sanguină să nu fie prezentă. Dacă sângerarea este de severitate moderată, controlul ei se poate realiza cu contraceptive orale estrogenice în doză relativ mare administrate timp de 3 săptămâni. Alternativ,

administrarea zilnică a trei sau patru pilule contraceptive orale cu dozaj mic timp de o săptămână urmată de trecerea la dozajul uzual pentru o perioadă mai mare de trei săptămâni este de asemenea eficient. Dacă sângerarea uterină este mai severă, spitalizarea, repausul la pat și injecțiile intramusculare de estradiol valerat (10 mg) și hidroxiprogesteron caproat (500 mg) sau injecțiile intravenoase sau intramusculare de estrogeni conjugați (25 mg) controlează în mod obișnuit sângerarea. După tratamentul inițial, trebuie să fie instituită substituția fierului și pot fi prevenite recurențele cu contraceptive orale ciclice administrate timp de 2-3 luni (sau mai mult, dacă nu este dorită sarcina). Alternativ, menstruațiile trebuie să fie induse la fiecare 2-3 luni cu medroxiprogesteron acetat, 10 mg, administrat oral, o dată sau de două ori pe zi, timp de 10 zile. Dacă terapia hormonală este incapabilă să controleze sângerarea uterină, pot fi necesare pentru diagnostic și terapie o biopsie de endometru, histeroscopia sau dilatația și chiuretajul. Într-adevăr, biopsia uterină poate fi indicată înainte de terapia hormonală la femeile cu risc de cancer endometrial (grupa de risc include femeile ce ating vârsta menopauzei și cele obeze); cancerul de endometru este rar la femeile ovulatorii aparținând vârstei reproductive.

Amenoreea O definiție acceptabilă a amenoreei este absența menarhei până la vârsta de 16 ani indiferent de prezența sau absența caracterelor sexuale secundare sau absența menstruației timp de 6 luni la o femeie cu menstruații periodice anterioare. Femeile care nu îndeplinesc aceste criterii trebuie să fie evaluate dacă (1) pacienta și/sau familia sa sunt serios afectate, (2) dezvoltarea sânilor nu a debutat până la vârsta de 14 ani sau (3) este prezentă orice ambiguitate sexuală sau virilizarea (capitolul 339). Amenoreea este obișnuit clasificată ca primară (la femeia care nu a avut niciodată menstruație) sau secundară (la femeia ce are menstruație pentru o perioadă variabilă care apoi încetează); unele tulburări pot determina atât amenoree primară, cât și secundară. De exemplu, majoritatea femeilor cu disgenezie gonadică au amenoree primară, dar unele prezintă câtiva foliculi și ovulație pentru perioade scurte, astfel că rar pot apărea sarcini. În plus, pacientele cu anovulație cronică (boala ovariană polichistică) cel mai adesea au amenoree secundară, dar se pot prezenta și cu amenoree primară. Din aceste motive, clasificarea amenoreei în tipurile primară și secundară este de mai puțin ajutor în diagnosticul diferențial, fiind mai utilă o clasificare bazată pe tulburările fiziologice majore de bază: (1) defecte anatomice, (2) insuficiență ovariană și (3) anovulație cronică, cu sau fără prezență estrogenică.

DEFECTE ANATOMICE O varietate de defecte anatomice sau structurale ale tractului genital feminin pot împiedica sângerarea menstruală. Plecând de la extremitatea caudală a tractului genital feminin, aglutinarea labiilor sau fuziunea este adesea asociată cu tulburări ale dezvoltării sexuale, în mod particular pseudohermafroditismul feminin (hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală sau expunerea la androgenii materni in utero) (vezi capitolul 339). Defectele congenitale ale vaginului, imperforația himenului și septul transversal vaginal pot de asemenea să determine amenoree. Aceste femei prezintă frecvent o acumulare de sânge menstrual care nu poate fi evacuat datorită obstrucției și pot prezenta episoade ciclice, previzibile, de durere abdominală.

Anomaliile mülleriene mai severe includ agenezia mülleriană (sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; vezi capitolul 339), a doua ca frecvență în disgeneziile gonadice, ca o cauză de amenoree primară. Femeile cu acest sindrom au cariotipul 46XX, caractere sexuale secundare feminine și funcție ovariană normală, incluzând ovulație ciclică, dar prezintă hipoplazie severă sau absența vaginului. Uterul constă frecvent dintr-o coardă rudimentară cu două coarne și dacă uterul conține endometru pot apărea durerea abdominală ciclică cu acumulare de sânge ca și în alte forme de obstrucție a scurgerii. O treime din paciente au anomalii ale tractului urogenital și o zecime au anomalii scheletice, de obicei afectând coloana vertebrală. Problema majoră de diagnostic este diferențierea ageneziei mülleriene de feminizarea testiculară completă în care individul este genetic mascul cu 46XY, cu testicule, dar cu fenotip feminin, cu pungă vaginală oarbă și uter absent. Femeile ce prezintă feminizare testiculară au sânii feminizați, dar păr pubian și axilar redus. Tulburarea este datorată unui defect al proteinei receptoare pentru androgen care determină rezistența profundă la acțiunea testosteronului (vezi capitolul 339). Feminizarea testiculară poate fi diagnosticată prin demonstrarea unui nivel al testosteronului seric caracteristic bărbatului sau cariotipului 46XY, în timp ce demonstrarea unui cariotip 46XX, temperatura corporală bazală bifazică caracteristică femeii ovulatorii însoțită de niveluri crescute ale progesteronului în cursul fazei luteale stabilește diagnosticul de agenezie mülleriană.

O cauză rară a absenței uterului la subiectul 46XY cu fenotip feminin și care are infantilism sexual este așa-numitul sindrom de regresie testiculară sau agenezie testiculară (vezi capitolul 339).

Alte anomalii ale uterului care determină amenoree includ obstrucția datorată cicatrizării sau stenozării cervixului, adesea rezultat al intervenției chirurgicale, electrocauterizării, terapiei laser sau criochirurgiei. Astfel de distrucții ale endometrului (sindrom Asherman) sunt urmarea frecventă a unui chiuretaj viguros pentru hemoragie postpartum sau apar după avorturi terapeutice complicate cu infecție. Acest diagnostic este confirmat prin histerosalpingografie sau prin vizualizare directă a cicatricei endometrului sau sinechiei cu ajutorul unui histeroscop.

Tratamentul tulburărilor căii de scurgere este chirurgical.

INSUFICIENȚA OVARIANĂ Insuficiența ovariană primară este asociată cu gonadotropine plasmatice crescute și poate fi datorată unor cauze diverse. Cea mai frecventă cauză este *disgenezia gonadică* în care celulele germinative lipsesc și ovarul este înlocuit cu o bandă fibroasă (vezi de asemenea capitolul 65 și 339). Femeile cu disgenezie gonadică pot fi împărțite în două grupuri largi pe baza cariotipului cromozomial. Cel mai frecvent tip se datorează deleției materialului genetic din cromozomul X și apare la două treimi din cazurile de disgenezie gonadică. Un cariotip 45X este găsit în circa jumătate din cazuri și multe au defecte somatice incluzând talie scundă, gât palmat, torace în carenă și malformații cardiovasculare, denumite în ansamblu *fenotip Turner*. Restul, cu anomalii identificabile ale cromozomului X, au mozaicism cromozomial cu sau fără anomalii structurale asociate pe cromozomul X. Cea mai comună formă de mozaicism este 45X/46XX. Tumorile gonadice sunt rare la pacientele 45X, dar malignitățile gonadice pot apărea la femeile cu mozaicism cromozomial ce implică cromozomul Y. De aceea, analiza cromozomială trebuie să fie făcută în toate cazurile de amenoree asociată cu insuficiență ovariană și banda gonadică trebuie îndepărtată dacă este prezent cromozomul Y. Alt mijloc de identificare a prezenței cromozomului Y este de a amplifica regiunile determinante ale sexului de pe cromozomul Y (SRY) cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț (vezi capitolul 339). Aproximativ 90% din pacientele cu disgenezie gonadică asociată cu deleție parțială sau completă a cromozomului X nu prezintă niciodată sângerare menstruală, iar restul de 10% au suficienți foliculi pentru a avea menstruație și rar prezintă și fertilitate; viața reproductivă și menstruală a acestor femei este invariabil scurtă.

O zecime din pacientele cu benzi gonadice bilaterale au cariotip normal 46XX sau 46XY și se consideră că au *disgenezie gonadică pură*. Acestea au talie fie normală, fie peste medie, datorată unui deficit de închidere epifizară mediată estrogenic în prezența unei formule cromozomiale normale. Disgenezia gonadică pură nu constituie o tulburare fenotipică sau cromozomială omogenă (vezi capitolul 339). Ocazional, femeile care au cariotip 46XY dezvoltă semne de virilizare, incluzând

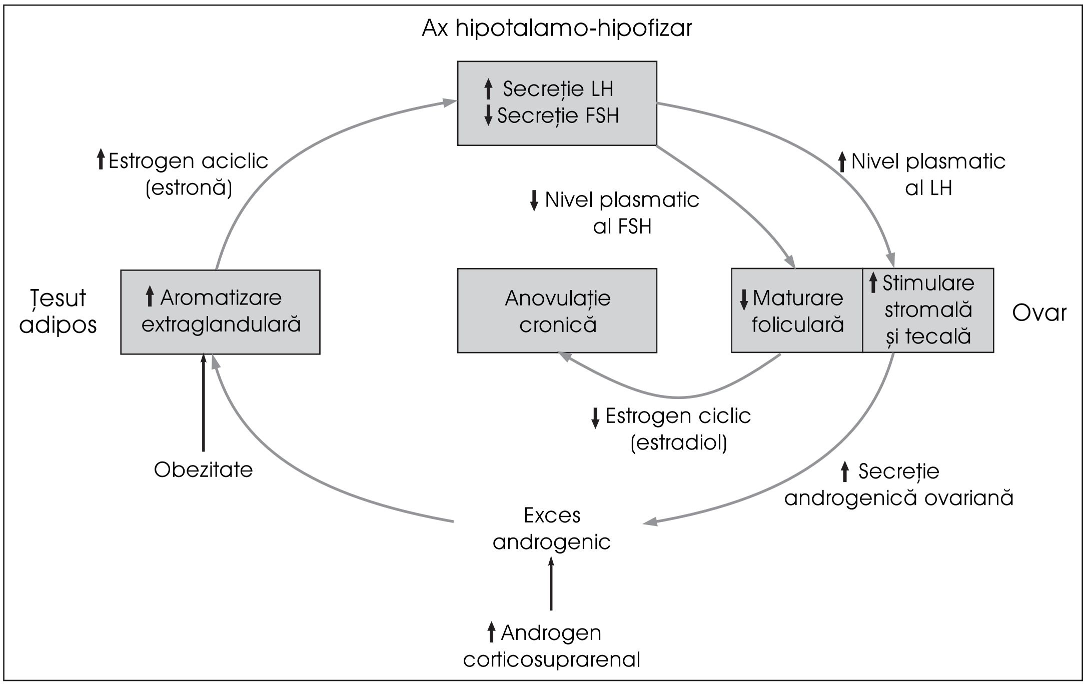


FIGURA 337-7 Mecanism propus pentru inițierea și perpetuarea anovulației cronice în boala ovariană polichistică (BOPC). Acest ciclu poate fi accesat sau inițiat pe calea excesului androgenic corticosuprarenalian sau a obezității, ambele având ca rezultat creșterea producției extraglandulare de estrogeni. Tratamentul BOPC implică întreruperea ciclului în diferite locuri. (*După SSC Yen și RB Jaffe (eds), Reproductive Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 1986 și după U Goebelsmann în Reproductive Endocrinology, Infertility, and Contraception, 2nd ed, DR Mishell și V Davajan (eds), Philadelphia, Davis, 1986.*)

clitoromegalia, și au o incidență crescută a tumorilor benzilor gonadice; în consecință, benzile gonadice trebuie să fie îndepărtate profilactic, după cum s-a discutat mai sus, când cromozomul Y este prezent. Aproximativ două treimi din femeile cu disgenezie gonadică 46XX nu au menstruație, în timp ce restul au unul sau mai multe episoade menstruale și ocazional sunt fertile.

Alte cauze de insuficiență ovariană și amenoree includ deficitul genei enzimei $P450_{17\alpha}$, ce codifică activitatea 17α-hidroxilazei și a 17,20-liazei, insuficiența ovariană prematură, sindromul ovarelor rezistente și insuficiența ovariană secundară chimioterapiei sau radioterapiei pentru cancere. *Deficitul de 17α-hidroxilază* este caracterizat prin amenoree primară, infantilism sexual și hipertensiune, cea din urmă datorată producției crescute de dezoxicorticosteron (DOC), în timp ce femeile cu *deficit de 17,20-liază* au amenoree primară și infantilism sexual cu presiune sanguină normală (vezi capitolele 332 și 339). Femeile la care menstruația încetează înaintea vârstei de 40 de ani sunt diagnosticate cu *insuficiență ovariană prematură* sau *menopauză prematură*. Ovarele lor sunt similare ovarelor femeilor în postmenopauză, cu foliculi absenți sau în număr mic ca rezultat al atreziei foliculare accelerate. Insuficiența ovariană prematură datorată anticorpilor ovarieni poate fi o componentă a insuficienței poliglandulare împreună cu insuficiența suprarenală, hipotiroidismul și alte tulburări autoimune (vezi capitolul 340). O formă rară de insuficiență ovariană este *sindromul ovarelor rezistente* în care ovarele conțin mai mulți foliculi opriți în dezvoltare înainte de stadiul antral, probabil datorită rezistenței ovarului la acțiunea FSH-ului. Pentru a diferenția această tulburare de varietatea 46XX a disgeneziei gonadale pure, ambele fiind asociate cu imaturitate sexuală, este necesară realizarea unei biopsii ovariene. În orice caz, o astfel de diferențiere nu este de utilitate clinică de vreme ce tratamentul convențional al infertilității în ambele situații de obicei nu dă rezultate. Femeile cu insuficiență ovariană ce își doresc sarcina vor fi tratate cu substituție hormonală și transfer de embrioni donați în cavitatea uterină sau trompele uterine.

Anovulația cronică Cel puțin 80% sau mai mult din problemele endocrine ginecologice rezultă din anovulația cronică. Femeile cu anovulație cronică nu reușesc să ovuleze spontan, dar pot ovula sub terapie adecvată. Ovarele unor astfel de femei nu secretă estrogeni după modelul ciclic normal. Este util clinic să se facă diferențierea acelor femei care produc suficienți estrogeni pentru a avea sângerare de sevraj după terapia cu progesteron de cele care nu reușesc să producă suficienți estrogeni pentru a avea sângerarea de sevraj progesteronic și care adesea au disfuncție hipotalamo-hipofizară.

ANOVULAȚIA CRONICĂ CU ESTROGENI PREZENȚI Femeile cu anovulație cronică care suferă sângerare de sevraj după administrarea de progesteron se spune că sunt într-o stare de „estrus“ datorată producției aciclice de estrogeni, preponderent estronă, prin aromatizarea extraglandulară a androstendionului circulant. Cel mai comun termen pentru această tulburare este *boala ovariană polichistică* (BOPC), un sindrom caracterizat prin: infertilitate, hirsutism, obezitate și amenoree sau oligomenoree. Când apare sângerarea uterină spontană la pacientele cu BOPC, nu pot fi previzibile debutul, durata și cantitatea, dar ocazional sângerarea poate fi severă. Sângerarea uterină disfuncțională este obișnuit datorată nivelurilor crescute de estrogen.

Tulburarea a fost prima dată descrisă de Stein și Leventhal ca fiind caracterizată prin ovare polichistice, mari, dar sindromul și anomaliile endocrine care îl acompaniază sunt astăzi cunoscute ca fiind asociate cu o varietate de constatări patologice în ovare, doar unele dintre acestea având ca rezultat mărirea ovarelor și nici unul nefiind patognomonic. Cea mai comună constatare este ovarul alb, neted, scleros cu capsulă îngroșată, chisturi foliculare multiple în variate stadii de atrezie, strat tecal și stromă hiperplazice și corpi albicans rari sau absenți. Alte ovare au hipertecoză în care stroma ovariană este hiperplazică și pot conține celule luteale încărcate lipidic. Așadar, diagnosticul de BOPC este unul clinic, bazat pe coexistența anovulației cronice și a gradelor variate de exces androgenic.

La cele mai multe femei cu BOPC menarha apare la timpul potrivit, dar sângerarea uterină este imprevizibilă ca debut, durată și cantitate. Amenoreea urmează după un timp variabil, deși amenoreea primară apare la unele femei. Semnele excesului androgenic (hirsutism) devin de obicei evidente în jurul momentului menarhei. O ipoteză sugerează că această tulburare este inițiată ca o adrenarhă exagerată la fetele obeze (figura 337-7). Combinația de androgeni suprarenali crescuți și obezitate

va avea ca rezultat formarea de estrogeni extraglandulari în exces care conduce la un feedback pozitiv pe secreția de LH și feedback negativ pe secreția de FSH, astfel că raportul plasmatic LH/FSH caracteristic va fi mai mare de 2. Nivelurile LH crescute pot conduce atunci la hiperplazie a stromei ovariene și celulelor tecale și producție de androgeni crescută, care la rândul ei va furniza mai mult substrat pentru aromatizarea periferică și va perpetua anovulația cronică. În stadiile avansate, ovarul este sediul principal al producției de androgeni, dar suprarenala poate de asemenea să secrete androgeni în exces. Cu cât obezitatea este mai mare, cu atât mai mult se va perpetua această secvență datorită celulelor stromale ale țesutului adipos care aromatizează androgenii la estrogeni, care la rândul lor exagerează eliberarea inadecvată de LH prin feedback pozitiv.

Astfel, defectul fundamental în BOPC este considerat ca unul al semnalelor neadecvate pentru hipotalamus și hipofiză. În fapt, axul hipotalamo-hipofizar răspunde adecvat la niveluri înalte de estrogeni și ovulația poate fi indusă cu antiestrogeni ca citratul de clomifen. Nivelurile crescute de endorfine și inhibine plasmatice pot să contribuie la perpetuarea defectului. Ideea că defectul fundamental ar fi unul al semnalelor inadecvate este susținută de constatările făcute asupra ovarului. Foliculii ovarieni de la femeile cu BOPC au activitatea aromatazei scăzută, dar aromataza normală poate fi indusă când foliculii sunt tratați cu FSH. Pe scurt, anovulația nu este datorată unei anomalii intrinseci a ovarului însuși, ci este mai degrabă rezultatul deficitului de FSH și excesului de LH. Există o asociere între BOPC sau hipertecoză, virilizare, acantosis nigricans și insulino-resistență; în ovar, insulina poate interacționa pe calea receptorilor factorului de creștere insulin-like pentru a spori sinteza androgenică în situațiile de insulino-rezistență.

℞ TRATAMENT

Tratamentul BOPC este orientat pentru a întrerupe acest ciclu autoperpetuat și poate fi realizat pe mai multe căi, incluzând scăderea secreției ovariene de androgeni (rezecție cronică sau agenți contraceptivi orali), scăderea formării de estrogeni periferici (scăderea în greutate) și sporirea secreției de FSH – administrarea de clomifen, gonadotropină menopauzală umană (hMG), LHRH (gonadorelină) prin pompă portabilă sau FSH purificat (urofolitropină). Alegerea terapiei depinde de constatările clinice și de nevoile pacientei. Obținerea scăderii în greutate este oportună la toate pacientele care sunt obeze. Dacă femeia nu are hirsutism și nu își dorește sarcina, pot fi induse menstruații periodice de sevraj cu medroxiprogesteron acetat administrat timp de 10 zile pe lună; un astfel de tratament previne dezvoltarea hiperplaziei endometriale. Dacă femeia are hirsutism, dar nu își dorește sarcina, componenta ovariană (și posibil suprarenaliană) a producției de androgeni poate fi supresată cu agenți contraceptivi orali combinați estro-progestativi. Contraceptivele orale combinate sunt de asemenea indicate dacă este prezentă sângerarea menstruală prelungită sau excesivă. Odată ce excesul androgenic este controlat, poate fi indicat tratamentul pilozității existente anterior prin radere, depilare sau electroliză (vezi capitolul 53). Dacă femeia vrea să rămână însărcinată este necesară inducerea ovulației. Medicamentul de elecție în acest scop este clomifenul care produce ovulația în trei sferturi din cazuri sau tratamentul cu hMG, urofolitropină sau gonadorelină. Pretratamentul cu analogi de LHRH înainte de hMG, urofolitropină sau gonadotropină a fost utilizat pentru a îmbunătăți frecvența ovulației și a sarcinii. O terapie alternativă este reprezentată de rezecția cuneiformă a ovarelor prin laser sau prin cauter, practicată prin laparoscopie la femeile la care terapia hormonală nu este eficientă; în orice caz, această procedură este asociată cu o incidență mare a aderențelor ovariene.

Anovulația cronică cu estrogeni prezenți poate să apară de asemenea în tumori ale ovarului. Acestea includ tumori cu celule granuloase și tecale, tumori Brenner, teratoame chistice, chistadenoame mucoase și tumori Krukenberg (vezi și capitolul 99). Aceste tumori pot fie să secrete ele însele estrogeni în exces, fie să producă androgeni care pot fi atunci aromatizați în sediile extraglandulare. În final apar anovulația cronică și manifestările clinice ale BOPC. Ocazional, suprafețele ovarului neimplicate tumoral au modificările histologice caracteristice BOPC. Alte cauze de anovulație cronică cu estrogeni prezenți includ producția suprarenaliană a unui exces de androgeni (în mod obișnuit hiperplazia suprarenaliană cu debut la maturitate datorată deficitului parțial de $P450_{C21}$) și variate tulburări tiroidiene.

ANOVULAȚIA CRONICĂ CU ESTROGENI ABSENȚI Femeile cu anovulație cronică care au producție de estrogeni scăzută sau absentă și care nu au sângerare de sevraj după tratament cu progesteron au în mod obișnuit hipogonadism hipogonadotropic datorat fie bolii hipofizare, fie unei afecțiuni a sistemului nervos central.

Hipogonadismul hipogonadotropic izolat asociat cu defecte ale mirosului (defecte ale bulbilor olfactivi) este cunoscut ca *sindrom Kallman* (vezi capitolele 328 și 336). Femeile afectate prezintă infantilism sexual, au un defect de sinteză sau eliberare a LHRH. O varietate de leziuni hipotalamice rare de asemenea pot afecta producția de LHRH și pot cauza hipogonadism hipogonadotropic; acestea includ craniofaringiomul, germinomul (pinealomul), gliomul, boala Hand-Schüller-Christian, teratoamele, tumorile de sinus endodermal, tuberculoza, sarcoidoza și tumorile metastatice care determină supresia sau distrucția hipotalamusului. Traumele sistemului nervos central și iradierea pot de asemenea determina amenoree hipotalamică și deficite în secreția hormonului de creștere, ACTH-ului, vasopresinei și hormonilor tiroidieni.

Mai obișnuit, deficiența gonadotropică ce conduce la anovulație cronică se crede că apare datorită tulburărilor funcționale ale hipotalamusului sau centrilor nervoși superiori. Un eveniment stresant în istoric la femeia tânără este frecvent. De exemplu, anovulația cronică poate apărea brusc la femeia care părăsește casa pentru prima dată sau care trăiește experiența morții unei persoane iubite. Nivelurile de gonadotropină și estrogeni sunt la limita inferioară a normalului, comparativ cu femeile normale în faza foliculară timpurie a ciclului. În plus, exercițiul fizic excesiv ca joggingul sau baletul și dieta ce are ca rezultat pierderea excesivă în greutate pot conduce la dezvoltarea anovulației cronice în special la fetele cu istoric de ciclu menstrual neregulat. Amenoreea la aceste femei nu pare a fi determinată doar de pierderea în greutate, ci de o combinație între scăderea grăsimii corporale și stresul cronic. O formă extremă de scădere în greutate cu anovulație cronică este întâlnită în anorexia nervoasă. Anorexia nervoasă este caracterizată prin apariția la femeia tânără a amenoreei asociată cu pierdere masivă în greutate, atitudini distorsionate față de alimentație și câștig în greutate, vărsături autoprovocate, emaciere extremă și imagine corporală deformată. Amenoreea în anorexia nervoasă poate preceda, urma sau apărea concomitent cu pierderea în greutate corporală (vezi capitolul 76). În cursul terapiei reușite modificările gonadotropinelor le reiau pe acelea observate în cursul pubertății normale (vezi figura 337-1).

În plus, bolile debilitante cronice, ca afectarea renală în stadiu final, malignitatea sau sindromul de malabsorbție, se crede că pot conduce la dezvoltarea hipogonadismului hipogonadotropic pe calea unui mecanism hipotalamic.

Tratamentul anovulației cronice datorate tulburărilor hipotalamice include eliminarea situației stresante, reducerea efortului fizic sau corectarea pierderii în greutate dacă este cazul. Aceste femei par să fie susceptibile la dezvoltarea osteoporozei, iar în cazul acelora care nu-și doresc sarcina este recomandată terapia de substituție estrogenică pentru a induce și menține caracterele sexuale secundare normale și a preveni pierderea

osoasă, în timp ce terapia cu gonadotropine sau gonadorelină este indicată atunci când sarcina este dorită (vezi paragraful ce se referă la terapie). Când este cazul, terapia are în vedere afecțiunea primară a hipotalamusului.

Tulburările hipofizei pot conduce la forma cu deficit estrogenic a anovulației cronice prin cel puțin două mecanisme – interferența directă cu secreția de gonadotropine prin leziuni care fie distrug, fie interferă cu celulele gonadotropice (adenoame cromofobe, sindrom Sheehan) sau inhibarea secreției gonadotropinice în asociere cu prolactină în exces (prolactinom). *Tumorile hipofizare* reprezintă aproximativ 10% din toate tumorile intracraniene și pot să nu secrete hormoni ori să secrete un hormon sau mai mult de un hormon (vezi capitolul 328). Nivelurile de prolactină sunt crescute în 50-70% din cazurile cu tumori hipofizare fie datorită secreției de prolactină de către tumoră (prolactinoame), fie datorită interferenței masei tumorale cu influența inhibitorie normală a hipotalamusului pe secreția de prolactină.

Prolactinoamele pot fi împărțite în microadenoame (cu diametru mai mic de 10 mm) și macroadenoame (cu diametru mai mare de 10 mm). Excesul prolactinic asociat cu niveluri joase de LH și FSH constituie un subgrup specific al hipogonadismului hipogonadotropic. O zecime sau mai mult din femeile cu amenoree au niveluri crescute de prolactină serică și mai mult de jumătate din femeile cu galactoree și cu amenoree au niveluri de prolactină ridicate. Amenoreea în această tulburare este cel mai frecvent asociată cu producția estrogenică scăzută sau absentă, dar tumorile secretante de prolactină pot ocazional să fie asociate cu menstruații ovulatorii normale sau anovulație cronică cu estrogeni prezenți. Majoritatea adenoamelor secretante de prolactină cresc încet și unele își întrerup creșterea după ce ating o anumită dimensiune. Frecvența crescută a diagnosticării adenoamelor secretante de prolactină este probabil datorată unor factori diverși, incluzând nivelul de cunoștințe crescut, metode de detectare radiografică îmbunătățite și disponibilitatea determinărilor radioimune pentru prolactină. În orice caz, de vreme ce în seriile mai vechi de autopsii 9 până la 23% din prevalența adenoamelor hipofizare a fost observată la femei asimptomatice, semnificația clinică și prognostică a microadenoamelor mici rămâne să fie stabilită. Când tumori de orice dimensiune sunt asociate cu simptome de amenoree sau galactoree, trebuie luată în considerare terapia, iar când sunt prezente defecte de câmp vizual sau cefalee severă, terapia cu bromocriptină sau evaluarea neurochirurgicală sunt obligatorii. Evaluarea, diagnosticul diferențial și controlul hiperprolactinemiei sunt descrise în capitolul 328. În jumătatea a doua a sarcinii tumorile hipofizare secretante de prolactină pot să crească în volum conducând la cefalee, compresia chiasmei optice și pierderea vederii. În consecință, înainte de a induce ovulația în scopul realizării sarcinii este obligatorie excluderea prezenței unei tumori hipofizare.

Tumorile hipofizare mari, ca adenoamele cromofobe – fie că sunt, fie că nu sunt asociate cu hiperprolactinemie – este probabil să fie însoțite și de alte deficite hormonale, în plus față de deficitul gonadotropinic (capitolul 328).

Craniofaringioamele se crede că apar din resturile pungii Rathke și reprezintă 3% din neoplasmele intracraniene. Apar cel mai frecvent în a doua decadă de viață și se pot extinde în regiunea supraselară. Un procent mare din aceste tumori se calcifică și pot fi diagnosticate prin radiografii convenționale de craniu. Pacienții se prezintă adesea cu infantilism sexual, pubertate întârziată și amenoree datorată deficitului gonadotropinic. Craniofaringiomul poate de asemenea determina diminuarea secreției de TSH, ACTH, hormon de creștere și vasopresină.

Panhipopituitarismul poate apărea spontan, ca rezultat al tratamentului chirurgical sau iradiant al adenoamelor hipofizare, sau se dezvoltă după hemoragia postpartum (sindrom Sheehan). Pacientele cu această ultimă afecțiune se prezintă cu manifestări clinice caracteristice, incluzând insuficiența lactației sau a ovulației, pierderea părului genital și axilar, hipotiroidism și insuficiență corticosuprarenaliană (vezi capitolul 328).

Evaluarea amenoreei O schemă generală pentru evaluarea femeilor cu amenoree este dată în figura 337-8. La examenul

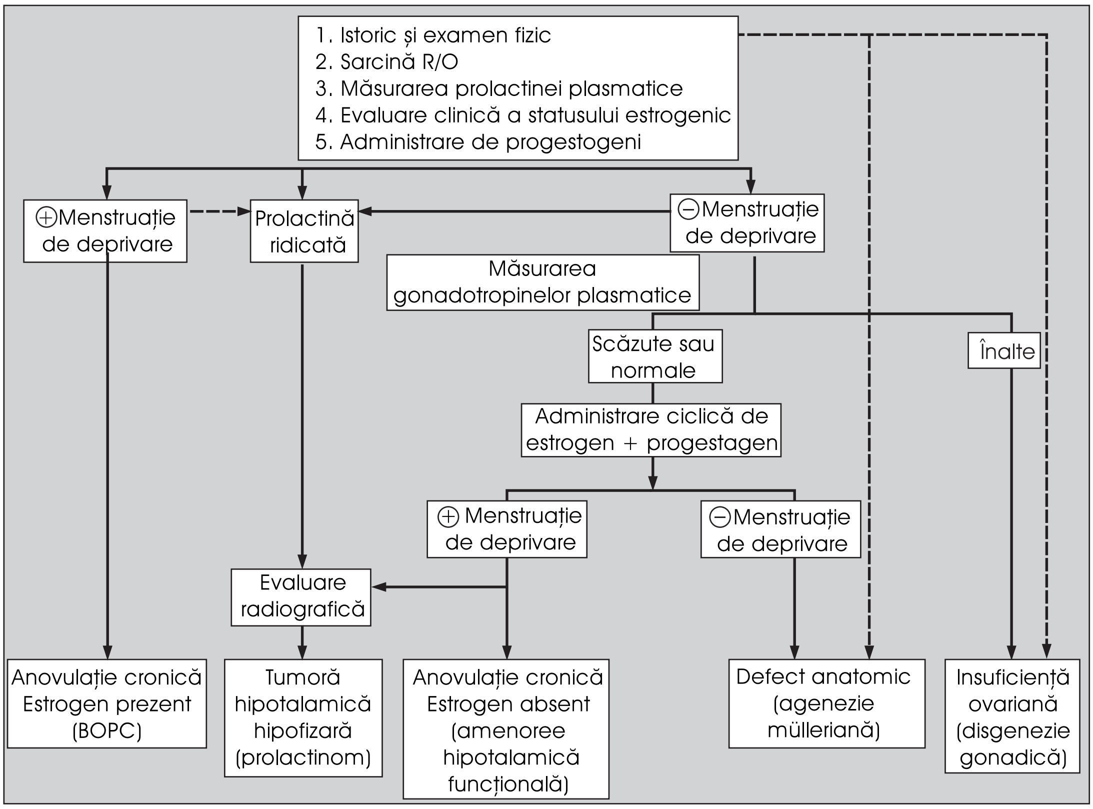


FIGURA 337-8 Diagrama pentru evaluarea femeilor cu amenoree. Cel mai frecvent diagnostic pentru fiecare categorie este figurat în paranteze. Liniile punctate indică faptul că în unele situații un diagnostic corect poate fi stabilit doar pe baza istoricului și examenului fizic.

fizic inițial o atenție specială trebuie acordată următoarelor trei aspecte: (1) gradului de maturizare a sânilor, părului pubian și axilar și organelor genitale externe; (2) statusului estrogenic actual și (3) prezenței sau absenței uterului. La toate femeile cu amenoree trebuie suspectată o sarcină înainte de a dovedi altceva. Chiar și atunci când istoricul și examenul fizic nu sunt sugestive, este prudent să fie exclusă sarcina printr-un test de screening corespunzător. O dată făcută aceasta, cauza amenoreei poate fi frecvent diagnosticată prin istoric și examen fizic. De exemplu, sindromul Asherman este sugerat de un istoric de chiuretaj la o femeie care anterior avea menstruații normale; la femeile cu amenoree primară și infantilism sexual, diagnosticul diferențial esențial se face cu disgenezia gonadală și hipopituitarism, iar diagnosticul de disgenezie gonadală (sindrom Turner) sau defecte anatomice ale căii genitale (agenezie mülleriană, testicul feminizant și stenoză cervicală) este frecvent sugerat pe baza constatărilor fizice. Când este suspectată o cauză specifică, este indicat să se treacă direct la efectuarea examenelor de confirmare a diagnosticului (de exemplu obținerea cariotipului cromozomial sau măsurarea gonadotropinelor plasmatice). Este de asemenea util să se măsoare nivelul seric al prolactinei și FSH-ului în cursul evaluării inițiale.

Statusul estrogenic este evaluat constatând dacă mucoasa vaginală este umedă și prezintă plici transversale și dacă mucusul cervical poate fi întins și are aspect de ferigă după uscare. Dacă aceste criterii sunt neclare, este indicată o provocare progesteronică, cel mai adesea prin administrarea a 10 mg medroxiprogesteron acetat oral, o dată sau de două ori pe zi pentru 5 zile sau 100 mg progesteron uleios intramuscular (trebuie subliniat faptul că progesteronul nu trebuie niciodată administrat înainte de a exclude diagnosticul de sarcină). Dacă nivelurile de estrogeni sunt adecvate (și calea genitală intactă), sângerarea menstruală trebuie să apară în prima săptămână după terminarea tratamentului progesteronic. Dacă apare sângerarea de deprivare, diagnosticul este anovulație cronică cu estrogeni prezenți, de obicei boală ovariană polichistică.

Dacă nu apare sângerare de privare sau apar doar sângerări vaginale minime, natura investigării ulterioare este dependentă de determinarea inițială a prolactinei. Dacă prolactina plasmatică este crescută sau dacă este prezentă galactoreea, trebuie făcută radiografia hipofizei. Când nivelul prolactinei plasmatice este normal la femeia anovulatorie cu estrogeni absenți, trebuie măsurate gonadotropinele plasmatice. Dacă nivelurile de gonadotropine sunt ridicate, diagnosticul este insuficiență ovariană. Dacă gonadotropinele sunt în limite normale sau scăzute, diagnosticul este fie tulburare hipotalamo-hipofizară, fie defect anatomic al căii genitale. După cum a fost arătat anterior, diagnosticul de defect al căii genitale este în mod obișnuit suspectat sau se stabilește pe baza istoricului și a constatărilor fizice. Când constatările fizice nu sunt edificatoare, este util să se administreze ciclic estrogeni plus progesteron (1,25 mg estrogeni per os/zi, timp de 3 săptămâni, conjugați cu 10 mg medroxiprogesteron acetat adăugați în ultimele 7-10 zile ale tratamentului estrogenic), urmând apoi 10 zile de observație. Dacă nu apare sângerare, diagnosticul de sindrom Asherman sau alt defect anatomic al căii genitale este confirmat prin histerosalpingografie sau histeroscopie. Dacă apare sângerarea de privare după combinația estroprogestativă, este sugerat diagnosticul de anovulație cronică cu estrogeni absenți (amenoree hipotalamică funcțională). Evaluările radiologice ale ariei hipofizo-hipotalamice pot fi indicate în ultimele cazuri – indiferent de nivelul prolactinei – datorită pericolului de a scăpa din vedere o tumoră hipofizo-hipotalamică și deoarece diagnosticul de amenoree hipotalamică funcțională este unul de excludere (vezi capitolul 328).

Infertilitatea Infertilitatea, incapacitatea de a rămâne însărcinată după un an de relații sexuale neprotejate, afectează aproximativ 10-15% din cupluri și este una din suferințele pentru care femeile solicită frecvent asistență ginecologică. Factorii masculini sunt răspunzători pentru 40% din problemele infertilității (vezi capitolul 336). La femei, insuficiența ovulației este răspunzătoare pentru 30% din cazuri; factorii pelvini, ca afecțiunea trompelor și endometrioza, sunt răspunzători pentru 50%, iar un factor cervical este implicat în circa 10% din evaluările infertilității. La 10-20% din femeile infertile nu este depistată cauza. O cauză imunologică poate explica o parte din problemele acestor cupluri. În sfârșit, infertilitatea feminină poate fi datorată *disfuncției fazei luteale* în care se presupune că apare ovulația, dar formarea de progesteron este insuficientă pentru a permite pregătirea endometrului pentru implantație; tulburarea se crede a fi datorată secreției inadecvate de FSH sau acțiunii inadecvate a acestuia și, consecutiv, producției inadecvate de estrogeni de către foliculul dominant în timpul fazei foliculare.

Primul pas diagnostic în evaluarea cuplului infertil este să se determine dacă partenerul infertil este bărbatul sau femeia, în mod obișnuit prin obținerea inițială a unei analize a spermei bărbatului (vezi capitolul 336) și demonstrarea unei presupuse ovulații la femeie. Demonstrarea ciclurilor ovulatorii este obținută prin măsurarea zilnică a temperaturii bazale corporale pe toată durata lunii. Uneori, înregistrările temperaturii bazale corporale nu sunt obținute cu precizie și atunci apariția nivelurilor crescute de progesteron seric în timpul fazei luteale poate fi folosită ca dovadă a ovulației. Cercetarea endometrului prin examinarea histologică a unei probe biopsice este de asemenea utilă pentru stabilirea ovulației sau disfuncției fazei luteale.

Dacă infertilitatea este asociată cu amenoree, atunci algoritmul este cel descris în figura 337-8. Dacă anovulația datorată bolii ovariene polichistice este baza infertilității, ovulația poate fi indusă utilizând clomifen, gonadotropine, gonadorelină sau ocazional rezecția cuneiformă a ovarelor. Bromocriptina este utilizată pentru a induce ovulația în cazurile de hiperprolactinemie. Tratamentele recomandate în cazul femeilor cu prolactinoame care nu doresc sarcina sunt discutate în capitolul 328.

Histerosalpingogramele pot fi obținute pentru a evalua trompele uterine și cavitatea uterină. Mai departe, evaluarea afectării tubare sau ovariene este realizată prin laparoscopie diagnostică și demonstrarea scurgerii de colorant din fimbrie după injectarea transcervicală de colorant în cursul laparoscopiei. Refacerea microchirurgicală a trompelor uterine distruse sau ligaturate anterior are ca rezultat o creștere aparentă a ratei sarcinilor. Un alt tip de tratament este îndepărtarea adeziunilor peritubulare și ale fimbriei utilizând chirurgia laparoscopică asociată cu terapia cu raze laser. Endometrioza poate fi diagnosticată prin laparoscopie, iar tratamentul endometriozei asociată cu infertilitate include rezecția chirurgicală a zonelor endometriozice sau supresie temporară cu gonadotropine utilizând danazol (400 sau 800 mg oral, în doze fracționate, timp de 4 până la 6 luni), analogi de LHRH administrați sub formă de spray nazal sau subcutanat sau injecții retard ori agenți contraceptivi în doză mică, oral, continuu, pentru a promova regresia zonelor endometriozice.

În infertilitate, factorul cervical este evaluat prin studiul mucusului într-un timp adecvat postcoital, preferabil chiar înainte de ovulație (ziua a 12-a spre a 13-a), când mucusul cervical este subțire și elastic, furnizând informații despre penetrarea și supraviețuirea spermatozoizilor în tractul genital feminin. Tratamentul de elecție al infertilității datorate unei astfel de anomalii este inseminarea intrauterină cu spermă spălată.

Când alte modalități terapeutice sunt lipsite de succes pot fi încercate fertilizarea in vitro și transferul de embrioni (FIV-TE). Indicațiile pentru utilizarea FIV-TE la cuplurile infertile includ boala obstructivă a trompelor, factorii cervicali, endometrioza, oligospermia și infertilitatea de etiologie necunoscută. Foliculi multipli pot fi induși cu clomifen și/sau gonadotropine, iar foliculii sunt obținuți prin aspirație transvaginală,

sub control ecografic. După fertilizare și diviziune, embrionii sunt transferați în cavitatea uterină. Deși rata de instalare a sarcinii variază, sarcina reușită a fost raportată în nu mai puțin de 30% din cazuri după FIV-TE. Alte tehnici includ o modificare a FIV-TE cunoscută ca *transfer intratubar de gameți* (TIG), în care un amestec de spermă și ovule este introdus laparoscopic în capătul trompei uterine și inseminarea intrauterină are loc după stimulare gonadotropinică.

Aspectele medicale ale sarcinii Posibilitatea existenței sarcinii trebuie luată în considerare la toate femeile vârstei reproductive care sunt evaluate pentru afecțiuni medicale sau sunt luate în discuție pentru intervenția chirurgicală. Proceduri cum ar fi expunerea la raze X, medicamente și anestezice pot fi dăunătoare dezvoltării fătului și o varietate de probleme medicale se pot agrava în timpul sarcinii, inclusiv hipertensiunea, afecțiunile cardiovasculare, pulmonare, renale și hepatice, precum și tulburările metabolice și endocrine. Întradevăr, toate femeile care se prezintă cu sângerare vaginală anormală sau amenoree în cursul vârstei reproductive trebuie să fie suspectate de o complicație a sarcinii cum ar fi avort incomplet, sarcină ectopică sau boală trofoblastică (molă hidatiformă sau coriocarcinom). Femeile care prezintă aceste complicații ale sarcinii adesea au istoric de durere abdominală și sângerare vaginală și pot avea semne de hemoragie intraabdominală.

Coriocarcinomul este o problemă particulară datorită manifestărilor sale variate. Jumătate din aceste malignități urmează sarcinilor complicate cu molă hidatiformă și restul apar după avort spontan, sarcină ectopică sau nașteri normale. Pacientele pot prezenta sângerare intraabdominală dată de ruptura uterului, ficatului sau ovarului, manifestări pulmonare (tuse, hemoptizie, durere pleurală, dispnee sau insuficiență respiratorie) sau simptome gastrointestinale, în mod obișnuit pierderi cronice de sânge sau melenă. În plus, pacientele pot prezenta metastaze cerebrale sau afectare renală. Diagnosticul poate fi stabilit prin demonstrarea unui nivel ridicat al subunității β a hCG în plasmă. Tratamentul și vindecarea sunt posibile cu agenți chimioterapeutici (dactinomicină și/sau metotrexat). → ***Pentru manifestările coriocarcinomului la bărbați, vezi capitolul 98****)*.

Tumori ovariene Vezi capitolul 99.

TRATAMENT

Progestogeni Principala utilizare a progestogenelor este în asociere cu estrogenii, pentru a asigura maturarea deplină a endometrului, atât în combinația pilulelor contraceptive, cât și în terapia statusurilor hipogonadice. În orice caz, în anumite circumstanțe terapia progestogenică este oportună prin ea însăși – pentru a induce un efect progestațional pe endometrul pregătit estrogenic (teste diagnostice pentru evaluarea amenoreei), pentru a inhiba gonadotropinele hipofizare (pilule contraceptive pe bază de progestogen sau implante cu progestogen) în scopul contracepției, profilactic pentru prevenirea hiperplaziei în BOPC și atenuarea simptomelor în carcinomul de endometru și de sân sau tratamentul endometriozei. Chiar și atunci când se urmărește un efect progestațional direct, medicamentele disponibile pentru administrarea orală substituie hormonul produs natural cu un derivat sintetic. Progestogenii orali includ medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat, norethindrona, norgestrolul și progesteronul micronizat. Agenții parenterali includ progesteronul uleios, medroxiprogesteronul acetat în suspensie și 17-hidroxiprogesteronul caproat. Supozitoarele progesteronice vaginale sunt utilizate pentru tratamentul defectelor fazei luteale, iar implantele progesteronice sunt valabile pentru contracepția de lungă durată.

Cel mai frecvent efect secundar este sângerarea inter-menstruală care apare când progestogenii sunt utilizați continuu. Alte complicații includ greața, vărsăturile și hirsutismul. Funcționarea hepatică anormală este un efect secundar al acelor derivați cu substituție alchilică în poziția 17α. Progestogenii sintetici sunt contraindicați dacă sarcina este prezentă sau suspectată datorită riscului anomaliilor congenitale.

Estrogeni Estrogenii sunt utilizați pentru tratamentul insuficienței gonadale, controlul fertilității, controlul sângerării uterine disfuncționale și controlul carcinomului de sân (controlul carcinomului de sân este discutat în capitolul 91). În orice caz, în prezent nici unul din hormonii parenterali sau orali activi disponibili nu reproduce modelul concentrației de estradiol caracteristic ciclurilor normale femeilor în premenopauză (vezi figura 337-5). Estrogenii care pot fi administrați per os sunt fie agenți nesteroidieni (cum ar fi dietilstilbestrolul), care mimează acțiunea estradiolului, conjugații estrogenici care trebuie să fie hidrolizați înainte de a deveni activi (estrogeni sulfați, predominant estrona sulfat din urina iepei gravide), fie analogi estrogenici ce nu pot fi metabolizați în estradiol (mestranol, quinestrol) (figura 337-9). Chiar și atunci când estradiolul microdozat este administrat oral, el este rapid convertit în organism în estronă. Deoarece terapia orală nici nu înlocuiește, nici nu mimează modelul secretor zilnic al hormonului pierdut, o astfel de terapie trebuie privită mai degrabă ca o substituție farmacologică decât ca o înlocuire fiziologică. De asemenea, utilizarea parenterală a estrogenilor mimează rar situația fiziologică. Preparatele parenterale de estrogeni conjugați, ca și derivații orali, sunt precursori săraci ai estradiolului, iar estradiol-esterii (estradiol benzoat și valerat) determină rar niveluri ale estradiolului plasmatic care să mimeze modelul secretor lunar normal al hormonului. Estrogenii transdermici au ca efect niveluri constante în sânge ale estrogenului și sunt eficienți în tratamentul simptomelor menopauzei. Efectele secundare ale substituției estrogenice sunt diferite în momentele diferite ale vieții.

HIPOESTROGENISMUL La femeile cu producție scăzută de estrogeni cauzată fie de o afectare a ovarelor (disgenezie gonadică), fie de hipogonadismul hipogonadotropic, tratamentul ciclic cu estrogeni trebuie să fie instituit în momentul când este așteptată pubertatea pentru a se dezvolta și a se menține caracterele sexuale secundare feminine și pentru a preveni osteoporoza. Cea mai utilizată medicație în mod

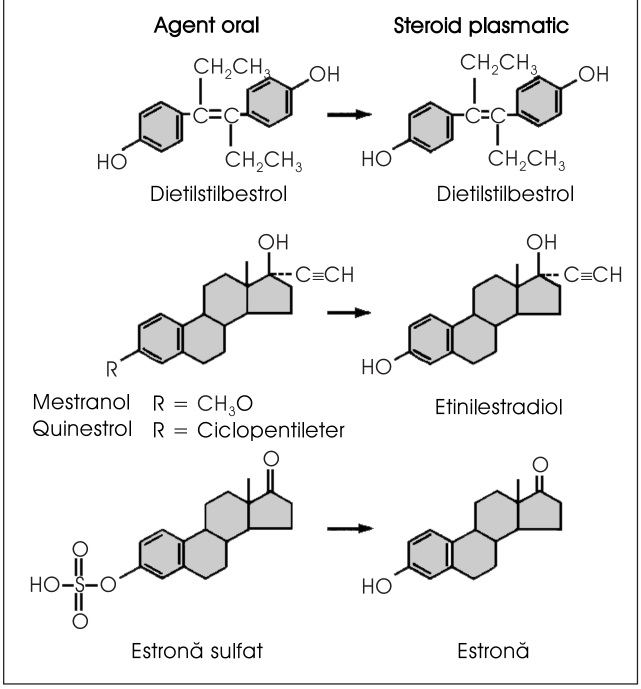


FIGURA 337-9 Formele circulante ale medicamentelor estrogenice administrate.

obișnuit este cea cu estrogeni conjugați (0,625 până la 1,25 mg/zi, oral) cu medroxiprogesteron acetat (2,5 mg/zi sau 5 până la 10 mg/zi în cursul ultimelor câteva zile ale tratamentului lunar cu estrogen, pentru a preveni apariția hiperplaziei de endometru). Alternativ, pot fi administrate contraceptive orale. Sângerarea anormală la femeile ce primesc substituție estrogenică necesită evaluarea histologică a endometrului. O astfel de terapie de substituție sau utilizarea contraceptivelor orale (vezi mai jos) poate fi de asemenea utilizată în scopul de a supresa gonadotropinele hipofizare, cum ar fi în cazul femeilor cu BOPC la care principalul obiectiv terapeutic este supresia producției ovariene de androgeni înainte de momentul în care se dorește fertilizarea.

Administrarea temporară a estrogenilor în cantități mai mari (mai mult de două ori doza obișnuită de întreținere la adult) poate fi necesară pentru a induce dezvoltarea completă a caracterelor sexuale secundare la fete și pentru controlul simptomelor menopauzei. Chiar doze mai mari de estrogeni parenterali (10 mg estradiol valerat sau 25 mg estrogeni conjugați) în asociere cu progesteron pot fi necesare în anumite situații de sângerare uterină disfuncțională. În plus față de efectele secundare potențiale pe termen lung ale tuturor estrogenilor (vezi mai jos), dozele mari pot determina greață, vărsături și edem.

Controlul fertilității O înțelegere a utilizării, metodelor de acțiune și consecințelor agenților contraceptivi este importantă pentru toți medicii. În afară de aceasta, de vreme ce sarcina poate agrava o varietate de boli cronice, controlul fertilității este o caracteristică esențială a tratamentului multor afecțiuni.

Pentru a fi eficient, controlul fertilității necesită acceptul pacientei. Cele mai răspândite includ metode utilizate (1) tehnicile bazate pe ritm și privare, (2) metodele de barieră, incluzând prezervativele, gelurile și spumele spermicide, supozitoarele și diafragmele, (3) dispozitivele intrauterine (DIU), (4) contraceptivele hormonale, (5) sterilizarea și (6) avortul.

Tehnica bazată pe ritm și abstinență și metodele de barieră sunt eficiente dacă sunt utilizate corect și permanent, dar în practica uzuală au ca rezultat rate înalte de eșec datorită unei complianțe imperfecte. Totuși, aceste metode implică cea mai mică incidență a efectelor secundare, iar efectele secundare, atunci când se produc, sunt minore, cu excepția reacțiilor alergice locale. Când metoda bazată pe ritm este combinată cu autoevaluarea perioadei preovulatorii a ciclului menstrual (de exemplu evaluarea mucusului cervical) și testarea LH efectuată la domiciliu, este o metodă eficientă de contracepție. Utilizarea acestor metode trebuie să fie recomandată când există o contraindicație relativă sau absolută pentru altă terapie.

Metodele de barieră reprezintă cele mai vechi, simple și cele mai răspândite forme de control a nașterii. Termenul de *barieră* implica inițial bariera fizică ce previne întâlnirea spermatozoid-ovul, dar definiția a fost extinsă și include metode de prevenire a fertilizării de tip biologic, chimic și fizic. Contraceptivele de barieră sunt rar folosite, dar, dacă sunt utilizate corect și continuu, ele asigură o contracepție adecvată și o oarecare protecție împotriva bolilor transmisibile.

Tabelul 337-3

Compoziția contraceptivelor orale existente pe piață în S.U.A.

Nume	Estrogen	μg	Progestagen	mg
TIP COMBINAT				
Tip fix				
Conținut în estrogen = 50 μg:				
Ortho-Novum 1/50	Mestranol	50	Noretindronă	1,0
Norinyl 1/50	Mestranol	50	Noretindronă	1,0
Ovcon 50	Etinilestradiol	50	Noretindronă	1,0
Ovral	Etinilestradiol	50	Norgestrel	0,5
Demulen	Etinilestradiol	50	Etinodiol diacetat	1,0
Norlestrin 2,5/50	Etinilestradiol	50	Noretindronă acetat	2,5
Norlestrin 1/50	Etinilestradiol	50	Noretindronă acetat	1,0
Conținut în estrogen < 50 μg:				
Ortho-Novum 1/35	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1,0
Norinl 1+35	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1,0
Modicon	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Brevicon	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Ovcon 35	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,4
Demulen 1/35	Etinilestradiol	35	Etinodiol diacetat	1,0
Loestrin 1,5/30	Etinilestradiol	30	Noretindronă acetat	1,5
Loestrin 1/20	Etinilestradiol	20	Noretindronă acetat	1,0
Nordette	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,15
Lo-Ovral	Etinilestradiol	30	Norgestrel	0,3
Desogen	Etinilestradiol	30	Desogestrel	0,15
Ortho-cept	Etinilestradiol	30	Desogestrel	0,15
Ortho-cuclen	Etinilestradiol	35	Norgestimat	0,25
Tip bifazic				
Ortho-Novum 10/11				
Primele 10 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Următoarele 11 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1,0
Tip trifazic				
Ortho-Novum 7/7/7				
Primele 7 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Următoarele 7 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,75
Ultimele 7 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1,0
Tri-Norinyl				
Primele 7 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Următoarele 9 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1,0
Ultimele 5 zile	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5
Triphasil				
Primele 6 zile	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,05
Următoarele 5 zile	Etinilestradiol	40	Levonorgestrel	0,075
Ultimele 10 zile	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,125
Tri-Levein				
Primele 6 zile	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,05
Următoarele 5 zile	Etinilestradiol	40	Levonorgestrel	0,075
Ultimele 10 zile	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,125
Ortho Tri-Cyclen				
Primele 7 zile	Etinilestradiol	35	Norgestimat	0,18
Următoarele 7 zile	Etinilestradiol	35	Norgestimat	0,215
Ultimele 7 zile	Etinilestradiol	35	Norgestimat	0,25
DOAR PROGESTAGEN				
Micronor	Nici unul		Noretindronă	0,35
Nor Q.D.	Nici unul		Noretindronă	0,35
Ovrette	Nici unul		Norgestrel	0,075

Toate metodele de barieră necesită un planning anterior și motivație.

Cele mai răspândite metode de contracepție nechirurgicale utilizate, DIU și pilulele contraceptive, sunt eficiente, dar pot fi asociate cu efecte secundare semnificative.

DIU Ratele de succes ale celor mai multe DIU sunt de 95 până la 98%. Doar două dispozitive sunt distribuite pe piață în Statele Unite. Ambele au formă de T, determină durere minimă la inserție și sunt asociate cu rate mici de expulzie. Unul din aceste DIU conține cupru care sporește eficacitatea și este înlocuit la intervale de 8 ani. Celălalt conține progesteron cu eliberare lentă ce face necesară înlocuirea anuală. Despre DIU se crede că previn sarcina prin inducerea unei reacții inflamatorii cronice în endometru având ca rezultat un mediu nefavorabil implantării blastocistului, deși unele observații sugerează că DIU previn fertilizarea.

Odată ce DIU este inserat, este necesară verificarea periodică de către un ginecolog pentru a se asigura că dispozitivul este la locul său. Pot să apară efecte secundare, atât minore, cât și severe. Sângerarea intermenstruală minoră, sângerarea abundentă și durerea sau crampele în timpul menstruațiilor sunt cauze frecvente de renunțare la DIU. În plus, dispozitivul poate fi expulzat spontan în cursul perioadei menstruale fără ca pacienta să își dea seama de acest lucru. Cel mai serios efect secundar este infecția pelvină, conducând ocazional la dezvoltarea abcesului tuboovarian și la infertilitate consecutivă. Infecția pelvină este mai frecventă decât la utilizarea contraceptivelor orale sau metodelor de barieră, dar nu este mai frecventă decât la femeile care nu utilizează contracepția. Femeile cu parteneri sexuali multipli au cel mai mare risc de infecție pelvină. Pentru acest motiv, utilizarea la femei nulipare nu este recomandată de majoritatea ginecologilor. În plus, sarcina asociată cu un DIU normal inserat este mai probabil ectopică, întrucât sunt inhibate sarcinile intrauterine și nu cele extrauterine. Datorită incidenței crescute a avorturilor spontane și septice când DIU este plasat la locul său, dispozitivul trebuie să fie îndepărtat dacă este depistată sarcina. Oricărei utilizatoare care dezvoltă sângerare persistentă, durere severă în abdomenul inferior, febră sau secreție trebuie să i se extragă DIU.

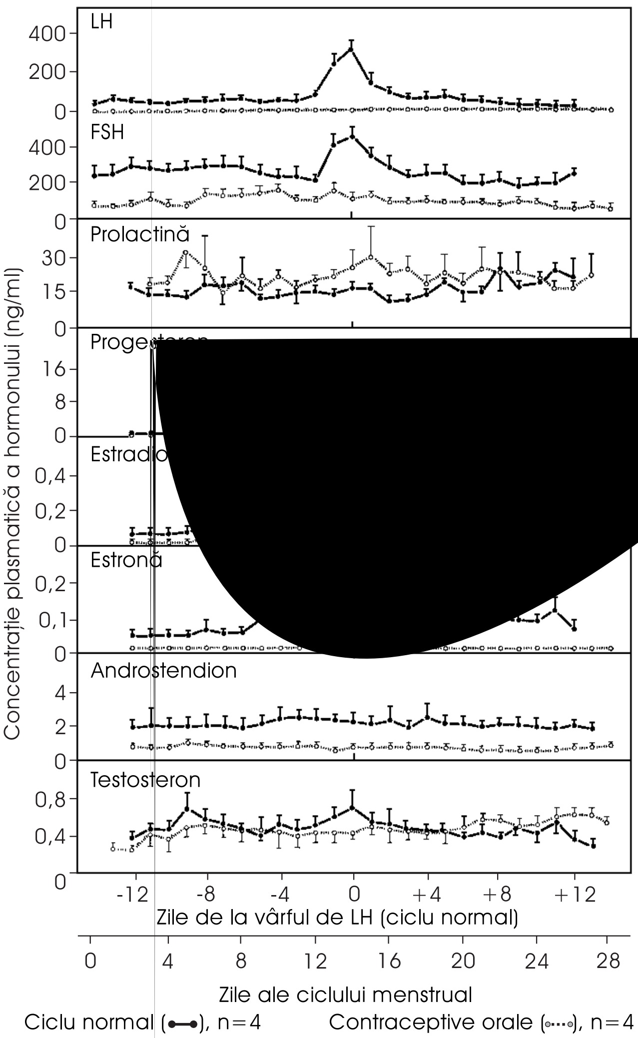


FIGURA 337-10 Mecanismul de acțiune al pilulei contraceptive. Concentrațiile hormonale plasmatice zilnice medii în cursul ciclului ovarian sunt arătate pentru patru femei care ovulează și pentru patru femei tratate cu contraceptive orale combinate. Datele pentru un ciclu ovarian normal sunt prezentate în relație cu ziua vârfului de LH; ziua 1 a ciclului contraceptiv corespunde primei zile a sângerării uterine. Valorile sunt media ± DS obținute de la patru femei. (*După Carr et al, 1979*)

CONTRACEPTIVE ORALE Agenții contraceptivi orali au fost utilizați la peste 200 milioane de femei în toată lumea și de 1 din 4 femei sub vârsta de 45 de ani în Statele Unite. Acești agenți sunt populari datorită ușurinței administrării, ratei scăzute a sarcinii (mai puțin de 1%) și incidenței relativ scăzute a efectelor adverse.

Cele mai răspândite pilule contraceptive orale utilizate sunt fie tablete combinate, fie formule trifazice. O listă a contraceptivelor orale distribuite pe piață în Statele Unite este dată în tabelul 337-3. Tabletele de contraceptive orale combinate conțin unul din cei doi estrogeni sintetici (mestranol sau etinilestradiol) și unul din cei șapte progestageni sintetici (noretindron, noretindron acetat, noretinodrel, norgestrel, etinodiol diacetat, desogestrel și norgestimat). Agenții disponibili acum conțin toți nu mai mult de 50 μg etinilestradiol sau echivalenții săi. Tabletele combinate sau trifazice sunt luate timp de 21 de zile consecutiv, urmate de o pauză de 7 zile. Tabletele ce conțin doar progestagen sunt luate continuu, zilnic. Contraceptivele ideale conțin cea mai mică cantitate [redacted] minimiza efectele secundare, dar o cantitate [redacted] timp suficientă pentru a preveni sarcina [redacted] prin niveluri crescute de estrogen. Tabletele [redacted] conținând 35 μg sau mai puțin de estrogen și mai [redacted] de 1 mg progestagen vin să acopere acest gol.

Contraceptivele orale inhibă ovulația prin supresia secreției de FSH și LH. În consecință, secreția tuturor steroizilor ovarieni incluzând estrogenul, progesteronul și androgenul va fi de asemenea supresată (figura 337-10). Acești agenți exercită de asemenea efecte inhibitorii directe minore asupra tractului reproductiv, alterând mucusul cervical și prin aceasta scăzând penetrarea spermatozoizilor și motilitatea și secreția trompelor uterine și a uterului.

Ratele mortalității asociate cu contraceptivele orale și alte forme de contracepție sunt rezumate în tabelul 337-4. Peste vârsta de 40 de ani, ratele mortalității la femeile ce utilizează contraceptive orale și DIU sunt mai mici decât la femeile ce nu utilizează nici o formă de contracepție (această diferență provine din riscul crescut de mortalitate asociată sarcinii). Scăderea ratei de deces sub vârsta de 40 de ani este chiar mai frapantă la utilizatoarele de contraceptive nefumătoare față de cele fumătoare. În fapt, ratele mortalității la femeile nefumătoare în vârstă de 15 până la 24 de ani care utilizează agenți orali sunt mai scăzute decât la acelea cu alte forme de control al fertilității. Ratele de deces crescute la femeile ce utilizează metode bazate pe ritm sau metode de barieră rezultă probabil din rata înaltă de eșec și riscul consecutiv de sarcină la astfel de femei. Agenții contraceptivi orali nu sunt recomandați la femeile fumătoare peste vârsta de 35 de ani și la femeile de orice vârstă care au risc crescut de infarct miocardic.

În ciuda siguranței relative a acestor agenți, utilizatoarele prezintă risc pentru multe efecte secundare serioase. În

majoritatea studiilor retrospective și prospective a fost găsită o incidență crescută a *trombozei venoase profunde* și *embolismului pulmonar*. Riscul relativ crescut variază de la două până la douăsprezece ori și este mai mare la femeile care iau tablete conținând mai mult de 50 μg estrogen. Utilizarea contraceptivelor orale este de asemenea asociată cu un risc crescut de tromboembolism postoperator și din acest motiv acești agenți trebuie să fie suprimați cu cel puțin o lună înainte de intervenția chirurgicală electivă. În studiile retrospective, riscul este crescut de 3 până la 9 ori pentru *accidentul vascular tromboembolic* și de două ori pentru *accidentul hemoragic* la utilizatoarele de contraceptive orale. În orice caz, trei studii prospective au demonstrat doar o ușoară creștere a incidenței accidentului vascular hemoragic la utilizatoarele de contraceptive orale. De aceea, administrarea contraceptivelor orale trebuie întreruptă la femeile care prezintă alterări ale acuității vizuale sau migrene severe. Fumatul și vârsta cresc riscul de accident vascular și, de asemenea, rata mortalității prin complicații ale trombozei venoase profunde, embolismului pulmonar și infarctului miocardic.

O mică creștere a presiunii sanguine în cursul administrării contraceptivelor orale este obișnuită și 5% din femei dezvoltă *hipertensiune* semnificativă (presiune sanguină mai mare de 140/90 mmHg) după 5 ani de utilizare continuă. Estrogenii induc sinteza unei varietăți de proteine de către ficat, inclusiv substratul reninei, angiotensinogenul. Producerea crescută de angiotensină rezultată se crede a fi implicată în dezvoltarea hipertensiunii. Alternativ, componenta progestagenică a contraceptivelor orale poate fi asociată cu risc crescut de hipertensiune. În cele mai multe cazuri, presiunea sanguină revine la normal când se întrerupe administrarea contraceptivelor orale.

Lipidele serice și lipoproteinele sunt modificate la femeile care utilizează contraceptive orale, natura modificării fiind dependentă de componentele specifice ale contraceptivelor orale. În general, estrogenii cresc în ser lipoproteinele cu densitate mare (HDL) și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL). Progestagenii scad concentrația HDL. În orice caz, cu contraceptive orale conținând mai puțin de 35 μg estrogen, modificarea lipoproteinelor este minimă.

Unele femei care iau contraceptive orale dezvoltă *alterarea toleranței la glucoză*, manifestată prin niveluri anormale ale glucozei și creșterea insulinei plasmatice după încărcarea orală cu glucoză, ambele revenind în mod obișnuit la normal după întreruperea contraceptivelor. Deoarece diabetul cu debut juvenil și cel cu debut la maturitate pot fi asociate cu incidența crescută a bolilor cardiovasculare, este preferabil să se utilizeze alte forme de contracepție la aceste persoane.

Contraceptivele orale nu trebuie să fie folosite de către femeile la care s-au înregistrat valori anormale ale probelor funcționale hepatice sau la femeile cu afecțiuni hepatice acute sau cronice. O complicație rară legată de utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale este dezvoltarea peliozei hepatice, care poate cauza moartea prin ruptura bruscă a ficatului și hemoragie. Icterul colestatic poate apărea la acele femei cu predispoziție pentru dezvoltarea icterului recurent de sarcină.

Contraceptivele orale determină o concentrație crescută a colesterolului în bilă, care este probabil cauza creșterii cu 50% a incidenței *colelitiazei* și colecistitei la femeile care iau contraceptive orale.

Estrogenii induc creșterea unor variate proteine secretate de către ficat, incluzând globulina ce leagă cortizolul (CGB), globulina ce leagă testosteronul (TeBG) și globulina ce leagă tiroxina (TBG). Consecutiv, numeroase teste de laborator ale funcției corticosuprarenale și tiroidiene pot fi modificate și trebuie interpretate cu precauție (vezi capitolul 331). Contraceptivele orale, de asemenea, scad ușor nivelurile plasmatice ale ACTH-ului, posibil datorită unui efect inhibitor asupra secreției de ACTH sau asupra catabolismului cortizolului. În fine, nivelurile serice de prolactină sunt ușor crescute la femeile care utilizează contraceptive orale, dar un astfel de tratament se pare că nu are nici un rol în dezvoltarea prolactinoamelor hipofizare.

Alte efecte ale pilulelor contraceptive orale includ dispepsie minoră, senzație de tensiune la nivelul sânilor, creștere în greutate, dezvoltarea pigmentației feței (cloasma) care este accentuată de expunerea la soare și o varietate de efecte psihologice, cum ar fi depresia și modificări ale libidoului. Nu există argumente convingătoare care să ateste faptul că utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu creșterea semnificativă a incidenței cancerului uterin, de col sau sân. În fapt, contraceptivele orale au multe efecte benefice, incluzând controlul dismenoreei și sângerării anovulatorii, prevenirea bolilor cu transmitere sexuală și incidența scăzută a cancerelor endometriale și ovariene.

Contraindicațiile absolute ale utilizării contraceptivelor orale includ tulburările tromboembolice preexistente, boala vasculară cerebrală sau a arterelor coronare, carcinom de sân sau neoplazie estrogen-dependentă cunoscută sau suspectată, hemoragia genitală anormală nediagnosticată sau sarcina cunoscută sau suspectată. Contraindicațiile relative trebuie să fie evaluate în ce privește raportul riscuri-beneficii ale pilulelor contraceptive orale și includ hipertensiunea, durerile de cap de tip migrenă, diabetul zaharat, leiomioamele uterine, siclemia, hiperlipemia și chirurgia electivă.

ALȚI AGENȚI CONTRACEPTIVI STEROIDIENI Tipurile de contracepție steroidiană altele decât cele convenționale orale includ steroizii injectabili, cum ar fi implantele cu progesteron și medroxiprogesteronul acetat (150 mg injectabil la 3 luni). Alternativ, contracepția postcoitală poate fi eficientă așa cum este cazul ingestiei de doze mari de estrogen timp de 5 zile în perioada fertilă a ciclului (pilula de a doua zi dimineața), dar această practică este asociată cu efecte secundare semnificative, în special greață.

Tratamentul estrogenic al menopauzei Rațiunea utilizării estrogenilor la femeile în postmenopauză se bazează pe convingerea că o astfel de terapie poate atenua multe din tulburările menopauzei, incluzând osteoporoza, și chiar ale procesului de îmbătrânire. În unele zone din Statele Unite, pe la jumătatea anilor '70, mai mult de jumătate din femeile din grupul de vârstă postmenopauzală au utilizat una sau mai multe forme de substituție estrogenică pentru o durată medie de 5 ani, justificând peste 30 milioane de prescripții anual.

Menopauza nu este asociată doar cu un simplu status de deprivare estrogenică de vreme ce unii estrogeni continuă să fie produși, ci este mai degrabă un status al metabolismului

Tabelul 337-4

Ratele anuale ale mortalității asociate cu controlul fertilității la 100.000 de femei

	Grup de vârstă					
Tehnici contraceptive	**15-19**	**20-24**	**25-29**	**30-34**	**35-39**	**40-44**
Nici una (legate de naștere)	7,0	7,4	9,1	14,8	25,7	28,2
Contraceptive orale						
Fumătoare	2,4	3,6	6,8	13,7	51,4	117,6
Nefumătoare	0,5	0,7	1,1	2,1	14,1	32,0
DIU	1,3	1,1	1,3	1,3	1,9	2,1
Avort	0,5	1,1	1,3	1,9	1,8	1,1
Metode de barieră (legate de naștere)	1,5	1,4	1,0	0,8	1,3	7,6

SURSĂ: Adaptat după HW.Ory, Fam Plann Perspect 15:57, 1983.

modificat al estrogenilor; estrogenul predominant devine estrona formată prin conversia extraglandulară a prehormonului, mai degrabă decât secreția estradiolică a ovarului. La fel ca toate tratamentele cu estrogeni, tratamentul estrogenic al menopauzei este în fapt o substituție farmacologică cu un analog estrogenic al estradiolului fiziologic, mai degrabă decât o înlocuire fiziologică a steroidului lipsă. Estrogenii disponibili pentru terapia de substituție includ estrogenii conjugați, înlocuitorii estrogenici (dietilstilbestrol), estrogenii sintetici (etinilestradiol sau derivați), estradiol micronizat, creme vaginale ce conțin estrogen și plasturi dermici ce conțin estrogeni. Regimurile asociate cu un risc mic de complicații includ (1) terapia ciclică cu estrogen în cele mai mici doze eficace timp de 25 de zile pe lună sau estrogeni administrați continuu în fiecare zi, lunar și (2) estrogeni plus un adaos de progestagen în cursul ultimelor 10 până la 14 zile ale tratamentului estrogenic sau progestagenic în doze mici, continuu, plus estrogen administrat zilnic.

Cel mai clar beneficiu precoce al terapiei estrogenice la menopauză este reducerea instabilității vasomotorii (bufeurilor) și a atrofiei epiteliului urogenital și a pielii. Terapia cu estrogeni atenuează aceste simptome în majoritatea cazurilor. Când tratamentul estrogenic vizează doar tratarea bufeurilor, tratamentul trebuie să fie continuat pentru doar câțiva ani, de vreme ce bufeurile tind să diminueze după 3-4 ani la femeile netratate.

Mai multe serii de argumente indică faptul că terapia estrogenică este benefică în prevenirea complicațiilor osteoporozei de menopauză, în special la femeile cu risc crescut (de exemplu femei albe slabe). În primul rând, la femeile ce suferă o premenopauză prematură incidența și ratele complicațiilor osteoporozei sunt crescute, iar substituirea estrogenică pe termen lung apare ca fiind benefică. În al doilea rând, terapia estrogenică are efecte pozitive pe termen scurt asupra balanței calciului și efecte benefice pe termen lung asupra densității osoase. În al treilea rând, la femeile cărora li se administrează tratament estrogenic incidența fracturilor este scăzută.

Dintre efectele secundare potențiale, posibilitatea unui risc crescut pentru carcinomul endometrial este probabil cea mai îngrijorătoare. Riscul relativ al dezvoltării adenocarcinomului de endometru la cele ce utilizează estrogeni este de 6-8 ori mai mare față de neutilizatoare. Riscul crește proporțional cu durata și dozajul estrogenilor, dar este mai mic la femeile cărora li se administrează tratament estroprogestagenic.

În ciuda masei largi a evidențelor ce leagă carcinomul de endometru de utilizarea estrogenilor, au fost ridicate două probleme cu privire la semnificația clinică a asocierii. În primul rând, unii epidemiologi au argumentat faptul că riscul crescut asociat cu estrogeni a fost exagerat din cauza problemelor inerente în obținerea controalelor adecvate în analizele retrospective. În al doilea rând, în ciuda incidenței crescute a carcinomului de endometru în Statele Unite, nu a existat o creștere concomitentă a mortalității prin această boală. Într-devăr, incidența crescută implică în mod evident malignități de grad scăzut care pot fi dificil de distins histologic de variatele forme de hiperplazie. Aceste forme de malignitate au efect redus asupra speranței de viață.

Concepția privind agravarea hipertensiunii și bolii tromboembolice se pare că este datorată raportării la efectele contraceptivelor orale estroprogestagenice în cursul anilor reproductivi și nu utilizării estrogenului la femeile în postmenopauză. Nu există o evidență documentată care să ateste că terapia cu estrogeni în doze mici la menopauză crește incidența sau severitatea bolii tromboembolice, a cancerului de sân sau a hipertensiunii. Tratamentul cu estrogeni în doze mici la menopauză nu pare să influențeze dezvoltarea aterosclerozei, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral. Unele studii sugerează că, în fapt, estrogenii pot reduce incidența mortalității prin infarct miocardic. Există de asemenea un risc ușor crescut pentru dezvoltarea afectării vezicii biliare în cazul utilizării estrogenului la menopauză.

În ceea ce privește utilizarea estrogenilor la menopauză, recomandăm următoarele: (1) Pentru utilizarea pe termen lung, estrogenii trebuie să fie administrați în doze minime eficace (0,625 mg estrogen conjugat oral sau 1 mg estradiol micronizat sau 0,05-1 mg estradiol transdermic într-o formulă ce se schimbă la fiecare 3,5 zile sau la fiecare săptămână). Pentru femeile cu un uter intact, în anumite clinici există practica de a administra doar estrogeni timp de 15 zile și estrogen plus progestagen zilnic pentru restul lunii. Alte regimuri includ tratament estrogenic continuu plus progestageni în doză mică, continuu. (2) O astfel de terapie de substituție este indicată de rutină la femeile ce suferă o menopauză prematură (indusă chirurgical sau spontan). (3) Terapia estrogenică este de asemenea indicată de rutină la femeile de orice vârstă care au bufeuri severe sau atrofie simptomatică a epiteliului urogenital. Bufeurile persistă rar mai mult de 7 ani deci, dacă este administrat în acest scop, durata tratamentului poate să fie limitată. (4) La femeile care au suferit anterior o histerectomie, beneficiile potențiale ale tratamentului prevalează asupra riscurilor. Și la aceste femei tratamentul recomandat este estrogen continuu sau ciclic, fără progestogen. Nu este stabilit dacă estrogenii trebuie administrați de rutină la toate femeile cu uter intact, totuși autorii îi prescriu de rutină în absența contraindicațiilor în speranța ameliorării osteoporozei (în combinație cu calciu). (5) Fiecare femeie care primește estrogeni trebuie să fie monitorizată și controlată la intervale de 1 an.

Inducerea ovulației Tratamentul cel mai frecvent pentru inducerea ovulației la femeile cu BOPC este *clomifenul*. Acest antiestrogen se crede că acționează la nivelul hipotalamusului și permite FSH-ului să crească pentru a stimula dezvoltarea foliculară și în final să aibă ca rezultat ovulația. Terapia cu clomifen se începe în mod obișnuit cu o doză de 50 mg per os zilnic, timp de 5 zile, începând cu a cincea zi a sângerării uterine indusă progestagenic. Dacă nu apare ovulația, doza poate fi crescută la 100 sau 150 mg/zi. Un astfel de tratament are ca rezultat cicluri ovulatorii la 60% din femeile cu BOPC. Regimurile suplimentare includ clomifen în combinație cu gonadotropine menopauzale umane (hMG), glucocorticoizi sau gonadotropină corionică umană (hCG).

Gonadotropinele cele mai utilizate în mod obișnuit pentru inducerea ovulației sunt hMG, urofolitropina și hCG. Acești agenți sunt indicați la femeile care nu ovulează sub tratament cu clomifen (pentru femeile cu hipogonadism hipogonadotropic nu este recomandată urofolitropina). Regimul terapeutic uzual necesită 1 până la 3 fiole de hMG sau urofolitropină pe zi pe o perioadă de 8 până la 12 zile pentru a obține stimulare și creștere foliculară adecvate, urmat de o singură injecție de 10.000 de unități de hCG la 12 până la 24 ore după ultima injecție de hMG. La femeile cu BOPC, pretratamentul cu analogi de LHRH înainte de hMG sau urofolitropină se pare că îmbunătățește ratele de ovulație și sarcină. Ovulația este produsă la 90% dintre femei, iar rata de apariție a sarcinii depășește 50-60%. Pentru a preveni hiperstimularea ovariană sunt indicate măsurarea zilnică a nivelurilor de estrogen și evaluarea frecventă a dimensiunii ovarului prin ecografie. Sindromul de hiperstimulare ovariană este rezultatul stimulării excesive a foliculilor ovarieni cu mărirea consecutivă a ovarelor și poate progresa spre apariția ascitei, hipotensiunii și șocului. Terapia ce utilizează hMG, urofolitropină și hCG implică de asemenea un risc de 20% de apariție a sarcinilor multiple.

Bromocriptina este un agonist dopaminergic eficient în inducerea ovulației la femeile cu niveluri ridicate de prolactină.

Tratamentul este instituit cu un dozaj obișnuit de 2,5 mg per os, de două sau trei ori pe zi. Tratamentul trebuie să fie întrerupt de îndată ce sarcina este diagnosticată. ***→Controlul tumorilor hipofizare secretante de prolactină este discutat în capitolul 328.***

HORMONUL ELIBERATOR DE HORMON LUTEINIZANT (GONADORELINĂ) ȘI ANALOGII Gonadorelina a fost utilizată cu succes pentru inducerea ovulației la femeile infertile. Agentul este injectat subcutanat sau intravenos printr-o pompă portabilă care administrează serul la intervale de 90 până la 120 de minute, timp de 10 până la 20 de zile. După ce apare ovulația se administrează hCG pentru a menține funcția corpului galben.

Analogii de LHRH care blochează ovulația au fost utilizați pentru a trata o varietate de tulburări ginecologice; ovulația și steroidogeneza ovariană sunt inhibate datorită fenomenului de „down-regulation“ al receptorilor de LHRH, cu o eliberare consecutivă scăzută de gonadotropine. Situațiile în care sunt încercați acești agenți includ: controlul fertilității, pubertatea precoce, endometrioza, leiomioamele uterine, hirsutismul și, în combinație cu gonadotropinele, inducerea ovulației și fertilizarea in vitro.

ALTE TULBURĂRI ALE APARATULUI REPRODUCĂTOR FEMININ

VULVA Majoritatea afecțiunilor vulvei sunt datorate bolilor venerice, cel mai obișnuit sifilisului (șancru nedureros), condiloamelor acuminate (negi venerici) și vulvitei herpetice (ulcerații dureroase) (vezi capitolul 129). Toate celelalte leziuni ale vulvei, în special la femeile vârstnice, trebuie să fie biopsiate. Biopsia precoce a cancerului vulvar este obligatorie deoarece, atunci când devine simptomatic (prurit și sângerare), este adesea într-un stadiu avansat.

VAGINUL Infecțiile vaginului se prezintă în mod obișnuit cu scurgeri vaginale și prurit. Cele mai frecvente microorganisme sunt *Trichomonas*, *Candida albicans* și *Gardnerella vaginalis* (vezi de asemenea capitolul 129). Diagnosticul este stabilit prin examinarea microscopică a secreției, iar terapia adecvată poate fi instituită utilizând antibiotice, vaginal sau oral.

Anomaliile vaginului și colului la descendenții feminini ai femeilor care au primit dietilstilbestrol în cursul sarcinii includ adenoza vaginală precum și anomalii structurale ale vaginului, colului și uterului; riscul dezvoltării unei forme rare de cancer vaginal (adenocarcinom, tipul cu celule clare) este crescut (2 din 10.000 de femei expuse). Examinarea periodică a femeilor cu risc trebuie să fie întreprinsă după orice episod de sângerare anormală.

COLUL Leziunile preinvazive ale colului (cunoscute de asemenea ca *neoplazii intraepiteliale cervicale*) ca și carcinomul invaziv al colului pot fi depistate cu certitudine prin realizarea unui frotiu Papanicolau (frotiu Pap).

Evaluarea frotiului Pap Incidența cancerului invaziv cervical a scăzut ca urmare a screening-ului prin frotiu Pap. În SUA în fiecare an se găsesc aproximativ 2-3 milioane de frotiuri Pap anormale. Multe reprezintă leziuni cu grad scăzut, dar necesită supraveghere adecvată. Supravegherea frotiurilor Pap anormale necesită înțelegerea Sistemului Bethesda pentru evaluarea acestor frotiuri și a limitelor sistemului screening citologic. Evaluarea ulterioară poate necesita repetarea examenului citologic, colposcopia sau ambele.

Recomandări pentru screening-ul curent Factorii de risc pentru neoplazia cervicală includ: istoric de parteneri sexuali multipli, debutul vieții sexuale la vârstă tânără, istoric de infecție cu virus papilloma uman, infecție cu HIV sau alte stări de imunosupresie și istoric de cancer al tractului genital inferior. Se recomandă ca screening-ul pentru cancerul cervical să se efectueze anual începând cu vârsta de 18 ani sau când femeia devine sexual activă, dacă este mai tânără de 18 ani. Sreening-ul „mai puțin frecvent“ se practică atunci când au fost obținute trei frotiuri Pap consecutive anuale negative, satisfăcătoare sau când femeia se înscrie în categoria cu risc scăzut. Nu există o vârstă maximă pentru screening deoarece prevalența cancerului invaziv arată o creștere liniară cu vârsta, multe din aceste cancere fiind diagnosticate după vârsta de 50 de ani. Chiar și după histerectomie, screening-ul anual trebuie practicat dacă există un istoric de frotiuri Pap anormale sau alte neoplazii ale tractului genital inferior.

Sistemul Bethesda de examinare citologică Frotiurile Pap sunt evaluate acordând atenție corespondenței specimenului (satisfăcător pentru evaluare; satisfăcător, dar limitat sau nesatisfăcător pentru evaluare datorită unui motiv stabilit), diagnosticului general (normal sau anormal) și diagnosticului descriptiv dacă frotiul este anormal. Diagnosticul descriptiv include modificările celulare benigne, modificările celulare reactive și anomaliile celulare epiteliale, acestea din urmă incluzând (1) celulele scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASCUS); (2) leziune intraepitelială scuamoasă cu grad scăzut (LSIL) care ulterior va fi clasificată în infecție cu papiloma virus uman (HPV), neoplazie cervicală intraepitelială (CIN 1) și leziune intraepitelială scuamoasă cu grad înalt (HSIL care este la rândul ei subdivizată în CIN 2 și CIN 3) și (3) carcinom de celule scuamoase.

Ghid de abordare a femeii cu frotiu Pap anormal Pentru frotiurile ASCUS care sunt neclasificabile sau sugerează un proces reactiv trebuie practicată tehnica repetării frotiului la fiecare 4-6 luni timp de 2 ani până când se obțin trei frotiuri negative consecutive. Pentru frotiurile ASCUS neclasificabile, dar cu inflamație severă trebuie tratată orice cauză specifică iar frotiul trebuie repetat la 2-3 luni; deoarece carcinomul invaziv poate fi mascat de inflamația severă, evaluarea clinică este obligatorie. Pentru femeile în postmenopauză care nu utilizează substituția hormonală, înainte de repetarea testului se vor administra estrogeni topici. Pentru testele LSIL se va repeta frotiul Pap la 4-6 luni timp de 2 ani până când se obțin trei frotiuri negative consecutive; tratamentul HPV nu are un beneficiu stabilit și există o rată înaltă de recurență a LSIL, astfel încât la persoanele compliante cu risc scăzut rezultatele sunt, în general, favorabile. Dacă LSIL este persistent, se practică colposcopia cu biopsie direcționată și se întreprinde chiuretajul endocervical dacă biopsia stabilește un diagnostic specific. Procedurile de tip biopsie conică cervicală sau excizie electrochirurgicală în cerc se practică pentru leziunile cu grad înalt, așa cum este HSIL. Dacă prin biopsie se diagnostichează cancer cervical se practică examenul clinic și pacienta este tratată cu radiații sau chirurgical.

UTERUL Doar 40% din adenocarcinoamele de endometru sunt depistate cu frotiul Pap. La femeile cu risc crescut de a dezvolta carcinom de endometru (obezitate, istoric de cicluri anovulatorii cronice, diabet, hipertensiune, tratament estrogenic) trebuie să fie realizată anual prelevarea de mostre endometriale. Terapia estrogenică orală cu doze mici determină rar sângerare prin nivel crescut sau de privare la femeile la menopauză. De aceea, independent de un eventual tratament estrogenic, apariția sângerării în postmenopauză face obligatorie punerea unui diagnostic histologic pentru a exclude cancerul de endometru fie prin prelevare de endometru, fie prin chiuretaj.

Una din cele mai obișnuite afecțiuni uterine și cea mai frecventă tumoră la femeie (1 din 4 femei fiind afectată) este leiomiomul uterin sau tumora fibroidă. Trei sferturi din femeile cu leiomiom sunt asimptomatice și diagnosticul este pus prin examinare pelvină de rutină. Când este asociat cu pierdere sanguină menstruală excesivă (hipermenoree), durată prelungită sau durere pelvină semnificativă (vezi capitolul 52), tratamentul preferat este îndepărtarea chirurgicală prin histerectomie dacă nu există dorința de a avea sarcină ulterior. La femeile tinere miomectomia poate fi indicată în situația când se manifestă ca infertilitate sau iminență de avort repetată sau când este dorită sarcina în viitor.

TROMPELE UTERINE ŞI OVARELE Boala inflamatorie pelvină infecţioasă este o afecţiune obişnuită a trompelor uterine şi în mod uzual devine simptomatică după perioada menstruală; simptomele includ: febră, frisoane, durere abdominală şi secreţie vaginală, iar sensibilitatea pelvină la examenul fizic este frecventă. Microorganismul iniţiator este cel mai adesea *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae*, dar abcesul tuboovarian şi sterilitatea sunt probabil cauzate de suprainfecţii mixte aerobe şi anaerobe şi necesită tratament cu antibiotice cu spectru larg (vezi capitolul 130).

Endometrioza este o afecţiune benignă caracterizată prin prezenţa şi proliferarea ţesutului endometrial (stromă şi glande) în afara cavităţii endometriale. Manifestările clinice sunt variabile. Endometrioza apare cel mai adesea între 30 şi 40 de ani şi este descoperită accidental în momentul intervenţiei chirurgicale în aproximativ o cincime din totalul operaţiilor ginecologice. Rata fertilităţii este redusă semnificativ la femeile afectate. În mod obişnuit ea afectează fundul de sac posterior sau ovarele şi poate produce apariţia măririi ovarelor (endometrioame), cu toate că poate să implice de asemenea locuri la distanţă de pelvis (plămân, ombilic). Cel mai semnificativ simptom este durerea pelvină, în mod caracteristic dismenoreea (vezi capitolul 52). În orice caz, frecvenţa şi gradul simptomatologiei pelvine nu se corelează cu severitatea şi întinderea bolii. Alte simptome includ dispareunia, durere la defecaţie şi infertilitate. Constatările caracteristice la examenul fizic sunt noduli sensibili, multipli, palpabili de-a lungul ligamentului uterosacrat în timpul examinării recto-vaginale, uter fixat posterior sau ovare chistice mărite. Diagnosticul poate fi confirmat doar prin vizualizare directă, în mod obişnuit la laparoscopia diagnostică. Tratamentul depinde de gradul afectării şi de dorinţele pacientei şi include: observaţia pentru forma moderată de boală ce nu asociază infertilitate sau durere, terapie hormonală supresivă (vezi „Infertilitatea“, mai sus), chirurgie conservatoare dacă este dorită fertilitatea sau îndepărtarea uterului, trompelor şi ovarelor în cazuri severe. Endometrioza apare rar după menopauză.

Orice masă anexială care persistă mai mult de 6 săptămâni sau este mai mare de 6 cm trebuie să fie evaluată. Deşi chisturile ovariene şi neoplasmele formează cel mai mare grup al maselor anexiale pelvine, tumorile trompelor uterine, uterului, tractului gastrointestinal sau tractului urinar trebuie de asemenea să fie luate în considerare. Ecografia sau evaluarea radiografică este adesea de ajutor în identificarea naturii masei anexiale înainte de explorarea chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

ADASHI EV, LEUNG PCK: *The Ovary*. New York, Raven Press, 1993

CARR BR: Disorders of the ovary and reproductive tract, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 733-798

CARR BR, BLACKWELL RE (eds): *Textbook of Reproductive Medicine*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1993

CARR BR, GRIFFIN JE: Fertility control and its complications, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1007-1031

CUNNINGHAM FG et al: *Williams' Obstetrics*, 19th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1993

FUTTERWEIT W: *Polycystic Ovarian Disease*. New York, Springer-Verlag, 1984

GRAVE GD, CUTLER GB: *Sexual Precocity*. New York, Raven Press, 1993

GRUMBACH MM, CONTE FA, STYNE DM: Disorders of sex differentiation, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 853-952

GRUMBACH MM, CONTE FA: Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1139-1222

HATCHER RA et al: *Contraceptive Technology 1994-1996*. New York, Irvington, 1996

HERBST AL et al: *Comprehensive Gynecology*, 2d ed. St. Louis, Mosby, 1992

KAPLAN SA (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Saunders, 1990

KNOBIL E, NEILL JD (eds): *The Physiology of Reproduction,* 2d ed. New York, Raven Press, 1994

LOBO RA: *Treatment of the Menopausal Woman*. New York, Raven Press, 1993

ROCK JA et al: *Female Reproductive Surgery.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1992

SEIBEL MM: A new era in reproductive technology. N Engl J Med 318:828, 1988

SODERSTROM RM: *Operative Laparoscopy*. New York, Raven Press, 1993

SPEROFF L et al: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994

STUDD JWW, WHITEHEAD MI (eds): *The Menopause*. Oxford, Blackwell, 1988

STYNE DM, GRUMBACH MM: Disorders of puberty in the male and female, in *Reproductive Endocrinology*, SSC Yen, RB Jaffe (eds). Philadelphia, Saunders, 1991, pp 11-54

THOMPSON JD, ROCK JA: *Te Lindes Operative Gynecology*. Philadelphia, Lippincott, 1992

YEN SSC, JAFFE RB (eds): *Reproductive Endocrinology*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1991

338

Jean D. Wilson

AFECŢIUNI DE NATURĂ ENDOCRINĂ ALE SÂNULUI

Examinarea sânilor este o parte importantă a examenului fizic. Sânii sunt sediul unor boli letale ce se pot evita prin profilaxie adecvată care furnizează indicii asupra maladiilor sistemice de bază atât la bărbaţi, cât şi la femei. Este obligaţia fiecărui medic de a face distincţia anormalului de normal în stadiul cel mai precoce posibil şi de a solicita asistenţă de specialitate dacă există vreun dubiu. → ***Pentru alte detalii ale cancerului de sân vezi capitolul 91***.

CONTROLUL ENDOCRIN AL SÂNULUI Nu există diferenţă histologică sau funcţională între glandele mamare feminine şi masculine înainte de debutul pubertăţii, însă un dimorfism sexual profund în dezvoltarea lor urmează în momentul apariţiei pubertăţii. Controlul endocrin al dezvoltării sânului feminin este ilustrat în figura 338-1. Creşterea puberală a sânului feminin este dependentă în principal de acţiunea estradiolului care induce creşterea, divizarea şi elongarea sistemului de canalicule şi maturizarea mameloanelor. La bărbaţi, administrarea de estrogen este la fel de eficace în această privinţă. Pentru a produce dezvoltarea alveolară adecvată la capetele ductelor este necesară, în orice caz, acţiunea sinergică a progesteronului, un raport al estrogenului faţă de progesteron de 1:20 până la 1:100 fiind optim. La nivelul glandei, o serie variată de mediatori influenţează diviziunea celulară şi diferenţierea, aceştia incluzând factorii stimulatori cum ar fi factorii de creştere insulin-like, factorul de creştere epidermală şi factori inhibitori cum ar fi factorul β de transformare a creşterii. Odată ce dezvoltarea anatomică a canaliculelor şi alveolelor este completă, acţiunea continuă a estrogenului şi progesteronului pare să nu fie necesară lactaţiei însăşi.

Controlul endocrin al formării laptelui este complex, necesitând, în plus faţă de pregătirea adecvată de către estrogen şi progesteron, hormon lactogen specific şi acţiunea permisivă a glucocorticoizilor, insulinei, tiroxinei şi, la unele specii, a hormonului de creştere. Există doi hormoni lactogeni. Lactogenul placentar uman (hPL) (sau somatomamotropina corionică) este secretat în cantităţi mari de către placentă în cursul ultimei perioade a sarcinii şi pregăteşte sânul pentru producţia lactată. hPL dispare din circulaţia maternă (şi fetală) imediat

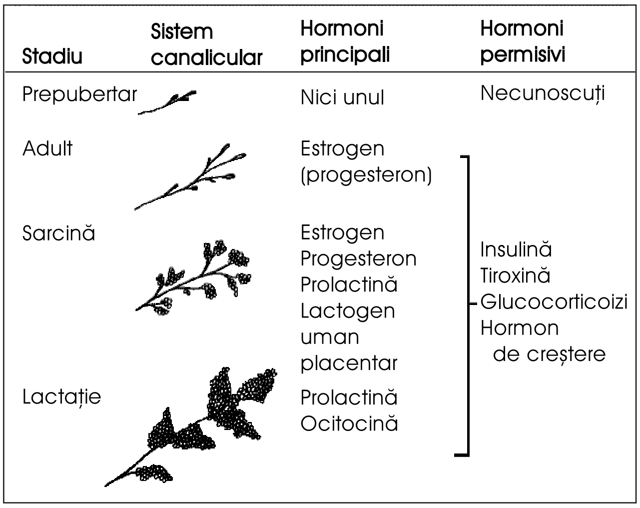


FIGURA 338-1 Controlul endocrin al funcției și dezvoltării mamare feminine în diferite etape ale vieții.

Tabelul 338-1

Clasificarea galactoreei

A. Insuficiența inhibării hipotalamice normale a eliberării de prolactină
   1. Secționarea tijei hipofizare
   2. Medicamente (fenotiazine, butirofenone, metildopa, antidepresive triciclice, opiacee, rezerpina, verapamil)
   3. Afectarea sistemului nervos central, incluzând tumori extrahipofizare și adenoame hipofizare cu celule nule

B. Factor de eliberare a prolactinei crescut
   1. Hipotiroidism
   2. Reflex de supt și traumatismul sânului

C. Eliberare autonomă de prolactină
   1. Tumori hipofizare
      a. Tumori secretante de prolactină
      b. Tumori cu secreție mixtă de hormon de creștere și prolactină
      c. Adenoame cu celule nule
   2. Producție ectopică de lactogen uman placentar și/sau prolactină
      a. Molă hidatiformă și coriocarcinoame
      b. Carcinom bronhogen și hipernefrom

D. Idiopatică

după terminarea sarcinii. Prolactina hipofizară (vezi capitolul 328) crește în timpul sarcinii și joacă un rol critic în inițierea și menținerea lactației în timpul perioadei puerperale. În cursul ultimului trimestru al sarcinii și lactației, 60 până la 80% din hipofiza anterioară poate să fie constituită din celule secretante de prolactină.

Spre deosebire de majoritatea hormonilor hipofizari, reglarea predominantă a secreției prolactinice este negativă, asta înseamnând că, în condiții bazale, unul sau mai mulți hormoni hipotalamici inhibitori – cel mai important fiind dopamina – este eliberat din SNC către hipofiză prin intermediul sistemului port hipotalamic și inhibă eliberarea prolactinei în sânge (vezi capitolul 328). Majoritatea factorilor care influențează secreția prolactinică realizează aceasta prin afectarea sintezei sau eliberării factorilor inhibitori. Nivelurile bazale de prolactină scad după naștere, dar secreția prolactinică este sporită prin stimularea sânilor, cum ar fi actul alăptării (așa-numitul reflex de sucțiune), un fenomen ce este probabil mediat prin eliberarea reflexă de ocitocină. Prolactina se leagă de un receptor specific de pe suprafața celulei acinare a sânului și crește sinteza constituenților laptelui prin intermediul proceselor mediate de tirozin kinază. În perioada postpartum, femeia normală este capabilă să producă circa un litru de lapte pe zi, conținând 38 g grăsime, 70 g lactoză și 12 g proteine. Lactația poate fi supresată prin administrarea de estrogeni sau dietilstilbestrol, care inhibă producția de lapte prin efecte directe asupra sânului, sau prin agenți dopaminergici, ca bromocriptina, care inhibă secreția hipofizară de prolactină. Alternativ, dacă o femeie nu alăptează sau nu-și golește sânii postpartum, în mod obișnuit lactația încetează de la sine în una până la 2 săptămâni.

GALACTOREEA Ceea ce constituie exact lactația nonpuerperală sau inadecvată nu este totdeauna clar definit în literatura de specialitate. În acord cu studiile lui Friedman și Goldfein, la femeile normale nuligeste cu menstruații regulate nu poate fi demonstrată nici un fel de secreție mamară, deși secreția mamară poate fi demonstrată la un sfert din femeile normale care au fost însărcinate anterior; astfel, secrețiile mamare pot fi fără semnificație clinică în aceste situații. Scurgerea spontană a laptelui din sâni este în mod obișnuit de o importanță mai mare decât laptele ce trebuie să fie expulzat. O a doua problemă este în legătură cu compoziția secrețiilor mamare. Când secreția este lăptoasă sau albă, se poate afirma cu certitudine că ea conține grăsime, cazeină și lactoză și în fapt este lapte; când secreția este brună sau verzuie, rar conține constituenți lactați normali și poate să nu fie rezultatul unei endocrinopatii de bază. Laptele trebuie de asemenea să fie distins de sânge sau scurgerile sanguinolente ce pot fi datorate unor cancere mamare. Trebuie de asemenea avut în vedere că după prelevări repetate compoziția constituenților laptelui poate crește de la valori joase, ca cele ale colostrului, la cele tipice laptelui. Galactoreea poate fi definită ca o producție inadecvată de lapte ce este persistentă sau supărătoare pentru pacient, în anumite situații nerecunoscând nici o patologie de bază care să poată fi demonstrată.

De vreme ce acțiunea hormonului lactogen este necesară pentru inițierea producției lactate, este logic să se considere galactoreea ca o consecință a fiziologiei perturbate a prolactinei. În orice caz, așa cum a fost precizat înainte, un mediu endocrinologic complex este necesar lactației și în multe situații în care prolactina este crescută, atât la femeile care nu au fost pregătite adecvat, cât și la bărbați nu apare producție lactată. Ca o consecință, hiperprolactinemia este mai des întâlnită decât galactoreea. În plus, în timp ce secreția sporită de prolactină este necesară pentru inițierea lactației, producția poate fi menținută în continuare în prezența unor niveluri de prolactină minim sau intermitent crescute și tocmai de aceea nivelurile plasmatice bazale de prolactină nu sunt întotdeauna crescute la pacienții cu galactoree. La unele femei nivelul prolactinei poate fi crescut doar în timpul somnului; la altele, hiperprolactinemia se crede că apare tranzitoriu. Probabil cea mai puternică dovadă pentru rolul critic al prolactinei în galactoree este faptul că administrarea de agenți dopaminergici ce supresează nivelurile plasmatice ale prolactinei determină dispariția galactoreei chiar și atunci când nivelurile plasmatice bazale ale prolactinei sunt normale.

Diagnostic diferențial Galactoreea este datorată fie insuficienței inhibării hipotalamice normale a eliberării de prolactină, fie potențării acțiunii factorului eliberator de prolactină, fie secreției autonome de prolactină de către tumori (tabelul 338-1). Secționarea tijei pituitare are ca rezultat creșterea frapantă a secreției prolactinice prin întreruperea eliberării de factori inhibitori prolactinici de către hipofiză. La fel, multe medicamente care influențează sistemul nervos central (incluzând virtual toate substanțele psihotrope, metildopa, rezerpina și antiemeticele) determină eliberarea accentuată de prolactină, de presupus prin inhibarea sintezei sau eliberării factorilor inhibitori prolactinici, cum ar fi dopamina. Estrogenii pe de o parte cresc secreția de prolactină și, pe de altă parte, stoparea estrogenilor (ca în cazul contraceptivelor orale discontinui) poate constitui un trigger pentru debutul galactoreei. Bolile sistemului nervos central extrahipofizare se presupune că determină galactoree prin interferența cu eliberarea factorilor

inhibitori spre hipofiză (sarcoidoza sistemului nervos central, craniofaringiomul, pinealomul, encefalita, meningita, hidrocefalia, tumorile hipotalamice).

În hipotiroidismul primar galactoreea rezultă din accentuarea activității eliberatoare de prolactină. Hormonul eliberator de tirotropină (TRH) stimulează eliberarea prolactinei, iar substituția hormonală tiroidiană hormonală vindecă galactoreea. Un mecanism similar, ca rezultat al secreției sporite de ocitocină, poate determina galactoreea prin traumatismul sânului.

Eliberarea sporită de prolactină poate de asemenea să apară din tumori hipofizare sau nonhipofizare. Trei tipuri de tumori hipofizare (vezi capitolul 328) pot fi asociate cu galactoree: tumori cu secreție exclusivă de prolactină (micro- sau macroadenoame), tumori mixte care secretă atât hormon de creștere, cât și prolactină și produc acromegalie cu galactoree, precum și unele adenoame cu celule nule. Acestea din urmă pot să interfere cu eliberarea factorilor inhibitori la nivelul hipofizei. Excesul de hormon de creștere în absența hiperprolactinemiei poate cauza ocazional galactoree. Prolactina poate fi de asemenea secretată de alte neoplazii, cum ar fi carcinomul bronhogen, iar mola hidatiformă și coriocarcinomul pot să secrete hormon lactogen placentar.

În studii publicate totalizând câteva sute de pacienți monitorizați, o tumoră hipofizară a fost identificată în circa un sfert din cazuri, alte cauze cunoscute ar putea fi identificate într-un alt sfert sau o cincime, iar restul de jumătate intră în categoria idiopatică. Mulți pacienți probează în ultimă instanță că au tumori hipofizare secretante de prolactină, unii au probabil tulburări discrete ale funcției hipotalamice, iar la alții o cauză medicamentoasă poate să fie depistată, dar la mulți pacienți nu este pus un diagnostic satisfăcător. Când coexistă menstruațiile normale cu galactoreea, probabilitatea stabilirii diagnosticului este mică.

Galactoreea este neobișnuită la bărbați chiar și în prezența unor niveluri mari ale prolactinei plasmatice, iar când apare este în mod obișnuit pe fondul unui status feminizant (vezi mai jos).

Evaluare diagnostică Dacă este prezentă hiperprolactinemia, trebuie stabilit dacă există o tumoră hipofizară odată ce cauza medicamentoasă și hipotiroidismul sunt excluse (vezi capitolul 328). Chiar și atunci când nu poate fi identificată o cauză specifică și diagnosticul de galactoree idiopatică este pus prin excludere, este necesar să reamintim că tumorile hipofizare pot deveni ulterior manifeste. Cu cât sunt mai înalte valorile prolactinei și cu cât galactoreea este mai persistentă, cu atât este mai mare probabilitatea unei astfel de evoluții.

Rx TRATAMENT

Pansamentul compresiv al sânilor poate fi eficient la pacienții cu galactoree moderată de etiologie necunoscută, probabil prin prevenirea stimulării mamelonare și perpetuării consecutive a lactației. Scopul tratamentului în alte situații este de a corecta nivelul prolactinei. Rezecția tumorii hipofizare, întreruperea medicamentelor sau corectarea hipotiroidismului sunt adesea urmate de dispariția galactoreei. Agenții dopaminergici care supresează prolactina plasmatică au fost utilizați pentru tratarea hiperprolactinemiei idiopatice, tumorilor hipofizare secretante de prolactină (vezi capitolul 328) și chiar la femeile cu galactoree normoprolactinemică. Aceste medicamente nu determină doar supresia lactației, ci, de asemenea, pot determina reluarea ciclurilor menstruale (și chiar a fertilității) la pacientele cu amenoree și galactoree.

GINECOMASTIA O problemă centrală în evaluarea țesutului mamar la bărbații adulți este separarea normalului de anormal. Incidența ginecomastiei active în statistici autopsice este între 5 și 9%, dar Nuttall și colaboratorii săi au raportat că aproximativ 40% din bărbații normali și peste 70% din bărbații spitalizați au țesut mamar palpabil. Cauza acestei discrepanțe este neclară. Pe de o parte, poate fi dificil de diferențiat țesutul mamar adevărat de masele de țesut adipos fără mărire adevărată a sânilor (lipomastie); în astfel de cazuri, ginecomastia adevărată poate fi diferențiată de lipomastie prin mamografie sau prin ecografie. Alternativ, incidența ginecomastiei poate a crescut (posibil datorită estrogenilor din mediu sau plante) sau autopsiile pot să subestimeze frecvența țesutului mamar palpabil. Indiferent de acestea, rămânem cu mari incertitudini; explorarea ginecomastiei (distinctă de lipomastie) poate să indice o patologie de bază sau o variantă normală. Pentru scopurile acestei discuții vom presupune că orice țesut mamar palpabil la bărbați (exceptând cele trei așa-numite stări fiziologice; vezi mai jos) poate fi datorat unei endocrinopatii de bază și merită o minimă evaluare.

Ginecomastia precoce este caracterizată prin proliferarea atât a stromei fibroblastice, cât și a sistemului canalicular care suferă elongație, înmugurire și duplicare. Dacă ginecomastia persistă, fibroza progresivă și hialinizarea sunt asociate cu regresia proliferării epiteliale. În final, numărul canaliculelor scade. Rezoluția apare prin reducerea în dimensiuni și a conținutului epitelial, cu dispariția gradată a canaliculelor, rămânând benzi hialine care în final dispar doar în situația în care cauza ginecomastiei este corectată precoce.

Creșterea sânilor la bărbați, ca și la femei, este mediată de estrogeni și este rezultatul tulburării raportului normal al androgenului activ față de estrogen. Așa cum a fost descris în capitolul 336, formarea estradiolului la omul normal se realizează în principal prin conversia androgenilor circulanți în estrogeni în țesuturile extraglandulare; raportul normal al producției de testosteron față de estradiol la bărbatul adult este de aproximativ 100:1 (6 mg la 45 μg pe zi), iar raportul normal al celor doi hormoni în plasmă este de circa 300:1. Creșterea sânilor apare la bărbați când acest raport scade semnificativ ca rezultat al producției diminuate de testosteron sau al acțiunii diminuate a acestuia, al formării de estrogen în exces sau când ambele procese apar simultan.

Mărirea glandelor mamare la bărbați poate fi un fenomen fiziologic normal în anumite stadii ale vieții sau un rezultat al unor multiple stări patologice (tabelul 338-2).

Ginecomastia fiziologică La *nou-născut*, mărirea tranzitorie a glandelor mamare este datorată acțiunii estrogenilor materni și/sau placentari. Mărirea dispare în mod obișnuit în câteva săptămâni, dar poate persista și mai mult. Ginecomastia *adolescentului* este frecventă la un anumit moment în cursul pubertății. Vârsta medie de debut este de 14 ani; este adesea asimetrică, ocazional unilaterală pentru o perioadă, frecvent sensibilă și regresează, astfel că la vârsta de 20 de ani doar un număr mic de bărbați prezintă urme palpabile ale ginecomastiei în unul sau ambii sâni. Deși originea estrogenului în exces nu a fost identificată, debutul ginecomastiei se corelează cu creșterile tranzitorii ale estradiolului plasmatic înainte de desăvârșirea pubertății, astfel că raportul androgen/estrogen este scăzut. Ginecomastia *vârstnicilor* apare de asemenea la bărbații sănătoși. 40% sau mai mult din bărbații în vârstă au ginecomastie. O explicație probabilă este creșterea cu vârsta a conversiei androgenilor în estrogeni în țesuturile extraglandulare. Funcția hepatică anormală sau terapia medicamentoasă pot fi factori contributivi la astfel de bărbați.

Ginecomastia patologică Ginecomastia patologică poate să fie rezultatul unuia din cele trei mecanisme de bază: deficitul în producția sau acțiunea testosteronului (cu sau fără creșterea secundară a producției estrogenice), creșterea producției de estrogen sau medicamente (tabelul 338-2). Majoritatea tulburărilor individuale care determină insuficiența testiculară primară sau secundară au fost discutate în capitolul 336. Faptul că deficitul producției de testosteron poate cauza prin el însuși

Tabelul 338-2

Diagnosticul diferențial al ginecomastiei

GINECOMASTIE FIZIOLOGICĂ

Nou-născut
Adolescent
Vârstnici

GINECOMASTIE PATOLOGICĂ

A. Producția sau acțiunea deficientă a testosteronului
   1. Anorhia congenitală
   2. Rezistența la androgeni (feminizare testiculară și sindrom Reifenstein)
   3. Defecte ale sintezei testosteronice
   4. Sindrom Klinefelter
   5. Orhită virală
   6. Traumatism
   7. Castrare
   8. Boli neurologice și granulomatoase
   9. Insuficiență renală
B. Producție estrogenică crescută
   1. Secreție estrogenică crescută
      a. Tumori testiculare
      b. Hermafroditism adevărat
      c. Cancer pulmonar și alte tumori producătoare de hCG
   2. Substrat sporit pentru aromataza extraglandulară
      a. Boală corticosuprarenaliană
      b. Boală hepatică
      c. Malnutriție
      d. Hipertiroidism
   3. Creșterea aromatazei extraglandulare
C. Medicamente:
   1. Estrogeni (dietilstilbestrol, pilule contraceptive, digitală, cosmetice ce conțin estrogen, alimente contaminate cu estrogeni, fitoestrogeni)
   2. Medicamente care sporesc secreția de estrogeni endogeni (gonadotrofine, clomifen)
   3. Inhibitori ai sintezei și/sau acțiunii testosteronului (ketoconazol, metronidazol, agenți alchilanți, cisplatin, spironolactonă, cimetidină, flutamid, etomidat)
   4. Mecanisme necunoscute (busulfan, izoniazidă, metildopa, antidepresive triciclice, penicilamină, diazepam, omeprazol, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, marijuana, heroină, finasterid)
D. Idiopatică

ginecomastia este ilustrat de sindromul de anorhie congenitală în care producția normală (sau ușor scăzută) de estradiol în prezența unei producții de testosteron profund scăzute are ca rezultat ginecomastia marcată. Acest mecanism este de asemenea responsabil la unii pacienți cu sindrom Klinefelter și la bărbații cu insuficiență testiculară de alte cauze. În sindroamele moștenite de rezistență la androgeni, cum este testiculul feminizat, sunt prezente atât acțiunea deficitară a androgenilor, cât și producția testiculară crescută de estrogen.

O creștere primară a producției de estrogeni poate fi rezultatul unor cauze variate. Secreția crescută de estrogeni testiculari poate fi rezultatul creșterii gonadotropinelor plasmatice, spre exemplu în cazurile de producție aberantă de gonadotropine corionice de către tumori testiculare sau de către carcinomul bronhogen, din elementele ovariene în gonadele bărbaților cu hermafroditism adevărat sau ca rezultat al secreției directe de către tumorile testiculare (în mod particular, tumorile cu celule Leydig și cu celule Sertoli). Disponibilitatea crescută a substratului pentru conversia extraglandulară poate fi rezultatul producției crescute de androgeni, cum ar fi androstendionul (hiperplazia suprarenală congenitală, hipertiroidismul și majoritatea tumorilor suprarenale feminizante), sau al catabolismului diminuat al androstendionului pe căile uzuale (boală hepatică). Cantitatea crescută de aromatază extraglandulară poate fi datorată unei anomalii ereditare rare sau tumorilor hepatice sau ale glandei suprarenale.

Medicamentele pot determina ginecomastie prin mai multe mecanisme. Multe medicamente fie acționează direct, cum sunt estrogenii, fie determină o creștere a activității estrogenice plasmatice, spre exemplu la bărbații ce primesc dietilstilbestrol pentru carcinomul prostatic și la transsexualii în pregătire pentru operațiile de schimbare a sexului. Băieții și bărbații tineri sunt în mod special sensibili la estrogen și pot dezvolta ginecomastie după utilizarea unguentelor dermice ce conțin estrogen sau după ingestia de lapte sau carne de animale tratate cu estrogeni. Ginecomastia atribuită ingestiei de digitalice este în mod obișnuit un efect secundar estrogen-like al medicamentului, deși în experiența autorului apare la bărbații cu funcție hepatică anormală. Un al doilea mecanism al ginecomastiei induse de medicamente este ilustrat de gonadotropine, cum este gonadotropina corionică umană, care determină mărirea secreției testiculare a estrogenilor. Alte medicamente determină ginecomastie prin interferența cu sinteza de testosteron (ketoconazol și agenți alchilanți) și/sau cu acțiunea testosteronului, de exemplu prin blocarea legării androgenului de proteinele sale receptor din citosol în țesuturile-țintă (spironolactona și cimetidina). În cele din urmă, medicamentele care determină ginecomastie prin mecanisme ce nu au fost definite includ: busulfanul, etionamida, izoniazida, metildopa, antidepresivele triciclice, penicilamina, omeprazolul, blocanții canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, diazepamul, marijuana și heroina. În unele situații, feminizarea se datorează efectelor medicamentelor asupra funcției hepatice.

Evaluare diagnostică Evaluarea pacienților cu ginecomastie trebuie să includă (1) un istoric atent al medicamentelor, (2) măsurarea și examinarea testiculelor (dacă ambele sunt mici, trebuie obținut un cariotip cromozomial; dacă sunt asimetrice, trebuie să fie instituit un algoritm în trepte pentru identificarea unei tumori testiculare), (3) evaluarea funcției hepatice și (4) evaluarea endocrină ce include măsurarea androstendionului seric sau a 17-cetosteroizilor urinari pe 24 de ore (în mod obișnuit se înregistrează un nivel ridicat în statusurile feminizante suprarenale), măsurarea estradiolului plasmatic și a hCG (de ajutor dacă sunt ridicate, dar în mod obișnuit sunt normale) și măsurarea hormonului luteinizant plasmatic (LH) și a testosteronului. Dacă LH este ridicat și testosteronul este scăzut diagnosticul este, în mod obișnuit, insuficiență testiculară; dacă LH și testosteronul sunt ambele scăzute diagnosticul este, cel mai probabil, producție de estrogen crescută primar (de exemplu, o tumoră testiculară cu celule Sertoli) și, dacă atât LH cât și testosteronul sunt crescute, diagnosticul este fie status cu rezistență la androgeni, fie tumoră secretantă de gonadotropine.

Un diagnostic satisfăcător poate fi pus la doar jumătate sau mai puțin din pacienții trimiși pentru ginecomastie. Aceasta implică fie că tehnicile diagnostice nu sunt perfecționate suficient pentru a recunoaște tulburări moderate, fie că multe cauze ale ginecomastiei sunt încă nedefinite, fie că unele cauze pot fi tranzitorii și dificil de diagnosticat, fie, cum a sugerat Nuttall, faptul că ginecomastia poate fi în unele situații mai degrabă normală decât datorată unei stări patologice. Datorită problemei distincției normalului de patologic, ginecomastia ar trebui probabil să fie explorată de rutină doar dacă istoricul medicamentelor este negativ, dacă sânii sunt sensibili (indică creșterea rapidă) sau dacă masa mamară este mai mare de 4 cm în diametru. În alte situații, decizia de a efectua o evaluare endocrină depinde de contextul clinic. De exemplu, ginecomastia asociată cu semne de subandrogenizare trebuie să fie evaluată.

Rx TRATAMENT

Când cauza primară poate fi identificată și corectată, sânii măriți în mod obișnuit scad prompt în dimensiuni și în final ginecomastia dispare. De exemplu, terapia de substituție androgenică poate produce ameliorarea spectaculoasă la bărbații cu insuficiență testiculară. În orice caz, dacă ginecomastia

este de lungă durată (și fibroza a înlocuit hiperplazia canaliculară inițială), corectarea defectului primar poate să nu fie urmată de rezoluție. În astfel de situații și când cauza primară nu poate fi corectată, chirurgia este singura terapie eficientă. Indicațiile pentru tratament chirurgical includ multiple probleme psihologice și/sau cosmetice, creșterea continuă sau o malignitate suspectată. Deși riscul relativ pentru carcinomul de sân este crescut la bărbații cu ginecomastie, acesta este rar. Iradierea profilactică a sânilor înainte de instituirea terapiei cu dietilstilbestrol este eficace în prevenirea ginecomastiei și are o rată de complicații scăzută la bărbații în vârstă. În cazuri rare de pacienți care au ginecomastie dureroasă și care nu sunt candidați pentru altă terapie, tratamentul cu antiestrogeni cum este tamoxifenul poate fi indicat.

BIBLIOGRAFIE

GALACTOREEA

Abdel Gadin A et al: The etiology of galactorrhea in women with regular menstruation and normal prolactin levels. Human Reprod 7:912, 1992

Benjamin F: Normal lactation and galactorrhea. Clin Obstet Gynecol 37:887, 1994

Cavanaugh J et al: Gynecomastia and cirrhosis of the liver. Arch Intern Med 150:563, 1990

Chotiner HC et al: Lactose and casein content of nonpuerperal breast secretion. J Reprod Med 22:267, 1979

Frantz AG, Wilson JD: Endocrine disorders of the breast, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 593

Friedman S, Goldfein A: Breast secretions in normal women. Am J Obstet Gynecol 104:846, 1969

Johnson DG et al: Prolactin secretion and biological activity in females with galactorrhoea and normal circulating prolactin concentrations at rest. Clin Endocrinol 22:661, 1985

Kleinberg DL : Galactorrhea. Curr Ther Endocrinol Metab 5:360, 1994

Koppelman MCS et al: Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. Ann Intern Med 100:115, 1984

Kulski JK et al: Changes in the milk composition of nonpuerperal women. Am J Obstet Gynecol 139:597, 1981

Lamberts SW, Quik RF : A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 72:635, 1991

Laurence DJ, Monaghan P, Gusterson BA: The development of the normal human breast. Oxf Rev Reprod Biol 13:149, 1991

Ruiz-Velasco V: Hyperprolactinemia and mammary prostheses. A report of eight cases. J Reprod Med 31:267, 1986

Sauer HJ: Physiology of lactation and factors affecting lactation. Obstet Gynecol Clin North Am 14:615, 1987

Turksoy RN et al: Diagnostic and therapeutic modalities in women with galactorrhea. Obstet Gynecol 56:323, 1980

Yamaguchi M et al: Effects of nocturnal hyperprolactinemia on ovarian luteal function and galactorrhea. Eur J Obstet Gynecol 39:187, 1991

GINECOMASTIA

Anderson JA, Groom JB: Male breast at autopsy. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 90:191, 1982

Cimora GA et al: Percutaneous oestrogen-induced gynecomastia: A case report. Br J Plast Surg 35:209, 1982

De Gasparo M et al: Antialdosterones: Incidence and prevention of sexual side effects. J Steroid Biochem 32:223, 1989

Fass D et al: Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: A study of late sequela. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:407, 1986

Feldman D: Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. Endocr Rev 7:409, 1986

Frantz AG, Wilson JD: Endocrine disorders of the breast, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 953

Georgiadis E et al: Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 21:579, 1994

Korenman SG: The endocrinology of the abnormal male breast. Ann NY Acad Sci 464:400, 1986

Mabuchi K et al: Risk factors for male breast cancer. J Natl Cancer Inst 74:371, 1985

Mahoney CP: Adolescent gynecomastia: Differential diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 37:1389, 1990

Mcdermott MT et al: Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. South Med J 83:1283, 1990

Niewoehner CV, Nuttall FQ: Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med 77:633, 1984

Nuttall FQ: Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab 48:338, 1979

Rose DP: Endocrine epidemiology of male breast cancer (review). Anticancer Res 8:845, 1988

Thompson DF, Carter R: Drug-induced gynecomastia. Pharmacotherapy 13:37, 1993

339

Jean D. Wilson, James E. Griffin

TULBURĂRI DE DIFERENȚIERE SEXUALĂ

Diferențierea sexuală este un proces secvențial și ordonat. *Sexul cromozomial*, stabilit în momentul fecundării, determină *sexul gonadic*, iar sexul gonadic, la rândul său, determină dezvoltarea *sexului fenotipic* în care se organizează tractul urogenital masculin sau feminin (tabelul 339-1). O tulburare a oricărui pas în acest proces în cursul embriogenezei poate avea ca rezultat o tulburare a diferențierii sexuale. Cauzele cunoscute ale acestor tulburări includ: factori ce țin de mediu, ca ingestia de substanțe virilizante în timpul sarcinii, aberații non-familiale ale cromozomilor sexuali, ca disgenezia gonadală 45X, defectele congenitale de dezvoltare de etiologie multifactorială, ca în majoritatea cazurilor de hipospadias, și tulburările ereditare ce rezultă din mutațiile unei singure gene, ca în sindromul de testicul feminizat.

Cunoștințele relativ limitate fac necesară realizarea unei desemnări empirice, cum ar fi natura dereglării în anumite tulburări. Cu toate acestea, un diagnostic specific poate fi pus în mod uzual ca rezultat al evaluării genetice, endocrine, fenotipice și cromozomiale. Ca o consecință, desemnarea adecvată a genului poate fi realizată chiar și în situațiile extreme de ambiguitate genitală, iar confecționarea fenotipului poate fi întreprinsă când este cazul.

DIFERENȚIEREA SEXUALĂ NORMALĂ

Primul proces în diferențierea sexuală este stabilirea sexului cromozomial, sexul heterogametic (XY) fiind masculin, iar sexul homogametic (XX), feminin. Embrionii de ambele sexe se dezvoltă într-o manieră identică până în aproximativ a 40-a zi de gestație. A doua fază a diferențierii sexuale este

Tabelul 339-1

Clasificarea tulburărilor dezvoltării sexuale
Tulburări ale sexului cromozomial
Sindrom Klinefelter
XX masculin
Disgenezie gonadică
Disgenezie gonadică mixtă
Hermafroditism adevărat
Tulburări ale sexului gonadic
Disgenezie gonadică pură
Sindrom de testicul absent
Tulburări ale sexului fenotipic
Pseudohermafroditism feminin
Hiperplazie suprarenaliană congenitală
Pseudohermafroditism feminin non-suprarenalian
Tulburări de dezvoltare a ductelor mülleriene
Pseudohermafroditism masculin
Anomalii în sinteza androgenică
Anomalii ale acțiunii androgenice
Sindromul ductului müllerian persistent
Defecte de dezvoltare a organelor genitale masculine

conversia gonadei nediferențiate într-un testicul sau într-un ovar. Nu contează câți cromozomi X sunt prezenți (ca în 47XXY, 48XXXY etc.), un testicul se va dezvolta atâta timp cât este prezent cromozomul Y. Diferențierea gonadei indiferente în testicul este mediată de o singură genă situată pe brațul scurt al cromozomului Y (SRY); inserția unei transgene conținând această genă la femelele șoareci determină dezvoltarea lor masculină. Gena codifică o proteină care leagă DNA, dar mecanismul prin care promovează dezvoltarea testiculară nu este cunoscut. Procesul final, translatarea sexului gonadic în sex fenotipic, este consecința tipului de gonadă formată și a secrețiilor endocrine ale gonadelor fetale. Dezvoltarea sexului fenotipic are ca rezultat formarea tracturilor urogenitale masculin și feminin.

Tractul urogenital intern este derivat din ductele wolffian și müllerian, care sunt alăturate la embrionii mici ai ambelor sexe (figura 339-1A). La mascul, ductele wolffiene dau naștere epididimului, vaselor deferente și veziculelor seminale, iar ductele mülleriene dispar. La femelă, din ductele mülleriene derivă trompele uterine, uterul și partea superioară a vaginului, iar ductele wolffiene regresează. Organele genitale externe și uretra la cele două sexe se dezvoltă dintr-o structură comună – sinusul urogenital și tuberculul genital, cutele și eminențele (figura 339-1B). Sinusul urogenital dă naștere la bărbat prostatei și uretrei prostatice, iar la femeie, uretrei și porțiunii inferioare a vaginului. Tuberculul genital este la originea glandului penisului la bărbat și a clitorisului la femeie. Eminențele urogenitale devin scrot sau labii mari, iar cutele urogenitale dau naștere labiilor mici sau fuzează pentru a forma teaca penisului și uretra masculină.

În absența testiculelor, ca în cazul embrionului feminin normal sau al celui masculin castrat înainte de debutul diferențierii gonadice, sexul fenotipic se dezvoltă urmând linia feminină. Astfel, masculinizarea fătului este rezultatul pozitiv al acțiunii hormonilor testiculelor fetale, în vreme ce dezvoltarea feminină nu necesită prezența ovarelor. Sexul fenotipic în mod normal corespunde sexului cromozomial. Aceasta înseamnă că sexul cromozomial determină sexul gonadic, iar sexul gonadic, la rândul său, controlează sexul fenotipic.

Formarea fenotipului masculin este întemeiată pe acțiunea a trei hormoni. Doi dintre ei – substanța inhibitorie mülleriană și testosteronul – sunt produși de secreție ai testiculului fetal. Substanța inhibitorie mülleriană (SIM, denumită și hormon antimüllerian, AMH) este un hormon proteic care acționează supresând ductele mülleriene și prevenind dezvoltarea uterului

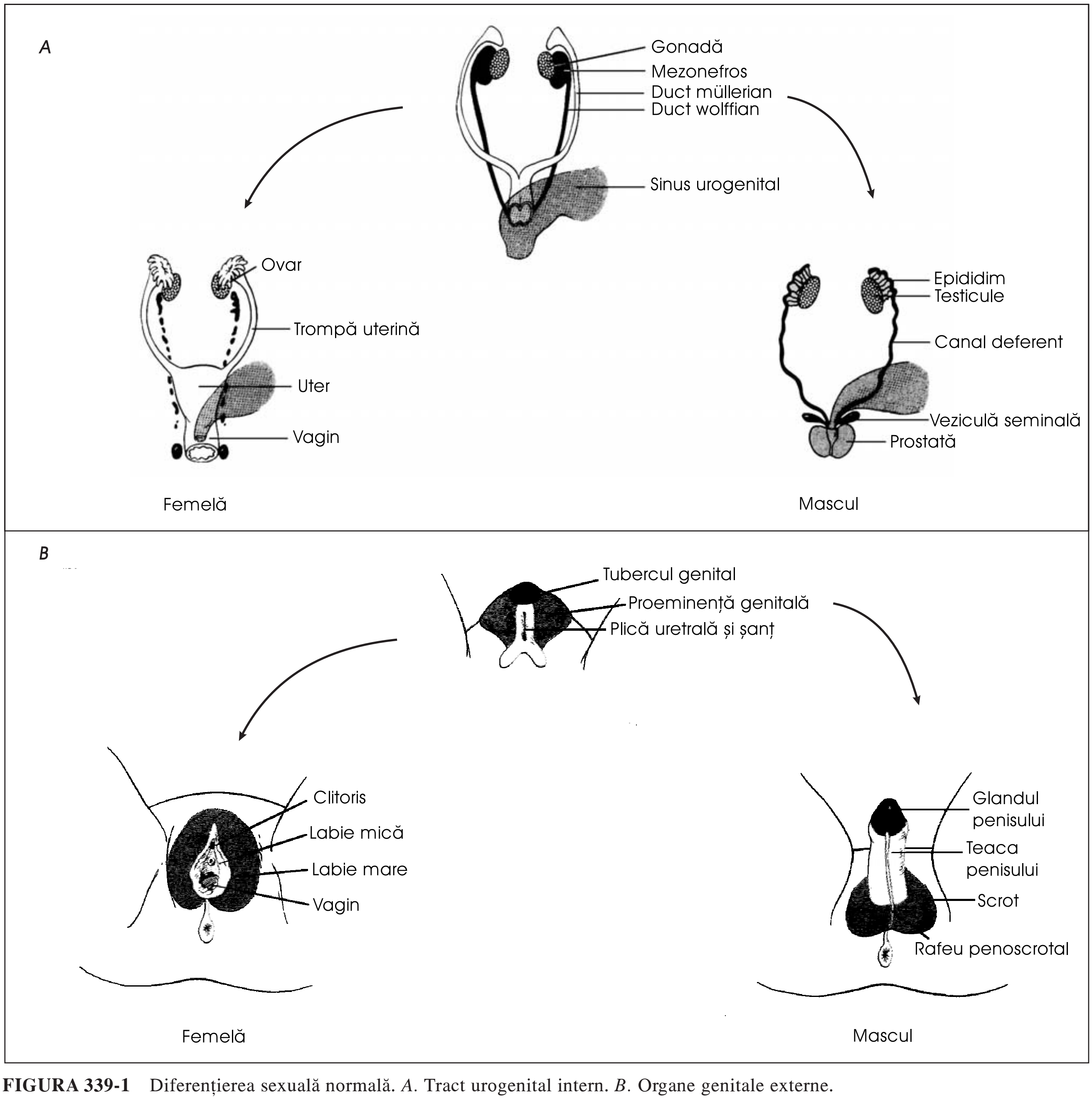


FIGURA 339-1 Diferențierea sexuală normală. *A.* Tract urogenital intern. *B.* Organe genitale externe.

și a trompelor uterine la bărbat. Testosteronul acționează în mod direct stimulând virilizarea ductului wolffian și este precursor pentru cel de-al treilea hormon embrionar masculin, dihidrotestosteronul (vezi capitolul 336). Dihidrotestosteronul promovează dezvoltarea uretrei masculine și a prostatei și formarea penisului și scrotului. Astfel, testosteronul și dihidrotestosteronul au drept funcție în cursul vieții fetale inducerea formării tractului urogenital masculin prin același mecanism intracelular prin care ei acționează în viața postembrionară (capitolul 336).

Secreția de testosteron de către testiculul fetal atinge un maxim în săptămânile a opta-a zecea de sarcină, iar formarea sexului fenotipic este în mare parte depășită o dată cu sfârșitul primului trimestru. În cursul ultimelor faze ale gestației, se dezvoltă foliculii ovarieni și se maturează vaginul la femelă, iar la mascul se realizează coborârea testiculelor și creșterea organelor genitale externe.

TULBURĂRILE SEXULUI CROMOZOMIAL

Tulburările sexului cromozomial (tabelul 339-2) apar când numărul sau structura cromozomilor X sau Y este anormală (vezi capitolul 66).

SINDROMUL KLINEFELTER **Trăsături clinice** Sindromul Klinefelter este caracterizat prin testicule mici, de consistență crescută, azoospermie, ginecomastie și niveluri crescute ale gonadotropinelor plasmatice la bărbații cu doi sau mai mulți cromozomi X. Cariotipul comun este fie un model cromozomial 47XXY (forma clasică), fie mozaicism 46XY/47XXY. Această tulburare este cea mai frecventă anomalie majoră a diferențierii sexuale, incidența sa fiind în jur de 1 la 500 de bărbați.

Prepubertar, testiculele sunt mici, dar altfel par normale. După pubertate, tulburarea se manifestă ca infertilitate, ginecomastie sau în mod ocazional ca subandrogenizare (tabelul 339-3). Hialinizarea tubilor seminiferi și azoospermia sunt trăsături constante ale varietății 47XXY. Testiculele mici, de consistență crescută sunt în mod caracteristic mai mici de 2 cm și totdeauna mai mici de 3,5 cm lungime (corespunzând unui volum de 2 și respectiv 12 ml). Talia corporală medie crescută este rezultatul unui segment inferior al corpului crescut. Ginecomastia se dezvoltă în mod obișnuit în timpul adolescenței, este în general bilaterală și nedureroasă și poate deveni deformantă (vezi capitolul 338). Obezitatea și venele varicoase apar în o treime până la o jumătate din cazuri, iar retardarea psihică medie, inadaptarea socială, anomaliile funcției tiroidiene, diabetul zaharat și afectarea pulmonară pot fi prezente. Riscul de cancer mamar este de 20 de ori mai mare decât la bărbatul normal (reprezintă însă doar circa o cincime din cel al femeii). Majoritatea au orientare psihosexuală masculină și funcție sexuală ca bărbatul normal.

Varianta cu mozaicism cuprinde circa 10% din pacienți, estimat prin cariotipul cromozomial pe leucocitele din sângele periferic. Frecvența acestei variante poate fi subestimată de vreme ce mozaicismul cromozomial poate fi prezent în testiculele subiecților al căror cariotip din leucocitele periferice este normal. Forma cu mozaicism în mod obișnuit nu este la fel de severă ca varietatea 47XXY, iar testiculele pot fi de dimensiuni normale (vezi tabelul 339-3). Anomaliile endocrine sunt mai puțin severe, iar ginecomastia și azoospermia sunt mai puțin comune. Ocazional, subiecții cu mozaicism pot fi chiar fertili. La unii, diagnosticul poate să nu fie nici măcar suspectat datorită manifestărilor minore.

Aproximativ 30 de variante suplimentare de sindrom Klinefelter au fost descrise, inclusiv variantele cu linii celulare uniforme (cum sunt 48XXYY, 48XXXY și 49XXXXY) și o varietate de mozaicisme ale cromozomului X cu sau fără anomalii structurale asociate lui X. În general, cu cât este mai mare gradul anomaliei cromozomiale, cu atât mai severe sunt manifestările.

Fiziopatologie Forma clasică este datorată nondisjuncției meiotice a cromozomilor în timpul gametogenezei (figura 339-2). Circa 40% din nondisjuncțiile meiotice incriminate apar în timpul spermatogenezei și 60% apar în timpul ovogenezei. Vârsta maternă avansată este un factor predispozant. Forma cu mozaicism se crede că rezultă din nondisjuncția mitotică cromozomială după fertilizarea zigotului și poate să se producă fie într-un zigot 46XY (vezi figura 339-2), fie într-un zigot 47XXY. Ultimul defect sau dubla nondisjuncție (meiotică și mitotică) poate fi cauza uzuală și astfel se explică de ce forma cu mozaicism este mai puțin frecventă decât tulburarea clasică.

Nivelurile plasmatice de hormon foliculo-stimulant (FSH) și hormon luteinizant sunt în mod obișnuit înalte; FSH demonstrează cea mai mare discriminare, iar similitudinea cu care apare la indivizii normali este mică, consecință a distrugerii constante a tubilor seminiferi. Nivelul plasmatic al testoste-

Tabelul 339-2

Trăsături clinice ale tulburărilor sexului cromozomial

Tulburare	Complement cromozomial obișnuit	Dezvoltare gonadică	Organe genitale externe	Organe genitale interne	Dezvoltare mamară	Comentariu
Sindrom Klinefelter	47XXY *sau* 46XY/47XXY	Testicule hialinizate	Masculine normale	Masculine normale	Ginecomastie	Cea mai comună tulburare a diferențierii sexuale; talie înaltă
XX masculin	46XX	Testicule hialinizate	Masculine normale	Masculine normale	Ginecomastie	Mai scunzi decât bărbații normali; incidență crescută a hipospadiasului. Similar cu sindromul Klinefelter. Poate fi familial.
Disgenezia gonadică (sindrom Turner)	45X *sau* 46XX/45X	Benzi gonadice	Feminine imature	Feminine hipoplazice	Feminină imatură	Statură scundă și multiple anomalii somatice. Poate fi 46XX cu cromozom X cu anomalii structurale
Disgenezie gonadică mixtă	46XY/45X *sau* 46XY	Testicul și bandă gonadică	Variabile, dar totdeauna ambigue; 60% crescute ca femei	Uter, vagin și o trompă uterină	Obișnuit masculină	A doua cauză frecventă de organe genitale ambigue la nou-născut; tumori frecvente
Hermafroditism adevărat	46XX *sau* 46XY *sau* mozaicism	Testicul și ovar sau ovotestis	Variabile, dar de obicei ambigue; 60% crescuți ca masculi	Uzual un uter și sinus urogenital; ducturile corespund gonadei	Ginecomastie în 75% din cazuri	Poate fi familial.

Tabelul 339-3

Caracteristicile pacienților cu sindrom Klinefelter clasic și mozaic*

	47XXY, %	46XY/47XXY, %
Histologie testiculară anormală	100	94†
Lungime scăzută a testiculului	99	73†
Azoospermie	93	50†
Testosteron scăzut	79	33
Pilozitate facială redusă	77	64
Gonadotropine crescute	75	33†
Funcție sexuală diminuată	68	56
Ginecomastie	55	33†
Pilozitate axilară redusă	49	46
Lungime scăzută a penisului	41	21

* Tabel bazat pe 519 pacienți XXY și 51 pacienți XY / XXY
† Diferență semnificativă pentru $p < 0,05$ sau mai bună
SURSĂ: După Gordon și colaboratorii.

ronului ajunge la jumătate din nivelul normal, dar limitele valorilor se suprapun parțial cu limitele normale. Nivelurile plasmatice medii ale estradiolului sunt ridicate datorită unei cauze care nu este total lămurită. Precoce, testiculele pot să secrete cantități crescute de estradiol ca răspuns la nivelul plasmatic crescut de LH, dar secreția testiculară de estradiol (și testosteron) în cele din urmă scade. Estradiolul plasmatic ridicat tardiv în cursul evoluției este probabil datorat unei combinații între rata scăzută a clearance-ului metabolic și rata crescută a conversiei testosteronului în estradiol în țesuturile extragonadale. Rezultatul net, atât precoce, cât și tardiv, este un grad variabil de androgenizare insuficientă și feminizare accentuată. Feminizarea, incluzând ginecomastia, depinde de raportul între estrogenul și androgenul circulanți (relativ sau absolut), iar subiecții cu testosteron plasmatic scăzut și niveluri plasmatice de estradiol ridicate sunt mai predispuși dezvoltării ginecomastiei (vezi capitolul 338). Inhibarea normală prin feedback a testosteronului asupra secreției hipofizare de LH este diminuată. Subiecții cu sindrom Klinefelter netratați pot avea șaua turcească mărită sau anormală, probabil secundar feedback-ului inadecvat persistent al testosteronului și hiperplaziei gonadotrofelor.

℞ TRATAMENT

La unii bărbați cu oarecare producție de spermatozoizi, fertilitatea poate fi obținută cu fertilizare in vitro (vezi capitolul 336). Ginecomastia trebuie tratată chirurgical. Unii pacienți subandrogenizați beneficiază de androgen suplimentar, dar un astfel de tratament poate agrava ginecomastia, probabil prin furnizarea unui substrat crescut androgenic pentru conversia în estrogeni în țesuturile periferice. Androgenul trebuie să fie administrat sub formă de testosteron cipionat sau testosteron enantat (vezi capitolul 336). În urma administrării de testosteron, nivelul plasmatic al LH revine la normal doar după mai multe luni, dacă în general se întâmplă aceasta.

SINDROMUL XX MASCULIN Incidența cariotipului 46XX la masculii fenotipici este de aproximativ 1 la 20.000. Constatările sunt asemănătoare celor din sindromul Klinefelter: testiculele sunt mici și de consistență crescută (în general mai mici de 2 cm), ginecomastia este frecventă, penisul este de dimensiuni normale sau scăzute, azoospermia și hialinizarea tubilor seminiferi sunt uzuale, nivelul mediu plasmatic al testosteronului este scăzut, nivelul plasmatic al estradiolului este ridicat, iar nivelurile gonadotropinice plasmatice sunt înalte. Indivizii afectați diferă de pacienții Klinefelter tipici doar prin aceea că înălțimea medie este mai mică decât la bărbații normali, incidența deficitului mintal nu este crescută, iar incidența hipospadiasului este crescută.

Majoritatea masculilor XX al căror ADN este probat cu fragmente de ADN ale cromozomului Y conținând gena SRY sunt pozitivi pentru ADN-ul asociat lui Y; astfel, o interschimbare X-Y pare a fi cauza comună a acestei tulburări. Alți masculi 46XX sunt negativi pentru toate fragmentele de ADN Y-specifice, sugerând faptul că aceste cazuri sunt consecința unei mutații într-o genă autosomală sau X-linkată implicată în dezvoltarea testiculelor. Conduita este similară aceleia din sindromul Klinefelter.

DISGENEZIA GONADICĂ (SINDROMUL TURNER)
Trăsături clinice Disgenezia gonadică este caracterizată prin amenoree primară, infantilism sexual, talie scundă, anomalii congenitale multiple și benzi gonadice bilaterale la femei fenotipice cu oricare din multele defecte ale cromozomului X. Această entitate trebuie să fie diferențiată de: (1) disgenezia gonadică mixtă în care pot fi prezente un testicul unilateral și o bandă gonadică contralaterală, (2) disgenezia gonadică pură în care benzi gonadice bilaterale sunt asociate cu un cariotip normal 46XX sau 46XY, statură normală și amenoree primară și (3) sindromul Noonan, o tulburare autosomal dominantă a bărbaților și femeilor caracterizată prin gât palmat, statură scundă, boală cardiacă congenitală, cubitus valgus și alte defecte congenitale în ciuda cariotipului normal și a gonadelor normale.

Incidența este estimată la 1 din 3000 nou-născuți de sex feminin; incidența prenatală poate fi mai mare de 2% din toți produșii de concepție, dar doar o fracție mică din aceștia supraviețuiesc până la termen. Diagnosticul este pus fie la naștere datorită anomaliilor asociate, fie, mai frecvent, la pubertate, când amenoreea și insuficiența dezvoltării sexuale sunt observate în conjuncție cu anomaliile asociate. Disgenezia gonadică este cea mai comună cauză de amenoree primară, fiind incriminată la o treime din astfel de paciente. Organele genitale externe sunt inechivoc feminine, dar rămân imature și nu există dezvoltarea sânilor, cu excepția situației când pacienta este tratată cu estrogen exogen. Organele genitale interne constau în trompe uterine subdezvoltate și uter infantil și benzi gonadice bilaterale localizate în ligamentele largi. Celulele germinative primordiale sunt prezente tranzitor în cursul embriogenezei, dar dispar ca rezultat al unei rate accelerate de atrezie (vezi capitolul 337). După vârsta la care este așteptată pubertatea, aceste benzi nu prezintă foliculi și ovule identificabili, dar conțin țesut fibros care nu se poate distinge de stroma ovariană normală.

Anomaliile somatice asociate implică în principal scheletul și țesutul conjunctiv. Limfedemul mâinilor și piciorului, palmarea gâtului, linia de inserție joasă a părului, pliurile cutanate redundante pe ceafă, piept în formă de scut cu mameloane larg depărtate și o greutate mică la naștere sunt trăsături care sugerează diagnosticul în copilărie. În plus, faciesul poate fi caracterizat prin micrognație, falduri epicantice, urechi proeminente jos inserate sau deformate, gură asemănătoare peștelui și ptosis. Metacarpienele patru scurte sunt prezente în jumătate din cazuri, iar 10 până la 20% prezintă coarctație aortică. La adulți, înălțimea medie rar depășește 150 cm. Afecțiunile asociate includ malformații renale, nevi pigmentari, unghii hipoplazice, tendința la formare de cheloid, surditate de percepție, hipertensiune inexplicabilă, intoleranța la glucoză și tulburări autoimune.

Fiziopatologie Aproximativ jumătate au un cariotip 45X, circa un sfert au mozaicism fără anomalii structurale (46XX/45X), iar restul au cromozom X anormal structurat, cu sau fără mozaicism (vezi capitolul 66). Mecanismul pierderii cromozomiale este necunoscut, dar poate să apară în cursul gametogenezei la unul din părinți sau poate să fie o eroare mitotică în timpul unuia din clivajele diviziunii timpurii la zigotul fertilizat (vezi figura 339-2). Statura scundă și alte trăsături somatice rezultă din pierderea de material genetic de pe brațul scurt al cromozomului X. Benzile gonadice rezultă când materialul genetic lipsește fie de pe brațul lung, fie de pe cel scurt al cromozomului X. La indivizii cu mozaicism

sau anomalii structurale ale lui X, fenotipurile sunt în medie intermediare ca severitate între ceea ce se întâlnește în varianta 45X și normal. La unele paciente cu hipertrofie clitoridiană există un fragment neidentificat de cromozom prezent în plus față de cromozomul X și se presupune a fi un Y anormal; la acest subgrup de pacienți, în benzile gonadice se dezvoltă un gonadoblastom. Genele Y-linkate care predispun la gonadoblastom se crede că sunt diferite de SRY deoarece femeile XY cu deleții sau mutații la nivelul SRY sunt la risc. Rar, transmiterea familială a disgeneziei gonadice poate fi rezultatul unei translocații X-autosomală echilibrată (vezi capitolul 66). Analiza cariotipului cromozomial este necesară stabilirii diagnosticului și depistării celor cu elemente cromozomiale Y cu un risc mare de dezvoltare a malignității în benzile gonadice.

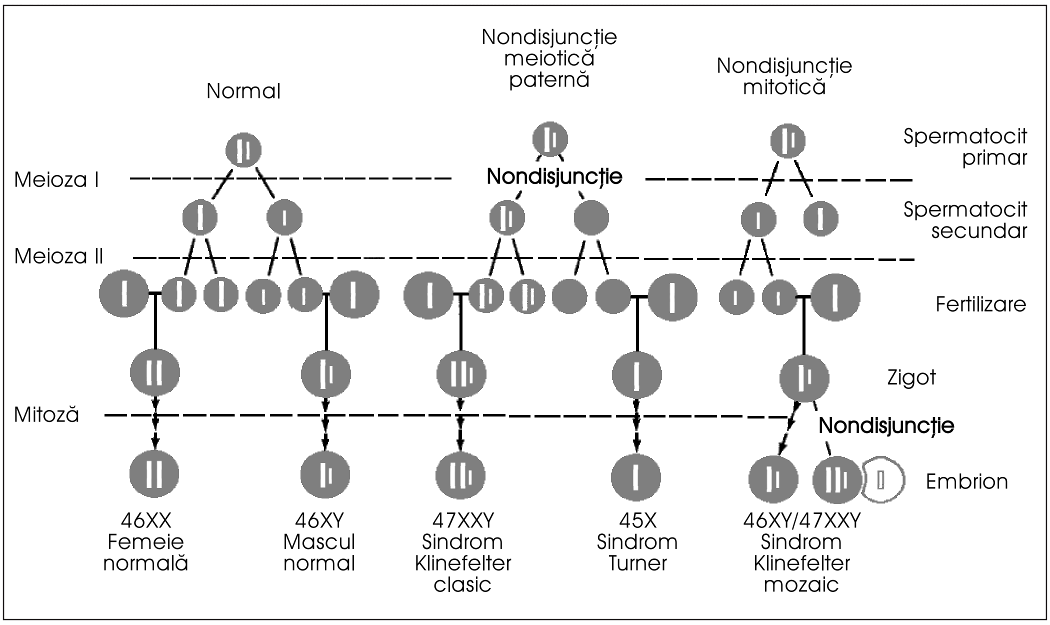


FIGURA 339-2 Schemă pentru spermatogeneza normală și fertilizarea normală ilustrând efectele nondisjuncției meiotice și mitotice ce conduc la sindromul Klinefelter clasic, la sindromul Turner și la Klinefelter mozaic. Schema va fi similară dacă evenimentele anormale survin în cursul oogenezei.

Părul pubian și axilar se dezvoltă rar la vârsta la care este așteptată pubertatea, sânii rămân infantili și nu apar menstruații. FSH-ul seric este crescut în primul an de viață, scade în timpul vârstei de 4-5 ani în limitele normale și crește la niveluri corespunzătoare castrării la vârsta de 9 spre 10 ani. La această vârstă, nivelul seric al LH-ului este de asemenea crescut, iar nivelurile plasmatice de estradiol sunt joase: < 40 pmol/l (< 10 pg/ml). Aproximativ 2% din subiecții 45X și 12% din subiecții cu mozaicism au suficienți foliculi reziduali pentru a permite uneori menstruația. Într-adevăr, ocazional a fost raportată sarcina la pacientele cu o afectare minoră; viața reproductivă la aceste paciente este scurtă.

Rx TRATAMENT

La vârsta anticipată a pubertății, trebuie să fie instituită terapia de substituție cu estrogen pentru a induce maturarea sânilor, labiilor, vaginului, uterului și trompelor uterine (vezi capitolul 337). Ratele creșterii liniare și maturizării osoase sunt dublate în cursul primului an de tratament cu estradiol, dar înălțimea finală a pacienților atinge rar înălțimea calculată. Terapia ce combină oxandrolona și/sau hormonul de creștere accelerează creșterea (vezi capitolul 329).

Tumorile gonadice sunt rare la pacienții 45X, dar au apărut la femei purtătoare de fragmente de cromozom Y și cu mozaicism implicând cromozomul Y; în consecință, benzile gonadice trebuie să fie îndepărtate la orice pacientă cu semne evidente de virilizare sau de linie celulară conținând secvențe ale cromozomului Y.

DISGENEZIA GONADICĂ MIXTĂ **Trăsături clinice** Mozaicismul în relație cu linia celulară Y, în general cariotipul 45X/46XY, este responsabil de cele mai multe cazuri de disgenezie gonadică mixtă. Indivizii afectați prezintă frecvent un testicul pe o parte și o bandă gonadică pe partea cealaltă, dar testiculele disgenetice bilaterale sau benzile gonadice bilaterale pot fi prezente. Incidența este necunoscută, dar în multe spitale afecțiunea reprezintă a doua cauză frecventă de organe genitale ambigue la noi născuți după hiperplazia corticosuprarenală congenitală.

Fenotipul variază în funcție de distribuția celulelor XY și de distribuția lor. Circa două treimi din acești copii sunt crescuți ca fetițe. Mulți au organe genitale ambigue, incluzând: unele grade de mărire a falusului, sinus urogenital și grade variate de fuziune labioscrotală. La majoritatea, testiculul este localizat intraabdominal; indivizii cu testicul în poziție inghinală sau scrotală sunt în mod obișnuit crescuți ca băieți. Uterul, vaginul și cel puțin o trompă uterină sunt aproape invariabil prezente.

Testiculul prepubertar pare relativ normal. Testiculul postpubertar conține din abundență celule Leydig mature, deși tubii seminiferi nu prezintă elemente germinative și conțin doar celule Sertoli. Banda gonadică, o structură subțire, palidă, alungită, localizată fie în ligamentul larg, fie de-a lungul peretelui pelvin, este alcătuită din stromă ovariană. La pubertate, testiculul secretă androgeni și apar atât virilizarea, cât și mărirea falusului. Feminizarea este rară, iar când apare trebuie să fie suspectată secreția de estrogeni de către o tumoră gonadică.

Aproximativ o treime din acești pacienți exprimă trăsăturile somatice ale disgeneziei gonadice 45X, acestea fiind: linia posterioară a inserției părului joasă, piept scut, multipli nevi pigmentari, cubitus valgus, gât palmat și statură scundă (înălțimea mai mică de 150 cm).

Aproximativ două treimi au cariotip 45X/46XY, iar restul au cariotip 46XY sau un mozaicism variat. Originea mozaicismului 45X/46XY este cel mai bine explicată prin pierderea cromozomului Y în cursul unei diviziuni mitotice timpurii a unui zigot XY, în mod similar pierderii cromozomului X în mozaicismul 46XY/47XXY (vezi figura 339-2).

Fiziopatologie S-a presupus (dar este dificil de demonstrat) că linia celulară 46XY stimulează diferențierea testiculară, în vreme ce sușa 45X conduce la dezvoltarea benzii gonadice contralaterale.

Atât masculinizarea, cât și regresia ductelor mülleriene in utero sunt incomplete. De vreme ce funcționarea celulei Leydig este normală la pubertate, virilizarea inadecvată in utero poate să fie rezultatul unei dezvoltări întârziate a testiculului, care este în cele din urmă capabil de o funcție a celulei Leydig normală.

Rx TRATAMENT

Pentru copilul mare sau adult la care genul este fixat înainte de punerea diagnosticului, elementul central al conduitei este posibilitatea dezvoltării tumorale la nivelul gonadelor

care poate apărea înainte de pubertate. Incidența generală a seminoamelor și gonadoblastoamelor este de peste 25%. Seminoamele apar mai frecvent decât gonadoblastoamele, iar tumorile pot apărea înainte de pubertate. Tumorile apar cel mai frecvent la pacienții cu fenotip feminin cărora le lipsesc caracteristicile somatice tipice disgeneziei gonadice 45X și sunt mai comune în testiculele intraabdominale decât în benzile gonadice. Când este stabilit diagnosticul la femeile fenotipice, trebuie întreprinsă gonadectomia profilactică deoarece tumorile gonadice pot apărea în copilărie și deoarece testiculul secretă la pubertate androgeni și astfel determină virilizarea. Unor astfel de subiecți, ca și acelora cu disgenezie gonadică, li se administrează estrogen pentru a induce și menține feminizarea.

Când diagnosticul este stabilit la adulți sau la bărbați fenotipici în cursul copilăriei târzii, conduita este mai complicată. Bărbații fenotipici cu disgenezie gonadică mixtă sunt infertili (nu sunt prezente elemente germinative în testicule) și prezintă un risc înalt de dezvoltare a tumorilor gonadice. Care testicule pot fi păstrate în siguranță? În general sunt valabile următoarele constatări: (1) tumorile se dezvoltă în benzile gonadice scrotale și nu în testiculele scrotale, (2) tumorile care se dezvoltă în testiculele intraabdominale sunt totdeauna asociate cu structuri ductale mülleriene ipsilaterale și (3) tumorile din benzile gonadice sunt totdeauna asociate cu tumori în testiculul abdominal contralateral. Pe baza acestor observații, este recomandat ca: (1) toate benzile gonadice să fie extirpate, (2) testiculele scrotale să fie conservate și (3) testiculele intraabdominale să fie excizate, mai puțin când acestea pot fi reimplantate în scrot și nu sunt asociate cu structuri ductale mülleriene ipsilaterale. Decizia de a interveni chirurgical, de exemplu prin chirurgia restaurativă a falusului, depinde de natura defectului.

Când diagnosticul este stabilit în copilăria timpurie și organele genitale sunt ambigue, sexul atribuit este în mod uzual feminin. Rezecția falusului mărit și gonadectomia pot fi realizate în primul an de viață, uneori într-un singur timp. Dacă se ia decizia de atribuire a sexului masculin, criteriile ce stabilesc care testicule trebuie îndepărtate la copii sunt aceleași ca cele aplicate la bărbații vârstnici.

HERMAFRODITISMUL ADEVĂRAT Caracteristici clinice Hermafroditismul adevărat este o afecțiune în care sunt prezente un ovar și un testicul sau una sau mai multe gonade cu caractere histologice ale amândurora (ovotestis). Pentru a justifica diagnosticul, trebuie să existe o demonstrare histologică a ambelor tipuri de epiteliu gonadic, prezența stromei ovariene fără ovocite nefiind suficientă. Incidența nu este cunoscută, dar au fost raportate peste 400 de cazuri. Sunt recunoscute trei categorii: (1) o cincime sunt bilaterale – țesut ovarian și testicular (ovotestis) de fiecare parte, (2) două cincimi sunt unilaterale – un ovotestis de o parte și un ovar sau un testicul de cealaltă și (3) restul sunt laterale – un testicul de o parte și un ovar de cealaltă.

Organele genitale externe parcurg toate gradațiile spectrului de la bărbat la femeie. Două treimi sunt suficient de masculinizați pentru a fi crescuți ca masculi. În orice caz, mai puțin de o zecime au organe genitale externe masculine; majoritatea au hipospadias și mai mult de jumătate au fuziune labioscrotală incompletă. Două treimi din fenotipurile feminine au un clitoris mărit și majoritatea au un sinus urogenital. Diferențierea ductelor interne corespunde în mod uzual gonadei adiacente. Deși adiacent testiculului se dezvoltă în mod uzual un epididim, dezvoltarea canalului deferent este completă doar la o treime. Din pacienții cu un ovotestis, trei sferturi au un epididim, două treimi au o trompă uterină, o zecime au un canal deferent și o zecime au atât un canal deferent, cât și o trompă uterină. Uterul poate fi hipoplazic sau unicorn. Ovarul ocupă obișnuit poziția normală, dar testiculul sau ovotestisul poate fi găsit la orice nivel de-a lungul căii pe care coboară testiculul embrionar, în mod frecvent asociat cu o hernie inghinală. Țesutul testicular este prezent în scrot sau în pliul labioscrotal la o treime, în canalul inghinal la o treime și în aria abdominală la o treime.

Feminizarea și virilizarea variabile apar la pubertate, trei sferturi din pacienți dezvoltând ginecomastie și la aproximativ jumătate apărând menstruații. La bărbatul fenotipic, menstruația se prezintă ca hematurie ciclică. Ovulația apare la aproximativ un sfert și este mai comună decât spermatogeneza. La bărbați, ovulația poate determina durere testiculară. Fertilitatea a fost semnalată la femei și mai rar la bărbat. Malformațiile congenitale ale altor sisteme sunt rare.

Fiziopatologie Circa două treimi din subiecți au cariotip 46XX, o zecime au cariotip 46XY, iar restul sunt mozaicisme în care este prezentă linia celulară Y. Mecanismul responsabil pentru dezvoltarea gonadală nu este cunoscut. Doar 10% din hermafrodiții adevărați sunt SRY pozitivi și se crede că au fie mozaicism, fie translocații implicând o porțiune din cromozomul Y; restul se presupune că rezultă din câștigarea unor funcții prin mutații la nivelul genelor inferioare implicate în acțiunea SRY. În rare situații, multe rude cu cariotip 46XX sunt afectate, posibil ca rezultat al unei mutații autosomate sau X-linkate.

Deoarece corpii galbeni sunt frecvent prezenți în ovare, poate fi dedus că axul neuroendocrin feminin este prezent și funcționează normal la astfel de indivizi. Feminizarea (ginecomastia și menstruația) este rezultatul secreției de estradiol de către țesutul ovarian prezent. La pacienții masculinizați, secreția de androgen predomină față de secreția de estrogen, iar unii pacienți produc spermă.

Rx TRATAMENT

Când diagnosticul este stabilit la un nou-născut sau copil mic, atribuirea genului depinde de caracterele anatomice. La copiii mari și adulți, gonadele și structurile ductale interne care sunt în contradicție cu fenotipul predominant (și cu „sexul asociat", adică felul în care va fi crescut) trebuie să fie îndepărtate și, când este necesar, organele genitale externe trebuie să fie modificate adecvat. Tumorile gonadice sunt rare, dar au fost raportate în hermafroditismul adevărat la cei care sunt purtători de secvențe de cromozom Y. În consecință, trebuie să fie luată în calcul posibilitatea unei dezvoltări tumorale viitoare atunci când se decide conservarea țesutului gonadic.

ANOMALIILE SEXULUI GONADIC

Anomaliile sexului gonadic rezultă când sexul cromozomial este normal, dar, dintr-unul sau mai multe motive, diferențierea gonadelor este anormală. Astfel, sexul gonadic nu corespunde sexului cromozomial.

DISGENEZIA GONADICĂ PURĂ Caracteristici clinice Disgenezia gonadică pură este o anomalie în care subiecții cu fenotip feminin cu gonade și organe genitale caracteristice disgeneziei gonadice (benzi bilaterale, uter infantil, trompe uterine infantile și infantilism sexual) au înălțime normală. Anomaliile somatice, dacă există, sunt puține și acești indivizi prezintă cariotip normal, fie 46XX, fie 46XY. Această anomalie este de circa zece ori mai puțin frecventă decât disgenezia gonadică. Este distinctă genetic de disgenezia gonadică, dar nu poate fi diferențiată clinic de acele tipuri de disgenezie gonadică asociate cu anomalii somatice minime. Înălțimea este normală sau mai mare decât cea normală, unii subiecți având peste 170 cm. Nivelurile de estrogen variază de la o deficiență profundă, tipică disgeneziei gonadice 45X, până la o oarecare dezvoltare a sânilor și apariția menstruației, care încetează la o menopauză precoce. Circa 40% prezintă

o oarecare feminizare. Părul axilar și pubian este rar, iar organele genitale interne constau doar din derivate mülleriene.

Tumorile se pot dezvolta în benzile gonadice, în mod special disgerminomul sau gonadoblastomul în tulburarea 46XY. Astfel de tumori pot fi anunțate prin dezvoltarea semnelor de virilizare sau a unei mase pelvine.

Fiziopatologie Deși mozaicismul cromozomial a fost descris sub această denumire, acest termen se referă aici la subiecții cu cariotip uniform 46XX sau 46XY (mozaicismele sunt variante ale disgeneziei gonadice sau disgeneziei gonadice mixte, cum a fost descris mai sus). Rațiunea acestei definiții restrânse este bazată pe faptul că atât varietățile XX, cât și cele XY pot rezulta din mutații ale unei singure gene care sunt presupuse a implica gena (genele) esențială(e) dezvoltării gonadice. Au fost raportate mai multe cazuri de consanguini în care mai mult de un individ este afectat, prezentând tipul 46XX al acestei anomalii, în mod frecvent ca rezultat al consanguinității, sugerând un model de transmitere autosomal recesiv. Apariția familială a varietății 46XY a fost de asemenea descrisă; la unii, mutația pare a fi transmisă după un model X-linkat, în timp ce în alte familii apariția este compatibilă cu o transmitere autosomal recesivă limitată la sexul masculin. Aproximativ 15% din femeile cu varianta 46XY a anomaliei prezintă fie o deleție, fie o mutație în secvența de codare a SRY. Alte situații se pot datora mutațiilor din exteriorul secvenței de codare a SRY, la nivelul genelor inferioare care sunt controlate de SRY sau la nivelul altor gene care influențează exprimarea SRY. Una din aceste gene inferioare este gena SOX 9; mutații ale acestei gene sunt asociate cu disgenezia gonadală 46XY și cu anomalii scheletale (displazia campomelică). Atât în formele 46XX, cât și în 46XY afecțiunea împiedică diferențierea ovarului sau, respectiv, testiculului; dezvoltarea fenotipului feminin și creșterea secreției de gonadotropine se datorează insuficientei dezvoltări gonadale.

Rx TRATAMENT

Controlul deficitului estrogenic este identic cu acela din disgenezia gonadică, terapia estrogenică de substituție fiind inițiată în momentul când este așteptată pubertatea și este menținută până la vârsta adultă (vezi capitolul 337). Datorită frecvenței înalte a tumorilor gonadice în varietatea 46XY, benzile gonadice trebuie să fie îndepărtate o dată ce diagnosticul a fost stabilit. Dezvoltarea semnelor de virilizare este o indicație pentru intervenție chirurgicală imediată. Istoricul natural al tumorilor gonadice în această tulburare este incert, dar prognosticul după îndepărtarea chirurgicală este în mod obișnuit favorabil.

SINDROMUL TESTICULELOR ABSENTE (ANORHIDIE, REGRESIE TESTICULARĂ, AGENEZIE GONADICĂ, AGONADISM) **Caracteristici clinice** Un spectru de fenotipuri a fost descris la masculii 46XY cu testicule rudimentare sau absente, dar la care există dovada neechivocă că funcția endocrină a testiculelor (de exemplu regresia invariabilă a ductelor mülleriene și sinteza variabilă de testosteron) a fost prezentă la un moment dat în cursul vieții embrionare. Această tulburare rară poate fi deosebită de disgenezia gonadică pură în care nu poate fi invocată nici o dovadă a prezenței funcției gonadice în cursul dezvoltării embrionare. Tulburarea variază în manifestările sale de la absența completă a virilizării, trecând prin grade variate de virilizare incompletă a organelor genitale externe, până la bărbați cu anorhidie bilaterală, dar altfel normali.

Forma cea mai pură este reprezentată de femeile 46XY cu testicule absente, infantilism sexual și absența atât a derivatelor ductelor mülleriene, cât și a organelor accesorii ale reproducerii masculine. Aceste cazuri diferă de disgenezia gonadică pură 46XY prin aceea că nu pot fi identificate resturi gonadice, incluzând absența benzilor gonadice și a derivatelor

mülleriene. Insuficiența testiculară ar trebui să apară între debutul formării substanței inhibitoare mülleriene și secreția de testosteron, adică după dezvoltarea tubilor seminiferi, dar înainte de debutul funcției celulelor Leydig.

La alții, insuficiența testiculară ar apărea mai târziu în sarcină, iar aceste cazuri pot crea probleme în desemnarea sexului. La unii, insuficiența regresiei mülleriene este mai pronunțată decât insuficiența secreției de testosteron, dar la nici unul nu se manifestă o dezvoltare mülleriană normală. La cei cu virilizare pronunțată, organele genitale externe sunt fenotipic masculine, deși, intern, pot coexista oviductele și canalul deferent.

În situația extremă este sindromul anorhidiei bilaterale în care bărbaților fenotipici le lipsesc structurile mülleriene și gonadele, dar au dezvoltare masculină a sistemului wolffian și a organelor genitale externe. Microfalusul implică faptul că insuficiența secreției de testosteron a apărut târziu în embriogeneză, după dezvoltarea anatomică completă a uretrei masculine. Ginecomastia persistentă poate să se dezvolte sau nu.

Fiziopatologie Patogeneza nu este complet înțeleasă. Regresia testiculară ar putea fi rezultatul genelor mutante, agenților teratogeni sau traumatismelor, iar afecțiunea poate avea etiologie heterogenă. Au fost semnalate multiple cazuri de agonadism în aceeași familie, unele dintre ele fiind unilaterale, iar altele bilaterale. Unii indivizi la care nu au putut fi identificate testicule la laparotomie au valori ale testosteronului sanguin în mod clar deasupra limitei înregistrate la indivizii castrați, probabil provenind din resturile de testicule.

Rx TRATAMENT

Atitudinea față de cele două extreme este precisă. Fenotipurile feminine, infantile sexual, trebuie să fie tratate ca și disgenezia gonadică, adică trebuie să li se administreze estrogeni pentru a asigura dezvoltarea somatică feminină adecvată și a sânilor și orice agenezie vaginală coexistentă trebuie să fie tratată prin mijloace chirurgicale și medicale. Bărbaților fenotipici cu anorhidie trebuie să li se administreze un tratament de substituție androgenică pentru a permite dezvoltarea sexuală secundară masculină. Cazurile cu virilizare incompletă sau dezvoltare ambiguă a organelor genitale externe sunt mai complexe și necesită terapie hormonală în momentul în care este așteptată pubertatea și evaluare individuală pentru a stabili dacă terapia chirurgicală este oportună.

ANOMALIILE SEXULUI FENOTIPIC

PSEUDOHERMAFRODITISMUL FEMININ **Hiperplazia corticosuprarenaliană congenitală** *Trăsături clinice* Căile prin care sunt sintetizați glucocorticoizii în glanda cortico-suprarenală și sunt formați androgenii în testicul și suprarenală sunt rezumate în figura 339-3. Trei reacții sunt comune formării glucocorticoizilor și androgenilor (clivarea lanțului lateral al colesterolului, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/izomeraza și 17α-hidroxilaza); alterarea oricăreia din aceste reacții are ca rezultat deficitul sintezei de glucocorticoizi și androgeni și hiperplazie suprarenaliană congenitală consecutivă (dată de creșterea nivelului de ACTH) și virilizare deficitară a embrionului masculin (pseudohermafroditism masculin). Două enzime sunt implicate exclusiv în sinteza androgenică (17,20-liaza și 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza); deficitul fie al uneia, fie al alteia are ca rezultat pseudohermafroditismul masculin pur cu sinteză glucocorticoidică normală. Deficitul fiecăreia din cele două enzime terminale ale sintezei glucocorticoide (21-hidroxilaza și 11β-hidroxilaza) are ca rezultat deficitul formării de hidrocortizon; creșterea compensatorie a secreției de ACTH determină hiperplazie

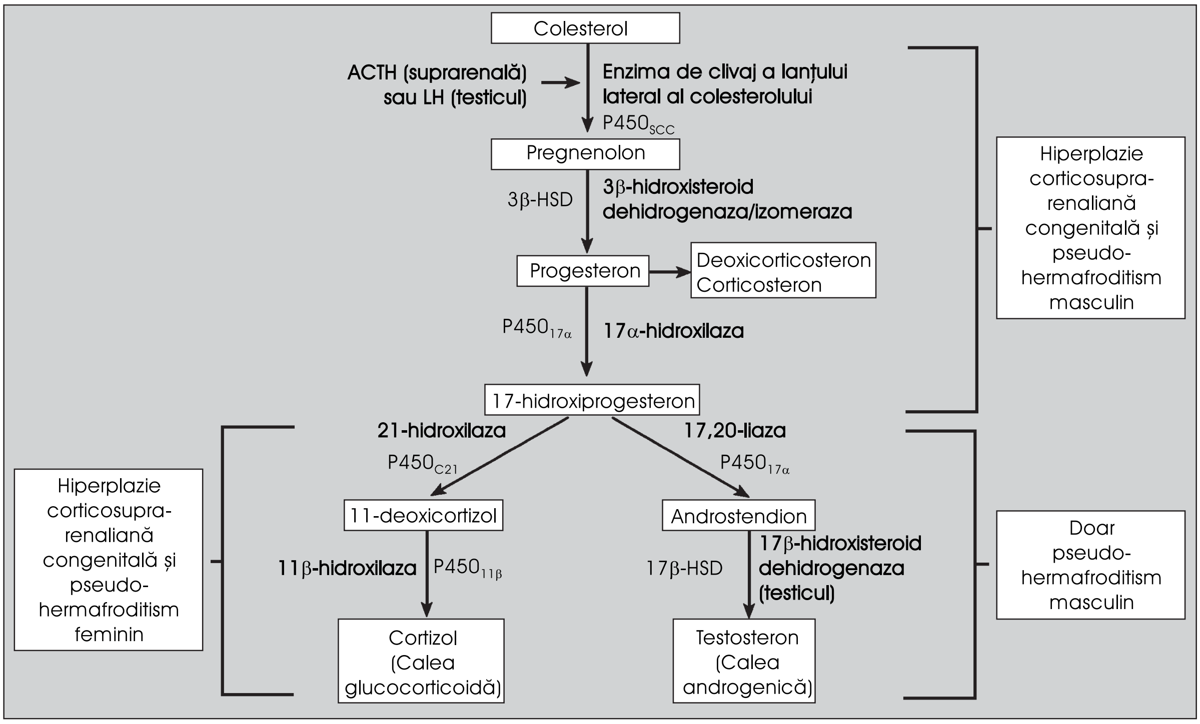


FIGURA 339-3 Căile sintezei glucocorticoide și androgenice. De remarcat statusurile anormale corespunzătare reacțiilor enzimatice afectate.

suprarenaliană și o creștere secundară a formării de androgeni ce au ca rezultat virilizarea la femeie și masculinizarea precoce la mascul.

Caracteristicile majore ale hiperplaziei suprarenaliene congenitale sunt enumerate în tabelul 339-4. Trăsăturile majore ale hiperplaziei corticosuprarenale congenitate sunt enumerate în tabelul 339-4. *Insuficiența suprarenaliană* în aceste tulburări poate produce probleme severe ce pun în pericol viața și este descrisă în detaliu în capitolul 332. Din punctul de vedere al *dezvoltării sexuale anormale*, unele defecte în steroidogeneză au ca rezultat pseudohermafroditismul feminin, iar altele determină pseudohermafroditismul masculin (deficitul de 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/izomeraza poate determina pseudohermafroditism fie masculin, fie feminin, dar de vreme ce virilizarea incompletă a bărbatului este mult mai frecventă, va fi discutată ca o formă de pseudo-hermafroditism masculin).

Hiperplazia suprarenaliană congenitală datorată deficitului clasic de 21-hidroxilază este cea mai frecventă cauză a organelor genitale ambigue la nou-născut, cu o incidență între 1 la 5.000 și 1 la 15.000 născuți vii în Europa și Statele Unite; poate fi sau nu asociată cu deficitul de mineralocorticoizi (pierdere de sare) (vezi tabelul 339-4). Virilizarea este în mod uzual aparentă la naștere la fetițe și în primii 2-3 ani de viață la băieți. Manifestările la sexul feminin includ hipertrofia clitorisului cu legare ventrală (coardă), fuziune parțială a pliurilor labioscrotale și virilizare variabilă a uretrei. Structurile feminine interne și ovarele rămân nealterate, iar ductele wolffiene regresează normal, probabil deoarece funcția corticosuprarenaliană începe relativ târziu în embriogeneză. Configurația externă a femeilor afectate este similară cu aceea a unui mascul cu criptorhidism bilateral și hipospadias. Pliurile labioscrotale sunt bulboase și rugoase și sunt asemănătoare scrotului. Rar, virilizarea este atât de severă, încât dezvoltarea unei uretre peniene masculine complete și a unei prostate are ca rezultat eroarea în atribuirea sexului la naștere. Radiografia urmând injectării unui colorant radioopac în orificiul genital extern este de ajutor în demonstrarea prezenței vaginului, uterului și uneori chiar a trompelor uterine. În puține cazuri, virilizarea sexului feminin este slabă sau absentă la naștere și devine evidentă în copilăria târzie, adolescență sau la maturitate

Tabelul 339-4

Forme de hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală

Deficit	Cortizol	Aldosteron	Grad de virilizare la femeie	Insuficiența virilizării la mascul	Steroidul dominant secretat	Comentariu
Clasic 21-hidroxilază, parțial (virilizare simplă sau compensată)	Normal	↑	++++	0	17-hidroxi-progesteron	Cel mai frecvent tip (95% din total);între una și două treimi suferă de depleție de sare
Sever (cu pierdere de sare)	↓	↓	++++	0	17-hidroxi-progesteron	
11β-hidroxilaza (hipertensiune)	↓	↓	++++	0	11-deoxicortizol și 11-deoxi-corticosteron	Hipertensiune
3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/ izomeraza	0	0	+	++++	Compuși Δ^5-3β-OH (dehidroepiandro-steron	Probabil a doua cauză ca frecvență, de obicei cu pierdere de sare
17α-hidroxilaza	↓	↓	0	++++	Corticosteron și 11-deoxicorticosteron	Fără feminizare la femeie, hipertensiune
Enzimă de clivaj a lanțului lateral al colesterolului	0	0	0	++++	Colesterol (?)	Rară, de obicei cu pierdere de sare

(așa-numita formă nonclasică sau cu debut tardiv a tulburării). La ambele sexe, maturizarea somatică duce la închiderea prematură a epifizelor și statură mică. Fetița netratată cu anomalie clasică crește rapid în primul an de viață și prezintă virilizare progresivă. La momentul la care este așteptată pubertatea există o insuficiență a dezvoltării sexuale feminine normale și menstruația este absentă.

De vreme ce diferențierea fenotipică masculină este normală, afecțiunea nu este recunoscută în mod obișnuit la mascul la naștere în absența unei insuficiențe suprarenaliene evidente. În primii ani de viață sunt de remarcat creșterea și maturizarea timpurie a organelor genitale externe, apariția caracterelor sexuale secundare, asprirea vocii, erecții frecvente și dezvoltarea musculară excesivă. Virilizarea la mascul poate urma oricare din cele două modele. Androgenii suprarenalieni excesivi pot inhiba producția de gonadotropine astfel încât testiculele să rămână de dimensiuni infantile în ciuda accelerării masculinizării. Astfel de bărbați adulți netratați sunt capabili de erecție și ejaculare, dar nu au spermatogeneză. Secreția androgenică suprarenaliană poate activa o maturare prematură a axului hipotalamo-hipofizar și poate iniția o pubertate precoce a spermatogenezei (vezi capitolul 336). Masculul netratat este de asemenea subiectul dezvoltării „tumorilor" ACTH-dependente ale testiculului compuse din resturi celulare suprarenale.

În deficitul clasic de 21-hidroxilază, care este răspunzător pentru circa 95% din hiperplaziile suprarenaliene congenitale, producția scăzută de hidrocortizon conduce la eliberarea crescută de ACTH, mărirea glandelor suprarenale și compensare parțială sau completă a deficitului în secreția de hidrocortizon. În aproximativ jumătate din cazuri, defectul enzimatic pare a fi parțial și secreția de cortizol este normală. Această formă este denumită *virilizare simplă*. Când deficitul enzimei este mai complet, așa numita formă cu pierdere de sare a deficitului de 21-hidroxilază, corticosuprarenala mărită este incapabilă să producă cantități adecvate de cortizol și aldosteron, conducând la o pierdere salină severă cu anorexie, vărsături, depleție volemică și colaps în primele câteva săptămâni de viață. La toți pacienții netratați apare supraproducția precursorilor cortizolului înainte de etapa 21-hidroxilazei, conducând la creșterea în plasmă a progesteronului și 17-hidroxiprogesteronului. Aceștia acționează ca antagoniști slabi ai aldosteronului la nivelul receptorului și, în forma compensată, această afecțiune are ca rezultat producția de aldosteron mai mare decât normalul pentru a menține balanța normală a sodiului. Disponibilitatea crescută a substratului este de asemenea responsabilă pentru creșterea sintezei androgenice în această tulburare.

Pseudohermafroditismul feminin poate apărea de asemenea în deficitul de 11β-hidroxilază. În această tulburare, un blocaj în hidroxilarea la carbonul 11 are ca rezultat acumularea de 11-deoxicortizol și deoxicorticosteron (DOC), un hormon potent cu rol în retenția salină care determină mai curând hipertensiune decât pierdere de sare. Caracteristicile clinice ale deficitului glucocorticoid și excesului androgenic sunt similare cu cele din deficitul de 21-hidroxilază.

Fiziopatologie Ambele tulburări sunt datorate unor mutații autosomal recesive. Frecvența purtătorilor pentru deficitul de $P450_{C21}$ este de circa 1 din 50. Deoarece gena este localizată pe cromozomul al șaselea aproape de locusul HLA-B, purtătorii acestei anomalii (ca și homozigoții) în cadrul unei familii pot fi identificați pe baza haplotipului HLA. La nivel molecular, mutațiile care dau naștere deficitului de 21-hidroxilază sunt chiar mai variate; într-adevăr, deleții ale porțiunilor genei (10 până la 30%), conversia genei dintr-o stare funcțională într-o formă care nu este transcrisă normal (10%) și mutații punctiforme (60 până la 75%) au fost descrise în diferite familii cu această tulburare. Tulburarea clasică este datorată unor mutații care reduc în mod sever activitatea enzimatică, iar mutațiile mai puțin severe determină varietatea non-clasică sau cu debut tardiv. Activitatea 11β-hidroxilazei este codificată de două gene de pe cromozomul 8 și mutații ale genei $P450_{11\beta 1}$ sunt responsabile pentru această afecțiune (Gena $P450_{11\beta 2}$ codifică aldosteronsintetaza). O variantă a deficitului de 11β-hidroxilază cu debut tardiv există, dar nu a fost caracterizată la nivel molecular.

Pentru discuția patologiei endocrine, vezi capitolul 332. Pe scurt, excreția urinară a 17-cetosteroizilor este crescută, ca și excreția principalilor metaboliți ce se acumulează proximal de blocul enzimatic. ACTH-ul plasmatic este ridicat. În deficitul de $P450_{C21}$, 17-hidroxiprogesteronul se acumulează în sânge și este excretat predominant ca pregnantriol. În deficitul de $P450_{11\beta}$, 11-deoxicortizolul se acumulează în sânge și este excretat predominant ca tetrahidrocortexolon.

℞ TRATAMENT

Desemnarea sexului trebuie să corespundă sexului cromozomial și celui gonadic, iar corecția chirurgicală adecvată a organelor genitale externe trebuie întreprinsă cât mai mai precoce posibil. Acest lucru este important deoarece bărbații și femeile tratați adecvat sunt capabili de fertilitate. În orice caz, dacă diagnosticul corect este stabilit tardiv (după vârsta de 3 ani), sexul atribuit trebuie să fie schimbat doar după aprecierea atentă a fondului psihosexual.

Tratamentul cu glucocorticoizi adecvați previne consecințele deficitului de hidrocortizon, oprește virilizarea rapidă și previne maturizarea prematură somatică și epifizară. Supresia secreției steroidiene anormale are ca rezultat vindecarea hipertensiunii la pacienții cu deficit de $P450_{11\beta}$ și permite debitul normal al menstruațiilor și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine în ambele tulburări. La bărbați, terapia glucocorticoidă supresează androgenii suprarenali și are ca rezultat secreția gonadotropinică normală, dezvoltarea testiculară și spermatogeneza normală. Determinările nivelurilor plasmatice de 17-hidroxiprogesteron, androstendion, ACTH și renină au fost utilizate pentru evaluarea eficienței terapiei de substituție. În deficitul sever de 21-hidroxilază asociat cu pierderea de sare sau activitate reninică plasmatică ridicată, tratamentul cu mineralocorticoizi este de asemenea indicat. La astfel de pacienți, monitorizarea reninei plasmatice este utilă pentru determinarea competenței substituției mineralocorticoide.

Alte cauze de pseudohermafroditism feminin Deficitul de aromatază placentară datorat mutațiilor la nivelul genei care codifică aromataza ($P450_{arom}$) determină virilizarea embrionilor feminini datorită conversiei deficitare a androgenilor în estrogeni la nivelul placentei și creșterii secundare a nivelului de testosteron; în viața postnatală deficitul de aromatază la femei determină hirsutism și dezvoltarea ovarelor polichistice. Pseudohermafroditismul feminin poate apărea de asemenea la copiii născuți din mame cu tumori virilizante ale ovarului (de exemplu arenoblastoame sau luteoame de sarcină) și rar din mame cu tumori virilizante suprarenaliene. În trecut, administrarea de agenți progestaționali cu efecte secundare androgenice (cum este 17α-etinil-19-nortestosteron) la femeile gravide pentru a preveni avortul avea ca rezultat masculinizarea feților feminini.

Tulburări de dezvoltare a ductelor mülleriene (absența congenitală a vaginului, agenezia mülleriană) *Caracteristici clinice* Hipoplazia congenitală sau absența vaginului în combinație cu uter absent sau anormal (sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) este a doua cauză de amenoree primară după disgenezia gonadică. Majoritatea pacienților sunt depistați după vârsta la care este așteptată pubertatea întrucât nu au menstruație. Înălțimea este normală, iar sânii, părul axilar și pubian și habitusul au caracter feminin. Uterul poate varia de la aproape normal, lipsind doar canalul de comunicare cu introitul vaginal, până la cordoanele bicornuate rudimentare caracteristice, cu sau fără lumen. La unele paciente, durerea

abdominală ciclică indică faptul că este prezent suficient endometru funcțional și/sau hematometru.

Circa o treime au rinichi anormali, cel mai frecvent agenezie, ectopie, rinichi în potcoavă sau rinichi ectopici solitari localizați în pelvis. Anomaliile scheletice sunt prezente la o zecime din cazuri; la două treimi este afectată coloana vertebrală, iar la restul sunt prezente anomalii osoase ale membrelor și coastelor. Anomaliile osoase specifice includ vertebra cuneiformă, corpuri vertebrale fuzionate rudimentar sau asimetric și vertebre supranumerare. Sindromul Klippel-Feil (fuziunea congenitală a coloanei cervicale, gât scurt, linia de inserție posterioară a părului joasă și limitarea nedureroasă a mișcării cervicale) este o asociere frecventă.

Fiziopatologie Cariotipul este 46XX. A fost descrisă apariția familială a bolii. Modelul transmiterii familiale în majoritatea cazurilor este conform cu o mutație autosomal dominantă sex-limitată. Cazurile sporadice pot să reprezinte noi mutații ale tipului responsabil de tulburarea familială sau să fie de etiologie multifactorială. În cazurile familiale, expresivitatea este variabilă; unii membri ai familiilor afectate au doar anomalii scheletice sau renale, iar alții au alte anomalii ale derivatelor mülleriene, cum este un uter dublu. Aplazia renală bilaterală la nou-născuții morți este asociată adesea cu absența uterului și vaginului. Astfel, în istoricul familial trebuie să fie cercetate anomalii scheletice și renale izolate sau nașteri de feți morți ce ar putea fi rezultatul absenței congenitale a ambilor rinichi. Funcția ovariană este normală, iar sarcini reușite au apărut după chirurgia corectivă vaginală la pacientele cu uter normal.

Rx TRATAMENT

Agenezia vaginală poate fi tratată prin mijloace chirurgicale sau nonchirurgicale. Chirurgia reparatorie utilizează în general o grefă de piele înconjurând un mulaj solid de cauciuc pentru crearea unui vagin artificial. Tratamentul medical constă în aplicarea repetată a presiunii asupra scobiturii vaginale cu un dilatator simplu, pentru a determina dezvoltarea profunzimii vaginale adecvate. Ratele apariției complicațiilor sunt de 5 până la 10% în seriile chirurgicale, procedeul chirurgical fiind rezervat pacientelor la care este prezent un uter bine format și există posibilitatea fertilității. Coitul frecvent sau dilatația instrumentală este esențială pentru menținerea neovaginului format prin oricare din tehnici.

PSEUDOHERMAFRODITISMUL MASCULIN Virilizarea defectuoasă a embrionului masculin (pseudohermafroditism masculin) poate rezulta din defecte ale sintezei androgenice, defecte în acțiunea androgenică, defecte ale regresiei ductelor mülleriene și cauze incerte.

Anomalii în sinteza androgenică *Caracteristici clinice* Defectele enzimatice care au ca rezultat sinteza testosteronică defectuoasă (vezi figura 339-3) apar la doar o cincime din cazurile cu pseudohermafroditism masculin (tabelele 339-4 și 339-5). Fiecare dintre defecte blochează o etapă în conversia colesterolului în testosteron. Trei etape sunt comune sintezei altor hormoni suprarenalieni și acestea sunt: clivajul lanțului lateral al colesterolului, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/izomeraza și 17α-hidroxilaza sau $P450_{17\alpha}$. Consecutiv, deficiența lor are ca rezultat hiperplazia suprarenaliană congenitală (vezi tabelul 339-4) precum și pseudohermafroditismul masculin. Alte două (17,20-liaza și 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza) sunt căi proprii de sinteză androgenică, iar deficiențele lor structurale au ca rezultat doar pseudohermafroditismul masculin. De vreme ce androgenii sunt precursori obligatorii ai estrogenilor, sinteza de estrogeni este de asemenea scăzută cu excepția defectului terminal (deficitul de 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza).

Disfuncția suprarenaliană este descrisă în capitolul 332, în acest capitol fiind abordată doar dezvoltarea sexuală anormală. La bărbați cu defect genetic de sinteză a testosteronului nu există urme de uter sau trompe uterine, indicând faptul că funcția inhibitorie-mülleriană a testiculului în cursul embrio-

Tabelul 339-5

Profilul anatomic, genetic și endocrin al pseudohermafroditismului masculin ereditar

		Fenotip				
Tulburare	**Transmitere**	**Ducte mülleriene**	**Ducte wolffiene**	**Spermatogeneză**	**Sinus urogenital**	**Organe genitale externe**
DEFECTE ÎN SINTEZA TESTOSTERONULUI						
Cinci deficite enzimatice	Autosomală sau X-linkată recesivă	Absente	Dezvoltare variabilă	Normală sau scăzută	Variabil de la masculin la feminin	În general feminine
DEFECTE ÎN ACȚIUNEA ANDROGENICĂ						
Deficit de 5α-steroidreductaza 2	Autosomal recesivă	Absente	Masculine	Normală sau scăzută	Feminin	Clitoromegalie
Tulburări ale receptorilor:						
Feminizare testiculară completă	Recesivă X-linkată	Absente	Absente	Absentă	Feminin	Feminine
Feminizare testiculară incompletă	Recesivă X-linkată	Absente	Masculine	Absentă	Feminin	Clitoromegalie și fuziune posterioară
Sindrom Reifenstein	Recesivă X-linkată	Absente	Dezvoltare variabilă	Absentă	Variabil de la masculin la feminin	Dezvoltare masculină incompletă
Sindromul masculului infertil	Recesivă X-linkată	Absente	Masculine	Absentă sau scăzută	Masculin	Masculine
Bărbat fertil subvirilizat	Recesivă X-linkată	Absente	Masculine	Normală sau scăzută	Masculin	Masculine
DEFECTE ALE REGRESIUNII MÜLLERIENE						
Sindromul ductului müllerian persistent	Autosomal sau X-linkat recesivă	Uter și trompe uterine rudimentare	Masculine	Normală	Masculin	Masculine

genezei a fost normală. Masculinizarea căii urogenitale și organelor genitale externe și gradul de virilizare la pubertate variază de la aproape normal până la absent și de aceea tabloul clinic se regăsește în limitele unui interval între bărbații cu hipospadias mediu până la fenotipuri feminine care înainte de pubertate se aseamănă cu pacienții cu feminizare testiculară completă. Această variabilitate este consecința severității variabile a defectelor enzimatice la diferiți pacienți și efectelor variabile ale steroizilor care se acumulează proximal de blocajele metabolice în diferitele tulburări și prezenței unor căi alternative enzimatice în unele afecțiuni. La pacienții cu defecte parțiale la care nivelul testosteronului plasmatic este normal, diagnosticul poate fi stabilit prin măsurarea steroizilor ce se acumulează proximal de blocajul metabolic.

Deficitul de clivare a lanțului lateral al colesterolului (hiperplazia suprarenaliană lipoidă) este o tulburare autosomal recesivă în care în mod virtual nu pot fi detectați steroizi urinari (fie 17-cetosteroizi, fie 17-hidroxicorticoizi). Defectul este reprezentat de imposibilitatea conversiei colesterolului în pregnenolon, un pas catalizat de o singură enzimă de clivare a lanțului lateral al colesterolului ($P450_{SCC}$). Sindromul este asociat cu pierderea de sare și insuficiență suprarenaliană profundă, iar majoritatea indivizilor afectați mor în cursul primului an de viață. La autopsie, suprarenalele și testiculele sunt mărite și infiltrate cu lipide. Masculii afectați sunt incomplet masculinizați, în vreme ce fetițele afectate au dezvoltare genitală normală. Secvența de codare a genei $P450_{SCC}$ este normală la unii indivizi afectați, iar natura defectului molecular este necunoscută.

Deficitul de 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza/izomeraza determină insuficiența variată a masculinizării și dezvoltarea unui vagin la băieți până la vârsta de un an. Fetițele pot fi ușor virilizate la naștere datorită slabei potențe androgenice a dehidroepiandrosteronului, principalul steroid secretat. Dacă enzima este absentă atât în corticosuprarenală, cât și în testicul, urina nu conține steroizi cu configurația Δ^4-3-ceto, în vreme ce la pacienții la care defectul este parțial sau afectează doar testiculul, urina poate conține niveluri ridicate de Δ^4-3-cetosteroizi. Majoritatea cazurilor au pierdere de sare marcată și insuficiență corticosuprarenaliană gravă, iar supraviețuirea pe termen lung la cazurile netratate apare doar în statusurile de deficit parțial. Masculii afectați minim pot suferi o pubertate masculină altfel normală, cu excepția ginecomastiei marcate. La acești indivizi, nivelul testosteronic sanguin normal redus este asociat cu nivel ridicat de precursori Δ^5. 3ß-hidroxisteroid dehidrogenaza este catalizată de mai mult de o izoenzimă. Tipul 1 de genă este exprimată în multe țesuturi, iar tipul 2 este exprimat în suprarenale și gonade. Deficitul uman se datorează unor multiple mutații în tipul 2 de enzimă dar secvența de codare a acestei gene se spune că este normală la câțiva indivizi cu debut tardiv al bolii.

Deficitul de 17α-hidroxilază-17,20-liază ($P450_{17\alpha}$) afectează introducerea 17-hidroxilului și scindarea legăturii carbonului din pozițiile 17, 20 care convertește pregnenolonul și progesteronul în dehidroepiandrosteron și respectiv androstendion. Aceste reacții sunt mediate printr-un singur citocrom, $P450_{17\alpha}$, codificat pe cromozomul 10, și este neclar de ce ambele reacții apar în ovar și testicul atâta vreme cât în suprarenală 17-hidroxiprogesteronul este convertit masiv în glucocorticoizi, mai degrabă decât steroizii cu 19 atomi de carbon. De asemenea, este neclar de ce unii pacienți au afectare selectivă a activității fie a 17α-hidroxilazei, fie a 17,20-liazei; distincția între aceste activități trebuie să fie funcțională și poate implica concentrația relativă a substanțelor steroidiene și a enzimelor în competiție. Oricare ar fi explicația, consecințele clinice ale deficitelor de 17α-hidroxilază și 17,20-liază sunt diferite.

Deficitul de 17α-hidroxilază are ca rezultat în mod caracteristic hipogonadismul, absența caracterelor sexuale secundare, alcaloză hipokalemică, hipertensiune și secreție hidrocortizonică virtual nedetectabilă la fenotipurile feminine. Secreția atât a corticosteronului, cât și a deoxicorticosteronului (DOC) de către suprarenală este ridicată, iar 17-cetosteroizii urinari sunt scăzuți. Secreția aldosteronică este scăzută datorită DOC-ului plasmatic înalt și nivelurilor angiotensinice depresate și revine la normal după ce sunt administrate doze supresive de glucocorticoizi. La subiecții 46XX, amenoreea, absența părului pubian și hipertensiunea sunt frecvente, dar fenotipul este unul feminin prepubertar normal. La masculi, deficiența are ca rezultat virilizarea defectuoasă variind de la pseudohermafroditism masculin complet până la organe genitale externe ambigue, cu hipospadias perineoscrotal și, la unii, ginecomastie. Insuficiența suprarenaliană nu se dezvoltă de vreme ce atât secreția corticosteronului (un glucocorticoid slab), cât și cea a DOC-ului (un mineralocorticoid) sunt ridicate. Hipertensiunea și hipokalemia sunt caracteristici predominante ale acestei tulburări (chiar în perioada neonatală) și se remit după supresia secreției de DOC prin substituție glucocorticoidică adevărată. Au fost descrise la indivizii afectați o varietate de mutații punctiforme, deleții și inserții în gena $P450_{17\alpha}$ de pe cromozomul 10.

Deficitul de 17,20-liază la mascul este asociat cu funcție normală a cortexului suprarenal și un grad variabil de pseudohermafroditism masculin. La majoritatea există o ambiguitate genitală la naștere, cu oarecare virilizare la vârsta la care este așteptată pubertatea. Rari pacienți cu 46XY au avut un fenotip feminin și lipsa virilizării la vârsta la care este așteptată pubertatea. Tulburarea a fost recunoscută la o femeie 46XX cu infantilism sexual. Au fost descrise un număr de mutații în gena $P450_{17\alpha}$.

Deficitul de 17β-hidroxisteroid dehidrogenază (17β-HSD-3) afectează etapa finală în biosinteza testosteronului, reducerea grupului 17-ceto al androstendionului. Acesta este cel mai comun dintre defectele enzimatice ale sintezei testosteronului. Masculii 46XY afectați au în mod uzual un fenotip feminin cu vagin în fund de sac și absența derivatelor mülleriene, dar sunt prezente testicule abdominale sau scrotale și structuri ductale wolffiene virilizate. La vârsta la care este așteptată

	Profil endocrin față de bărbatul normal		
Sâni	Producție de testosteron	Producție estrogenică	LH
Obișnuit masculini	Normală până la scăzută	Variabilă	Ridicat
Masculini	Normală	Normală	Normal sau crescut
Feminini	Ridicată	Ridicată	Ridicat
Feminini	Ridicată	Ridicată	Ridicat
Feminini	Ridicată	Ridicată	Ridicat
Uzual masculini	Normală sau ridicată	Normală sau ridicată	Normal sau ridicat
Uzual masculini	Normală sau ridicată	Normală sau ridicată	Normal sau ridicat
Masculini	Normală	Normală	Normală

pubertatea, au loc atât virilizarea (cu mărirea falusului și dezvoltarea pilozității faciale și corporale), cât și un grad variabil de dezvoltare feminină. La unii pacienți netratați, la pubertate apare schimbarea comportamentului de gen de la feminin la masculin. Nivelul plasmatic al testosteronului poate fi în limite normal scăzute, făcând esențială pentru stabilirea diagnosticului demonstrarea creșterii androstendionului plasmatic. Izoenzimele codificate de câteva gene diferite posedă activitate 17ß-hidroxisteroid dehidrogenazică, dar activitatea izoenzimei 3 este exprimată în testicule. Au fost descrise o varietate de mutații la nivelul genei 17-HSD-3 la indivizii afectați.

Fiziopatologie Aceste variate tulburări sunt transmise autosomal recesiv. Modelul secreției și excreției steroidice depinde de sediul variatelor blocaje metabolice (vezi figura 339-3). În general, secreția gonadotropinică este ridicată și, ca o consecință, unii indivizi cu defecte incomplete sunt capabili să le compenseze, astfel că nivelurile homeostazice ale produșilor finali precum testosteronul pot fi normale sau aproape normale.

În unele cazuri de pseudohermafroditism masculin, formarea testosteronului este deficientă din alte motive decât un singur defect enzimatic în sinteza androgenică. Acestea includ tulburări în care agenezia celulelor Leydig se datorează unor mutații autosomal recesive cu pierderea de funcții la nivelul receptorului LH sau secreția unei molecule de LH inactive biologic. În plus, după cum a fost descris mai sus, în multe tulburări incluzând disgenezia gonadică pură familială 46XY, testicule disgenetice sporadice și sindromul de testicul absent, producția testosteronică deficitară este secundară dezvoltării gonadice anormale.

℞ TRATAMENT

Terapia cu glucocorticoizi – și în unele situații cu mineralocorticoizi – este indicată în acele tulburări ce determină hiperplazie suprarenaliană. Decizia tratamentului anomaliilor genitale depinde în funcție de cazul individual. Nu a fost raportată fertilitatea, și aceasta nu este avută în vedere la atribuirea sexului. La genotipurile feminine nu este nici o problemă (exceptând diagnosticul), indivizii afectați fiind crescuți adecvat genului feminin; substituția estrogenică corespunzătoare este administrată la vârsta la care este așteptată pubertatea pentru a promova dezvoltarea caracterelor sexuale secundare normale. Dacă nou-născuții masculi au organe genitale ambigue, decizia de a fi crescuți ca băieți sau fete depinde de defectul anatomic; în general, cei afectați mai sever trebuie să fie crescuți ca fetițe, iar chirurgia corectivă a organelor genitale și îndepărtarea testiculelor trebuie să fie realizate cât mai precoce cu putință. La astfel de subiecți, terapia estrogenică este de asemenea indicată la vârsta adecvată pentru a permite dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine normale. La indivizii crescuți ca băieți, chirurgia corectivă este indicată pentru orice hipospadias coexistent, iar monitorizarea androgenilor plasmatici și a estrogenilor trebuie să fie întreprinsă la vârsta la care este așteptată pubertatea pentru a determina dacă terapia testosteronică suplimentară este adecvată.

Anomaliile în acțiunea androgenică Multiple tulburări ale dezvoltării fenotipice masculine sunt rezultatul anomaliilor acțiunilor androgenice. Spectrul fenotipurilor este descris în tabelele 339-4 și 339-5. În aceste tulburări, formarea testosteronului și regresia mülleriană sunt normale, dar dezvoltarea masculină este afectată într-un grad variabil ca rezultat al rezistenței la acțiunea androgenică în celulele țintă.

Deficitul de 5α-reductază 2 steroidiană Această tulburare autosomal recesivă este caracterizată prin (1) hipospadias perineoscrotal sever, (2) pungă vaginală oarbă de dimensiune variabilă ce se deschide fie în sinusul urogenital, fie în uretră, (3) testicule cu epididimuri, canale deferente, vezicule seminale normale și cu deschiderea canalelor ejaculatorii în vaginul în fund de sac, (4) un habitus feminin fără dezvoltare mamară feminină, dar cu pilozitate normală axilară și pubiană, (5) absența organelor genitale interne feminine, (6) testosteron plasmatic masculin normal și (7) masculinizare într-un grad variabil la vârsta pubertății.

Faptul că virilizarea în cursul embriogenezei este deficitară doar la nivelul sinusului urogenital și al organelor genitale externe a impus înțelegerea unei anomalii fundamentale. Testosteronul, androgenul secretat de către testiculul fetal, este răspunzător de diferențierea ductului wolffian în epididim, canal deferent, veziculă seminală, în vreme ce dihidrotestosteronul mediază virilizarea sinusului urogenital și a organelor genitale externe. Consecutiv, o formare insuficientă a dihidrotestosteronului este de așteptat să determine fenotipul observat în această tulburare, derivatele masculine normale ale ductului wolffian cu masculinizare defectuoasă a organelor genitale externe și a sinusului urogenital. De vreme ce testosteronul însuși reglează secreția de LH (vezi capitolul 336), nivelul plasmatic de LH este normal sau ușor crescut. Ca o consecință, ratele producției de testosteron și estrogeni sunt cele ale bărbaților normali, iar ginecomastia nu apare.

Faptul că 5α-reductaza 2 este deficientă în această tulburare a fost stabilit prin testarea țesuturilor biopsiate și a fibroblaștilor cultivați de la indivizii afectați. La majoritatea familiilor studiate au fost identificate deleții sau mutații punctiforme la nivelul genei ce codifică 5α-reductaza 2 steroidiană. Aproximativ 40% au compoziție heterozigotă.

Tulburările receptorului Receptorul androgenic este un membru tipic al familiei de receptori steroidieni/tiroidieni cu legare de steroizi, cu legare de ADN și domenii funcționale și este codificat de o genă de pe brațul lung al cromozomului X. O varietate de mutații ale acestei gene afectează funcția receptorului și, în consecință, diferențierea fenotipică masculină și/sau virilizarea.

TRĂSĂTURI CLINICE *Feminizarea testiculară completă* este o formă comună a pseudohermafroditismului masculin; estimările frecvenței variază de la 1 la 20.000 până la 1 la 64.000 de băieți nou-născuți. Este a treia cauză (în ordinea frecvenței) de amenoree primară la fenotipurile feminine după disgenezia gonadică și absența congenitală a vaginului. Trăsăturile sunt caracteristice. O femeie este depistată datorită fie herniei inghinale (prepubertar), fie amenoreei primare (postpubertar). Dezvoltarea sânilor după pubertate, habitusul general și distribuția grăsimii corporale sunt de tip feminin, astfel că majoritatea pacienților au un aspect feminin veritabil. Părul axilar și pubian este absent sau rar, deși o oarecare pilozitate vulvară este obișnuit prezentă. Părul scalpului este acela al unei femei normale, iar pilozitatea facială este absentă. Organele genitale externe sunt fără echivoc feminine, iar clitorisul este normal. Vaginul este scurt și se termină în fund de sac și poate fi absent sau rudimentar. Toate organele genitale interne sunt absente, cu excepția testiculelor ce conțin celule Leydig normale și tubi seminiferi fără spermatogeneză. Testiculele pot fi localizate în abdomen, de-a lungul traiectului canalului inghinal sau în labia mare. Ocazional, resturi ale ductelor originare mülleriene sau wolffiene sunt prezente în fasciile paratesticulare sau în benzile fibroase cu extensie de la testicule. Pacienții tind să fie mai degrabă înalți, iar vârsta osoasă este normală. Dezvoltarea psihosexuală este neîndoios feminină în ce privește comportamentul, aspectul și instinctele materne.

Complicația majoră a testiculelor necoborâte în scrot, ca în toate formele de criptorhidie, este dezvoltarea tumorilor (capitolul 98). De vreme ce indivizii afectați prezintă o creștere pubertară normală și se feminizează satisfăcător la vârsta pubertății așteptate și de vreme ce tumorile testiculare se dezvoltă rar până după pubertate, este obișnuit să se întârzie castrarea până după vârsta pubertății așteptate. Castrarea

prepubertară este indicată dacă testiculele sunt prezente în regiunea inghinală sau în labia mare și au ca rezultat disconfortul sau formarea herniei (dacă reparația herniei este indicată prepubertar, majoritatea medicilor preferă să îndepărteze testiculele în același timp pentru a limita numărul intervențiilor chirurgicale). Dacă testiculele sunt îndepărtate prepubertar, terapia estrogenică este necesară la vârsta potrivită pentru a asigura creșterea normală și dezvoltarea sânilor. Când creșterea este realizată postpubertar, survin simptomele menopauzei și alte manifestări ale deprivării estrogenice și este indicată substituția estrogenică corespunzătoare (vezi capitolul 337).

Feminizarea testiculară incompletă reprezintă ca frecvență circa o zecime din feminizarea completă. În tulburarea incompletă există o virilizare minimă a organelor genitale externe (fuziune parțială a plicilor labioscrotale și/sau un oarecare grad de clitoromegalie), păr pubian normal și o oarecare virilizare asociată cu feminizare la vârsta pubertății așteptate. Vaginul este scurt și în fund de sac, dar, în contrast cu forma completă, derivatele ductului wolffian sunt adesea parțial dezvoltate. De vreme ce pacienții cu tulburări incomplete suferă virilizarea la vârsta pubertății așteptate, gonadectomia trebuie să fie realizată înainte de vârsta la care este așteptată pubertatea la toți pacienții prepubertari cu clitoromegalie sau fuziune posterioară a labiilor.

Sindromul Reifenstein este denumirea dată formelor de pseudohermafroditism incomplet masculin descrise inițial printr-un număr de sinonime (sindrom Reifenstein, sindrom Gilbert-Dreyfus, sindrom Lubs). Aceste sindroame constituie manifestări variabile ale mutațiilor receptorului androgenic. Cel mai comun fenotip este bărbatul cu hipospadias perineoscrotal și ginecomastie, deși spectrul virilizării defectuoase în familiile afectate variază de la bărbați cu azoospermie până la femei fenotipice cu pseudovagin. Părul axilar și pubian este normal, dar pilozitatea sternală și facială este minimă. Criptorhidia este comună, testiculele sunt mici, iar azoospermia este prezentă. Unii au defecte ale derivatelor ductului wolffian, cum ar fi absența sau hipoplazia canalului deferent. De vreme ce dezvoltarea psihologică la majoritatea este fără echivoc masculină, hipospadiasul și criptorhidia trebuie să fie corectate chirurgical. Singura formă de tratament încununată de succes a ginecomastiei este îndepărtarea chirurgicală.

Sindromul masculului infertil poate fi cea mai comună tulburare a receptorului androgenic și în realitate nu este o formă a pseudohermafroditismului masculin. Unii dintre acești indivizi sunt indivizii minim afectați din familiile cu sindrom Reifenstein, cu azoospermia ca unică manifestare a anomaliei receptorului. Mai frecvent, subiecții se prezintă cu infertilitate masculină și au un istoric familial negativ; într-adevăr, o tulburare a receptorului androgenic poate fi prezentă la o cincime sau mai mult din bărbații cu azoospermie idiopatică. *Masculul fertil subvirilizat* este o altă manifestare a unui defect al receptorului androgenic. În aceste familii, bărbații afectați au ginecomastie și subvirilizare, iar unii sunt fertili.

FIZIOPATOLOGIE Cariotipul este 46XY, iar gena mutantă este X-linkată. Frecvența unui istoric familial pozitiv variază de la aproximativ două treimi din pacienții cu feminizare testiculară și sindrom Reifenstein până la pacienții ocazionali cu sindrom de mascul infertil. Pacienții cu un istoric familial negativ se crede că sunt rezultatul unor noi mutații.

Dinamicile hormonale sunt similare în toate tulburările receptorului androgenic. Nivelurile testosteronice plasmatice și ratele producției de testosteron de către testicule sunt normale sau mai mari decât normale. Producția de testosteron ridicată este determinată de nivelul plasmatic mediu ridicat al LH-ului care, la rândul său, este datorat unei reglări prin feed-back defectuoase determinată de rezistența la acțiunea androgenică la nivel hipotalamo-hipofizar. Concentrația de LH ridicată este răspunzătoare de asemenea de producția estrogenică crescută a testiculelor (vezi capitolul 338) (la bărbații normali, majoritatea estrogenilor derivă din formarea periferică din androgenii circulanți, dar când nivelul plasmatic al LH-ului este ridicat, testiculele secretă cantități crescute de estrogen în circulație). În felul acesta, rezistența la reglarea prin feed-back a secreției de LH prin androgenii circulanți are ca rezultat niveluri plasmatice ridicate de LH și astfel rezultă o secreție sporită atât a testosteronului, cât și a estradiolului de către testicule. Nivelurile gonadotropinice cresc chiar mai mult (și se pot dezvolta simptomele menopauzale) când sunt îndepărtate testiculele, indicând faptul că secreția gonadotropinică este sub control reglator parțial. Probabil în cantități bazale și în absența unui efect androgenic, estrogenul singur reglează secreția de LH, un control obținut cu prețul unei concentrații estrogenice plasmatice ridicate pentru un bărbat. Modificările hormonale în sindromul masculului infertil sunt similare cu cele din alte tulburări ale receptorului, dar mai puțin marcate. Unii bărbați cu acest sindrom nu prezintă o creștere a nivelului plasmatic de LH sau de testosteron.

Feminizarea în aceste tulburări este rezultatul a două fenomene legate unul de celălalt. În primul rând, androgenii și estrogenii au efecte antagoniste și, în absența acțiunii androgenice, efectul celular al estrogenilor nu este contrabalansat. În al doilea rând, producția testiculară de estradiol este mai mare decât aceea a unui mascul normal (deși mai mică decât cea a unei femei normale). Grade variabile de rezistență la androgeni cuplate cu o producție sporită de estradiol au ca rezultat grade diferite de virilizare defectuoasă și feminizare sporită în cele patru sindroame clinice.

Fiecare din aceste sindroame este rezultatul unei anomalii a receptorului androgenic. În unele familii, defectul fundamental este datorat deleției unei porțiuni a genei; mai frecvent, tulburarea este datorată mutațiilor punctiforme în secvența de codificare, conducând la codoni terminali prematuri sau substituții de aminoacizi în domeniile de legare a hormonului. Unele familii cu sindroame clinice tipice pentru tulburarea receptorului de androgen prezintă legarea normală a androgenului în fibroblaști. În multe din aceste familii, responsabile pentru rezistența la androgen sunt mutațiile punctiforme în domeniul de legare al ADN-ului.

Rx TRATAMENT

Indivizii cu deficit de 5α-reductază care sunt crescuți ca femei, dar care la vârsta așteptată a pubertății doresc schimbarea sexului social în masculin sau care sunt crescuți de la început ca bărbați trebuie monitorizați cu atenție și li se administrează androgeni suplimentari, preferabil nandrolon decanoat care nu necesită 5α-reducere pentru activare atunci când virilizarea este incompletă. A fost raportată și fertilitatea la acești indivizi. Subiecții cu deficit de 5α-reductază care continuă să fie femei trebuie gonadectomizați și trebuie să li se administreze estrogeni indefinit și să li se asigure corecție chirurgicală dacă introitul este inadecvat. Abordarea pacienților cu defecte ale receptorului androgenic depinde de manifestările fenotipice. Femeile cu testicul feminizat trebuie castrate (preferabil după completarea creșterii puberale și feminizarea sânilor) pentru a preveni dezvoltarea tumorilor testiculare, să primească substituție estrogenică pentru menținerea feminizării, prevenirea bufeurilor și protecția osoasă; vaginul puțin adâncit se tratează frecvent medical cu tehnica Frank. Bărbații cu fenotip Reifenstein vor beneficia de corecția chirurgicală a hipospadiasului și pot necesita intervenție chirurgicală pentru ginecomastie; terapia cu androgeni suplimentari la acești bărbați îmbunătățește rar virilizarea incompletă.

Sindromul ductului müllerian persistent Bărbații cu această tulburare rară au testicule și dezvoltare fenotipică

normale iar, în plus, au trompe uterine, un uter. La unii, unul sau ambele testicule sunt coborâte, iar uterul și trompa uterină ipsilaterală sunt în canalul inghinal sau în scrot; atât testiculele, cât și trompele uterine pot fi prezente în sacul hernial sau pot fi trase în acesta. Celălalt tip este asociat cu criptorhidia bilaterală înaltă și absența herniilor. În ambele tipuri, canalul deferent este îngropat în peretele uterin, o trăsătură care complică procedeele chirurgicale desemnate să conserve fertilitatea potențială. Cei mai mulți pacienți au istoric familial nesemnificativ, deși la unii tulburarea este transmisă ca un caracter autosomal recesiv. Deoarece organele genitale externe sunt bine dezvoltate și pacienții se masculinizează normal la pubertate, este de presupus că în cursul etapei critice a diferențierii embrionare testiculele fetale produc o cantitate normală de androgen. În orice caz, nu apare regresia mülleriană. S-au descris două tipuri de mutații în această afecțiune. În una din situații, gena care codifică SIM este deficitară și nivelurile sanguine ale SIM sunt joase sau nedetectabile; în cealaltă, receptorul SIM este deficitar și nivelele sanguine ale SIM sunt crescute. Pentru a reduce riscul dezvoltării tumorale și a menține virilizarea, trebuie practicată orhiopexia. Nu au fost descrise malignizarea uterului sau vaginului și, deoarece canalele deferente sunt asociate strâns cu ligamentele largi, uterul și vaginul trebuie să fie lăsate pe loc pentru a se evita ruperea canalelor deferente în timpul exciziei și, în consecință, pentru a conserva fertilitatea posibilă.

Defecte de dezvoltare a organelor genitale masculine

Hipospadiasul Hipospadiasul este o anomalie congenitală în care uretra se termină într-o poziție anormală de-a lungul liniei mediane a feței ventrale a penisului, într-un loc oarecare între meatul uretral normal și perineu. Această malformație este adesea asociată cu contracția ventrală și arcuirea penisului (coardă) și apare în 0,5 până la 0,8% din nou-născuții masculi în Statele Unite. Hipospadiasul poate fi clasificat în: glandular (afectând glandul penisului), penian sau perineoscrotal. De vreme ce androgenii controlează dezvoltarea penisului, hipospadiasul se crede că este rezultatul unui oarecare defect în formarea de androgeni sau în acțiunea androgenică în cursul embriogenezei. Într-adevăr, hipospadiasul apare în majoritatea tulburărilor de diferențiere sexuală masculină. O cauză rară de hipospadias este ingestia maternă de agenți progestativi timpuriu în sarcină. Cauzele cunoscute (defecte ale unei singure gene, anomalii cromozomiale și ingestie medicamentoasă în timpul sarcinii) în cel mai bun caz pot fi răspunzătoare pentru doar un sfert din cazuri, iar etiologia celor mai multe rămâne necunoscută. Tratamentul este chirurgical.

Criptorhidismul (criptorhidia) Coborârea normală a testiculului este probabil cea mai puțin înțeleasă parte a diferențierii sexuale masculine atât în ce privește natura forțelor ce au ca rezultat coborârea, cât și din punctul de vedere al factorilor hormonali care reglează procesul. În termeni anatomici, coborârea testiculară poate fi împărțită în trei faze: (1) deplasarea transabdominală a testiculului de la locul de origine de deasupra rinichiului până la orificiul inghinal, (2) formarea unei deschideri în canalul inghinal (processus vaginalis) prin care testiculul părăsește cavitatea abdominală și (3) deplasarea propriu-zisă a testiculului prin canalul inghinal până la locul său permanent în scrot. Acest întreg proces apare pe parcursul unei perioade de 6-7 luni în cursul sarcinii, începând aproximativ în a șasea săptămână și nefiind terminat la unii până după naștere. Afectarea oricăruia din evenimentele anatomice de mai sus poate fi responsabilă pentru insuficiența coborârii unuia sau ambelor testicule. Circa 3% din copiii născuți la termen și 30% din prematurii de sex masculin au cel puțin un testicul necoborât la naștere, deși definitivarea coborârii poate apărea pe parcursul primelor săptămâni de viață, astfel că incidența insuficienței coborârii prin lunile 6-9 de viață este de doar 0,6 până la 0,7%. Această ultimă categorie de întârziere a coborârii este cea care reclamă intervenția chirurgicală.

Criptorhidismul permanent poate fi clasificat în: intraabdominal (10%), canalicular (în canalul inghinal) (20%), înalt scrotal (40%) sau obstructiv (30%), în care coborârea inadecvată este datorată unei bariere fizice între foseta inghinală și intrarea în scrot. Aceste tulburări trebuie să fie diferențiate de testiculul normal retractat.

Testiculul criptorhidic funcționează slab după pubertate, dar măsura în care întârzierea coborârii în scrot este rezultatul unei anomalii a testiculului sau cauza funcției anormale este necunoscută. Două teorii generale au fost avansate ca etiologie – presiunea intraabdominală inadecvată și funcția endocrină deficitară a testiculului fie datorită sintezei deficiente a testosteronului, fie datorită formării inadecvate a substanței inhibitoare mülleriene. Într-adevăr, defectele care au ca rezultat dezvoltarea inadecvată a presiunii intraabdominale pot determina criptorhidism. După cum este valabil și pentru hipospadias, cauzele cunoscute de criptorhidism constituie doar o mică fracțiune din cazuri, iar etiologia la cei mai mulți rămâne a fi precizată. Două complicații ale criptorhidismului sunt importante: spermatogeneza nu poate apărea la temperatura cavității abdominale și de aceea este necesară corectarea cât mai precoce a procesului pentru a face posibilă fertilitatea. Faptul că infertilitatea este comună la bărbații care au fost tratați de criptorhidism unilateral sau bilateral sugerează că o coborâre inadecvată în scrot este în mod obișnuit mai degrabă consecința decât cauza disfuncției testiculare. Există de asemenea o frecvență mai mare a malignizării la testiculele necoborâte și din acest motiv toate trebuie corectate chirurgical (vezi capitolul 98).

BIBLIOGRAFIE

AFFARA NA et al: Analysis of the SRY gene in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. Am J Hum Genet 2:785, 1993

ANDERSSON S et al: 17ß-Hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Trends Endocrinol Metab 7:121, 1996

BEHRINGER RR et al: Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. Cell 79:415, 1994

BERTA P et al: Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature 348:448, 1990

BOUCEKKINE C et al: Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y-specific DNA sequences. Clin Endocrinol 40:733, 1994

CONTE FA et al: A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase ($P450_{arom}$). J Clin Endocrinol Metab 78:1287, 1994

DE LA CHAPELLE A: The etiology of maleness in XX men. Hum Genet 58:105, 1981

DONAHOE PK et al: Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. J Pediatr Surg 14:287, 1979

DONAHOE PK et al: Congenital adrenal hyperplasia, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Sriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 2929

EDMAN CD et al: Embryonic testicular regression: A clinical spectrum of XY agonadal individuals. Obstet Gynecol 49:208, 1977

FOSTER JW et al: Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. Nature 372:525, 1994

GEORGE FW, WILSON JD: Sex determination and differentiation, in *The Physiology of Reproduction*, 2d ed, E Knobil, JD Neill (eds). New York, Raven Press, 1994, vol 1, pp 3-28

GORDON DL et al: Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome. 47,XXY vs 46,XY/47,XXY. Arch Intern Med 130:726, 1972

GRIFFIN JE, WILSON JD: Disorder of sexual differentiation, in *Campbell's Textbook of Urology,* 6th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1509-1542

GRIFFIN JE, WILSON JD et al: Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Ann Intern Med 85:224, 1976

GRIFFIN JE, WILSON JD et al: The androgen resistance syndromes: 5α-Reductase deficiency, and related disorders, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, p. 2967, 1995

GRUMBACH MM, CONTE FA: Disorders of sexual differentiation, in *Williams Textbook of Endocrinology,* 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 853-951

Imbeaud S et al: Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. Nat Genet 11:679, 1995
Josso N et al: Anti-Müllerian hormone and intersex states. Trends Endocrinol Metabol 2:227, 1991
Latronico AC et al: Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. N Engl J Med 334:507, 1996
Leonard JM et al: The classification of Klinefelter's syndrome, in *Genetic Mechanism of Sexual Development,* HL Vallet, IH Porter (eds). New York, Academic Press, 1979, p 407
Miller WL: Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocrinol Rev 9:295, 1988
Ramsay M et al: XX True hermaphroditism in Southern African blacks: An enigma of primary sexual differentiation. Am J Hum Genet 43:4, 1988
Rheaume E et al: Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia in two siblings with classical nonsalt-losing 3ß-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 79:1012, 1994
Sakai Y et al: No mutation in cytochrome P450 side chain cleavage in a patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 79:1198, 1994
Simpson JL: Gonadal dysgenesis and sex chromosome abnormalities: Phenotypic-karyotypic correlations, in *Genetic Mechanisms of Sexual Development,* HL Vallet, IH Porter (eds). New York, Academic Press, 1979, p 365
Wilson JD et al: Steroid 5α-reductase 2 deficiency. Endocrinol Rev 14:577, 1993
Yanase T et al: 17α-Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. Endocrinol Rev 12:91, 1991

340

Steven I. Sherman, Robert F. Gagel

TULBURĂRI CE AFECTEAZĂ SISTEME ENDOCRINE MULTIPLE

TULBURĂRI NEOPLAZICE CE AFECTEAZĂ MULTIPLE ORGANE ENDOCRINE

În mai multe tulburări familiale, manifestările neoplazice ale organelor endocrine multiple produc sindroame de exces hormonal. Abordarea acestor tulburări necesită o înţelegere largă atât a neoplaziei endocrine, cât şi a trăsăturilor unice asociate cu manifestările excesului hormonal multiplu, la un singur pacient. Au fost identificate locusurile genetice pentru cele două sindroame majore şi acum sunt disponibile tehnici pentru cercetare genetică bazată pe ADN.

NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP 1 Manifestări clinice Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (NEM 1) sau sindromul Wermer reprezintă asocierea transformării neoplazice a paratiroidei, hipofizei şi a celulelor insulare pancreatice (tabelul 340-1). Sindromul este moştenit ca o trăsătură autosomal dominantă; fiecare copil născut dintr-un părinte afectat are şanse de 50% de a moşteni gena respectivă.

Mai multe trăsături ale acestui sindrom au un impact asupra conduitei terapeutice. Prima este natura multicentrică a procesului maladiv în interiorul unui singur organ. Fiecare tumoră este derivată dintr-o singură celulă şi orice celulă endocrină în interiorul organelor afectate poate deveni transformată. În al doilea rând, hiperplazia este leziunea iniţiatoare, urmată mai târziu de modificări adenomatoase sau carcinomatoase. În al treilea rând, un proces neoplazic într-un organ poate afecta evoluţia unui proces maladiv în alt organ. De exemplu, producţia hormonală printr-o tumoră pancreatică poate stimula creşterea unei tumori hipofizare. În al patrulea rând, acest sindrom evoluează în general o perioadă de peste 30 spre 40 de ani şi manifestările vor depinde în mare parte de momentul când tulburarea este identificată prima dată.

Hiperparatiroidismul este cea mai comună manifestare. Hipercalcemia poate fi depistată în timpul anilor tinereţii şi spre vârsta de 40 ani. Investigarea pentru hiperparatiroidism este iniţiată prin măsurarea calciului ionic seric. Diagnosticul este stabilit prin depistarea calciului seric crescut şi a nivelurilor hormonului paratiroidian intact. Trăsăturile clinice ale hiperparatiroidismului în NEM 1 nu diferă substanţial de cele din hiperparatiroidismul sporadic şi pot include pietre la rinichi conţinând calciu, anomalii osoase şi tulburări gastrointestinale şi musculo-scheletale (vezi capitolul 354).

Alte tulburări familiale asociate cu hipercalcemia includ hiperplazia paratiroidiană familială, hiperparatiroidismul adenomatos familial şi hipercalcemia hipocalciurică familială (HHF). Excreţia de calciu este de obicei crescută la pacientul cu NEM 1 şi alte forme de hiperparatiroidism şi scăzută în HHF. În plus, nivelul calciului plasmatic este rareori crescut la naştere în NEM 1 şi frecvent crescut la naştere în HHF. Diferenţierea hiperparatiroidismului din NEM 1 de alte forme ale hiperparatiroidismului familial primar este de obicei bazată pe istoricul familiei, analiza histologică a ţesutului paratiroidian rezecat şi, uneori, observaţia pe termen lung pentru a determina dacă se dezvoltă alte manifestări ale NEM 1. HHF se datorează mutaţiilor ce inactivează senzorul calciului, o proteină G transmembrară prezentă în mod normal în ţesutul paratiroidian şi rinichi (vezi capitolul 354).

Hiperplazia paratiroidiană este cea mai comună cauză a hiperparatiroidismului în NEM 1, deşi au fost descrise adenoame unice sau multiple. Hiperplazia uneia sau mai multor glande paratiroide este comună la pacienţii mai tineri; adenoamele sunt găsite în general la pacienţii mai în vârstă sau la cei cu boală de lungă durată.

Neoplazia insulelor pancreatice este a doua manifestare mai frecventă a NEM 1 şi această anomalie tinde să se producă în paralel cu hiperparatiroidismul. Sindroamele de exces al hormonilor insulelor pancreatice includ polipeptidul pancreatic (75-85%), gastrina (60%, sindromul Zollinger-Ellison), insulina

Tabelul 340-1

Asocieri de boli în sindroamele neoplaziilor endocrine multiple (NEM)

	NEM 2		
NEM 1	**NEM 2A**	**NEM 2B**	**Sindroame mixte**
Hiperplazia sau adenomul paratiroidian Hiperplazia, adenomul sau carcinomul celulelor insulelor pancreatice Hiperplazia sau adenomul hipofizar Alte manifestări mai puţin frecvente: carcinoidul mezenteric, feocromocitom, lipoame subcutanate sau viscerale	Carcinomul tiroidian medular (CTM) Feocromocitomul Hiperplazia sau adenomul paratiroidian NEM 2A cu amiloidoză cutanată lichenificată CTM familială	CTM Feocromocitom Neuroame mucoase şi gastrointestinale Trăsături marfanoide	Feocromocitoame mixte şi tumori ale celulelor insulare Sindromul von Hippel-Lindau, feocromocitomul şi tumora celulelor insulare Neurofibromatoza cu trăsături din NEM 1 sau 2 Mixoame, pigmentaţie neuniformă şi hiperactivitate endocrină într-o singură familie

NOTĂ: CMT, cancer medular tiroidian; CMTF, CMT familial.

(25-35%), peptidul vasoactiv intestinal (VIP)(3-5%, sindromul Verner-Morrison), glucagonul (5-10%) și somatostatina (1-5%). Tumorile pot produce rar peptide suplimentare, incluzând adrenocorticotropina (ACTH) sau hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH), produsele genei calcitoninei, neurotensina, peptidul inhibitor gastric și altele. Multe din tumori produc mai mult de un peptid. Neoplasmele pancreatice diferă de celelalte componente ale NEM 1 prin faptul că aproximativ o treime din tumorile asociate cu NEM 1 manifestă trăsături maligne, incluzând metastaze hepatice.

Diagnosticul tumorilor celulelor insulare pancreatice poate fi pus prin identificarea unui sindrom clinic caracteristic, măsurări hormonale cu sau fără un stimul provocator sau tehnici radiografice. O abordare utilizează studii anuale de cercetare a populației cu risc prin măsurarea nivelurilor hormonale bazale și o măsurare stimulată cu un prânz de probă a polipeptidului pancreatic pentru a identifica aceste tumori în stadiu cât de precoce posibil. Implicit, în această strategie de cercetare se înscrie și concepția că operația agresivă pentru a îndepărta celulele tumorale pancreatice într-un stadiu timpuriu va fi curativă. Alte grupuri recomandă cercetări mai puțin agresive pentru a include măsurări ale unui nivel de gastrină serică și polipeptid pancreatic la fiecare 2 până la 3 ani, cu mențiunea că neoplasmele pancreatice vor fi detectate într-un stadiu mai tardiv și rezolvate medical, dacă e posibil, sau prin excizie chirurgicală. Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă asigură cea mai bună tehnică neinvazivă de identificare a acestor tumori, dar ecografia intraoperatorie este cea mai sensibilă metodă de detecție a tumorilor mici.

Sindromul Zollinger-Ellison (SZE) Acest sindrom determinat de producție excesivă de gastrină este găsit la peste 50% din pacienții cu NEM 1, cu tumori ale celulelor insulare pancreatice (vezi capitolul 95). Trăsăturile clinice includ producție crescută de acid gastric, ulcere peptice multiple recurente, diaree și esofagită. Diateza ulceroasă este frecvent refractară la terapia conservatoare cu antiacide. Diagnosticul este confirmat prin găsirea secreției gastrice acide crescute, o creștere în concentrația bazală a gastrinei (în general mai mare de 115 pmol/l sau 200 pg/ml) și un răspuns stimulator exagerat la secretină ori la calciu. Ar trebui excluse alte cauze ale unei gastrine sever crescute, ca aclorhidria, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H_2 sau omeprazol, antrum gastric reținut, rezecția intestinului subțire, obstrucția orificiului de evacuare gastrică sau hipercalcemia. Tumori carcinoid-like producătoare de gastrină pot fi găsite în peretele duodenal.

Insulinomul Aproximativ o treime din pacienții cu NEM 1 cu tumori ale celulelor insulare pancreatice prezintă supraproducție de insulină și hipoglicemie. Tumorile pot fi benigne sau maligne (25%). Ocazional, diagnosticul poate fi stabilit prin observarea hipoglicemiei în timpul unui post scurt, cu creșteri inadecvate simultane ale concentrației insulinei serice și ale peptidului C. Mai frecvent, este necesar a supune pacientul la un post supravegheat de 72 h pentru a provoca hipoglicemie (vezi capitolul 335). Tumorile insulin-secretante cu dimensiuni mari pot fi localizate prin tomografie computerizată (TC) și tumorile mici pot să nu fie detectate prin tehnici radiografice, dar pot fi localizate prin arteriografie selectivă prin injectarea de calciu în fiecare arteră care irigă pancreasul și obținând probe din vena hepatică pentru a determina regiunea anatomică tumorală. Ecografia intraoperatorie poate fi de asemenea folosită pentru localizarea acestor tumori, dar datele preoperatorii oferite de injectarea calciului sunt utile pentru ghidarea pancreatectomiei subtotale dacă sunt detectate sau nu anomalii multiple de către ecografia intraoperatorie.

Glucagonomul Apare ocazional la pacienții cu NEM1 și determină un sindrom constând în hiperglicemie, o erupție a pielii (eritem migrator necrolitic), anorexie, glosită, anemie, depresie, diaree și tromboză venoasă. La aproximativ jumătate din acești pacienți, concentrația plasmatică de glucagon este crescută conducând la desemnarea sa ca *sindrom glucagonom*, deși creșterea în concentrația plasmatică a glucagonului este frecventă la pacienții cu NEM 1 și nu neapărat asociată cu acest sindrom clinic. Sindromul glucagonom poate reprezenta o interacțiune complexă între supraproducția de glucagon și statusul nutrițional al pacientului, deși perfuzia continuă de glucagon reproduce uneori acest sindrom.

Sindromul Verner-Morrison sau *sindromul diareei apoase* Acest sindrom constă în diaree apoasă, hipokalemie, hipoclorhidrie și acidoză metabolică. Diareea poate fi voluminoasă și este aproape mereu găsită în asociere cu o tumoră a celulelor insulare, îndemnând la folosirea termenului de holeră pancreatică, deși sindromul nu este redus la tumorile insulelor pancreatice și a fost observat în asociere cu carcinoidul sau alte tumori. Există dovezi că acest sindrom este produs prin supraproducția de VIP, deși concentrațiile plasmatice ale acestui tip de peptid uneori pot fi normale. Hipercalcemia este frecventă și se crede a fi produsă prin efectele VIP la nivelul oaselor.

Tumorile hipofizare Peste 50% din purtătorii de genă de NEM 1 dezvoltă tumori pituitare. Aceste tumori sunt multicentrice și dificil de tratat prin metode chirurgicale (vezi capitolul 328). Cea mai comună manifestare este sindromul galactoree-amenoree produs printr-un prolactinom; diagnosticul este stabilit prin găsirea unui nivel al prolactinei serice mai mare de 200 µg/l cu sau fără o masă hipofizară detectată prin RMN. Valorile mai mici de 200 µg/l pot fi datorate unui neoplasm prolactin-secretor sau pot rezulta din compresia tijei hipofizare. Acromegalia datorată producției excesive de hormon de creștere este al doilea sindrom mai frecvent determinat de tumori hipofizare în NEM 1(vezi capitolul 328). Producția excesivă de GHRH de către tumora celulei insulare, deși rară, ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al acromegaliei în NEM 1. Boala Cushing datorată unei tumori hipofizare producătoare de ACTH de asemenea se poate produce. Este important de diferențiat boala hipofizară Cushing de boala Cushing datorată producției ectopice de ACTH sau producției ectopice de CRH prin alte tumori în sindromul NEM 1. Diagnosticul bolii Cushing hipofizare este în general cel mai bine realizat printr-un test de supresie cu doză înaltă de dexametazonă sau prin eșantioane din sinusul venos pietros pentru ACTH după injecția intravenoasă de CRH (vezi capitolul 328). Diferențierea unei tumori hipofizare primare de o tumoră producând CRH ectopic poate fi dificilă deoarece hipofiza este sursa pentru ACTH în ambele tulburări; detectarea producției de CRH de către o insulă pancreatică sau tumoră carcinoidă poate fi singura metodă de a demonstra producția ectopică de CRH.

Manifestări neobișnuite ale NEM 1 Tumorile carcinoide se produc rar în NEM 1. Cele mai multe din tumorile semnalate sunt de tip mezenteric și sunt derivate din timus, plămân, stomac sau duoden; ele pot metastaza sau pot fi local invazive. Cel mai adesea, tumorile produc serotonină, calcitonină sau CRH; sindromul carcinoid clasic cu roșeață, diaree și bronhospasm este rar (vezi capitolul 95). Lipoame subcutanate sau viscerale și leiomioame cutanate pot fi de asemenea prezente. Transformarea malignă a acestor din urmă tumori este rară.

Genetică și fiziopatologie Gena responsabilă pentru NEM 1 se crede că ar aparține categoriei de oncogene cunoscute ca *gene supresoare tumorale*. Genele din această categorie joacă un rol important în reglarea creșterii celulare. Afecțiunea este transmisă într-o manieră autosomal dominantă și gena responsabilă de pe cromozomul 11q13 codifică o proteină numită menină. Un al doilea mecanism posibil pentru dezvoltarea tumorilor NEM 1 este acela că nivelurile crescute de factor de creștere fibroblastic pot stimula creșterea epitelială în glandele paratiroidiene.

TRATAMENT

Aproape toți indivizii care moștenesc gena mutantă pentru NEM 1 vor dezvolta anomalii ale cel puțin unuia din organele potențial afectate. Cei mai mulți dezvoltă hiperparatiroidism, 80% dezvoltă tumori ale celulelor insulelor pancreatice și mai mult de jumătate dezvoltă tumori hipofizare detectabile. În cele mai multe cazuri chirurgia nu este curativă. Într-adevăr, cei mai mulți din acești pacienți necesită operație la două sau mai multe glande endocrine în timpul întregii vieți și mulți necesită proceduri chirurgicale multiple. Pentru acest motiv, este important pentru clinician să stabilească un set clar de măsuri cu privire la conduita terapeutică la acești pacienți mai degrabă decât operația recomandată sporadic de fiecare dată când este descoperită o tumoră. Câteva aspecte legate de conduita acceptabilă vor fi discutate mai jos.

Hiperparatiroidismul Indivizii cu hiperparatiroidism cu o concentrație calcică serică ajustată mai mare de 3,0 mmol/l (12 mg/dl), evidența nefrolitiazei calcice sau a disfuncției renale, simptome neuropatice sau musculare sau anomalii osoase induse de hormonul paratiroidian (incluzând osteopenia) ar trebui să treacă prin explorarea paratiroidiană. În NEM 1 există un criteriu adițional pentru intervenția chirurgicală: hipercalcemia poate stimula supraproducția de gastrină și dezvoltarea de SZE în NEM 1, o trăsătură care poate fi reversibilă prin refacerea normocalcemică. Există un consens redus în privința necesității explorării la indivizii care nu întrunesc aceste criterii, observarea pentru o perioadă de mai mulți ani fiind potrivită la un pacient cu NEM 1 cu hiperparatiroidism asimptomatic.

Când este indicată operația pentru hiperparatiroidism în NEM 1, procedura preferată este de a identifica și îndepărta tot țesutul paratiroidian în timpul operației primare și de a implanta țesut paratiroidian în pachete multiple în antebrațul nedominant. În consecință, dacă este necesară o nouă intervenție, îndepărtarea chirurgicală a unui singur pachet de țesut sau a mai multora poate fi executată sub anestezie locală cu titrarea îndepărtării de țesut pentru a aduce concentrația calciului seric la normal. O abordare mai puțin dorită este de a îndepărta 3½ din glandele paratiroide de la gât, marcând cu grijă localizarea țesutului rezidual, astfel încât țesutul rămas să poată fi localizat ușor în timpul operației ulterioare.

Tumorile insulelor pancreatice (vezi capitolul 95 pentru discuția tratamentului tumorilor insulelor pancreatice neasociate cu NEM 1) Există două păreri contradictorii asupra conduitei terapeutice în cazul tumorilor celulelor insulelor pancreatice în NEM 1. Prima afirmă că tumorile celulelor insulelor pancreatice sunt multicentrice, maligne aproape o treime, ceea ce are drept rezultat moartea în cazul a 10-20% din pacienți. A doua susține că îndepărtarea tuturor insulelor pancreatice pentru a preveni malignitatea va avea drept rezultat diabetul zaharat, o boală cu complicații pe termen lung. Aceste contradicții fac dificil de formulat o strategie clară, dar mai multe concepte generale pot fi validate. În primul rând, îndepărtarea chirurgicală a tumorilor celulelor insulare producând insulină, glucagon, VIP, GHRH sau CRH este potrivită deoarece terapia medicală pentru aceste tulburări este în general ineficientă. În al doilea rând, tumorile celulelor insulare producătoare de gastrină ce determină SZE sunt frecvent multicentrice iar ratele de vindecare ale curei chirurgicale sunt reduse. Dacă o singură tumoră poate fi identificată, o intervenție chirurgicală este o alternativă rezonabilă în cele mai multe cazuri, iar tumorile carcinoide ale peretelui duodenal care determină SZE pot fi rezectate cu succes în majoritatea cazurilor. Tratamentul cu antagoniști ai receptorului H_2 (cimetidina și ranitidina) și inhibitor al H^+-K^+-ATP-azei (omeprazol) asigură o alternativă eficientă față de chirurgie pentru controlul ulcerelor la pacienții cu tumori multiple sau metastaze hepatice. În al treilea rând, în familiile în care există o incidență înaltă a tumorilor celulelor insulare maligne ce pot produce moartea, pancreatectomia totală într-un stadiu timpuriu poate fi justificată pentru a preveni dezvoltarea bolii metastatice.

Conduita pe termen lung în cazul carcinomului metastatic al celulelor insulare este nesatisfăcătoare. De exemplu, SZE poate fi eficient controlat cu antagoniști de receptori H_2 sau omeprazol. Octreotidul analog somatostatinei este de folos în supravegherea carcinoidului și a sindromului diareei apoase. Suprarenalectomia bilaterală poate fi necesară pentru sindromul ACTH-ului ectopic dacă terapia medicală este ineficientă (vezi capitolul 332). Carcinoamele celulelor insulare metastazează frecvent spre ficat, dar poate fi vorba de un proces lent. Embolizarea arterei hepatice sau chimioterapia (5 fluorouracil, streptozocin, clorozotocin, doxorubicin sau dacarboniză) pot reduce masa tumorală, pot controla simptomele de exces hormonal și pot prelungi viața, dar nu sunt curative.

Tumorile hipofizare Tratamentul tumorilor hipofizare prolactin-secretante cu bromocriptină readuce de obicei la normal nivelul prolactinei serice și previne creșterea tumorală ulterioară (vezi capitolul 328). Îndepărtarea chirurgicală a unui prolactinom este rareori curativă, deși scăderea chirurgicală a volumului poate fi indicată pentru tumorile mari care produc efecte de masă. Rezecția transsfenoidală este adecvată pentru neoplasmele producătoare de ACTH, GH sau de subunități α ale hormonilor glicoproteici hipofizari. Octreotidul poate reduce masa tumorală în cazul unei treimi din tumori și reduce GH și factorul I de creștere insulin-like la mai mult de 75% din pacienții cu niveluri postoperatorii crescute de GH. Radioterapia poate fi folositoare pentru tumori mari sau recurente.

NEOPLAZII ENDOCRINE MULTIPLE TIP 2 **Manifestări clinice** Asocierea carcinomului tiroidian cu feocromocitom poate fi subîmpărțită în două sindroame majore (vezi tabelul 340-1). Neoplazia endocrină multiplă tip 2A (NEM 2A) este asocierea carcinomului medular tiroidian cu hiperparatiroidism și feocromocitom. Trei subvariante ale NEM 2A sunt carcinomul medular tiroidian familial (CMTF), NEM 2A în asociere cu amiloidoză cutanată lichenificată și NEM 2A cu boală Hirschsprung. Neoplazia endocrină multiplă tip 2B este combinația dintre carcinomul medular tiroidian, feocromocitom, neuroame mucoase, ganglioneuromatoză intestinală și trăsături marfanoide.

Neoplazii endocrine multiple tip 2A Carcinomul tiroidian medular este cea mai frecventă manifestare. Întreaga dezvoltare a neoplasmului este localizată caracteristic la joncțiunea treimii superioare cu cele două treimi inferioare ale fiecărui lob al glandei tiroide și apare în relief, sub formă de leziuni alb-cretoase spre galben; tumorile mai mari de 1 cm sunt frecvent asociate cu metastaze locale sau la distanță. Tumora de obicei se dezvoltă în copilărie, începând ca o hiperplazie a celulelor C sau a celulelor producătoare de calcitonină ale tiroidei. Măsurarea nivelului calcitoninei serice după injectarea unui stimulator al eliberării precum calciul sau pentagastrina face posibilă diagnosticarea tulburării când probabilitatea existenței metastazelor este scăzută.

Feocromocitomul se produce la aproximativ 50% din pacienții cu NEM 2A și provoacă simptome tipice incluzând palpitații, nervozitate, dureri de cap și uneori transpirație. Aproape jumătate din tumori sunt bilaterale. Mai mult de 50% din pacienții care au avut suprarenalectomie unilaterală dezvoltă un feocromocitom în glanda contralaterală după o perioadă de 10 ani. O a doua caracteristică a acestor feocromocitoame este creșterea disproporționată a secreției epinefrinei față de cea a norepinefrinei. Pacienții cu anomalii minime ale secreției epinefrinei pot fi asimptomatici. În sfârșit, invazia

capsulară este comună în feocromocitomul asociat cu NEM 2, dar complicaţia malignă este rară.

Hiperparatiroidismul primar se produce la 15 până la 20% din pacienţi, cu un vârf de incidenţă în decada a treia şi a patra de viaţă. La câteva familii, hiperparatiroidismul apare timpuriu şi poate fi semnificativ. Prezentarea clinică a hiperparatiroidismului nu diferă de cea din alte forme de hiperparatiroidism primar (vezi capitolul 354), nefrolitiaza renală fiind frecventă. Diagnosticul este stabilit prin găsirea hipercalcemiei, hipofosfatemiei, hipercalciuriei şi a unei concentraţii serice crescute a hormonului paratiroidian. Hiperplazia paratiroidiană multiglandulară este cea mai comună constatare histologică, deşi la boala de lungă durată pe hiperplazie pot fi suprapuse modificări adenomatoase.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2B Asocierea dintre carcinomul medular tiroidian, feocromocitom, neuroamele mucoase, habitusul marfanoid şi absenţa hiperparatiroidismului este denumită NEM 2B. Carcinomul medular tiroidian din NEM 2B se dezvoltă mai precoce şi este mai agresiv faţă de cel din NEM 2A. Boala metastatică a fost descrisă înainte de vârsta de 1 an iar decesul se produce frecvent în a 2-3 a decadă de viaţă. Totuşi, prognosticul nu e invariabil nefavorabil, chiar la pacienţii cu boală metastatică: există un număr de familii cu multiple generaţii cu această tulburare.

Feocromocitomul se produce la mai mult de jumătate din pacienţii cu NEM 2B şi nu diferă semnificativ de cel din NEM 2A. Hipercalcemia este rară în NEM 2B şi nu există exemple documentate de hiperparatiroidism.

Neuroamele mucoase şi habitusul corporal marfanoid constituie trăsătura cea mai distinctivă. Neuroamele sunt prezente din copilărie pe vârful limbii, în regiunea palpebrală şi de-a lungul tractului gastrointestinal şi sunt neuroame adevărate, care ar trebui diferenţiate de neurofibroamele asociate cu neurofibromatoza. Copiii se pot prezenta de asemenea cu simptome gastrointestinale incluzând meteorism, obstrucţie intermitentă şi diaree, determinate de neuroame.

Genetică şi fiziopatologie La 90-95% din pacienţii cu NEM 2 au fost identificate mutaţii ale protooncogenei *c-ret*. Două regiuni ale receptorului tirozin-kinazei sunt modificate (figura 340-1). Prima este domeniul extracelular cu cisteină abundentă; mutaţii punctiforme în secvenţa de codare pentru una din cele cinci cisteine (codonii 609, 611, 618, 620 sau 634) determină substituţia unui aminoacid care activează receptorul şi iniţiază transformarea. Mutaţiile codonului 634 apar la 80-90% dintre rudele pacienţilor cu NEM 2A şi sunt frecvent asociate cu caracteristicile NEM 2A clasic (figurile 340-1 şi 340-2); o substituţie organică în acest codon apare la jumătate din totalul mutaţiilor NEM 2A. Toate familiile cu NEM 2A şi amiloidoză cutanată licheniformă prezintă o mutaţie a codonului 634 (figura 340-1). Mutaţiile codonilor 609, 611, 618 sau 620 apar la 10-15% din rudele pacienţilor cu NEM2A şi sunt mai frecvent asociate cu CMTF (figura 340-2). Mutaţii ale codonilor 609, 618 şi 620 au fost de asemenea identificate în varianta NEM 2A-Hirschsprung (figura 340-1). Deşi mutaţia codonului 634 este cel mai frecvent asociată cu NEM 2A clasic, se pot suprapune mutaţii ale codonilor 609, 611, 618 sau 620 cu CMTF (figura 340-2).

A doua regiune a tirozin kinazei Ret care este modificată în NEM 2 este la nivelul pungii de recunoaştere a substratului codonul 918 (figura 340-1). Această mutaţie activată este prezentă la aproximativ 95% din pacienţii NEM 2B şi apare la 10-15% din mutaţiile totale ale protooncogenei *c-ret* în NEM 2.

Aproximativ 5% din rudele cu CMTF nu prezintă nici o mutaţie identificabilă la nivelul acestor regiuni. La puţine asemenea rude a putut fi identificată o mutaţie punctiformă a codonului 768 sau 804. Factorul neurotropic derivat din linia celulară glială este un ligand al receptorului Ret tirozin kinazic şi este probabil ca mutaţiile acestui peptid să poată determina de asemenea NEM 2 sau boala Hirschsprung.

Mutaţii somatice (mutaţii care se găsesc doar în tumoră şi netransmise în linia germinală) ale protooncogenei *c-ret* au fost identificate în cazurile de carcinom medular tiroidian sporadic; 25-50% din tumorile sporadice au mutaţii ale codonului 918 şi au fost identificate câteva mutaţii somatice ale codoanelor 630, 768 şi 804 (figura 340-1). Mutaţiile liniei germinale a protooncogenei *c-ret* sunt prezente la aproximativ 6% din pacienţii cu carcinom medular tiroidian sporadic aparent, indicând că alţi membrii ai familiei pot avea risc de dezvoltare a acestei boli. Această constatare sugerează că toţi pacienţii cu carcinom medular tiroidian sporadic trebuie să beneficieze de o analiză a protooncogenei c-ret din sângele periferic.

TRATAMENT

Screeningul pentru neoplazia multiplă endocrină tip 2 Decesul prin carcinom tiroidian medular poate fi prevenit prin tiroidectomie timpurie. Identificarea mutaţiilor protooncogenei *c-ret* şi aplicarea tehnicilor de diagnostic molecular bazate pe ADN pentru a identifica aceste mutaţii au simplificat acest proces de supraveghere. În timpul evaluării iniţiale a unei rude, analiza protooncogenei *c-ret* trebuie practicată

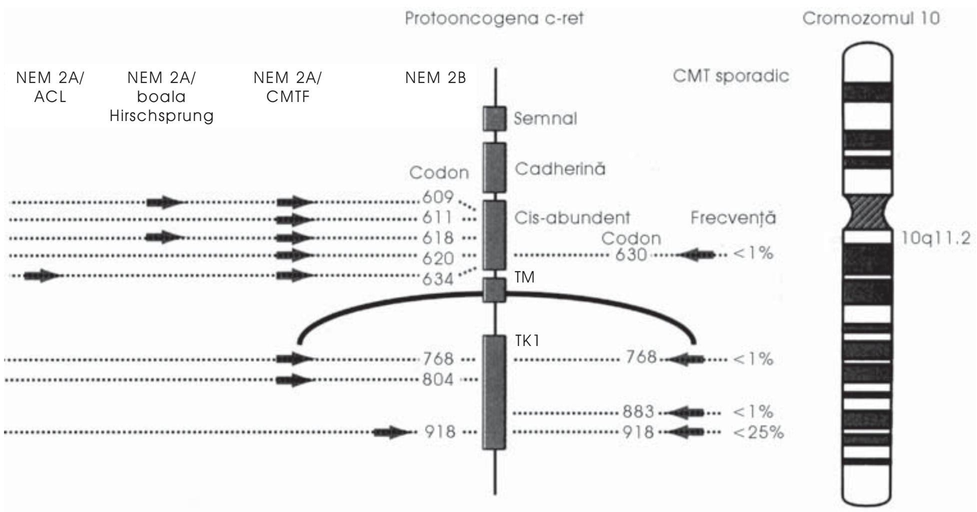


FIGURA 340-1 Diagramă schematică a protooncogenei *c-ret* evidenţiind mutaţiile prezente în neoplazia endocrină multiplă tip 2 şi în carcinomul medular tiroidian sporadic. Protooncogena *c-ret* este localizată proximal pe braţul cromozomului 10q (10q11.2). Au fost identificate mutaţii activate la nivelul a două domenii funcţionale a receptorului Ret tirozin-kinazic. Prima afectează regiunea cu cisteină abundentă (cis-abundent) la nivelul porţiunii extracelulare a receptorului. Fiecare mutaţie a liniei germinale schimbă cisteina în codonii 609, 611, 618, 620 sau 634 cu un alt aminoacid. A doua regiune este domeniul intracelular al tirozin-kinazei (TK). Mutaţiile liniei germinale în codonii 768, 804 şi 918 au fost identificate. Mutaţiile codonului 634 reprezintă 80% din toate mutaţiile liniei germinale. Mutaţiile codonilor 630, 768, 883 şi 918 au fost identificate ca mutaţii somatice (nu ale liniei germinale) care apar într-o singură celulă parafoliculară sau celula C în interiorul glandei tiroide în cazul carcinomului medular tiroidian sporadic. Mutaţia codonului 918 este cea mai frecventă mutaţie somatică. Abrevieri: NEM2, neoplazia endocrină multiplă tip 2; ACL, amiloidoză cutanată licheniformă; CMTF, carcinom medular tiroidian familial; semnal, peptidul semnal; cadherină, regiune cadherin-like în domeniul extracelular; TM, domeniu transmembranar; TK, domeniul tirozin-kinazei; CMT, carcinomul medular tiroidian.

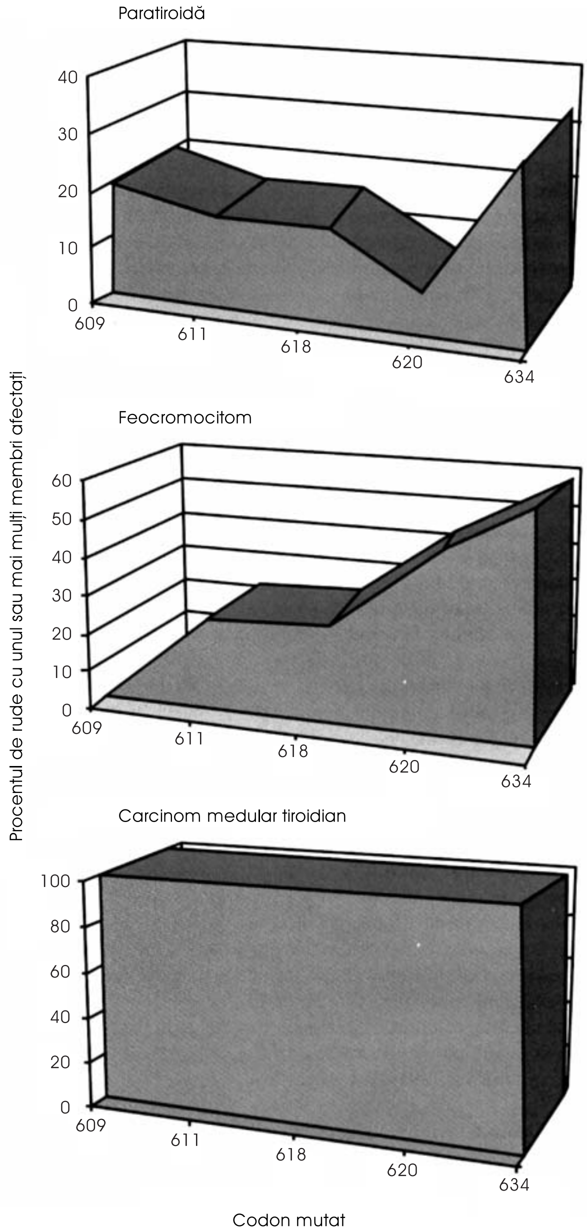


FIGURA 340-2 Caracteristici clinice asociate cu mutații ale codonilor specifici ai regiunii bogate în cisteină a receptorului Ret tirozin kinazei. O selecție a caracteristicilor clinice găsite la rudele cu mutații ale codonilor 609, 611, 618, 620 și 634. Neoplazia endocrină multiplă clasică tip 2A, asocierea carcinomului medular tiroidian, feocromocitomului și neoplaziei paratiroidiane este frecvent prezentă în asociere cu mutațiile codonului 634. Totuși, această selecție subliniază clar că neoplazia paratiroidă a fost identificată la 10-20% din rudele cu mutații ale codonilor 609, 611, 618 și 620, iar feocromocitomul a fost identificat la 20-40% din rudele cu mutații ale codonilor 611, 618 și 620. Feocromocitomul nu a fost observat la o rudă cu mutație a codonului 609 deși această mutație rară (mai puțin de 10 rude raportate) sugerează că sunt necesare experiențe suplimentare. Datele din această figură au fost acumulate din informațiile publicate obținute de la peste 300 de rude.

la individul cu NEM 2A dovedit. Stabilirea mutației specifice la rude facilitează analiza ulterioară a celorlalți membrii ai familiei. Fiecare membru al familiei cu risc trebuie testat de două ori pentru prezența mutației specifice iar a doua analiză trebuie practicată pe o a doua probă la un alt laborator pentru a exclude amestecul probei sau erori tehnice[1]. Indivizii cu rude care au mutații cunoscute care prezintă două analize normale pot fi excluși de la supraveghere.

1 O listă a laboratoarelor care identifică protooncogena *c-ret* poate fi găsită la University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Web pe site-ul http://endrcr06.mda.uth.tmc.edu. Un portret al pacienților cu MEN 2A și CMTF care descrie trăsăturile clinice și testele diagnostice este accesibil la același Web site.

Au fost dezvoltate două tipuri de abordări ale malignității tiroidiene potențiale la indivizii cu mutații ale codonilor 609, 611, 620 sau 634. Prima constă în practicarea tiroidectomiei totale în copilăria timpurie, frecvent înainte de vârsta de 6 ani. Mai mult de 90% din indivizii afectați vor dezvolta carcinom tiroidian medular (figura 340-2) și metastazele apar în NEM 2A la vârsta de 6 ani. Această abordare elimină necesitatea supravegherii anuale cu pentagastrin. Riscul tiroidectomiei este reprezentat de hipoparatiroidism și afectarea nervului laringeal recurent, deși frecvența acestor complicații nu este mare la copii.

A doua abordare, bazată pe mulți ani de experiență în supravegherea NEM 2A, este măsurarea în fiecare an a eliberării calcitoninei în curentul sanguin după administrarea de pentagastrină sau a combinației pentagastrin-calciu pentru a permite mutațiilor transmise să identifice carcinomul medular tiroidian sau leziunile precursoare, hiperplazia celulei C, înainte de dezvoltarea bolii metastatice. Cercetarea indivizilor cu risc ar trebui să înceapă în copilăria timpurie, preferabil înainte de vârsta de 5 ani. Testul cu pentagastrină implică măsurarea calciului bazal și la 2, 5, 10 și 15 minute după injectarea a 5 μg pentagastrină pe kilogram de greutate corporală. Pacienții ar trebui avertizați înaintea injectării de apariția unor posibile reacții adverse: durere epigastrică, greață, căldură și furnicături ale extremităților. Ei trebuie asigurați că simptomele sunt tranzitorii și vor dura aproximativ 2 min. Tiroidectomia trebuie practicată când se identifică un test la pentagastrină anormal. Supravegherea copiilor identificați prin această abordare indică faptul că 90% nu prezintă recurența bolii în următorii 15-20 ani. Avantajul acestei abordări este amânarea tiroidectomiei, în medie până la vârsta de 10 ani. Dezavantajele includ costul și disconfortul testării anuale și posibilitatea scăzută ca metastazele să apară înainte de practicarea tiroidectomiei.

Nu există un consens în privința celei mai bune abordări, deși rezultate excelente sunt obținute cu tiroidectomia timpurie; potențialul îmbunătățirii ratei curative și evitarea costurilor, disconfortului și a anxietății părinților sugerează că tiroidectomia totală precoce va fi acceptată în timp.

Analiza protooncogenei *c-ret* trebuie practicată la pacienții cu suspiciune de NEM 2B pentru a depista mutațiile codonului 918 în special la nou-născuții la care diagnosticul este suspectat, dar fenotipul tipic nu este complet dezvoltat. Alți membrii ai familiei aflați la risc trebuie de asemenea testați dacă diagnosticul nu este clar deoarece neuroamele mucoase pot fi silențioase și nu sunt întotdeauna identificate în unele familii cu transmitere dovedită prin linia germinală a carcinomului tiroidian medular, dar cu mutație a protooncogenei *c-ret* neidentificabilă; testul cu pentagastrin sau calciu-pentagastrin trebuie practicat la membrii cu risc.

Screeningul anual pentru feocromocitom la subiecții cu mutații în linia germinală *c-ret* trebuie efectuat prin măsurarea nivelului plasmatic bazal al catecolaminelor și al catecolaminelor urinare pe 24 ore. Scopul este de a identifica feocromocitomul înainte să determine simptome semnificative sau să determine moarte subită, un eveniment frecvent asociat cu tumorile mari. Studiile radiografice, precum cercetările cu RMN sau TC, sunt în general rezervate pentru indivizii cu teste screening anormale sau cu simptome sugestive pentru feocromocitom (vezi capitolul 333). Femeile trebuie să fie testate în timpul sarcinii deoarece feocromocitomul nedetectat poate determina moartea mamei în timpul nașterii.

Măsurarea calciului seric și a nivelurilor hormonului paratiroidian la fiecare 2 până la 3 ani furnizează un studiu adecvat pentru hiperparatiroidism, cu excepția acelor familii în care hiperparatiroidismul este o componentă remarcabilă, la care măsurătorile ar trebui făcute anual.

Tratamentul carcinomului tiroidian medular Carcinomul tiroidian medular familial este o tulburare multicentrică. Tiroidectomia totală cu disecția ganglionilor limfatici centrali ar trebui executată la copiii purtători de gene mutante. Mai mult de 90% din copiii la care tiroidectomia a fost executată pe baza cercetării calcitoninei rămân fără evidența bolii peste 15 ani după operație, pe când 15-25% din pacienții al căror diagnostic este pus pe baza palpării unui nodul tiroidian mor de boală în 15 ani.

La adulții cu cancer tiroidian medular mai mare de 1 cm în mărime, metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt obișnuite. Tiroidectomia totală cu disecția ganglionilor limfatici centrali și disecția selectivă a altor lanțuri regionale asigură cea mai bună șansă de vindecare. La pacienții cu boală metastatică local semnificativă la nivelul gâtului, radioterapia externă poate preveni recurența locală sau poate reduce masa tumorală, dar nu schimbă prognosticul. Chimioterapia cu combinația adriamicină, vincristină, ciclofosfamidă și dacarbazină poate fi paliativă.

Tratamentul feocromocitomului Scopul pe termen lung pentru conduita în feocromocitom este de a preveni complicațiile cardiovasculare ce pot duce la exitus. Îmbunătățirea imaginilor radiografice ale suprarenalelor face ca examinarea directă a glandei contralaterale aparent normale în cursul intervenției chirurgicale să fie mai puțin importantă, făcând abordabilă adrenalectomia unilaterală pe cale posterioară. Întrebarea majoră este dacă să se îndepărteze ambele glande suprarenale în timpul operației primare sau să se îndepărteze doar glanda afectată. Problemele de luat în considerație în elaborarea acestei decizii includ posibilitatea malignizării (mai puțin de 15 cazuri raportate), probabilitatea dezvoltării feocromocitomului în glanda aparent neafectată (poate surveni după o perioadă de 8 până la 10 ani) și riscurile insuficienței suprarenaliene produse prin îndepărtarea ambelor glande (două decese în relație cu insuficiența suprarenală la pacienții cu NEM 2). Cei mai mulți – dar nu toți – clinicieni recomandă îndepărtarea doar a glandei afectate și păstrarea glandei contralaterale dacă inspecția în timpul operației nu relevă o anomalie. Dacă ambele suprarenale sunt îndepărtate, înlocuirea glucocorticoidă și mineralocorticoidă este obligatorie. O terapie alternativă este reprezentată de îndepărtarea feocromocitomului și medulosuprarenalei, lăsând pe loc cortexul adrenal. Dacă are succes, această abordare elimină necesitatea substituției steroide hormonale, deși la unii pacienți feocromocitomul reapare.

Tratamentul hiperparatiroidismului Hiperparatiroidismul a fost rezolvat printr-una din cele două abordări. Îndepărtarea a 3½ de glande cu menținerea jumătății de glandă rămase este procedura obișnuită. La familiile în care hiperparatiroidismul este o manifestare proeminentă și recurența este obișnuită, paratiroidectomia totală cu transplantarea țesutului în antebrațul nedominant este abordul preferat. Avantajul acestui din urmă abord este discutat mai sus în contextul hiperparatiroidismului asociat cu NEM 1.

ALTE SINDROAME TUMORALE GENETICE Există un număr de sindroame mixte în care asociațiile neoplazice diferă de cele frecvente din NEM 1 sau 2 (vezi tabelul 340-1).

Sindromul von Hippel-Lindau (VHL), o asociere între tumori ale SNC, carcinom celular renal, feocromocitom și neoplasm al celulelor insulare, este cauzat de mutații ale unei gene supresive a tumorilor. Mutațiile inactive ale liniei germinale a genei VHL determină formarea tumorală când are loc o pierdere adițională sau o mutație somatică ale alelelor VHL normale în creier, rinichi, insule pancreatice sau medulosuprarenală. Un subgrup specific de mutații este mai frecvent în familiile cu feocromocitom.

Tabelul 340-2

Asociații de boli în sindroamele autoimune poliglandulare (PGA)

PGA I	PGA II	PGA III
Candidoză mucocutanată Hipoparatiroidism Insuficiență suprarenaliană Hipogonadism Alopecie Hipotiroidism Malabsorbție Hepatită cronică activă Vitiligo Anemie pernicioasă	Insuficiență suprarenaliană Hipotiroidism Boala Graves Diabet zaharat tip I Hipogonadism Miastenia gravis Vitiligo Alopecie Anemie pernicioasă Boală celiacă	Diabet zaharat tip I și boală tiroidiană autoimună sau insuficiență suprarenaliană și boală tiroidiană autoimună

Defectul molecular în neurofibromatoza tip 1 inactivează neurofibromina, o proteină asociată membranei celulare care activează în mod normal GTP-aza. Inactivarea acestei proteine afectează GTP-aza și determină activarea continuă a Ras p21 și calea inferioară a tirozin kinazei.

SINDROAME IMUNOLOGICE CE AFECTEAZĂ MULTIPLE ORGANE ENDOCRINE

Când disfuncția imună afectează două sau mai multe glande endocrine și sunt prezente și alte boli autoimune neendocrine, trebuie luat în considerare sindromul autoimun poliglandular (PGA). Sindroamele autoimune poliglandulare (PGA) sunt numite de tip I, tip II și tip III (tabelul 340-2). Tipul I de sindrom începe în copilărie și este caracterizat prin candidoză mucocutanată, hipoparatiroidism și insuficiență suprarenaliană. Pacienții cu tipul II de sindrom (sau Schmidt) sunt mai frecvent adulți și au tipic insuficiență suprarenală, tiroidită și diabet zaharat tip I. Tipul III de sindrom este heterogen și constă din boală tiroidiană autoimună, împreună cu orice disfuncție glandulară autoimună alta decât insuficiența suprarenală.

SINDROMUL AUTOIMUN POLIGLANDULAR TIP I PGA tip I de obicei este recunoscut în prima decadă de viață. Deși manifestările variază, în final este prezentă triada candidoză mucocutanată, hipoparatiroidism și insuficiență suprarenaliană. Mineralocorticoizii și glucocorticoizii pot fi pierduți simultan sau secvențial. Această tulburare este de asemenea numită *distrofia ectodermală poliendocrinopatică candidozică autoimună* (DEPECA). Alte defecte endocrine pot fi reprezentate de insuficiență gonadică, hipotiroidism și, mai puțin frecvent, distrucția celulelor ß pancreatice cu dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent (tip 1). Alte trăsături includ distrofia smalțului dentar cu hipoplazia dinților și a unghiilor, vitiligo și cheratopatie, scleroza membranei timpanului, disfuncție a celulelor gastrice parietale având ca rezultat anemia pernicioasă. Unii pacienți dezvoltă hepatită autoimună, malabsorbție (atribuită variabil limfangiectaziei intestinale, deficitului de IgA, supraproducției bacteriene sau hipoparatiroidismului), asplenism, achalazie sau colelitiază. La început doar un organ poate fi implicat, dar numărul de sisteme implicate crește cu timpul, astfel încât pacienții manifestă în final două până la cinci componente ale sindromului. Într-o variantă, la evreii iranieni hipoparatiroidismul apare frecvent singur.

Într-un studiu efectuat în Finlanda, 78% din pacienți au avut la prezentare un simptom nonendocrin, cu candidoză orală ca cea mai comună constatare inițială. Deși candidoza se produce la cei mai mulți pacienți, simptomele sunt adesea ușoare și pot trece ușor neobservate. Implicarea glandelor paratiroide se produce de obicei înainte ca insuficiența suprarenaliană să se dezvolte. Mai mult de 60% din femeile postpubertare devin hipogonadale. Componentele endocrine,

incluzând insuficiența suprarenaliană sau hipoparatiroidismul, pot să nu se dezvolte până în a patra decadă făcând necesară supravegherea continuă.

SINDROMUL AUTOIMUN POLIGLANDULAR TIP II Infiltrația limfocitară a glandelor suprarenale și tiroidei împreună cu diabetul zaharat tip 1 și hipogonadismul sunt caracteristice lui PGA tip II sau sindromului Schmidt. Diabetul zaharat tip I apare la aproape jumătate din familiile afectate. Boala tiroidiană autoimună produce ori tiroidita Hashimoto, ori hipertiroidism; totuși, mulți pacienți cu anticorpi antimicrozomali și antitireoglobulină nu dezvoltă niciodată anomalii ale funcției tiroidiene. Astfel, acești anticorpi singuri nu constituie un indiciu suficient al bolii viitoare. Manifestările dermatologice incluzând vitiligo cauzat de anticorpii antimelanocite și alopecia sunt mai puțin frecvente față de sindromul tip I. Candidoza mucocutantă poate să nu apară. Puțini pacienți dezvoltă debut tardiv, frecvent cu hipoparatiroidism tranzitoriu determinat de anticorpii care concurează cu hormonul paratiroidian pentru legarea de receptorul hormonului paratiroidian. Până la 25% din pacienții cu miastenia gravis și un procent și mai mare dintre cei care au miastenie și un timom au sindrom poliglandular autoimun tip II (vezi capitolul 382).

SINDROMUL AUTOIMUN POLIGLANDULAR TIP III În rare familii, anomaliile ereditare ale tiroidei și suprarenalei sau ale tiroidei și insulelor pancreatice apar în absența altor afecțiuni autoimune. Aceste familii prezintă fie diabet zaharat și tiroidită autoimună, fie insuficiență suprarenală și tiroidită Hashimoto.

GENETICĂ ȘI PATOGENEZĂ Defectele fundamentale în aceste afecțiuni sunt necunoscute, dar probabil includ componente moștenite și dobândite. Sindromul PGA tip I nu prezintă asocieri HLA și este transmis după un model autosomal recesiv. Varianta finlandeză a PGA tip I este linkată la nivelul cromozomului 21q22,3 și a fost trasată pe 500 de segmente kb. Sindroamele tip II și III sunt asociate frecvent cu haplotipul HLA DR3 sau DR4 sau cu ambele și sunt transmise după un model autosomal dominant cu expresie variabilă. Studiile epidemiologice ale gemenilor cu diabet zaharat tip 1 sau cu boală Graves au evidențiat apariția bolii la ambii gemeni doar în jumătate din cazuri. Tocmai de aceea, se consideră că la disfuncția imună trebuie să participe factori suplimentari, factorii potențial precipitanți ai diabetului zaharat tip 1 sau ai tiroiditei sunt reprezentați de infecții virale (rubeola, virusul Coxackie B, oreion și virusul citomegalic) și de antigenele alimentare, cum ar fi proteinele din lapte.

Pacienții cu sindroame PGA pot avea o varietate de autoanticorpi specifici de organ direcționați împotriva multor antigene țintă diferite. Unii anticorpi sunt doar markeri specifici ai autoimunității și recunosc componente citoplasmatice ale variatelor celule endocrine, de exemplu anticorpi antiperoxidază tiroidiană, antienzimă de clivaj a lanțului lateral adrenalian, sau acid glutamic decarboxilazei pancreatice. Alți anticorpi pot interacționa direct cu receptorii de pe suprafața celulară cum ar fi cei ai TSH, adrenocorticotrofină sau insulină și le afectează funcția. Totuși, alții leagă complementul și conduc la citotoxicitate. Rolul citokinelor cum ar fi interferonul și cel al imunității mediate celular alterate în patogeneza sindroamelor PGA este neclar.

DIAGNOSTIC Manifestările clinice ale insuficienței suprarenaliene se dezvoltă adesea lent și pot fi dificil de depistat. Boala poate fi fatală dacă nu e diagnosticată și tratată adecvat. Astfel, toți pacienții și membrii familiilor cu sindroame PGA suspectate ar trebui cercetați prospectiv pentru a diagnostica și trata variatele componente ale sindromului tip I și II într-o manieră oportună. Cel mai eficient test screening pentru boala suprarenaliană este un test de stimulare cu cosintropină (vezi capitolul 332). Un nivel al glucozei sanguine à jeun poate fi obținut pentru a cerceta hiperglicemia. Teste de cercetare adiționale ar trebui să includă măsurări ale hormonului tiroido-stimulant, măsurări ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și nivelurile de testosteron la bărbați. În familiile cu sindrom PGA tip I suspectat, nivelurile calciului și fosforului sunt de asemenea măsurate. Aceste studii de cercetare ar trebui să fie executate la fiecare 1 până la 2 ani până la vârsta de aproximativ de 50 ani în familiile cu sindrom PGA tip II sau III și până în jurul vârstei de 40 de ani la pacienții cu sindrom tip I. Diagnosticul diferențial al PGA trebuie să includă sindromul DiGeorge (hipoparatiroidism prin agenezie glandulară și candidoză mucocutantă), sindromul Kearns-Sayre (hipoparatiroidism, hipogonadism primar, diabet zaharat tip 1 și panhipopituitarism), sindromul Wolfram (diabet insipid congenital și diabet zaharat) și rubeola congenitală (diabet zaharat tip I și hipotiroidism).

℞ TRATAMENT

Cu excepția bolii Graves, terapia fiecărui component endocrin al bolii implică înlocuire hormonală și este relatată în detaliu în capitolele consacrate bolilor suprarenale, tiroidiene, gonadale și paratiroidiene (capitolul 332, 331, 336, 337 și 354). Deoarece hipotiroidismul primar poate masca insuficiența suprarenaliană prin prelungirea timpului de înjumătățire al cortizolului, administrarea hormonului tiroidian la un pacient cu insuficiență suprarenaliană nesuspectată poate precipita criza suprarenaliană. De aceea, toți pacienții cu hipotiroidism în contextul unui PGA trebuie supravegheați pentru afectarea suprarenală și, dacă aceasta este prezentă, vor fi tratați cu glucocorticoizi anterior sau concomitent cu terapia hormonală tiroidiană.

ALTE SINDROAME ENDOCRINE AUTOIMUNE Anticorpii anti-receptori insulinici Insulino-rezistența, definită ca o scădere în răspunsul biologic la o cantitate dată de insulină, se produce în general la pacienții cu obezitate, infecții severe, traumatisme sau operații și la indivizii cu acromegalie sau sindrom Cushing al căror exces de hormon de creștere sau cortizol poate antagoniza acțiunea insulinei. În contrast, sindroamele de insulino-rezistență rare se produc la pacienți care dezvoltă spontan anticorpi direcționați împotriva receptorilor insulinici. Acești anticorpi blochează interacțiunea dintre insulină și receptorul său. Invers, alte clase de anticorpi antireceptori insulinici pot activa receptorul și pot produce hipoglicemie și trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei à jeun (vezi capitolul 335).

Pacienții cu anticorpi anti-receptor insulinic și acanthosis nigricans sunt frecvent femei de vârstă medie care prezintă rezistență la insulină în asociere cu alte afecțiuni autoimune cum ar fi lupusul eritematos sistemic și sindromul Sjögren. Vitiligo, alopecia, fenomenul Raynaud și artrita pot fi de asemenea întâlnite. Alte tulburări endocrine autoimune incluzând tireotoxicoza, hipotiroidismul și hipogonadismul se produc rar. Acanthosis nigricans este o leziune a pielii hiperpigmentată, îngroșată, ca mușchiul de pădure, proeminentă pe spatele gâtului și alte arii de piele încrețită în axilă sau plici. Totuși, acanthosis nigricans se poate produce și la pacienții cu obezitate sau sindrom de ovar polichistic, de asemenea asociat cu insulino-rezistență datorată, aparent, unui defect la nivel de postreceptor, și astfel nu este concludent pentru această formă de insulino-rezistență. Acest sindrom este numit *sindromul de insulino-rezistență tip B* și trebuie să fie diferențiat de sindroamele de insulino-rezistență tip A care sunt secundare unei varietăți de mutații în gena receptorului insulinic care modifică semnalizarea insulino-receptorului.

Anticorpii anti-receptori insulinici blochează interacțiunea hormonului cu receptorul său și scad acțiunea sa în grade variate. Activarea receptorului de către anticorpi de asemenea poate avea drept rezultat reglarea la nivel redus a receptorilor și desensibilizare. Gradul de insulino-rezistență poate fi destul de variabil. Unii pacienți cu acanthosis nigricans prezintă

Tabelul 340-3

Alte tulburări cu manifestări frecvente poliglandulare

Afecțiune	Trăsături clinice	Tipul implicării endocrine						Moștenire/ defect molecular
		Hipotalamo-hipofizar	Tiroidă	Paratiroidă	Pancreas	Suprarenală	Gonade	
Ataxie telangiectazică	Ataxie timpurie Telangiectazie oculocutanată Deficiență imunologică	Rezervă hipofizară ocazional scăzută			Diabet zaharat	Hipoplazie corticală	Gonade disgenetice: gonadoblastoame la femei	Autosomal recesivă
Pseudohipoparatiroidism	Statură mică Metacarpiene și metatarsiene scurte Facies rotund Calcificări ectopice	Deficite variabile ale tuturor hormonilor hipofizari incluzând prolactina	Hipo- sau hipertiroidism	Niveluri crescute de hormon paratiroidian cu normo- sau hipocalcemie	Diabet zaharat		Insuficiență ovariană	Mutație a subunității $G\alpha_s$
Distrofia miotonică	Distrofie musculară Alopecie prematură Retardare mentală	Anomalii ale gonadotropinelor și ale hormonului de creștere (?) în relație cu un defect al integrării la nivel central	Hipotiroidism		Diabet zaharat		Insuficiență primară gonadală	Inserția unui CTG instabil repetat în gena distrofiei miotonice din cromozomul 19
Sindromul Noonan	Statură mică Ptoză Gât palmat Stenoză pulmonară	Deficit de gonadotropine	Tiroidită				Insuficiență primară gonadală	Autosomal dominantă
Sindromul Fanconi	Statură mică Hipoplazia măduvei osoase Pigmentație anormală a pielii Malformații radiale	Panhipopituitarism			Diabet zaharat	Atrofie suprarenaliană	Atrofie gonadală	Autosomal recesivă
Sindromul Werner	Îmbătrânire prematură Piele atrofică Cataractă Osteopenie timpurie		Carcinom tiroidian papilar		Diabet zaharat		Atrofie gonadală	Autosomal recesivă

intoleranță la glucoză normală spre ușoară cu o creștere compensatorie a secreției insulinice care este detectată numai când sunt măsurate nivelurile insulinice. Alții au diabet zaharat sever necesitând doze masive de insulină (mai multe mii de unități pe zi) pentru a scădea nivelurile glucozei sanguine. Natura anticorpilor determină manifestările. Deși insulinorezistența este mai frecventă, hipoglicemia à jeun poate fi prezentă de la început sau poate să se dezvolte în cursul bolii. Hipoglicemia rezultă din interacțiuni ale claselor insulinomimetice de anticorpi cu receptorii insulinici.

Ataxia telangiectazică este o tulburare autosomal recesivă cu diabet zaharat insulino-rezistent, ataxie, telangiectazie, anomalii imune și o incidență crescută a malignităților. Tulburarea este de asemenea asociată cu anticorpi anti-insulină.

Sindromul insulinic autoimun cu hipoglicemie Anticorpii spontani policlonali care leagă insulina, tipici pentru pacienții cu alte tulburări autoimune, pot lega insulina sintetizată endogen. Dacă insulina se disociază de pe anticorpi la câteva ore după masă, apare hipoglicemia. Cele mai multe cazuri au fost descrise în Japonia și acolo poate fi o componentă genetică. Anticorpii anti-insulinici pot interfera în testul insulinic și pot să crească artificial nivelurile insulinei. Găsirea nivelurilor peptidului C normale în această situație sugerează o măsurare fals pozitivă a insulinei. În discraziile celulelor plasmatice precum mielomul multiplu, celulele plasmatice pot produce anticorpi monoclonali împotriva insulinei și pot să provoace hipoglicemie printr-un mecanism similar.

Anticorpii antitiroxină și hipotiroidismul Autoanticorpii circulanți împotriva hormonilor tiroidieni la pacienții atât cu boală tiroidiană imună, cât și cu discrazii ale celulelor plasmatice ca macroglobulinemia Waldenström pot lega hormonii tiroidieni, pot scădea activitatea lor biologică și pot avea ca rezultat hipotiroidismul primar. La alți pacienți anticorpii doar interferă cu testele imune de evaluare a hormonilor tiroidieni și determină creșteri false sau scăderi false ale valorilor hormonale măsurate.

Sindromul fucazei drepte Trăsăturile acestui sindrom sunt reliefate printr-un acronim care accentuează trăsăturile sale importante: *p*olineuropatie, *o*rganomegalie, *e*ndocrinopatie, proteine *M* și modificări ale pielii (*s*kin) – POEMS. Cea mai importantă trăsătură este o polineuropatie severă progresivă senzitivo-motorie asociată cu o discrazie a celulelor plasmatice. Colecțiile localizate de celule plasmatice (plasmocitoamele) pot cauza leziuni osoase sclerotice și pot produce proteine monoclonale IgG sau IgA. Manifestările endocrine includ amenoreea la femei și impotență și ginecomastie la bărbați, hipogonadism, hiperprolactinemie, diabet zaharat tip 2, hipotiroidism primitiv și insuficiență suprarenală. Modificările pielii includ hiperpigmentație, îngroșarea dermului, hirsutism și hiperhidroză. Hepatomegalia și limfadenopatia se produc în două treimi din cazuri, iar splenomegalia apare în circa o treime. Alte manifestări includ creșterea presiunii lichidului cefalorahidian cu edem papilar, edem periferic, ascită, revărsat pleural, glomerulonefrită și febră.

Natura sistemică a tulburării poate duce la confuzie cu alte boli de țesut conjunctiv. Manifestările endocrine sugerează o bază autoimună a tulburării, dar anticorpii circulanți împotriva celulelor endocrine nu au fost demonstrați. Nivelurile serice și tisulare ale interleukinei 6 sunt crescute, dar bazele fiziopatologice ale sindromului POEMS sunt necunoscute. Terapia direcționată împotriva discraziei celulelor plasmatice precum iradierea locală a leziunilor osoase sau chimioterapia poate avea drept rezultat o îmbunătățire endocrină.

ALTE TULBURĂRI CU MANIFESTĂRI ENDOCRINE

O varietate de alte tulburări clinice și genetice sunt asociate cu manifestări multiple endocrine (tabelul 340-3). Defectele moleculare și genetice responsabile pentru unele din aceste afecțiuni sunt necunoscute. Un exemplu este sindromul McCune-Albright în care o mutație activată constituțională a subunității α a proteinei stimulatoare G determină supraactivarea adenilciclazei într-o varietate de glande. Sindromul clinic include pubertate precoce, acromegalie, tireotoxicoză și sindrom Cushing, toate reflectând o hiperfuncție autonomă a glandelor, frecvent reglată de un receptor dependent de proteina G.

BIBLIOGRAFIE

AALTONEN J et al: An autosomal locus causing autoimmune disease: Autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. Nat Genet 8:83, 1994

AHONEN P et al: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med 322:1829, 1990

BARDWICK PA et al: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome. Medicine 59:311, 1980

CHANDRASEKHARAPPA SC et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type I. Science 276:404, 1997

DURBEC P et al: GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. Nature 381:789, 1996

GAGEL RF: Multiple endocrine neoplasia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, in press

GAGEL RF et al: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med 318:478, 1988

KAHN CR et al: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med 294:739, 1976

LATIF F et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 260:1317, 1993

LIPS CJM et al: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 331:828, 1994

MULLIGAN LM et al: Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). Nature 363:458, 1993

NEUFELD M et al: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine 60:355, 1981

RIZZOLI R et al: Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. Am J Med 78:467, 1985

SHERMAN SI, LADENSON PW: Octreotide therapy of growth hormone excess in the McCune-Albright syndrome. J Endocrinol Invest 15:185, 1992

SKOGSEID B et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: A 10-year prospective screening study in four kindreds. J Clin Endocrinol Metab 73:281, 1991

THAKKER RV: Multiple endocrine neoplasia type 1, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot (ed). Philadelphia, Saunders, 1995, pp 2815-2831

WELLS SA JR et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg 220:237, 1994

WOHLLK N et al: Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. Endocrinol Metab Clin North Am 25:1, 1996

SECȚIUNEA 2

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI INTERMEDIAR

341 AFECȚIUNI ALE METABOLISMULUI LIPOPROTEIC

Henry N. Ginsberg, Ira J. Goldberg

Lipoproteinele sunt complexe macromoleculare care transportă lipidele plasmatice hidrofobe, în particular colesterolul și trigliceridele, în plasmă. Mai mult de jumătate din cazurile de boală cardiacă coronariană (BCC) în S.U.A. sunt atribuite anomaliilor valorilor și metabolismului lipidelor plasmatice și lipoproteinelor. Unele cazuri de BCC prematură se datorează unei mutații în genele majore implicate în metabolismul lipoproteinelor, dar nivelul lipoproteinelor la majoritatea pacienților cu BCC reflectă impactul advers al vieții sedentare, excesului de masă corporală și dietei bogate în grăsimi totale și saturate pe un fond genetic mai puțin perfect. Medicii de familie și specialiștii trebuie să înțeleagă fiziopatologia acestor afecțiuni și a terapiei disponibile. Acest capitol este focalizat pe afecțiunile lipidice majore, atât a dislipoproteinemiilor cauzate de defectele unei singure gene, cât și asupra afecțiunilor ce au etiologie cel mai probabil poligenică. Ulterior se va prezenta o abordare practică pentru identificarea, evaluarea și tratamentul pacienților cu risc crescut de BCC.

TRANSPORTUL LIPIDELOR ȘI LIPOPROTEINELOR

STRUCTURA LIPOPROTEINELOR Lipoproteinele sunt particule sferice alcătuite din sute de molecule lipidice și proteice. Ele sunt mai mici decât celulele roșii sangvine și sunt vizibile doar la microscopul electronic. Totuși, când sunt prezente concentrații mari de lipoproteine mari bogate în trigliceride, se observă cu ochiul liber aspectul turbid sau lăptos al plasmei. Lipidele majore ale lipoproteinelor sunt colesterolul, trigliceridele și fosfolipidele. Trigliceridele și forma esterificată a colesterolului (esterii de colesterol) sunt lipide nepolare, insolubile în apă (hidrofobe) care alcătuiesc miezul (core) lipoproteinelor. Fosfolipidele și o mică cantitate de colesterol liber (neesterificat) sunt solubile în apă și mediu lipidic (amfipatice), acoperă suprafața acestor particule și acționează ca o interfață între plasmă și componentele miezului. O familie de proteine, apolipoproteinele, ocupă de asemenea suprafața lipoproteinelor și asigură o interfață suplimentară între lipide și mediul hidric. Aceste proteine joacă un rol crucial în reglarea transportului de lipide și în metabolismul lipoproteinelor.

Lipoproteinele au fost clasificate pe baza densității lor în cinci clase majore: chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și lipoproteine

Tabelul 341-1

Caracteristicile fizico-chimice ale principalelor clase de lipoproteine

Lipoproteina	Densitate, g/dl	Masă molecu-lară, kda	Diametru, nm	Lipid, %		
				TG	Colesterol	PL
Chilomicroni	0,95	$400x10^3$	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0,95-1.006	$10\text{-}80x10^3$	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1.006-1.019	$5\text{-}10x10^3$	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1.019-1.063	$2,3x10^3$	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1.063-1.210	$1,7\text{-}3,6x10^2$	5-12	5-10	15-25	20-30

NOTĂ: TG, trigliceride; Colesterol, suma dintre colesterolul esterificat și cel liber; PL, fosfolipid. Procentul compozițional restant este alcătuit din apoproteine.

cu densitate mare (HDL). Caracteristicile fizico-chimice ale acestor clase majore de lipoproteine sunt prezentate în tabelul 341-1.

APOLIPOPROTEINELE Apolipoproteinele (apos) asigură stabilitatea structurală a lipoproteinelor și determină soarta metabolică a particulelor din care derivă. Sunt denumite arbitrar în ordine alfabetică și, pentru scopul acestei prezentări, vor fi descrise în relație cu asocierea lor cu clasele de lipoproteine (tabelul 341-2).

Există două forme de apo B-apo B100 și apo B48. Apo B100 este apolipoproteina majoră a VLDL, IDL și LDL, alcătuind aproximativ 30, 60 și 95% din proteinele acestor lipoproteine. Apo B100 prezintă o masă moleculară de aproximativ 545 KDa și este sintetizată în ficat. Este esențială pentru asamblarea și secreția VLDL din ficat și este un ligant necesar pentru îndepărtarea LDL de pe receptorul LDL. Receptorul LDL este o proteină a membranei celulare care leagă și internalizează lipoproteinele care conțin apo B100 sau apo E. Domeniul de legare al apo B100 de receptorul LDL este reprezentat de secvența de aminoacizi situați între pozițiile 3200 și 3600, o regiune absentă la apo B48.

Apo B48 este esențială pentru asamblarea și secreția chilomicronilor. Apo B48 este codată de aceeași genă și același ARNm ca și apo B100, dar, în intestin, ARNm este tipărit pe o cale mai neobișnuită: o cytidin dezaminază din intestin schimbă cytidina cu uridina în baza 6666 a ARNm apo B100 pentru a produce un codon nonsens, astfel încât apo B48 conține doar 48% din capătul N-terminal al catenei totale de apo B100. În contrast, ARNm al apo B100 nu este tipărit în ficatul uman. Rolul apo B48 în metabolismul chilomicronilor în plasmă nu este clar. Indivizii care prezintă mutații ce interferă cu sinteza normală a apo B au niveluri absente sau foarte joase de chilomicroni, VLDL, IDL și LDL.

Apolipoproteinele seriei C sunt sintetizate în ficat și sunt prezente în toate lipoproteinele plasmatice (urme fine în LDL). Fiecare apo C are un rol metabolic diferit, dar toate inhibă deplasarea chilomicronilor plasmatici și a resturilor VLDL către ficat. Supraexprimarea apo CI la șoarecii transgenici inhibă preluarea hepatică de chilomicroni și resturi de VLDL. Supra și subexprimarea apo CI nu a fost descrisă la oameni. Apo CII este un activator esențial al lipoprotein lipazei (LPL) care hidrolizează trigliceridele în chilomicroni și VLDL, iar indivizii cu absența apo CII dezvoltă hipertrigliceridemie severă. Apo CIII inhibă LPL, iar supraexprimarea apo CIII la șoarecii transgenici determină hipertrigliceridemie severă. Doi oameni care prezentau absența apo CIII au avut rate accelerate de lipoliză cu a trigliceridelor VLDL.

Apo E este sintetizat în principal de hepatocite, dar este de asemenea produsă și de alte celule cum ar fi macrofagele, neuronii și celulele gliale. Se găsește în chilomicroni, IDL, VLDL și HDL și mediază preluarea hepatică a acestor lipoproteine atât prin receptorul LDL, cât și prin proteina înrudită cu receptorul LDL (LRP). Apo E se poate lega de asemenea de moleculele de proteoglican heparin-like de pe suprafața tuturor celulelor. Trei alele majore de pe gena apo E codifică trei izoforme E2, E3 și E4 care diferă în secvență prin două poziții și a căror frecvență în populația generală este de 0,12, 0,75 și 0,13. Apo E_2 se leagă de receptorul LDL cu o afinitate mai scăzută față de apo E3 sau E4. Indivizii care sunt homozigoți pentru E2 pot prezenta hipertrigliceridemie severă (tipul III de dislipoproteinemie), iar absența completă a apo E determină creșterea nivelului plasmatic al chilomicronilor și resturilor VLDL și ateroscleroză precoce.

Apo AI, apo AII și apo AIV se găsesc în special pe HLD. Apo AI și apo AII sunt sintetizate în intestinul subțire și ficat; apo AIV este produs doar de intestin. Apo AI asigură 70-80% din proteinele HDL și joacă un rol critic în menținerea integrității particulelor de HDL. Indivizii cu un deficit profund a apo AI prezintă de asemenea lipsa HDL. Apo AI activează de asemenea enzima lecitincolesterol aciltransferaza (LCAT) care esterifică colesterolul liber în plasmă. Nivelurile plasmatice ale colesterolului HDL și apo AI sunt în relație inversă cu riscul pentru BCC și unii pacienți cu deficit de apo AI dezvoltă ateroscleroză severă precoce. Șoarecii transgenici cu supraexprimare de apo AI umană sunt rezistenți la ateroscleroză. Apo AII este a doua apoproteină abundentă în HDL și funcția sa nu a fost stabilită; șoarecii transgeni care supraexprimă

Tabelul 341-2

Caracteristicile principalelor apolipoproteine

Apolipoproteină	Masă moleculară, Da	Lipoproteinele	Funcții metabolice
Apo AI	28,016	HDL, chilomicroni	Component structar al HDL; activator al LCAT
Apo AII	17,416	HDL, chilomicroni	Necunoscute
Apo AIV	46,465	HDL, chilomicroni	Necunoscute: probabil facilitează transferul altor lipoproteine între HDL și chilomicroni
Apo B48	264,000	Chilomicroni	Necesară pentru asamblarea și secreția chilomicronilor din intestinul subțire
Apo B100	540.000	VLDL, IDL, LDL	Necesară pentru asamblarea și secreția VLDL din ficat; proteină structurală a VLDL, IDL, LDL; ligand pentru receptorul LDL
Apo CI	6630	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Poate inhiba preluarea hepatică a chilomicronilor și a resturilor VLDL
Apo CII	8900	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Activator al lipoprotein lipazei
Apo CIII	8800	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor al lipoprotein lipazei; poate inhiba preluarea hepatică a chilomicronilor și a resturilor VLDL
Apo E	34,145	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Ligand pentru legrea unor lipoproteine de receptorul LDL, de LRP și posibil de un receptor separat apo E hepatic

apo AII prezintă niveluri înalte atât ale HDL colesterolului, cât și ale trigliceridelor și pot fi susceptibili la ateroscleroză. Șoarecii care prezintă lipsa apo AII prezintă niveluri scăzute ale HDL, indicând că apo AII este de asemenea necesară pentru integritatea particulelor HDL. Apo AIV, un component minor al HDL și chilomicronilor, pot juca un rol în activarea LCAT.

Apoproteina (a), o glicoproteină mare care este omologă într-o mare măsură cu zimogenul plasmatic plasminogen, este sintetizată de hepatocite și este secretată în plasmă, unde formează o legătură covalentă cu apo B100 din LDL pentru a forma lipoproteina (a). Rolul fiziologic al lipoproteinei (a) este necunoscut, dar niveluri crescute sunt asociate cu risc crescut pentru ateroscleroză.

METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR LPL este sintetizată în țesutul adipos și muscular, secretată în spațiul interstițial, transportată de-a lungul celulelor endoteliate și se leagă de proteoglicanii de pe membranele celulare ale patului capilar adiacent. LPL mediază hidroliza trigliceridelor din chilomicroni și VLDL cu generarea de acizi grași liberi și glicerol. Acizii grași liberi difuzează în țesuturile vecine pentru a fi arși în vederea obținerii de energie sau sunt stocați ca grăsime de rezervă. Cea mai mare parte a LPL circulantă este asociată cu LDL. Insulina sintetizează sinteza și secreția de LPL; insulina stimulează sinteza și secreția LPL, iar reducerea activității LPL în diabetul zaharat poate determina afectarea clearance-ului trigliceridelor. Homozigoții care prezintă mutații ce alterează LPL au hipertrigliceridemie severă care se manifestă frecvent în copilărie (hiperlipidemia tip I), iar heterozigoții cu defecte pentru LPL prezintă hipertrigliceridemie à jeun ușoară sau moderată, dar prezintă hipertrigliceridemie marcată după consumul unei mese bogate în grăsimi. LPL este exprimată și în macrofage, inclusiv în macrofagele încărcate cu esteri de colesterol (celule spumoase) din leziunile aterosclerotice. În acest context, secreția de LPL se poate asocia cu LDL, determinând retenția lipoproteinelor în spațiul subendotelial.

Triglicerid lipaza hepatică (HTGL), un membru al familiei de enzime care include și LPL și lipaza pancreatică, este sintetizată în ficat și interacționează cu lipoproteinele în sinusoidele hepatice. HTGL poate deplasa trigliceridele de pe resturile VLDL (IDL), promovând astfel conversia VLDL în LDL, și poate juca, de asemenea, un rol în clearance-ul resturilor de chilomicroni și în conversia HDL_2 în HDL_3 în ficat prin hidroliza trigliceridelor și fosfolipidelor în HDL (vezi mai jos). Indivizii cu hipertrigliceridemie severă cu defecte genetice ale HTGL prezintă această caracteristică datorită acumulării plasmatice de chilomicroni și resturi de VLDL. În contrast cu majoritatea pacienților cu hipertrigliceridemie, totuși, subiecții cu deficit de HTGL prezintă niveluri normale ale HDL.

LCAT este sintetizată în ficat și secretată în plasmă unde este legată predominant de HDL. LCAT mediază transferul linoleatului de pe lecitină pe colesterolul liber de pe suprafața HDL cu formarea esterilor de colesterol care apoi sunt transferați pe VLDL și în final pe LDL. Apo AI este un cofactor pentru esterificarea colesterolului liber de către LCAT.

Proteina de transfer a esterilor de colesteol (CETP) este sintetizată în special în ficat și circulă în plasmă în asociere cu HDL. CETP mediază schimbul de esteri de colesterol de pe HDL cu trigliceride de pe chilomicroni sau VLDL. Colesterolul LDL esterificat poate de asemenea să fie schimbat cu trigliceridele de pe chilomicroni și VLDL conducând la formarea de LDL mic, dens. Indivizii care sunt homozigoți pentru mutațiile în gena CETP pezintă creșteri marcate ale HDL colesterolului și apo AI și cei heterozigoți pentru aceste mutații prezintă creșteri ușoare ale HDL, indicând faptul că CETP joacă un rol important în deplasarea esterilor de colesterol de pe HDL.

TRANSPORTUL LIPIDELOR EXOGENE (ALIMENTARE) Transportul lipidelor exogene în chilomicroni și resturi de chilomicroni este detaliat în figura 341-1*A*. În societățile vestice, unde indivizii consumă obișnuit 50-100 g de grăsime și 0,5 g colesterol în timpul celor trei-patru mese, transportul grăsimilor alimentare este în esență continuu. Indivizii normolipidici elimină majoritatea grăsimilor din sânge în timp de 8 ore de la ultima masă, dar unii pacienți cu dislipidemie, în particular cei cu niveluri à jeun crescute a trigliceridelor VLDL, prezintă niveluri măsurabile ale lipoproteinelor circulante derivate din intestin la mai mult de 24 de ore după ultimul prânz.

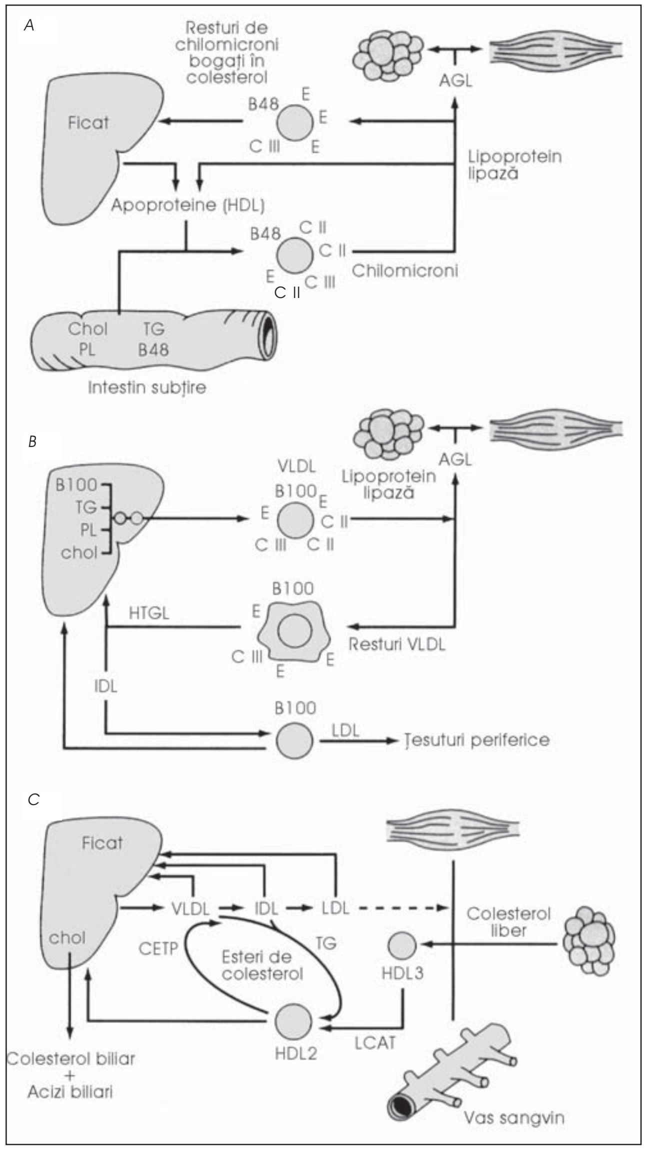


FIGURA 341-1 *A*. Transportul lipidelor hepatice endogene prin intermediul VLDL, IDL și LDL. A se observa schimbările relative și absolute în apoproteine, altele decât apo B100, și cum este convertit VLDL în IDL și LDL. Sediul de acțiune a celor două lipaze, LPL și HTGL, este de subliniat, deși rolul HTGL nu a fost definitiv stabilit. *B*. Descriere schematică a transportului lipidelor alimentare din intestin în țesuturile periferice și ficat prin intermediul sistemului de chilomicroni. Deplasarea ciclică a unor apoproteine între HDL și chilomicroni este de asemenea reprezentată. *C*. Reprezentare simplificată a metabolismului HDL și a rolului HDL în transportul invers al colesterolului. Colesterolul liber este acceptat de HDL_3 din țesuturile periferice și, după esterificare, poate fi transferat către lipoproteinele apo B100. Esterii de colesterol pot fi livrați ficatului de către HDL. Semnificația fiecăreia din aceste trei posibilități de transport a colesterolului în transportul global inversat este necunoscută. CETP, proteina de transfer a colesterolului esterificat; AGL, acizi grași liberi; HDL, lipoproteine cu densitate mare; HTGL, lipază hepatică trigliceridică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; LPL, lipoprotein lipaza; PL, fosfolipaza; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă (*După HN Ginsberg, Endocrinol Metab Clin North Am 19(2):211, 1990*).

La nivelul mucoasei intestinale, trigliceridele și colesterolul alimentar sunt încorporate în miezul chilomicronilor care se formează: suprafața de înveliș a chilomicronilor este compusă din fosfolipide, colesterol liber, apo B48, apo AI, apo AII și apo AIV. Chilomicronii, picături de grăsime care conțin în esență 80-95% trigliceride, sunt secretați în vasele chiloase și transportați în circulație prin intermediul canalului toracic. În plasmă, proteina apo C este transferată către chilomicroni de pe HDL. Apo CII este necesar pentru hidroliza trigliceridelor de către LPL de pe celulele endoteliale capilare de la nivelul țesutului adipos și muscular și apo CIII poate modula hidroliza miezului de trigliceride prin reglarea activității LPL. Adiția apo E permite chilomicronilor să rămână legați de receptorii LDL hepatici și/sau ai LRP după ce miezul trigliceridic a fost hidrolizat și după ce apo CII și apo CIII au fost reintroduse în HDL. Ca urmare, trigliceridele sunt furnizate adipocitelor și celulelor musculare sub formă de acizi grași, iar colesterolul alimentar este preluat de ficat unde poate fi folosit pentru formarea acizilor biliari, poate fi încorporat în membrane, poate fi resecretat ca lipoprotein colesterol înapoi în circulație sau excretat ca și colesterol în bilă. Colesterolul alimentar reglează de asemenea sinteza hepatică a colesterolului endogen.

Transportul anormal și metabolismul viciat al chilomicronilor poate predispune la ateroscleroză, iar hiperlipidemia postprandială poate fi un factor de risc pentru BCC. Chilomicronii și resturile lor pot fi preluați de celulele peretelui vascular, și anume de monocitele derivate din macrofage care migează din plasmă în peretele vascular. Acumularea esterilor de colesterol în aceste macrofage determină transformarea lor în celule spumoase, cea mai precoce leziune la nivelul plăcii aterosclerotice. Dacă nivelurile postprandiale ale chilomicronilor și resturilor sunt crescute sau dacă îndepărtarea lor plasmatică este prelungită, deplasarea colesterolului spre peretele arterial poate fi accelerată.

TRANSPORTUL LIPIDELOR ENDOGENE Sistemul de transport al lipidelor endogene, care transportă lipidele de la nivelul ficatului la nivelul țesuturilor periferice și de la țesuturile periferice înapoi la ficat, poate fi separat în două subsisteme: sistemul lipoproteinei apo B100 (VLDL, IDL și LDL) și sistemul lipoproteinei apo AI (HDL).

Sistemul lipoproteinei apo B100 (Vezi figura 341-1*B*) În ficat, trigliceridele sunt produse de acizi grași care, la rândul lor, sunt preluați din plasmă sau sunt sintetizați de novo de către ficat. Colesterolul poate fi de asemenea sintetizat de ficat sau pus la dispoziția ficatului prin intermediul resturilor de chilomicroni. Aceste lipide de miez sunt împachetate împreună cu apo B100 și fosfolipidele în VLDL și secretate în plasmă unde apos CI, CII, CIII și E sunt adăugate particulelor VLDL. Trigliceridele asigură volumul VLDL (55-80% din greutate), iar mărimea VLDL este determinată de cantitatea de trigliceride disponibilă. De aceea, VLDL bogat în trigliceride foarte mari este secretat în situațiile în care se sintetizează trigliceride în exces, cum ar fi excesul caloric, diabetul zaharat și consumul de alcool. VLDL cu dimensiuni mici este secretat când sunt disponibile puține trigliceride. Deși VLDL este în mod normal principala lipoproteină hepatică secretată de majoritatea indivizilor, VLDL și IDL îmbogățit cu esteri de colesterol și/sau particule LDL-like pot fi secretate de ficatul indivizilor cu hiperlipidemie mixtă (vezi mai jos).

În plasmă, VLDL interacționează cu LPL și, pe măsură ce trigliceridele sunt hidrolizate, particulele VLDL devin mai mici și mai dense și sunt transformate în resturi de VLDL (IDL). În contrast cu resturile de chilomicroni, resturile de VLDL pot fie să pătrundă în ficat, fie să stea la marginea LDL. Particulele mari de VLDL transportă o cantitate mare de trigliceride și sunt cel mai probabil îndepărtate direct din plasmă fără să fie convertite la LDL; apo E din resturile VLDL este ligandul care leagă resturile de receptorul LDL pentru a fi îndepărtate din plasmă. Particulele VLDL mai mici și mai dense sunt convertite în esență în LDL și apo E și HTGL joacă un rol important în acest proces. Indivizii cu deficit fie al apo E_2, fie a HTGL acumulează IDL. Apo B100 este singura proteină care rămâne la suprafața particulei de LDL.

Timpul de înjumătățire al LDL în plasmă este determinat în principal de disponibilitatea (sau „activitatea“) receptorilor LDL. Cea mai mare cantitate din LDL plasmatic este preluată de ficat, iar restul este eliberată în țesuturile periferice, incluzând suprarenalele și gonadele care utilizează colesterolul pentru sinteza hormonilor steroidieni. Glandele suprarenale prezintă cea mai mare concentrație de receptori LDL pe celulă din organism. În total, aproximativ 70-80% din catabolismul LDL se produce prin intermediul receptorilor LDL, iar restul este îndepărtat prin endocitoză lichidiană și posibil prin intermediul altor receptori.

Receptorul LDL, o glicoproteină de masă moleculară de aproximativ 160kDa, este prezent pe suprafața a aproape tuturor celulelor din organism. Goldenstein și Brown au caracterizat genetica moleculară și biologia celulară a receptorului LDL și au definit rolul acestuia în metabolismul colesterolul, evidențiind faptul că colesterolul eliberat în citoplasmă de către LDL reglează atât rata de sinteză a colesterolului în ficat, cât și numărul receptorilor de pe suprafața celulelor hepatocitare. Acest mecanism de feedback permite celulelor să-și mențină homeostazia colesterolului. În timp ce receptorul LDL este factorul major în determinarea nivelului plasmatic al LDL colesterolului, rata de pătrundere a VLDL în plasmă și eficiența cu care VLDL este convertit în LDL influențează, de asemenea, concentrațiile de echilibru plasmatic ale LDL.

Nivelurile plasmatice crescute de LDL și apo B100 sunt factori de risc pentru ateroscleroză. Un LDL normal nu determină formarea de celule spumoase când este incubat cu culturi de macroage sau celule musculare netede, dar când LDL suferă peroxidarea lipidică devine un ligand pentru calea alternativă a unui receptor impur. Receptorii impuri sunt prezenți pe celulele endoteliale și macrofage și preluarea lipoproteinelor modificate (oxidate) de către acești receptori în macrofage are ca rezultat formarea celulelor spumoase încărcate cu colesterol. În plus față de formarea celulelor spumoase, LDL oxidat acționează la nivelul peretelui vascular stimulând secreția de citokine și factori de creștere de către celulele endoteliale, musculare și monocite derivate din macrofage. Consecința este recrutarea a și mai multor monocite în această leziune și proliferarea celulelor musculare netede care sintetizează și secretă cantități crescute de matrice extracelulară, așa cum este colagenul. Rolul critic al LDL în ateroscleroză a fost confirmat la șoarecii afectați genetic. Deși șoarecele este în mod normal rezistent la ateroscleroză, nivelurile plasmatice crescute ale resturilor de lipoproteine sau LDL conduc la ateroscleroză în cazul acestei specii.

Rolul VLDL în aterogeneză este nesigur. Motivul major al acestei incertitudini derivă din relația inversă între nivelurile crescute de lipoproteine bogate în trigliceride și nivelurile scăzute ale HDL antiaterogenic și este posibil ca hipertrigliceridemia să nu fie în mod direct aterogenică, dar să fie surogatul altor anomalii lipoproteice. Prin urmare, dacă hiperlipidemia postprandială este un factor de risc pentru BCC, indivizii care prezintă niveluri plasmatice à jeun normale ale trigliceridelor, dar dezvoltă hipertrigliceridemie după consumul unei mese cu grăsime vor fi eronat clasificați ca normali în studiile în care sunt analizate doar probe de sânge à jeun. Este clar faptul că VLDL bogate în esteri de colesterol izolate de la animalele hrănite cu colesterol pot fi preluate de receptorii de pe macrofage și celulele musculare netede și determină formarea celulelor spumoase. Acești VLDL bogați în esteri de colesterol sunt îmbogățiți în apo E și sunt probabil reprezentativi pentru resturile VLDL. De aceea, riscul de ateroscleroză dat de hipertrigliceridemie și nivelul crescut de VLDL poate

fi determinat prin nivelul resturilor VLDL bogate în esteri de colesterol din plasma cu VLDL. Potențialul aterogenic al IDL este probabil similar cu cel al resturilor de VLDL.

Lipoproteinele ce conțin apo AI (Vezi figura 341-1*C*) În contrast cu lipoproteinele apo B aterogenice, HDL care conține apo AI par să fie antiaterogenice. De fapt, în unele studii, nivelul HDL colesterolului este un indicator puternic al protecției împotriva BCC așa cum LDL colesterolul este un indicator al riscului pentru această boală. Deși se cunosc multe detalii despre transportul HDL, mecanismul prin care aceste lipoproteine protejează împotriva aterosclerozei este puțin definit.

Particulele de HDL se formează în plasmă prin coalescența complexelor individuale fosfolipid-apolipoproteină. Apo AI pare să fie apoproteina structurală crucială pentru HDL. Complexele apo AI+ fosfolipid probabil că fuzionează cu alte vezicule fosfolipidice care conțin apo AII și apo AIV pentru a forma variatele tipuri de HDL. Apoproteinele pot fi adăugate HDL după secreția lor ca și complexe fosfolipidice sau prin transfer din lipoproteinele bogate în trigliceride. Aceste particule de HDL mici, sărace în colesterol care rezultă sunt heterogene ca dimensiune și conținut și sunt atribuite lui HDL_3. Colesterolul liber este transferat din membranele celulare în HDL_3 și convertit de către LCAT în esteri de colesterol care sunt deplasați în miezul particulei. Producerea esterilor de colesterol crește capacitatea HDL_3 de a accepta și mai mult colesterol liber și de a forma clase de particule HDL greu și mai puțin difuzabil, HDL_2. HDL_2 poate fi metabolizat pe două căi: (1) esterii de colesterol pot fi transferați de pe HDL_2 pe lipoproteinele apo B sau pe celule sau (2) întreaga particulă HDL_2 poate fi epurată din plasmă. Transferul esterilor de colesterol de pe HDL pe formele bogate în trigliceride, apo B lipoproteinele (chilomicroni și VLDL în situații de post sau alimentare) este mediat de CETP. Trigliceridele sunt transferate către HDL în acest proces și reprezintă un substrat pentru lipoliza prin LPL și/sau HTGL. Ca urmare, HDL_2 este convertit din nou în HDL_3. Transportul invers al colesterolului mediat de HDL (de la țesutuile periferice în ficat) se crede că reprezintă primul mecanism prin care HDL protejează împotriva aterosclerozei. Când lipoproteinele apo B sunt deplasate de la nivelul ficatului, transportul invers al colesterolului este complet. Esterii de colesterol HDL pot fi de asemenea transportați selectiv spre celule prin intermediul interacțiunii HDL cu membranele celulare. Alternativ, un subgrup de particule HDL care conține apo E poate fi preluat în totalitate prin intermediul receptorilor LDL sau LRP.

În cazuri rare, HDL plasmatic scăzut se datorează unei deficiențe genetice a uneia din componentele structurale ale HDL (cum ar fi apo AI), dar nivelurile scăzute de HDL colesterol sunt frecvent consecința secundară a creșterii nivelului plasmatic de VLDL și IDL (sau chilomicronilor și resturilor lor). Nivelurile scăzute de HDL colesterol și apo AI pot crește riscul de ateroscleroză prin mai multe mecanisme. HDL poate deplasa colesterolul din celulele spumoase în leziunile aterosclerotice sau protejează LDL de modificările oxidative. Alternativ, riscul de ateroscleroză prin HDL scăzut se poate datora obișnuit creșterilor asociate ale lipoproteinelor ce conțin apo B, care acceptă esterii de colesterol și eliberează esterii de colesterol către peretele vascular.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE (vezi tabelul 341-3)

HIPERCOLESTEROLEMIA Creșterile nivelurilor plasmatice ale colesterolului total à jeun în prezența unor valori normale ale trigliceridelor sunt aproape întotdeauna asociate cu creșterea concentrației plasmatice a LDL colesterol (tip IIa), de vreme ce LDL transportă aproximativ 65-75% din colesterolul total plasmatic. Puțini pacienți care prezintă creșteri

Tabelul 341-3

Caracteristici ale celor mai frecvente hiperlipidemii

Fenotip lipidic	Lipide plasmatice valori în mmol/l (mg/dl)	Lipoproteine Crescute	Lipoproteine Fenotip	Semne clinice
HIPERCOLESTEROLEMIA IZOLATĂ				
Hipercolesterolemia familială	Heterozigoți: colesterol total=7-13 (275-500)	LDL	IIa	Dezvoltă frecvent xantoame la maturitate și boală vasculară la 30-50 ani
	Homozigoți: colesterol total>13 (>500)	LDL	IIa	Dezvoltă frecvent xantoame și boală vasculară în copilărie
Deficitul familial de apo B100	Heterozigoți: colesterol total=7-13 (275-500)	LDL	IIa	–
Hipercolesterolemia poligenică	Colesterol total=6,5-9,0 (250-350)	LDL	IIa	Frecvent asimptomatici până la apariția bolii vasculare; fără xantoame
HIPERTRIGLICERIDEMIA IZOLATĂ				
Hipertrigliceridemia familială	TG=2,8-8,5 (250-750) (plasma poate fi tulbure)	VLDL	IV	Asimptomatic; se poate asocia cu risc crescut pentru boală vasculară
Deficitul familial de lipoprotein lipază	TG>8,5 (>750) (plasma poate fi lactescentă)	Chilomicroni	I, V	Poate fi asimptomatic; se poate asocia cu pancreatită, dureri abdominale, hepatosplenomegalie
Deficitul familial de apo CII	TG>8,5 (>750) (plasma poate fi lactescentă)	Chilomicroni	I, V	Ca mai sus
HIPERTRIGLICERIDEMIA ȘI HIPERCOLESTEROLEMIA				
Hiperlipidemia mixtă	TG=2,8-8,5 (250-750) Colesterol total=6,5-13,0 (250-500)	VLDL, LDL	IIb	Frecvent asimptomatic până când se dezvoltă boala vasculară; forma familială poate fi de asemenea prezentă ca TG crescute izolat sau LDL colesterol crescut izolat.
Disbetalipoproteinemia	TG=2,8-5,6 (250-500) Colesterol total=6,5-13,0 (250-500)	VLDL, IDL, LDL normal	III	Frecvent asimptomatică până când se dezvoltă boala vasculară; poate prezenta xantoame palmare sau tuboeruptive

NOTĂ: colesterol total = colesterol liber + colesterol esterificat; LDL = lipoproteine cu densitate joasă; TG = trigliceride; VLDL = lipoproteine cu densitate foarte joasă; IDL = lipoproteine cu densitate intermediară.

marcate ale HDL colesterolului pot prezenta de asemenea creșterea nivelului plasmatic a colesterolului total. Creșterile LDL colesterolului pot rezulta din defecte ale unei singure gene, afectări poligenice și din efecte secundare ale altor stări de boală.

Hipercolesterolemia familială HF este o afecțiune genetică codominantă care apare la formele heterozigote la 1 din 500 de indivizi. HF este rezultatul mutațiilor în gena pentru receptorul LDL și este genetic heterogenă, fiind descrise mai mult de 200 de mutații la nivelul acestei gene. Nivelurile plasmatice ale colesterolului total și LDL colesterolului sunt crescute la naștere și rămân astfel pe tot parcursul vieții. La adulții netratați, nivelurile colesterolului plasmatic variază între 7-13 mmol/l (275-500 mg/dl). Nivelurile trigliceridelor sunt tipic normale și nivelul HDL colesterolului este normal sau scăzut. Așa cum este de așteptat, scăderea numărului de receptori LDL duce la scăderea clearance-ului LDL apo B. Producția de LDL este crescută deoarece VLDL și IDL sunt secretate în cantitate mare de către ficat și mai multe particule IDL sunt convertite în LDL decât să fie preluate de receptorii LDL hepatici. *Xantoamele tendinoase* care se datorează atât depozitelor intracelulare, cât și extracelulare de colesterol implică cel mai frecvent tendonul lui Achile și tendoanele extensoare ale degetelor și se găsesc la aproximativ 75% din adulții cu HF. *Xantoamele tuberoase*, care sunt mai moi, reprezintă noduli dureroși la nivelul coatelor și feselor și *xantelasma*, care reprezintă depozite mari de colesterol la nivelul pleoapelor, sunt mai frecvente la heterozigoții cu HF. La bărbați, BCC se dezvoltă în a patra decadă de viață (sau mai devreme).

Homozigoții cu HF reprezintă 1 din 1 milion de indivizi și prezintă niveluri plasmatice de colesterol >13 mmol/l (>500 mg/dl), xantelasme mari și xantoame plane și tendinoase proeminente. Acești pacienți prezintă BCC prematură, agresivă, care se poate manifesta în copilărie.

Deficitul familial de apo B100 Această afecțiune autosomal dominantă este o fenocopie a HF și se datorează unei mutații nonsens la nivelul aminoacidului 3500 care reduce afinitatea LDL pentru receptorii LDL și astfel este alterat catabolismul LDL. Prevalența și manifestările, atât la homozigoți cât și la heterozigoți, sunt similare acelora produse de mutații ale receptorului LDL.

Hipercolesterolemia poligenică Hipercolesterolemia cu valori moderate [colesterol plasmatic între 6,5-9 mmol/l (240-350 mg/dl)] este în cele mai multe cazuri cu origine poligenică. Gene multiple interacționează cu factori de mediu contribuind la hipercolesterolemie și se crede că atât supraproducția, cât și scăderea catabolismului LDL joacă un rol în fiziopatologie. Severitatea este probabil rezultatul consumului de grăsimi saturate și colesterol fiind în relație cu vârsta și cu gradul de activitate fizică. Trigliceridele plasmatice și HDL colesterolul sunt în general în limite normale. Xantoamele tendinoase nu sunt prezente. Genele implicate în metabolismul colesterolului și acizilor biliari pot fi implicate în patogeneză.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Diagnosticul de hipertrigliceridemie se stabilește prin măsurarea nivelului plasmatic de lipide după un post de o noapte. Datorită certitudinii mai mici legate de asocierea trigliceridelor cu boala cardiacă coronariană (comparativ cu LDL colesterolul), concentrațiile plasmatice mai mari de 90-95 față de procentul corespunzător vârstei și sexului au fost folosite pentru a defini hipertrigliceridemia. Creșterile izolate ale trigliceridelor plasmatice se pot datora creșterii nivelului de VLDL (tip IV) sau combinației VLDL și chilomicroni (tip V). Rareori, numai nivelul chilomicronilor este crescut (tip I). În general, plasma este clară când trigliceridele sunt <4,5 mmol/l (<400 mg/dl) și devine tulbure când nivelul este mai mare și particulele de VLDL (și/sau chilomicroni) sunt suficient de mari pentru a difuza lumina. Când sunt prezenți chilomicronii, un strat cremos plutește deasupra plasmei după depozitarea la rece de câteva ore. Xantoamele tendinoase și xantelasma nu apar în hipertrigliceridemia izolată, dar xantoamele eruptive, mici papule portocalii-roșii, pot apărea pe trunchi și extremități când nivelul trigliceridelor este >11 mmol/l (>1000 mg/dl) (respectiv, când este prezentă chilomicronemia). La astfel de niveluri înalte ale trigliceridelor, vasele retiniene pot apărea cu o culoare portocaliu-galbenă (lipemia retiniană). Pancreatita reprezintă riscul major asociat unui nivel plasmatic al trigliceridelor de >11 mmol/l (>1000 mg/dl).

Creșterea trigliceridelor plasmatice se asociază frecvent cu creșterea sintezei și secreției de VLDL trigliceride de către ficat. Sinteza hepatică de trigliceride este reglată de fluxul de substrat (disponibilitatea de acizi grași liberi), de balanța energetică (nivelul de glicogen depozitat în ficat) și de statusul hormonal (balanța dintre insulină și glucagon). Obezitatea, consumul exagerat de zaharuri simple și de grăsimi saturate, sedentarismul, consumul de alcool și rezistența la insulină sunt frecvent asociate cu hipertrigliceridemie. În multe din aceste situații, fluxul crescut de acizi grași liberi din țesutul adipos către ficat stimulează asamblarea și secreția de VLDL. Când nivelul de trigliceride VLDL este marcat crescut [>11 mmol/l-(>1000 mg/dl)], LPL poate fi saturat, chiar dacă nu există o afecțiune genetică subiacentă care să necesite dezvoltarea deficitului de LPL în timpul perioadei postprandiale. Adiția chilomicronilor în circulație poate determina creșteri dramatice ale trigliceridelor plasmatice.

Hipertrigliceridemia familială Hipertrigliceridemia familială pare să se transmită ca o afecțiune autosomal dominantă, dar mutația (mutațiile) de bază nu a fost identificată. Fiziopatologia este complexă; au fost raportate atât scăderea catabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride, cât și supraproducția de VLDL. Creșterile nivelului plasmatic à jeun al trigliceridelor în limite de 2,3-8,5 mmol/l (200-750 mg/dl) sunt frecvent asociate cu creșterea izolată a nivelului de trigliceride VLDL. Când trigliceridele VLDL sunt marcat crescute (indiferent de etiologie), chilomicron trigliceridele pot fi de asemenea prezente chiar și după 14 ore de post. Această afecțiune pare să nu crească riscul de BCC, fie pentru că lipoproteinele mari bogate în trigliceride nu sunt aterogenice, fie pentru că pot fi generate numai cantități normale de LDL.

Deficitul familial de lipoprotein lipază Această afecțiune autosomat recesivă se datorează alterării sau absenței LPL, o consecință fiind acumularea de cantități masive de chilomicroni în plasmă. Manifestările apar din copilărie și includ pancreatită, xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, infiltrația cu celule spumoase a măduvei spinării și, când trigliceridele sunt mai mari de 11 mmol/l (1000 mg/dl), lipemie retiniană. Ateroscleroza nu este accelerată. Diagnosticul este suspectat prin depistarea unui strat cremos (chilomicroni) la suprafața plasmei care a fost incubată peste noapte la 4°C și confirmat prin demonstrarea faptului că nivelul plasmatic al LPL nu crește după administrarea de heparină (care în mod normal eliberează LPL de la nivelul suprafețelor endoteliale). Manifestările se reduc dramatic când pacientul este supus unei diete fără grăsimi.

Nivelurile LPL sunt în limite normale la cei mai mulți pacienți cu hipertrigliceridemie moderată (2,8-5,6 mmol/l – 250-500 mg/dl), dar mutațiile heterozigote în gena LPL sunt prezente la 5-10% din indivizii hipertrigliceridemici; activitatea LPL poate fi redusă cu 20-50% la acești heterozigoți.

Deficitul familial de apoproteină CII Această afecțiune rară, autosomal recesivă determină un deficit funcțional al LPL și manifestări clinice care sunt similare cu cele ale deficitului familial de LPL. Deficitul de apoproteină CII alterează hidroliza chilomicronilor și VLDL astfel încât se acumulează în sânge fie una, fie ambele lipoproteine. Diagnosticul este suspectat la copiii sau adulții care prezintă atacuri recurente de pancreatită și confirmat prin demonstrarea absenței apo CII prin electroforeza

pe gel și demonstrarea faptului că transfuzia de plasmă (care conține cantități mari de apo CII) determină scăderea dramatică a trigliceridelor plasmatice. Heterozigoții prezintă jumătate din valorile normale de apo CII, pot avea creșteri moderate ale trigliceridelor și sunt asimptomatici. Restricția dietetică în grăsimi trebuie menținută toată viața.

Deficitul de lipază hepatică Deficitul total de HTGL este o afecțiune rară, autosomal recesivă care alterează catabolismul final și/sau remodelarea VLDL și IDL mici. Subiecții cu deficit de HTGL prezintă adesea niveluri crescute ale resturilor de VLDL, iar nivelul de HDL_2 poate fi crescut de vreme ce HTGL participă la conversia HDL_2 în HDL_3. Activitatea HTGL este frecvent crescută în hipertrigliceridemie, dar sensul acestei asocieri este neclar.

HIPERCOLESTEROLEMIA CU HIPERTRIGLICERIDEMIE Hipercolesterolemia concomitentă cu hipertrigliceridemia apare în două afecțiuni.

Hiperlipidemia mixtă familială HMF este o afecțiune moștenită ca o afecțiune autosomal dominantă și probantul (cazul inițial descoperit într-o familie) poate prezenta hiperlipidemie mixtă, hipertrigliceridemie izolată sau creșteri izolate ale nivelului de LDL colesterol. Diagnosticul necesită documentarea la un anumit moment a hiperlipidemiei mixte la probant sau, dacă probantul are hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie izolată, a fenotipurilor lipidice diferite la rudele de

gradul întâi cu risc. La indivizii afectați, fenotipul lipoproteic se poate modifica cu timpul. Defectul de bază în această boală este necunoscut, deși mutații sau polimorfisme în gena LPL și în genele cluster pentru apo AI, apo CIII și apo AIV pot contribui la dezvoltarea bolii în unele familii. Rezistența la insulină este prezentă la multe persoane cu HMF; legătura poate fi prin intermediul creșterii fluxului de acizi grași liberi conduși pentru asamblarea și secreția lipoproteinelor B100.

HMF este asociată cu creșterea secreției de particule VLDL așa cum s-a determinat prin fluxul de VLDL apo B. Modelele lipopoteice asociate cu această afecțiune sunt cel mai probabil determinate prin polimorfism genetic în genele care reglează metabolismul VLDL. De exemplu, dacă individul afectat prezintă de asemenea un defect al LPL, va fi prezentă și hipertrigliceridemia. Deoarece hidroliza trigliceridelor VLDL reglează de asemenea generarea LDL în plasmă, pacienții cu HMF care au un catabolism insuficient al VLDL pot avea niveluri scăzute de LDL colesterol și crescute de VLDL colesterol. În final, indivizii cu HMF care sintetizează cantități normale de trigliceride și secretă VLDL care transportă cantități normale de trigliceride generează un număr crescut de particule LDL și prezintă niveluri izolat crescute de LDL colesterol

Tabelul 341-4

Afecțiuni genetice rare ale metabolismului lipidic

Afecțiune	Vârsta tipică de debut	Anomalia lipidică plasmatică	Manifestări clinice majore	Patogeneză	Tratament
Hipobetalipoproteinemia, Abetalipoproteinemia	Copilăria precoce	Niveluri foarte scăzute ale colesterolului și trigliceridelor	Malabsorbția grăsimilor, ataxie, neuropatie, retinită pigmentară, acantocitoză	Sinteza deficientă sau secreția de apoproteină B care conduce la scăderea sau absența plasmatică a chilomicronilor, VLDL și LDL	Vitamina E
Boala Tangier	Copilărie	Colesterol scăzut; trigliceride normal sau ușor crescute	Amigdale mari, portocalii, opacități corneene, polineuropatie recidivantă, fără ateroscleroză precoce	Preluare anormală a colesterolului în și/sau eflux anormal din macrofage; clearance accelerat al apo AI	Nici unul
Deficitul de lecitincolesterol aciltransferază (LCAT) (boala ochiului de pește)	Adult tânăr	Colesterol total plasmatic variabil cu scăderea marcată a colesterolului esterificat și creșterea colesterolului liber; VLDL crescut; structură anormală a tuturor lipoproteinelor	Opacități corneene, anemie hemolitică, insuficiență renală, ateroscleroză precoce	Scăderea activității LCAT în plasmă determină acumularea colesterolului liber în exces în plasmă și țesuturi	Restricție dietetică de grăsimi; transplant renal
Xantomatoza cerebrotendinoasă	Adult tânăr	Nici una	Ataxie progresivă cerebeloasă, demență și pareză de măduva spinării, inteligență redusă, xantoame tendinoase, cataractă	Sinteza deficitară a acizilor biliari primari în ficat conduce la sinteza hepatică crescută de colesterol și colestanol care se acumulează în creier, tendoane și alte țesuturi	Nici unul
Sitosterolemia	Copilărie	Niveluri plasmatice crescute de steroli vegetali, colesterol crescut sau normal, trigliceride normale	Xantoame tendinoase	Creșterea absorbției intestinale de colesterol din dietă, sitosterol și alți steroli vegetali cu acumularea în plasmă și tendoane	Dietă săracă în steroli vegetali și colesterol

NOTĂ: VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare; LCAT, lecitincolesterol aciltransferază

SURSĂ: Modificat după MS Brown și JL Goldstein în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed, KJ Isselbacher et al (eds), New York, McGraw-Hill, 1994.

plasmatic. Aceste variații în catabolismul VLDL împreună cu heterogenitatea genetică suplimentară și cu variabilitatea de mediu reprezintă bazele variației fenotipice în această afecțiune. HMF poate să apară la mai mult de 0,5-1% din americani și este cea mai frecventă afecțiune lipidică familială la supraviețuitorii după un infarct de miocard. Riscul crescut de ateroscleroză se datorează prezenței numărului crescut de VLDL mic, aterogenic și conversiei VLDL în IDL și LDL care sunt și mai aterogenice. Subiecții cu HMF prezintă în general plasmă clară și nu au xantoame și xantelasme.

Disbetalipoproteinemia Această afecțiune rară apare la 1 din 10.000 de persoane și este rezultatul homozigozității pentru apo E_2, forma de legătură defectivă a apo E. Deoarece apo E joacă un rol crucial în catabolismul chilomicronilor și resturilor VLDL, indivizii afectați au creșteri atât ale trigliceridelor VLDL, cât și ale VLDL colesterol, iar resturile de chilomicroni sunt prezente în plasma à jeun. Raportul colesterol total/trigliceride este de aproximativ 1 și raportul VLDL colesterol/trigliceride este mai mare de 0,25. LDL și HDL colesterolul au obișnuit valori scăzute. Deși 1% din populație este homozigotă pentru apo E_2, majoritatea indivizilor prezintă valori plasmatice normale de trigliceride și colesterol. De aceea, trebuie să fie prezent un al doilea defect în metabolismul lipidelor la 0,01% din indivizii cu disbetalipoproteinemie. Acești indivizi pot prezenta xantoame tuberoase și depozite de colesterol în liniile palmare (striații palmare): ultimele apar ca linii galben-portocalii și sunt specifice pentru disbetalipoproteinemie. Riscul pentru ateroscleroză și complicațiile sale este crescut odată cu debutul decadei patru-cinci. Incidența bolii vasculare periferice este mai mare decât în hipercolesterolemia familială.

SCĂDEREA HDL COLESTEROLULUI Scăderea nivelului de HDL colesterol se poate defini ca o valoare de <0,9 mmol/l (<35 mg/dl) la bărbat și <1-1,2 mmol/l (<40-45 mg/dl) la femeie. Concentațiile scăzute de HDL colesterol sunt frecvent asociate cu hipertrigliceridemie coexistentă, deși hipoalfalipoproteinemia „primară“ a fost identificată având atât caracter individual, cât și familial. Relația dintre hipertrigliceridemie și scăderea nivelului de HDL derivă probabil din (1) transferul esterilor de colesterol mediat de CETP, din miezul HDL în VLDL; (2) schimbul de componente de suprafață, în special fosfolipide, apo CII și apo CIII, din HDL în VLDL și (3) creșterea catabolismului fracționat al HDL sărac în esteri de colesterol care rezultă din primele două procese. Complexitatea relației dintre nivelurile de HDL și trigliceride este în centrul atenției datorită faptului că nivelurile de HDL nu revin la normal după ce nivelul plasmatic à jeun al trigliceridelor este redus la multe persoane cu hipertrigliceridemie și HDL colesterol scăzut. HDL scăzut este clinic silențios și plasma este de obicei clară (poate fi tulbure sau cremoasă dacă există hipertrigliceridemie concomitentă).

Hipoalfalipoproteinemia primitivă se referă la o stare în care concentrațiile de HDL colesterol sunt marcat scăzute, dar concentațiile plasmatice de trigliceride sunt normale. Deși această afecțiune există cu certitudine, mulți indivizi cu acest fenotip au avut hipertrigliceridemie în trecut sau au o rudă bătrână (sau mai obeză) de prim grad care are atât HDL scăzut, cât și crescut de trigliceride. De aceea, atât studii familiale, cât și supravegherea pe termen lung sunt necesare pentru a identifica indivizii cu scădere primitivă a HDL colesterolului. Au fost descrise mutații rare în gena apo AI care conduc la reducerea sintezei de apo AI sau la accelerarea catabolismului. O mutație care este comună în Italia, apo I-Milano, este asociată cu un clearance fracționat crescut a apo AI, dar nu se asociază cu creșterea riscului de ateroscleroză.

Unele afecțiuni genetice rare ale metabolismului lipidic sunt sintetizate în tabelul 341-4.

CAUZE DE HIPERLIPOPROTEINEMIE SECUNDARĂ (vezi tabelul 341-5) **Diabetul zaharat** Diabetul poate afecta metabolismul lipidic și al lipoproteinelor prin mai multe mecanisme. În IDDM (diabetul zaharat insulino-dependent) lipidele plasmatice sunt frecvent normale când controlul diabetului cu insulină este adecvat. În cetoacidoza diabetică hipertrigliceridemia poate fi severă datorită creșterii atât a VLDL, cât și chilomicronilor; aceste anomalii sunt asociate cu supraproducția de VLDL și deficitul de LPL secundare insulinopeniei și se îmbunătățesc odată cu controlul corect al diabetului. În NIDDM (diabetul zaharat tip 2), rezistența la insulină și obezitatea se combină și determină hipertrigliceridemie ușoară spre moderată și scăderea nivelului de HDL colesterol. În general, acest model de dislipidemie se datorează supraproducției de VLDL. LDL colesterol este în mod obișnuit normal în NIDDM, deși LDL este mic, dens și probabil mai aterogenic. Tratamentul NIDDM și scăderea în greutate ameliorează, dar frecvent nu vindecă dislipidemia, în special nivelurile de HDL colesterol. Terapia hiperlipidemiei nu trebuie întârziată la pacienții cu NIDDM care prezintă risc crescut de BCC.

Hipotiroidismul Hipotiroidismul justifică apoximativ 2% din toate cazurile de hiperlipidemie și este a doua cauză de hiperlipidemie secundară după diabetul zaharat. Nivelul de LDL colesterol poate fi crescut chiar și la pacienții cu boală subclinică la care nivelul de TSH este crescut, dar celelalte teste ale funcției tiroidiene sunt în limite normale. Hipertrigliceridemia poate să apară dacă obezitatea este de asemenea prezentă. Hipotiroidismul se asociază de asemenea cu creșterea nivelului de HDL colesterol, probabil datorită reducerii activității HTGL. Corecția hipotiroidismului anulează anomaliile lipidice.

Afecțiunile renale Bolile renale determină un grad variabil de anomalii lipidice. Sindromul nefrotic se poate acompania cu creșterea LDL, VLDL sau a ambelor, dar severitatea hiperlipidemiei se corelează cu gradul de hipoproteinemie. Insuficiența renală este asociată cu hipertrigliceridemie și concentrații joase de HDL colesterol.

Etanolul Metabolizarea etanolului crește nivelul de NADH din ficat care, în schimb, stimulează sinteza de acizi grași și

Tabelul 341-5

Cauze de anomalii lipoproteice secundare

HIPERCOLESTEROLEMIE	
Hipotiroidism	Porfiria acută intermitentă
Boală hepatică obstructivă	Medicamente: progesteron, ciclosporină, tiazide
Sindrom nefrotic	
Anorxie nervoasă	
HIPERTRIGLICERIDEMIE	
Obezitate	Sarcină
Diabet zaharat	Medicamente: estrogen, isotretinoin, betablocanți, glucocorticoizi, rășini care leagă acizii biliari, tiazide
Insuficiență renală cronică	
Lipodistrofie	
Boala acumulării de glicogen	
Alcool	Hepatite acute
Bypass ileal chirurgical	Lupus eritematos sistemic
Stress	Gamapatii monoclonale: mielom multiplu, limfoame
Sepsis	
HIPOCOLESTEROLEMIA	
Malnutriție	Gamapatii monoclonale
Malabsorbție	Boală cronică hepatică
Boli mieloproliferative	
Infecții cronice: SIDA, tuberculoza	
HDL SCĂZUT	
Malnutriție	Beta blocanți
Obezitate	Steroizi anabolici
Fumat	

NOTĂ: HDL, lipoproteine cu densitate mare

încorporarea lor în trigliceride. Consumul moderat de etanol crește nivelul plasmatic al VLDL, cu un grad de creștere dependent de nivelul de bază. Hipertrigliceridemia severă și pancreatita apar frecvent pe un fond de hiperlipidemie genetică și aport masiv de alcool. Deoarece etanolul stimulează de asemenea sinteza de apo AI și inhibă CETP, hipertrigliceridemia alcool-asociată este obișnuit acompaniată de niveluri normale sau crescute de HDL colesterol.

Afecțiunile ficatului Ciroza biliară primitivă și obstrucția biliară extrahepatică pot cauza hipercolesterolemie și niveluri crescute de fosfolipide plasmatice asociate cu niveluri crescute de lipoproteină anormală (lipoproteina X) (vezi capitolul 293). Leziunile hepatice severe determină frecvent o scădere a nivelului atât a colesterolului, cât și a trigliceridelor. Hepatita acută poate determina creșterea nivelului de VLDL și alterarea formării de LCAT.

DIAGNOSTIC Deși indicațiile unei anomalii a metabolismului lipoproteinelor se obțin inițial prin măsurarea trigliceridelor și colesterolului în sânge, anomaliile se datorează unor lipoproteine specifice. Tocmai de aceea, analiza lipoproteinelor trebuie să evalueze nivelurile de VLDL, LDL și HDL. Măsurarea directă a LDL plasmatic necesită o tehnică laborioasă de centrifugare, dar concentrațiile de LDL colesterol pot fi estimate indirect la indivizii cu valori ale trigliceridelor <4,5 mmol/l (<400 mg/dl) prin scăderea HDL și VLDL colesterolului din colesterolul plasmatic total. HDL colesterolul este determinat după precipitarea chimică a VLDL și LDL. VLDL colesterolul este estimat a fi nivelul plasmatic al trigliceridelor împărțit la 5. De aceea,

LDL colesterol = colesterol total – (HDL + trigliceride/5),

în care toate valorile sunt măsurate în mg/dl.

La subiecții cu nivel al trigliceridelor >4,5 mmol/l (>400 mg/dl), raportul trigliceride/VLDL colesterol este >5 astfel încât această ecuație nu poate fi folosită pentru a calcula nivelul LDL colesterolului. Cealaltă afecțiune care nu este depistată prin această metodă este disbetalipoproteinemia, deoarece raportul trigliceride/VLDL colesterol este <<5. În aceste două situații măsurarea directă a LDL colesterolului trebuie practicată în plasma ultracentrifugată.

Deoarece nivelul trigliceridelor plasmatice crește și pentru că nivelurile de HDL și LDL scad modest (datorită acțiunii CETP) după o masă cu conținut lipidic, este preferabil să se măsoare lipidele plasmatice după 12 ore de post. Deoarece măsurarea doar a nivelului de colesterol nu va depista indivizii cu scăderea izolată a HDL, screening-ul pentru BCC va trebui să includă determinarea HDL. Deoarece nivelul lipidelor serice variază de la o zi la alta, se vor practica cel puțin 2-3 determinări zilnice sau săptămânale înaintea inițierii terapiei. Unii specialiști susțin utilitatea determinării raportului colesterol/HDL ca un indice mai bun de evaluare a riscului individual, o abordare rezonabilă atât pentru pacient, cât și pentru medic fiind urmărirea reducerii LDL. În plus, medicul trebuie să fie atent la valorile individuale absolute ale fiecărui pacient deoarece rari pacienți prezintă niveluri foarte înalte sau foarte scăzute atât ale LDL, cât și ale HDL care nu sunt interpretabile pe baza studiilor populaționale. Deși cercetările și laboratoarele clinice oferă adeseori măsurători ale apoproteinelor individuale, de ex. apo B100 și apo AI, această informație este în general inutilă pentru decizia terapeutică. Electroforeza lipoproteinelor este de asemenea inutilă, cu excepția diagnosticului de disbetalipoproteinemie care, pe de altă parte, necesită metode de ultracentrifugare. În unele laboratoare este disponibil genotiparea apo E care este de ajutor în diagnosticul disbetalipoproteinemiei (deși rareori afecțiunea se poate datora altor defecte la nivelul genei apo E).

Atât nivelul de LDL, cât și de HDL colesterol sunt temporar scăzute timp de câteva săptămâni după infarctul miocardic sau după stări inflamatorii acute, dar pot fi determinate cu acuratețe dacă sângele este obținut în 8 ore de la debutul evenimentului.

Rx TRATAMENT

Creșterea LDL colesterolului Tratamentul poate avea unul din următoarele două cerințe – prevenția primară a complicațiilor aterosclerozei sau tratamentul secundar după ce complicațiile au apărut. Rațiunea prevenției primare se bazează pe datele largi legate de faptul că nivelurile crescute de LDL colesterol se asociază cu risc crescut de BCC și un număr impresionant de date clinice și experimentale demonstrează faptul că reducerea LDL colesterolului încetinește progresiunea și chiar poate induce regresia BCC. Atât intervenția primară, cât și cea secundară au pus în evidență prin trialuri că poate reduce mortalitatea totală când nivelul LDL este scăzut.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel recomandă pentru prevenția primară terapie agresivă pentru acei pacienți cu factori multiplii de risc. Factorii de risc includ istoric familial de BCC precoce (înainte de 55 de ani la tată sau frate geamăn și înainte de 65 de ani la rudele de sex feminin), hipertensiunea (chiar dacă este controlată medicamentos), fumatul (>10 țigări pe zi), diabetul zaharat și HDL scăzut (<0,9 mmol/l – 35 mg/dl). În plus, deoarece BCC este mai prevalentă la vârstnici, vârsta (bărbați >45 ani, femei>55 ani sau mai tinere cu menopauză precoce fără substituție estrogenică) reprezintă de asemenea un factor de risc. HDL colesterolul >1,6 mmol/l (>60 mg/dl) este un factor negativ de risc, respectiv un alt factor de risc poate fi anulat prin existența unui nivel înalt de HDL colesterol.

Ghidul NCEP este stringent pentru tratamentul secundar al pacienților cu BCC. Pacienții cu BCC vor fi supravegheați pentru anomaliile lipidice în timpul și după diagnosticul inițial. Scopul scăderii concentațiilor de LDL <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) este justificat la aceste persoane (tabelul 341-6).

MODIFICĂRI ALE STILULUI DE VIAȚĂ Dieta tipic americană conține aproximativ 35% din calorii provenite din grăsimi (14-15% din grăsimi saturate) și conține 400-500 mg/zi colesterol. Persoanele cu hiperlipidemie trebuie încurajate să mănânce o diată cu mai puține grăsimi saturate și colesterol. Etapa 1 din dieta NCEP care este recomandată tuturor americanilor cu vârsta de peste 2 ani asigură 30% din calorii din grăsimi, mai puțin de 10% din calorii din grăsimi saturate și mai puțin de 300 mg/zi colesterol. Carbohidrații reprezintă nutrienții tipici folosiți pentru a substitui grăsimea la pacienții cu hipercolesterolemie izolată. În general, produsele lactate cu lapte integral, gălbenușul de ou, carnea, uleiul de palmier și de cocos trebuie înlocuite cu fructe și vegetale proaspete, carbohidrate complexe (în special produse cereale integrale) și produse lactate degresate. Crustaceele au un conținut scăzut de grăsimi și, cu excepția creveților, prezintă și niveluri scăzute de colesterol; creveți în cantități moderate sunt acceptați în dietă. Se va pune accent pe cantitatea porțiilor;

Tabelul 341-6

Ghid de tratament pentru LDL colesterol

	Nivelurile de LDL pentru debutul tratamentului, mmol/l (mg/dl)		
	Dietă	Medicamente	Scop
Fără BCC și mai puțin de doi factori de risc	≥4,1(≥160)	≥4,9(≥190)	<4,1(<160)
Fără BCC, dar doi sau mai mulți factori de risc	≥3,4(≥130)	≥4,1(≥160)	<3,4(<130)
Prezența BCC	>2,6(>100)	>3,4(>130)	<2,6(<100)

Tabelul 341-7

Cele două etape de abordare pentru tratamentul hipercolesterolemiei*

Nutrient	Dietă de etapă 1	Dietă de etapă 2
Grăsimi totale	<30% din calorii	<30% din calorii
Acizi grași		
Saturați	<10% din calorii	<7% din calorii
Polinesaturați	≤10% din calorii	≤10% din calorii
Mononesaturați	10-15% din calorii	10-15% din calorii
Carbohidrați	50-60% din calorii	50-60% din calorii
Proteine	10-20% din calorii	10-20% din calorii
Colesterol	<300 mg/zi	<200 mg/zi

*Calorii totale: pentru a obține și menține greutatea corporală dorită.

cantitatea de proteine și grăsimi a unei porții de carne la o masă dată trebuie să fie mai mică de 115 g. Substituirea cu un orice aliment sărac în grăsimi saturate cum ar fi tărâțele, nucile și uleiul de măsline va avea un efect pozitiv asupa LDL. Hidrogenarea uleiurilor vegetale crește saturația acizilor grași și este dezavantajoasă. În particular, acizii grași trans, găsiți în special în uleiurile vegetale comercializabile, cresc LDL și pot scădea nivelul de HDL colesterol. Când se indică o altă terapie dietetică, etapa 2 din dieta NCEP va asigura 30% din calorii prin grăsimi, dar mai puțin de 5% din calorii vor rezulta din grăsimile saturate și mai puțin de 200 mg/zi de colesterol. Recomandările NCEP pentru etapa 1 și 2 din dietă sunt prezentate în Tabelul 341-7 (vezi și capitolul 77). Răspunsul LDL colesterolului după schimbarea dietei americane obișnuite cu etapa 1 de dietă este reprezentat de o scădere a acestuia cu 8-10%; o scădere suplimentară de 5-7% poate fi obținută cu dieta din etapa a doua. Există oricum o mare variabilitate individuală în răspunsul la dietă și înainte de aprecierea eficienței oricărui tratament dietetic trebuie obținute o serie de valori.

Decizia privind durata tratamentului dietetic ca unică formă de terapie se va baza pe severitatea hiperlipidemiei și pe obiectivele tratamentului, așa cum se întâmplă în cazul determinării factorilor de risc pentru BCC. Dacă un pacient cu BCC are doar creșteri modeste ale nivelului LDL colesterolului (respectiv <3,4 mmol/l – <130 mg/dl) și obiectivul este un nivel de <2,6 mmol/l (<100mg/dl), o perioadă de 4-6 săptămâni de dietă de etapă 1 poate precede introducerea suplimentară a medicamentelor. Dacă pacientul este vârstnic, nu are BCC și are doar unul din factorii de risc pe lângă LDL crescut, terapia dietetică singură, pe termen lung poate fi suficientă. La asemenea pacienți, trecerea la dieta din etapa 2, care asigură aceeași cantitate de grăsime totală dar cu mai puțin de 5% din calorii provenite din grăsimi saturate, poate fi utilă. Dacă totuși LDL colesterolul are valori foarte mari și dacă sunt prezenți multipli factori de risc sau dacă BCC este dovedită, terapia medicamentoasă trebuie instituită alături de dietă.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ (Vezi tabelul 341-8) Ca primă linie de tratament împotriva hipercolesterolemiei sunt recomandate trei clase de agenți hipolipemianți: sechestranții de acizii biliari sau rășinile de legare; niacina și inhibitorii de 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzimă A (HMG-CoA) reductază. Derivații de acid fibric cum ar fi gemfibrozil sunt agenți de a doua linie pentru hipercolesterolemie și sunt mai eficienți pentru scăderea trigliceridelor.

1. *Rășinile care leagă acizii biliari* Colestiramina și colestipolul au fost utilizați ca agenți hipolipemianți timp de aproximativ trei decade. Aceste medicamente interferă cu reabsorbția acizilor biliari din intestin, rezultând o creștere compensatorie în sinteza acizilor biliari și a receptorilor LDL în hepatocite. Chelatorii de acizi biliari sunt agenți primari în tratamentul pacienților cu niveluri crescute de LDL colesterol și nivel normal de trigliceride. Sechestranții produc scăderi de 15-25% ale colesterolului total și de 20-35% ale LDL colesterol, în funcție de doză. Acești agenți determină creșteri moderate ale HDL colesterolului. O limită a sechestranților este tendința lor de a crește nivelul de trigliceride prin creșterea compensatorie a sintezei hepatice de VLDL și de aceea nu trebuie administrați la persoanele cu hipertrigliceridemie. Rășinile care leagă acizii biliari sunt eficace și sigure și sunt recomandate la adultul de sex masculin tânăr și la femeile în premenopauza cu creșteri moderate ale colesterolului. Complianța pacientului este scăzută, în parte datorită necesității de a dizolva aceste prafuri în lichid; disponibilitatea colestipolului sub formă de tablete poate evita această problemă. Efectele adverse gastrointestinale includ constipația și meteorismul.

2. *Niacinul* Mecanismul de acțiune al niacinului nu este complet înțeles, dar pare să implice inbarea secreției de lipoproteine ce conțin apo B100 din ficat. Niacinul scade atât colesterolul total, cât și LDL colesterolul cu aproximativ 15-25%, reduce nivelul de VLDL cu 25-35% și crește nivelul de HDL colesterol cu mai mult de 15-25%. De aceea, pe baza efectelor sale pe trei lipoproteine majore, VLDL, LDL și HDL, niacina pare să fie un agent optim. Eficacitatea monoterapiei a fost confirmată într-un studiu pe termen lung a prevenției secundare în care niacina a redus semnificativ

Tabelul 341-8

Agenți hipolipemianți

Clasa	Modul de acțiune	Clasa de lipoproteine afectată	Doze
Rășini care leagă acizii biliari	Întreruperea circulației hepatice de acizi biliari. ↑ sintezei de noi acizi biliari și de receptori LDL	↓ cu 20-30% a LDL colesterolului ↑ HDL colesterolului și trigliceridelor	Colestiramină 8-12 g de 2-3 ori pe zi. Colestipol 10-15 g de 2-3 ori pe zi
Acid nicotinic	↓ sinteza de VLDL și LDL	↓ cu 25-85% a trigliceridelor ↓ cu 25-35% a VLDL colesterolului ↓ cu 15-25% a LDL colesterolului HDL poate ↑	Niacin 50-100 mg inițial de trei ori pe zi și apoi se crește la 1-2,5 g de trei ori pe zi
Inhibitori de HMG-CoA reductază	↓ sinteza de colesterol ↑ receptorii LDL	↓ cu 25-40% LDL colesterolul ↓ VLDL	Lovastatin 10-80 mg/zi Pravastatin 10-40 mg/zi Simvastatin 5-40 mg/zi Fluvastatin 20-40 mg/zi Atorvastatin 10-80 mg/zi
Derivați de acid fibric	↑ LPL și ↑ hidroliza trigliceridelor ↓ sinteza VLDL ↑ catabolismul LPL	↓ cu 25-40% trigliceridele ↑ sau ↓ LDL colesterolul ↑ HDL	Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi

NOTĂ: LDL, lipoproteine cu densitate joasă; HMG-CoA, 3 hidroxi-3metilglutaril-coenzimă A reductaza; HDL, lipoproteine cu densitate mare; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; LPL, lipoprotein lipaza.

incidența infarctului de miocard. O supraveghere și mai lungă în acest studiu (în total 15 ani) a evidențiat scăderea cu 11% a mortalității de orice cauză printre pacienții randomizați cu niacină. Ca și rășinile ce leagă acizii biliari, niacina este sigură, fiind utilizată de aproximativ 30 de ani. Totuși, niacina are efecte secundare neplăcute care limitează acceptarea de către pacient, incluzând flushing cutanat disconfortabil și potențial dependent de doză, cu sau fără prurit. Oricum, simptomele cutanate tind să regreseze după câteva săptămâni și pot fi minimalizate prin inițierea terapiei cu doze scăzute. Alte efecte adverse mai puțin comune sunt creșterea enzimelor hepatice, disfuncție gastrointestinală, toleranță alterată la glucoză și creșterea nivelului seric al acidului uric, cu sau fără artrită gutoasă. Enzimele hepatice pot fi crescute la 3-5% din pacienții aflați pe doze maxime de niacin (>2 g/zi).

3. *Inhibitorii de HMG-CoA reductază* Acești agenți, care includ lovastatina, simyastatinul, pravastatinul, fluvastatinul și atorvastatinul, inhibă etapa limitantă de rată a biosintezei hepatice de colesterol (conversia HMG-CoA în mevalonat) care determină o creștere a numărului de receptori LDL în hepatocite și creșterea clearance-ului LDL colesterolului din circulație mediat de receptor. La doze uzuale, inhibitorii HMG-CoA reductazei scad colesterolul total cu 20-30% și LDL colesterolul cu 25-40%. Reduceri mai importante pot fi obținute cu doze foarte mari. Inhibitorii de reductază produc frecvent reducerea trigliceridelor cu 10-20%, posibil datorită reducerii secreției de VLDL de către ficat. Nivelul de HDL colesterol crește cu 5-10%. În comparație cu alți agenți hipolipemianți, inhibitorii HMG-CoA reductazei sunt relativ lipsiți de reacții adverse care au fost raportate la mai puțin de 5% din pacienți. Creșteri ușoare, tranzitorii ale enzimelor hepatice apar la toți agenții în doze mari, dar creșteri ale aminotransferazelor serice de trei ori mai mult decât limita superioară a normalului apar la mai puțin de 2% din pacienți. Terapia trebuie întreruptă când apar asemenea creșteri importante. Un efect advers rar, dar potențial serioas, este miopatia cu creșterea creatinfosfokinazei serice (CPK) de 10 ori față de valoarea normală; aceasta apare la mai puțin de 1% din pacienții tratați, dar este mai frecventă (aproximativ 5%) când se utilizează combinația cu gemfibrozil, niacină sau ciclosporină.

4. *Terapia combinată* Combinațiile dintre rășinile ce leagă acizii biliari și inhibitorii reductazei sunt eficiente pentru tratamentul creșterilor severe, izolate de LDL colesterol. Combinația fie a rășinilor cu niacina, fie a inhibitorilor de reductază cu niacina este utilă pentru tratamentul nivelului înalt de LDL și scăzut de HDL colesterol, deși ultima combinație prezintă risc crescut de miozită (2-3%). Dacă atât nivelul de trigliceride, cât și cel de LDL este crescut (HDL este obișnuit scăzut), rășinile și niacina reprezintă o combinație excelenetă, cu o alternativă: rășini și gemfibrozil. Combinați dintre inhibitori ai reductazei și gemfibrozil poate fi utilă când LDL colesterolul este forte mare în prezența unei hipertrigliceridemii concomitente, dar riscul de miozită trebuie luat în considerare. Combinația dintre inhibitori ai reductazei fie cu niacină, fie cu gemfibrozil poate fi rezervată cu rezultate foarte bune pentru pacienții cu BCC și hiperlipidemie combinată.

5. *Afereza LDL* La pacienții homozigoți cu hipercolesterolemie familială sau la cazurile obișnuite de hipercolesterolemie familială care răspund slab la dietă și terapia medicamentoasă sau care nu pot tolera medicamentele, afereza la 7-14 zile interval poate determina scăderea profundă a nivelului de LDL colesterol. Dieta și regimurile medicamentoase sunt continuate în timpul tratamentului. Eficiența pe temen lung/siguranța unei astfel de terapii nu este stabilită, dar terapia trebuie avută în vedere pentru pacienții cu opțiuni terapeutice limitate.

Trigliceridele crescute și HDL scăzut Dovada că tratamentul pentru reducerea nivelului plasmatic al trigliceridelor și creșterea nivelului de HDL colesterol conduce la beneficii pe termen lung este mai puțin înțeleasă decât cea pentru tratamentul nivelelor înalte de LDL. Nu s-au efectuat trialuri în care să fie obținută doar creșterea de HDL colesterol. Totuși, tratamentul pacienților hipercolesterolemici cu gemfibrozil conduce la o scădere a incidenței BCC mai mare decât cea așteptată în cazul scăderii LDL. Efectele benefice ale niacinei au fost atribuite în parte acțiunii sale de creștere a HDL și scăderii trigliceridelor și LDL. Chiar cu medicamente care afectează în principal nivelul de LDL colesterol, cum ar fi rășinile care leagă acizi și inhibitorii de reductază, unele beneficii obținute pot fi atribuite creșterii nivelului de HDL colesterol.

Trebuie depuse eforturi pentru a reduce trigliceridele când acestea se află la un nivel care poate precipita pancreatita. De aceea, nivelurile de trigliceride de >5,6 mmol/l (>500 mg/dl) sunt în gneral tratate, pe când nivelurile joase [2,2-5,6 mmol/l (200-500 mg/dl] nu se tratează decât dacă sunt prezenți alți actori de risc pentru BCC.

MODIFICĂRI ÎN STILUL DE VIAȚĂ (vezi mai sus sub „Hipercolesterolemie") La pacienții cu creștere izolată a nivelului de trigliceride sau cu hipertrigliceridemie și LDL colesterol crescut, scăderea în greutate trebuie încurajată cu tărie, dar

Efecte adverse	Contraindicații	Interacțiuni medicamentoase	Folosirea combinată cu
Constipație, disconfort gastric, greață, sângerări hemoroidale	Obstrucții ale tractului biliar sau ale orificiului gastric, hipertrigliceridemie	↓ absorbția fenilbutazonei, fenobarbitalului, hormonilor tiroidieni, digitalei, warfarinei, tiazidelor, unelor antibiotice	Acid nicotinic, inhibitori de HMG-CoA reductază, gemfibrozil
Roșeață, tahicardie, aritmii atriale, prurit, piele uscată, greață, diaree, hiper-uricemie, ulcer peptic, intoleranță la glucoză, disfuncție hepatică	Ulcer peptic, aritmii cardiace, boală hepatică, gută, diabet zaharat	Acționează sinergic cu agenții blocanți ganglionari	Rășini care leagă acizii biliari, inhibitori de HMG-CoA reductază, gemfibrozil
Alterarea funcției hepatice, miozită	Miozită la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții tratați cu gemfibrozil, acid nicotic sau ciclosporină	Gemfibrozil, ketoconazol. ciclosporină, warfarină, niacină	Rășini care leagă acizii biliari
↑ litogenicitatea bilei, greață, anomalii ale funcției hepatice, miozită	Boală hepatică sau biliară; ↓ dozelor în insuficiența renală	↑ activitatea anticoagulantă a warfainei	Rășini care leagă acizii biliari

creșterea concomitentă a aportului de carbohidrați poate crește trigliceridele și poate scădea HDL colesterolul. Dacă se produce acest fenomen, înlocuirea unor grăsimi saturate cu grăsimi monosaturate care nu vor crește LDL colesterolul este valabilă. Hipertrigliceridemia severă și hiperchilomicronemia necesită diete foarte sărace în grăsimi, evitarea zaharurilor libere și scăderea consumului de alcool. Pacienții cu deficit genetic de LPL sunt instruiți să-și prepare hrana folosind trigliceride cu lanț mediu care nu sunt încoporate în chilomicroni. Uleiurile de pește scad sinteza de trigliceride și, în doze mari, pot fi folosite pentru hipertrigliceridemia severă.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ Recomandările pentru evaluarea și tratamentul hipertrigliceridemiei se focalizează pe concentrațiile HDL și LDL asociate, ca ghid pentru terapie. De aceea, profilul de risc general poate fi folosit pentru a stabili obiectivele pentru LDL colesterol folosind un nivel scăzut al HDL (frecvent asociat cu hipertrigliceridemia) ca factor major de risc concomitent pentru ateroscleroză. Totuși, când nivelul trigliceridelor este de >5,6 mmol/l (>500 mg/dl), riscul pentru dezvoltarea pancreatitei crește și se recomandă focalizarea pe scăderea trigliceridelor.

1. *Niacina* Niacina este medicamentul de primă linie pentru hipertrigliceridemie. Caracteristicile pozitive și negative ale niacinei au fost subliniate mai sus, dar este relevant de amintit că de vreme ce LDL colesterolul este ținta intervenției la mulți pacienți cu creșterea nivelului de trigliceride plasmatice, eficacitatea niacinului împotriva atât asupra trigliceridelor, cât și LDL colesterolului îl face să fie medicamentul de primă alegere. Abilitatea niacinei de a crește HDL colesterolul crește și mai mult utilitatea sa. Datorită proprietății sale de a înrăutăți controlul glicemiei, niacina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu diabet zaharat.

2. *Gemfibrozil* Singurul derivat de acid fibric folosit pe scară largă în Statele Unite este gemfibrozilul. Mecanismul de acțiune al fibraților este parțial înțeles, dar aceștia par să stimuleze enzima LPL, probabil baza celor mai multe din efectele de scădere a trigliceridelor. Totuși, fibrații pot reduce de asemenea intrarea VLDL trigliceridelor în plasmă și pot reduce sinteza de apo CIII prin alterarea transcripției genei, ceea ce poate conduce la ameliorarea lipolizei LPL induse sau poate reduce secreția de VLDL. Stimularea oxidării peroxizomale a acizilor grași de către fibrați poate, de asemenea, contribui la acțiunea de scădere a trigliceridelor. În orice caz, tratamentul cu gemfibrozil este asociat cu reducerea nivelului de trigliceride plasmatice cu 25-40%. Nivelurile postprandiale de trigliceride, care sunt în strânsă legătură cu concentrațiile à jeun, sunt de asemenea reduse. Gemfibrozilul și o dietă săracă în grăsimi sunt în mod special utile în tratamentul disbetalipoproteinemiei și reprezintă terapia de primă linie a acestei afecțiuni, cu excepția femeilor în postmenoapuză care trebuie să primească inițial substituție estrogenică.

Creșteri semnificative ale LDL colesterolului pot acompania de altfel beneficiile potențiale ale scăderii trigliceridelor și creșterea HDL colesterolului în timpul terapiei cu fibrați. Asemenea creșteri necesită schimbarea medicamentului sau suplimentarea terapiei cu alt agent.

Pe termen scurt, aceste medicamente sunt bine tolerate, cu disfuncții gastrointestinale ușoare, cu efecte adverse gastrice, ca efect secundar major. Creșteri ușoare ale enzimelor hepatice apar la 2-3% din pacienți, dar de obicei acestea nu necesită oprirea tratamentului. Foarte rar apare hepatita. Fibrații par să crească litogeneza biliară și, în folosirea pe termen lung, sunt probabil asociați cu o creștere în formarea calculilor de două ori mai mare. Miopatia cu miozită apare rar în cazul fibraților, izolați sau în combinație. Problema siguranței pe termen lung este un subiect de controversă; într-o metaanaliză a câtorva studii în care s-au folosit fibrații, mortalitatea generală a fost ușor crescută în ciuda reducerii evenimentelor cardice și a morții cardiace.

3. *Tratament combinat* (vezi mai sus).

HIPOCOLESTEROLEMIA

O concentrație scăzută a colesterolului total (<2,6 mmol/l – <100 mg/dl) la adult se poate datora unui defect ereditar sau secundar unor afecțiuni. Așa cum s-a descris mai devreme, mutațiile în gena pentru apo B100 care întrerup sinteza sau produc fragmentarea formelor de apo B100 sunt asociate cu hipobetalipoproteinemia. Aceste mutații sunt moștenite după modele codominante, iar heterozigoții prezintă niveluri plasmatice de colesterol în limite de 1,3-2,6 mmol/l (50-100 mg/dl), cu reducerea valorii LDL colesterolului, dar cu niveluri plasmatice normale ale HDL colesterolului. Heterozigoții sunt asimptomatici, în timp ce hipolipoproteinemia homozigoților (sau heterozigoții compuși) prezintă un nivel scăzut al LDL colesterolului și colesterolului total și pot prezenta malabsorbția grăsimilor și a vitaminelor liposolubile similar cu cei cu abetalipoproteinemie.

Abetalipoproteinemia (tabelul 341-4) este o afecțiune rară, autosomal recesivă, în care proteina de transfer microzomală a trigliceridelor (MTP) este absentă datorită mutațiilor în gena MTP. Indivizii care sunt homozigoți pentru această afecțiune au un colesterol total <1,3 mmol/l (<50 mg/dl) și nu prezină VLDL, IDL, LDL sau chilomicroni. Deoarece grăsimile alimentare și vitminele A și E sunt transportate sub formă de chilomicroni din intestin, acești pacienți pot avea malabsorbția grăsimilor și a vitaminelor liposolubile. Deficitul de vitamină E la sugari și în copilăria timpurie determină probleme neurologice (vezi capitolul 79). Dacă substituția vitaminică este adecvată, persoanele cu abetalipoproteinemie pot avea o viață normală și sănătoasă.

Niveluri moderat scăzute ale colesterolului total pot fi asociate și cu reducerea extremă a HDL colesterolului; așa cum s-a amintit mai sus, acestea sunt aproape întotdeauna secundare mutațiilor în gena apo AI și lipsei apo AI în plasmă.

Un număr de afecțiuni sistemice pot determina concentrații scăzute de colesterol. Malnutriția, frecvent asociată cu alcoolismul și afecțiuni gastrointestinale, poate determina scăderea valorii colesterolului total și a LDL colesterolului. Pacienții cu SIDA pot prezenta niveluri ale colesterolului total <2,1 mmol/l (<80 mg/dl), frecvent asociate cu astenie severă, diaree și prognostic nefavorabil. Unele neoplasme, în special cele care implică sistemul hematopoietic, sunt asociate cu hipocolesterolemie. Pacienții cu leucemie mieloidă acută sau cronică sau cu metaplazie mieloidă cu splenomegalie, pot prezenta reduceri severe atât de LDL, cât și ale HDL. Alte afecțiuni cu splenomegalie concomitentă, incluzând bolile cu acumulare de lipide ca boala Gaucher și Niemann-Pick, pot determina concentrații de LDL și HDL foarte scăzute datorită accelerării catabolismului lipoproteic.

BIBLIOGRAFIE

Fruchart JC, Shepherd J: *Human Plasma Lipoproteins: Clinical Biochemistry, Principles, Methods, Applications*. Berlin, Walter De Gruyter, 1989

Ginsberg HN: Treatment of hypertriglyceridemia, in *Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, RA Kreisberg, JA Segrest (eds). Cambridge, MA, Blackwell Scientific, 1992, pp 331-356

Goldberg IJ: American College of Physicians Medical Knowledge Self-Assessment Program 10. Endocrinology and Metabolism Syllabus. Philadelphia, American College of Physicians, 1994, pp 1075-1079

Goldstein JL et al: Familial hypercholesterolemia, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 1981

Gordon BR et al: Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose absorption system. Am J Cardiol 70:1010, 1992

HUNNINGHAKE D (ed): Lipid disorders. Med Clin North Am vol 78, no. 1, January 1994
Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med 148:36, 1988
Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 269:3015, 1993

342

Lawrie W. Powell, Kurt J. Isselbacher

HEMOCROMATOZA

DEFINIȚIE Hemocromatoza este un defect răspândit de stocare a fierului în care o creștere inadecvată în absorbția intestinală a fierului duce la depunerea unor cantități excesive de fier în celulele parenchimatoase cu o eventuală afectare tisulară și scădere funcțională a organelor implicate, în special la nivelul ficatului, pancreasului, inimii și glandei pituitare. Boala a fost numită *hemocromatoză*, iar pigmentul de stocare a fierului hemosiderină deoarece s-a crezut că pigmentul era derivat din sânge. Termenii *hemosideroză* și *sideroză* sunt adesea folosiți pentru a descrie prezența fierului colorant în țesuturi, dar măsurările cantitative ale fierului tisular sunt necesare pentru aprecierea cu acuratețe a statusului fierului din corp (vezi mai jos și capitolul 106). *Hemocromatoza* implică supraîncărcare prezentă sau sever progresivă cu fier ducând la fibroză și insuficiență de organ. Ciroza, diabetul zaharat, artrita, cardiomiopatia și hipogonadismul hipogonadotrofic sunt manifestările obișnuite. Deși există dezbateri asupra definițiilor, ni se pare logic să folosim următoarea terminologie: (1) *hemocromatoză genetică* sau *ereditară* – boala cunoscută acum a fi datorată moștenirii unei gene mutante care este puternic legată de locusul HLA-A6 de pe brațul scurt al cromozomului 6p și (2) *hemocromatoza dobândită* – supraîncărcare cu fier și afectare tisulară secundară altor boli, de obicei o anemie cu încărcare de fier, ca talasemia sau anemia sideroblastică, în care eritropoieza mărită este ineficientă. În aceste defecte dobândite de încărcare a fierului, depozitele masive de fier în țesuturile parenchimatoase pot duce la aceleași trăsături clinice și patologice ca în hemocromatoza ereditară.

Defectul metabolic ce duce la absorbția crescută de fier în hemocromatoza ereditară este necunoscut. Boala genetică poate fi acum recunoscută din stadiile sale timpurii, când supraîncărcarea cu fier este de un grad mai redus și afectarea de organ este minimă. În acest stadiu, boala este numită *hemocromatoză timpurie* sau *precirotică* (vezi figura 342-1).

PREVALENȚĂ Hemocromatoza ereditară este una dintre cele mai frecvente tulburări autosomal recesive. Se crede că mutația are origine celtică. În populațiile europene, aproximativ 1 din 10 persoane este purtător heterozigot și 0,3% din persoane sunt homozigote. Totuși, expresia bolii este modificată de câtiva factori, mai ales pierderi de sânge asociate cu menstruația și sarcina la femei și donări de sânge. Expresia clinică a bolii este de 5 până la 10 ori mai frecventă la bărbați decât la femei. Aproape 70% din pacienți dezvoltă primele simptome între vârstele de 40 și 60 ani. Boala este evidentă rar sub vârsta de 20 de ani, deși pot fi identificați prin screening familial (vezi mai jos) subiecți asimptomatici cu supraîncărcare de fier, inclusiv femei tinere cu menstruație.

GENETICĂ ȘI MOD DE TRANSMITERE Gena pentru hemocromatoză este localizată în strânsa vecinătate a locusului HLA-A pe cromozomul 6. Această legătură a făcut posibilă clarificarea modului de transmitere și prevalența. Astfel, frații cu hemocromatoză au de obicei aceleași haplotipuri HLA și sunt homozigoți pentru trăsătura autosomal recesivă. O genă candidată în această regiune a cromozomului 6, numită HLA-H, codifică cei 343 aminoacizi ai proteinei MHC clasă 1 și 83% din subiecții afectați prezintă o substituție homozigotă Cys282Tyr la nivelul proteinei. La restul pacienților, rolul unei a doua variante la nivelul proteinei HLA-H, His63Asp, este neclar. Funcția normală a proteinei HLA-H în metabolismul fierului este, de asemenea, necunoscută.

PATOGENEZĂ Normal, conținutul de fier de 3 până la 4 g al organismului este menținut astfel încât absorbția prin mucoasa intestinală a fierului este egală cu pierderea. Această cantitate este aproximativ 1 mg/zi la bărbați și 1,5 mg/zi la femeile cu menstruație. În hemocromatoză, absorbția prin mucoasă este inadecvată necesităților organismului, crescând la 4 mg/zi sau mai mult. Acumularea progresivă a fierului produce o creștere precoce a fierului plasmatic și o saturație crescută a transferinei și creșterea progresivă a nivelului plasmatic de feritină. Mecanismul de bază ce produce absorbția crescută a fierului este necunoscut. În hemocromatoză reglarea coordonată a sintezei de feritină și a receptorului de feritină este intactă și răspunde normal la influențele obișnuite, de exemplu pierderea de sânge. S-a postulat existența unui transport à jeun anormal a fierului din intestin și din celulele reticuloendoteliale, dar acest mecanism este necunoscut. Dacă demonstrarea unei funcții normale sau a localizării genelor de codare a feritinei pe cromozomi, alții decât cromozomul 6, face posibilă excluderea rolului primar în patogeneză, receptorul de transferină și proteina reglatoare a fierului sunt implicate în reglarea coordonată a feritinei și a receptorului de transferină.

În maladia avansată, organismul poate conține 20 g fier sau mai mult. Acest exces de fier este depozitat mai ales în celulele parenchimatoase ale ficatului, pancreasului și inimii. Fierul din ficat și pancreas poate crește de 50 la 100 de ori,

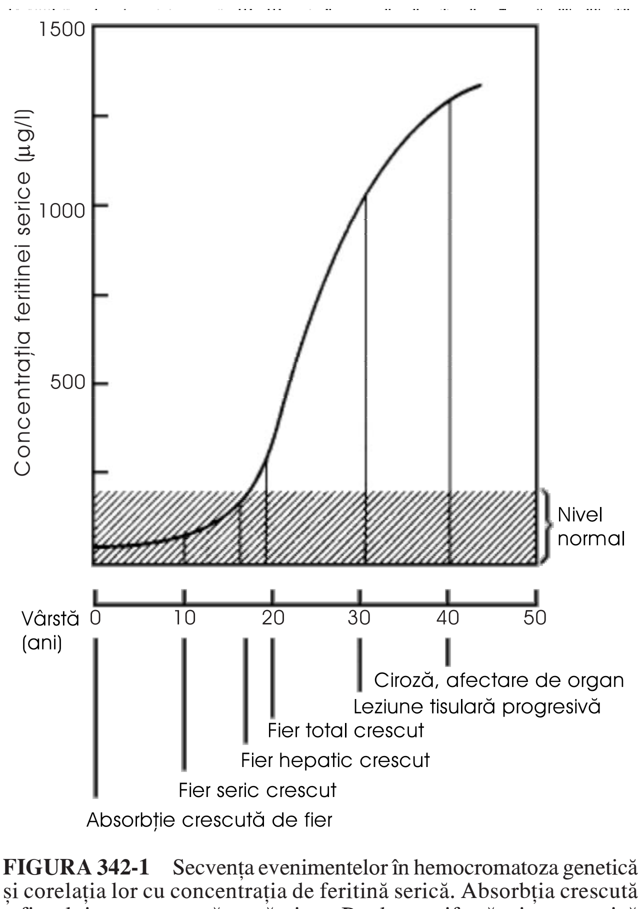


FIGURA 342-1 Secvența evenimentelor în hemocromatoza genetică și corelația lor cu concentrația de feritină serică. Absorbția crescută a fierului este prezentă toată viața. Boala manifestă, simptomatică se dezvoltă între vârstele 40 și 60 de ani, dar maladia precirotică latentă poate fi detectată cu mult înainte.

iar în inimă de 5 la 25 ori. Hipogonadismul hipogonadotropinic apare atât la bărbați, cât și la femei datorită depozitării fierului în hipofiză. Afectarea tisulară poate rezulta din ruperea lizozomilor încărcați cu fier, din peroxidarea lipidelor din organitele subcelulare prin exces de fier sau prin stimularea sintezei de colagen prin celulele stelate activate.

Supraîncărcarea parenchimatoasă ce duce la *supraîncărcarea secundară cu fier* se produce în asociere cu tulburări cronice ale eritropoiezei, mai ales în cele cu defecte ale sintezei de hemoglobină sau eritropoieză ineficientă ca anemia sideroblastică și talasemia. În aceste afecțiuni, absorbția fierului este crescută și astfel de pacienți sunt tratați, de asemenea, frecvent cu fier și transfuzii de sânge. Porfiria cutanea tarda (PCT), o afecțiune caracterizată printr-un deficit în biosinteza porfirinei (capitolul 343), este de asemenea asociată uneori cu depozite de fier în exces; totuși, încărcarea cu fier este de obicei insuficientă pentru a produce distrugeri tisulare. Relația exactă între aceste două tulburări este neclară, deși fierul poate accentua deficitul enzimatic moștenit în PCT. O altă cauză a supraîncărcării cu fier a parenchimului hepatic este aceruloplasminemia ereditară. În această afecțiune, mobilizarea alterată a fierului se datorează deficitului de ceruloplasmină (o feroxidază), determinând o supraîncărcare cu fier a hepatocitelor.

Subiecții alcoolici cu boli hepatice cronice și rezerve crescute de fier tisular pot fi împărțiți în două grupe. Prima conține pacienții cu o creștere moderată în fierul hepatic colorant, dar cu fier relativ normal în organism. Acești pacienți au o boală hepatică alcoolică (obișnuit ciroză), dar nu hemocromatoză. Creșterea fierului poate fi datorată în parte necrozei celulare și preluării fierului eliberat din aceste celule. Al doilea grup de subiecți alcoolici cu fier crescut hepatic (mai puțin frecvent) au enorme depozite de fier și rezerve crescute de fier în corp și sunt descoperiți de obicei cu hemocromatoză cu sau fără maladie hepatică alcoolică supraadăugată. Hemocromatoza la un mare băutor poate fi deosebită de boala alcoolică de ficat prin două mijloace: (1) măsurarea concentrației hepatice de fier și a indicelui feric hepatic (vezi mai jos și tabelul 342-1) și (2) studiind rudele pentru evidențierea bolii, inclusiv analiza HLA.

Ingestia excesivă de fier de-a lungul multor ani duce rareori dacă nu chiar niciodată la hemocromatoză. Singura excepție importantă este semnalată la negrii din Africa de Sud la care absorbția fierului în exces datorată ingestiei unei băuturi alcoolice a fost înregistrată prin practicarea fierberii băuturilor fermentate în vase făcute din fier. La alte populații, hemocromatoza a fost ocazional descrisă la subiecți aparent normali care au luat fier medicinal de-a lungul multor ani, dar este posibil ca astfel de indivizi să aibă trăsătura genetică. Studiile familiale pot fi de ajutor.

Trăsătura comună la toți pacienții cu hemocromatoză este *cantitatea crescută de fier în țesuturile parenchimatoase*. Administrarea parenterală a fierului sub forma transfuziilor de sânge sau a preparatelor de fier duce la supraîncărcarea cu fier, predominant a *celulei reticuloendoteliale*. Aceasta pare să ducă la distrugeri mai mici tisulare decât încărcarea cu fier a celulelor parenchimatoase.

PATOLOGIE La autopsie, nodulii hepatici și pancreatici măriți sunt de culoare ruginie. Histologic, fierul este crescut ca valoare în multe organe, mai ales în ficat, inimă și pancreas și într-o mai mică măsură în glandele endocrine. Epiderma este subțire, iar *melanina* este crescută în celulele din stratul bazal. Depozitele de fier sunt prezente de-a lungul celulelor sinoviale de căptușire a articulațiilor, iar cristalele de pirofosfat de calciu pot fi prezente în depozite de calciu în țesutul sinovial.

Fierul parenchimatos în ficatul pacienților cu hemocromatoză ereditară este sub formă de feritină sau hemosiderină. În stadiile timpurii, aceste depozite se află în celulele parenchimatoase periportale, mai ales în lizozomii din citoplasma pericanaliculară a hepatocitelor. Acest stadiu progresează spre fibroză perilobulară și în final spre depozite de fier în epiteliul canalelor biliare, celulele Kupffer și septurile fibroase. Celulele inflamatorii sunt rare în contrast cu proliferarea remarcabilă a canaliculelor biliare. Mostrele de puncție biopsică arată un model caracteristic de fibroză cu septuri dense, fibroase, înconjurând grupuri de lobuli, oarecum analog modelului din maladia biliară cronică. În stadiul avansat se dezvoltă ciroza macronodulară sau macro- și micronodulară mixtă.

MANIFESTĂRI CLINICE Simptomele și semnele includ pigmentarea pielii, diabetul zaharat, scăderea funcției cardiace și hepatice, artropatie și hipogonadism. Inițial, simptomele includ slăbiciune, oboseală, scădere în greutate, schimbarea culorii pielii, durere abdominală, pierderea libidoului și simptome de diabet zaharat. Hepatomegalia, pigmentarea, angioamele stelate, splenomegalia, artropatia, ascita, aritmiile cardiace, insuficiența cardiacă congestivă, pierderea părului de pe corp, atrofia testiculară și icterul sunt semnele patognomonice în boala avansată.

Ficatul este de obicei primul organ afectat și hepatomegalia este prezentă în peste 95% din pacienții simptomatici. Hepatomegalia poate exista și în absența simptomelor sau a testelor

Tabelul 342-1

Valorile reprezentative ale fierului la subiecții normali, pacienții cu hemocromatoză și pacienții cu boală hepatică alcoolică

Determinare	Normal	Hemocromatoza simptomatică	Homozigoții cu hemocromatoză precoce, asimptomatică	Heterozigoți	Boală hepatică alcoolică
Fierul plasmatic, μmol (μg/dl)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Obișnuit crescut	Crescut sau normal	Obișnuit crescut
Capacitatea totală de legare a fierului, μmol/l (μg/dl)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Crescută sau normală	45-66 (250-370)
Saturația transferinei, procentual	22-46	50-100	50-100	Normală sau crescută	27-60
Feritina serică, μg/l	10-200	900-6000	200-500	Obișnuit <500	10-500
Fierul urinar*, mg/24 h	0-2	9-23	2-5	2-5	Obișnuit < 5
Fierul hepatic, μg/gram masă uscată	300-1400	6000-18000	2000-4000	300-3000	300-2000
Indicele fierului hepatic $\frac{(\mu g/\text{gram masă uscată})}{56 \times \text{vârsta}}$	< 1,0	> 2	obișnuit > 2	< 2	< 2

* După administrarea intramusculară de 0,5 g de deferoxamină

funcționale hepatice anormale. Într-adevăr, peste jumătate din pacienții cu hemocromatoză simptomatică prezintă teste funcționale ale ficatului puțin sau chiar deloc modificate, în ciuda hepatomegaliei și fibrozei. Pierderea părului de pe corp, eritemul palmar, atrofia testiculară și ginecomastia sunt comune. Manifestările hipertensiunii portale și ale varicelor esofagiene au loc mai puțin obișnuit decât în ciroza de alte cauze. *Carcinomul hepatocelular* se dezvoltă la circa 30% din pacienții cu ciroză. Incidența acestei complicații crește cu vârsta și este aproape cea mai obișnuită cauză de deces la pacienții tratați. Totuși, ea are loc aproape exclusiv la pacienții cirotici; de aici, importanța diagnosticului precoce și a tratamentului. Splenomegalia este prezentă la aproximativ jumătate din cazurile simptomatice.

Pigmentarea excesivă a *pielii* este prezentă la peste 90% din pacienții simptomatici în momentul diagnosticării. Depunerea melaninei în piele produce obișnuit fenomenul de bronzare. Nuanța caracteristică metalică sau gri-cărămizie se crede că ar rezulta din melanină crescută sau atât din melanina, cât și din fierul din derm. Pigmentația este de obicei difuză și generalizată, dar poate fi mai severă pe față, gât, fețele de extensie ale părților joase ale antebrațelor, dosul mâinilor, partea inferioară a picioarelor, regiunile genitale și în cicatrice. În cazuri rare, pigmentația se manifestă la nivelul mucoasei orale.

Diabetul zaharat se produce la aproximativ 65% din pacienți și este mai probabil să se dezvolte la cei cu antecedente familiale de diabet. Predispoziția genetică și afectarea directă a pancreasului de către depozitele de fier contribuie la dezvoltarea diabetului. Tratarea diabetului este asemănătoare celorlalte forme de diabet, cu excepția unei incidențe mai crescute a rezistenței la insulină. Sechelele tardive degenerative sunt aceleași ca în diabetul zaharat obișnuit.

Artropatia se dezvoltă la 25 până la 50% din pacienți. Ea se produce de obicei după vârsta de 50 ani, dar se poate produce în orice moment din cursul vieții, chiar ca primă manifestare sau mult după terapie. Articulațiile mâinilor, mai ales a doua și a treia articulație metacarpofalangiană, sunt de obicei primele articulații implicate. Această manifestare ajută la deosebirea condrocalcinozei hemocromatozice de forma idiopatică. O poliartrită progresivă implicând încheieturile mâinilor, șoldurile, coatele și genunchii poate urma de asemenea. Atacuri acute scurte de sinovită pot fi asociate cu depunere de calciu pirofosfat (condrocalcinoză sau pseudogută), mai ales la nivelul genunchilor. Manifestările roentgenografice constau în transformări chistice de scleroză a oaselor subcondrale, pierderea cartilajului articular cu îngustarea spațiului articular, demineralizare difuză, proliferare osoasă hipertrofică și calcificare a sinovialei. Artropatia tinde să progreseze în ciuda îndepărtării fierului prin flebotomie. Relația acestor anomaliii cu metabolismul fierului este necunoscută. Totuși, modificări asemănătoare au loc și în alte forme de supraîncărcare cu fier, sugerând faptul că fierul joacă un anumit rol.

Implicarea cardiacă este manifestarea prezentă la aproximativ 15% din pacienți, cea mai obișnuită manifestare cardiacă fiind insuficiența cardiacă congestivă la aproximativ 10% din adulții tineri cu boală. Simptomele insuficienței congestive se pot dezvolta brusc, cu evoluție rapidă spre exitus dacă nu e tratată. Inima este mărită difuz și astfel de cazuri pot fi diagnosticate greșit drept cardiomiopatie idiopatică dacă alte manifestări evidente sunt absente. Aritmiile cardiace includ bătăi supraventriculare premature, tahiaritmii paroxistice, flutter atrial, fibrilație atrială și grade variate de bloc atrioventricular.

Hipogonadismul este frecvent la ambele sexe și poate precede alte manifestări clinice. Manifestările includ pierderea libidoului, impotență, amenoree, atrofie testiculară și rărirea părului de pe corp. Ginecomastia este mai puțin obișnuită decât în alte forme de ciroză. Aceste modificări se datorează scăderii producției de gonadotropine asociată cu scăderea funcției hipotalomo-hipofizare datorată depunerii de fier. Au fost descrise ocazional insuficiența suprarenaliană, hipotiroidismul și hipoparatiroidismul.

DIAGNOSTIC Asocierea (1) hepatomegaliei, (2) pigmentării pielii, (3) diabetului zaharat, (4) bolilor cardiace, (5) artritei și (6) evidenței hipogonadismului ar trebui să sugereze diagnosticul. Totuși, o supraîncărcare parenchimatoasă cu fier de durată relativ scurtă sau cu grad redus poate coexista cu una, câteva sau niciuna din aceste manifestări – de exemplu, la subiecții tineri (vezi figura 342-1). Ca urmare, un indice mare de suspiciune este necesar pentru a stabili diagnosticul precoce și hemocromatoza ar trebui luată în considerație la orice pacient cu hepatomegalie, cardiomiopatie, pigmentare anormală a pielii, pierderea libidoului, diabet zaharat sau artrită neexplicate. Acest lucru este în mod particular important deoarece diagnosticul și tratamentul înainte ca afectarea de organ să fie ireversibilă pot face reversibile efectele toxicității fierului și pot să redea speranța de viață (vezi mai jos).

Istoricul ar trebui detaliat în mod particular în privința bolii la alți membri ai familiei urmărindu-se ingestia de alcool, aportul de fier și ingestia de doze mari de acid ascorbic, ce promovează absorbția fierului. Testele adecvate ar trebui realizate pentru a exclude încărcarea cu fier secundară bolii hematologice. Confirmarea prezenței bolii de ficat, pancreas, inimă și articulații ar trebui obținută prin examinare clinică, radiografie și teste funcționale standard ale acestor organe. Apoi rămâne de demonstrat că există o creștere a stocurilor de fier total din organism și, în particular, o creștere a concentrației parenchimatoase de fier, cu sau fără afectări tisulare.

Metodele accesibile pentru demonstrarea depozitelor parenchimatoase excesive de fier includ (1) măsurarea fierului seric și determinarea procentuală a saturației transferinei, (2) măsurarea concentrației feritinei serice, (3) biopsie hepatică (tabelul 342-1), (4) estimarea depozitelor de fier ce pot fi chelate folosind agentul deferoxamină și (5) tomografie computerizată și/sau rezonanță magnetică nucleară a ficatului. Fiecare are avantajele și limitele sale. Nivelul fierului seric și gradul de saturație a transferinei sunt crescute din prima fază a bolii, dar specificitatea acestor metode e redusă prin relativ multe rezultate fals-pozitive sau fals-negative. În particular, o concentrație crescută a fierului seric poate fi prezentă la pacienții cu boală alcoolică hepatică fără supraîncărcare ferică; în această situație, capacitatea de legare a fierului de obicei nu este scăzută, ca în hemocromatoză (tabelul 342-1). La persoane altfel sănătoase, o creștere rapidă a saturației transferinei serice mai mare de 62% sugerează puternic homozigoția pentru hemocromatoză.

Concentrația feritinei serice este de obicei un indicator bun al depozitelor de fier din corp, indiferent dacă e scăzută sau crescută. De fapt, orice creștere a nivelului feritinei serice peste 1 μg/l reflectă o creștere în depozitele din organism de circa 65 mg. La cei mai mulți pacienți cu hemocromatoză netratați, nivelul seric al feritinei este foarte mult crescut (figura 342-1 și tabelul 342-1).

Ca urmare, aceste teste au înlocuit în general testele de screening mai greoaie, implicând măsurarea excreției de fier urinar după administrarea unui chelator de fier ca deferoxamina. Totuși, la pacienții cu inflamație și necroză hepatocelulară, nivelurile feritinei serice pot fi crescute independent de proporția depozitelor de fier datorate creșterii eliberării din țesuturi. Ca urmare, ar trebui realizată o determinare a feritinei serice când a apărut orice afectare acută hepatocelulară concurentă, de exemplu în boala alcoolică hepatică. În practica clinică, *măsurările combinate* ale saturației procentuale a transferinei și nivelul feritinei serice furnizează cel mai simplu și de încredere test screening pentru hemocromatoză, incluzând faza preciротică a bolii. Dacă unul din aceste teste este anormal, biopsia hepatică ar trebui realizată, de vreme ce este testul *definitoriu* pentru diagnosticul de hemocromatoză. El permite estimarea histochimică a fierului tisular, măsurarea concentrației de fier hepatic

și aprecierea prezenței sau absenței cirozei. În plus, calcularea indicelui de fier hepatic (concentrația fierului hepatic raportată la vârsta în ani) este de ajutor în deosebirea precoce a subiecților homozigoți de heterozigoți și de pacienții cu boală hepatică alcoolică (vezi tabelul 342-1). Tomografia computerizată arată creșterea densității ficatului datorită depunerii de fier. Imaginea cu rezonanță magnetică de asemenea poate detecta fierul tisular crescut, dar sensibilitatea necesită evaluări ulterioare. O evaluare retrospectivă a stocării de fier în organism este de asemenea furnizată de realizarea flebotomiei săptămânale și calcularea scăderii cantității de fier înainte ca depozitele de fier să fie epuizate (1 ml sânge = 0,5 mg fier, aproximativ).

Când s-a stabilit diagnosticul de hemocromatoză, este importantă examinarea membrilor familiei. Membrii familiei asimptomatici, ca și cei simptomatici purtători ai bolii au de obicei o saturație crescută a transferinei și o concentrație crescută a feritinei serice. Aceste schimbări au loc chiar înainte de creșterea marcată a depozitelor de fier (vezi figura 342-1). Ar trebui efectuată o biopsie hepatică, deci, de vreme ce este imperativ de confirmat diagnosticul, de a confirma sau exclude ciroza și de început terapia înainte de a se produce distrugerea tisulară. Așa cum s-a stabilit mai sus, tiparea HLA este de ajutor în evaluarea familiilor cu boală. Frații afectați (homozigoți) au de obicei ambele haplotipuri HLA identice cu cele ale pacientului și probabil că s-a produs o împerechere homozigot-heterozigot acolo unde copiii celui purtător sunt afectați. Frații împărțind doar un haplotip HLA cu un pacient (heterozigoți) probabil că nu vor dezvolta o supraîncărcare progresivă cu fier. Astfel, tiparea HLA ajută la calcularea probabilității ca un frate să dezvolte boala mai târziu, de aceea este de dorit screening-ul frecvent.

Diferențierea între hemocromatoză și ciroza alcoolică în care crește fierul tisular nu este dificilă de obicei dacă se face măsurarea concentrației fierului hepatic și a indicelui de fier hepatic (tabelul 342-1). Acolo unde biopsia nu este posibilă, testul excreției deferoxaminei poate indica diagnosticul. Ar trebui accentuat că subiecții cu un istoric de consum excesiv de alcool și care au concentrație crescută de fier hepatic de obicei sunt homozigoți pentru hemocromatoză.

Rx TRATAMENT

Terapia hemocromatozei implică îndepărtarea excesului de fier din corp și tratamentul de susținere al organelor afectate. Fierul este cel mai bine îndepărtat prin flebotomie de 500 ml săptămânal sau de două ori pe săptămână. Deși inițial există un declin modest în volumul hematiilor, în jur de 35 ml/dl, nivelul se stabilizează după câteva săptămâni. Saturația transferinei plasmatice rămâne crescută până când depozitele accesibile de fier sunt golite. În contrast, concentrația feritinei plasmatice scade progresiv, reflectând scăderea gradată a depozitelor de fier din corp. Deoarece o unitate de 500 ml sânge conține de la 200 la 250 mg fier și circa 25 g fier trebuie îndepărtat, flebotomia săptămânală este necesară de obicei 1 sau 2 ani. Când devin normale saturația transferinei și nivelul feritinei, flebotomiile se execută la intervale de timp astfel stabilite încât să se mențină nivelurile între limite normale. Măsurările devin imediat anormale la reacumularea fierului. Obișnuit, o flebotomie la fiecare 3 luni va fi suficientă.

Agenții chelatori ca deferoxamina, când sunt administrați parenteral, îndepărtează circa 10-20 mg pe zi, mai puțin de jumătate din fierul mobilizat de flebotomia săptămânală. Flebotomia este de asemenea mai puțin costisitoare, mai convenabilă și mai sigură pentru cei mai mulți pacienți. Totuși, agenții chelatori sunt indicați când anemia sau hipoproteinemia sunt destul de severe pentru a exclude flebotomia. Injectarea subcutanată de deferoxamină folosind o pompă portabilă este cel mai eficient mijloc de administrare.

Rezolvarea insuficienței hepatice, a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat este similară cu rezolvarea convențională a acestor condiții. Pierderea libidoului și schimbarea caracteristicilor sexuale secundare sunt parțial diminuate prin testosteron parenteral sau terapie cu gonadotropine (vezi capitolul 336).

PROGNOSTIC Cauzele principale ale morții la pacienții netratați sunt insuficiența cardiacă (30%), insuficiența hepatocelulară sau hipertensiunea portală (25%) și carcinomul hepatocelular (30%).

Speranța de viață este îmbunătățită prin îndepărtarea depozitelor de fier în exces și menținerea acestor depozite la niveluri aproape normale. Rata de supraviețuire la 5 ani sub terapie crește de la 33% la 89%. Cu flebotomii repetate, ficatul și splina scad în dimensiuni, funcția hepatică se îmbunătățește, pigmentarea pielii scade și insuficiența cardiacă e reversibilă. Toleranța la glucide se îmbunătățește la circa 40%. Îndepărtarea fierului în exces are un efect mic sau nul asupra hipogonadismului sau artropatiei. Fibroza hepatică poate diminua, dar ciroza este ireversibilă. Boala hepatică în stadiul terminal se poate trata cu transplant ortotopic hepatic, dar rezultatele sunt suboptimale, doar dacă excesul de fier este inițial corectat. Carcinomul hepatocelular se produce ca o sechelă tardivă la circa o treime din pacienții care sunt cirotici la prezentare, în ciuda îndepărtării adecvate a fierului. Creșterea aparentă a incidenței sale la pacienții tratați este probabil legată de creșterea duratei medii de viață. Această complicație nu pare să se dezvolte dacă boala e tratată în stadiul precirotic, iar speranța de viață a homozigoților diagnosticați și tratați înainte de dezvoltarea cirozei este normală.

Importanța screeningului familial și a terapiei precoce nu poate fi accentuată prea puternic. Subiecții asimptomatici care sunt depistați prin studii familiale ar trebui să beneficieze de terapie cu flebotomie dacă depozitele de fier sunt moderat sau sever crescute. Screeningul pentru depozite de fier crescute la intervale adecvate este, de asemenea, important. Cu acest concept, cele mai multe manifestări ale bolii pot fi prevenite.

BIBLIOGRAFIE

Brock J et al: *Iron Metabolism in Health and Disease.* London, Saunders, 1994
Edwards CQ et al: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. N Engl J Med 318:1355, 1988
Feder JN et al: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. Nat Gen 13:399, 1996
Gualdi R et al: Excess iron into hepatocytes is required for activation of collagen Type 1 gene during experimental siderosis. Gastroenterology 107:1118, 1994
Harris ZL et al: Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 92:2539, 1995
Jazwinska EC et al: Localization of the hemochromatosis gene close to D6S105. Am J Hum Genet 53:347, 1993
Klausner RD, Harford JB: Cis-trans models for post-transcriptional gene regulation. Science 246:870, 1989
Neiderau C et al: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 110:1107, 1996
Ramm GA et al: Chronic iron overload causes activation of rat lipocytes in vivo. Am J Physiol 268:G451, 1995

343

Robert J. Desnick

PORFIRIILE

Porfiriile sunt boli moștenite sau dobândite datorate unor defecte ale enzimelor specifice din procesul de biosinteză a hemului (figura 343-1). Aceste boli sunt clasificate fie ca *hepatice*, fie ca *eritropoietice*, în funcție de locul inițial unde

are loc supraproducția și acumularea de precursor porfirinic sau porfirină (tabelele 343-1 și 343-2), dar unele au caracteristici intermediare. Manifestările clinice majore ale porfiriilor hepatice sunt cele neurologice, incluzând dureri abdominale, neuropatii și tulburări mentale, pe când pacienții cu porfirii eritropoietice prezintă în primul rând fotosensibilitate cutanată. Etiologia simptomatologiei neurologice din porfiriile hepatice este puțin cunoscută. Fotosensibilitatea cutanată se datorează stimulării excesului de porfirine din piele de către razele ultraviolete care conduce la alterarea, lezarea și deformarea celulei. Hormonii steroizi, drogurile și nutriția influențează producția de precursori porfirinici și porfirine, prin aceasta precipitând sau crescând severitatea unor porfirii. Astfel, porfiriile intră în categoria bolilor *ecogenice* în care mediul înconjurător, factorii genetici și fiziologici interacționează pentru a cauza boala.

Multe simptome ale porfiriilor sunt nespecifice și de aceea diagnosticul este frecvent întârziat. Testele de laborator pot

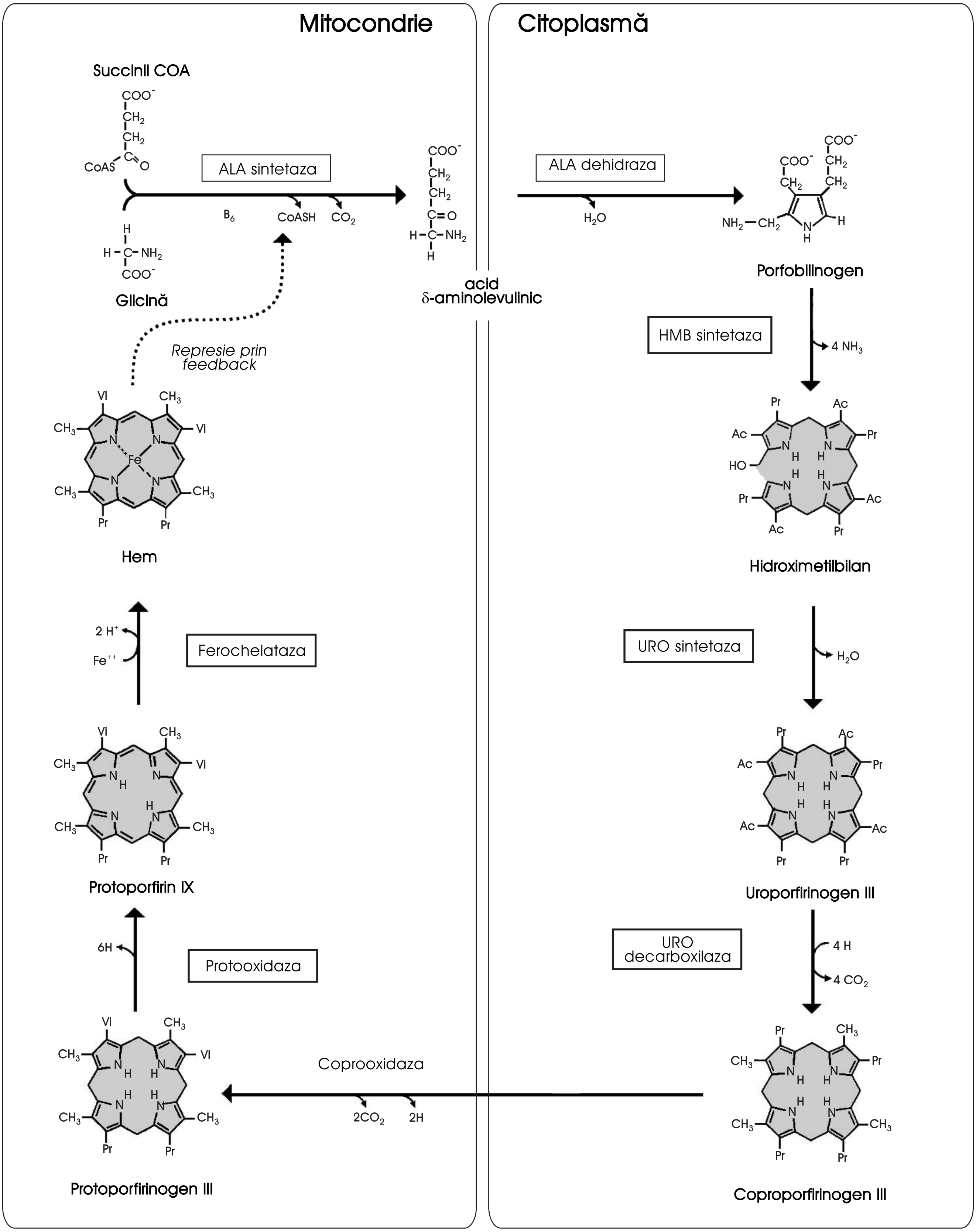


FIGURA 343-1 Procesul de biosinteză a hemului uman.

Tabelul 343-1

Clasificarea porfiriilor umane

Tip/porfiria	Enzima deficitară	Transmitere*	Fotosen-sibilitate	Simptome neuroviscerale
PORFIRII HEPATICE				
Deficiență de ALA dehidrază	ALA dehidrază	AR	–	+
Porfiria acută intermitentă (PAI)	HMB sintetaza	AD	–	+
Coproporfiria ereditară (CPE)	COPRO oxidaza	AD	+	+
Porfiria variegata (sau mixtă) (PV)	PROTO oxidaza	AD	+	+
Porfiria cutanată tardivă (PCT)	URO decarboxilaza	AD	+	–
PORFIRII ERITROPOIETICE				
Anemia sideroblastică X-lincată (ASXL)	ALA sintetaza	XLR	–	–
Porfiria eritropoietică congenitală (PEC)	URO sintetaza	AR	+++	–
Protoporfiria eritropoietică (PPE)	Ferochelataza	AD	+	–

* AR = autosomal recesiv; AD = autosomal dominant; XLR = recesiv X-lincat

confirma sau exclude diagnosticul porfiriei. Tabelul 343-2 prezintă principalii metaboliți ce se acumulează în fiecare porfirie. Acidul δ-aminolevulinic (ALA) și porfobilinogenul (PBG) urinar pot fi ușor cuantificați prin metode chimice, iar izomerii porfirinelor din urină pot fi separați și cuantificați prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. Porfirinele fecale pot fi extrase și analizate semicantitativ prin cromatografia în strat subțire. Astfel de studii, corelate cu simptomele, fac posibil diagnosticul clasei în funcție de acumularea precursorilor și/sau porfirinelor din fiecare clasă. Totuși, un diagnostic cert necesită demonstrarea deficienței enzimei specifice. Izolarea și caracterizarea ADNc care codează mai multe din enzimele biosintezei hemului a permis definirea leziunilor moleculare ce cauzează porfiriile specifice. Analizele moleculare care beneficiază de avantajul acestei informații fac posibil diagnosticul prenatal în familiile cu mutații cunoscute sau cu polimorfism documentat.

BIOSINTEZA HEMULUI Prima și ultimele trei enzime ce intervin în procesul biosintezei hemului se găsesc în mitocondrii, pe când celelalte patru se află în citosol (vezi figura 343-1). Prima enzimă, δ-aminolevulinat sintetaza (ALA sintetaza), catalizează condensarea glicinei activată de piridoxal fosfat și succinil coenzima A pentru a forma ALA. În ficat, această enzimă cu valoare limitantă este indusă de către o varietate de droguri, steroizi și alte substanțe chimice. Formele distincte eritroid-specifice și noneritroide (respectiv de curățare) ale ALA sintetazei sunt codificate de gene separate. Cele două gene ale ALA sintetazei asigură bazele pentru reglarea căii specifice în funcție de țesut.

Cea de-a doua enzimă, δ-aminolevulinat dehidraza (ALA dehidraza), catalizează condensarea a două molecule de ALA pentru a forma porfobilinogen (PBG). Patru molecule de PBG se condensează pentru a forma tetrapirol uroporfirinogen III printr-un proces în două faze, catalizat de hidroximetilbilan sintetaza (HMB sintetaza, cunoscută și ca PBG dezaminaza sau uroporfirinogen I sintetaza) și de uroporfirinogen III sintetaza (URO sintetaza). HMB sintetaza catalizează condensarea cap-coadă a patru molecule de PBG printr-o serie de dezaminări pentru a forma tetrapirol hidroximetilbilanul liniar. Uroporfirinogen III sintetaza (URO sintetaza) catalizează rearanjarea și ciclizarea rapidă a HMB pentru a forma asimetricul, fiziologicul, octacarboxilat porfirinogenul uroporfirinogen III.

Cea de-a cincea enzimă din acest proces, uroporfirinogen decarboxilaza (URO decarboxilaza), catalizează îndepărtarea secvențială a celor patru grupări carboxil ale legăturilor laterale ale acidului acetic din uroporfirinogen III pentru a forma coproporfirinogen III, un porfirinogen tetracarboxilat. Acest compus intră apoi în mitocondrie, unde coproporfirinogen oxidaza (COPRO oxidaza), cea de-a șasea enzimă, catalizează decarboxilarea a două dintre cele patru grupări ale acidului propionic pentru a forma cele două grupări vinil ale protoporfirinogenului IX, un porfirinogen decarboxilat. Apoi, protoporfirinogen oxidaza (PROTO oxidaza) oxidează protoporfirinogenul IX în protoporfirină IX prin îndepărtarea a șase atomi de hidrogen. Produsul reacției este o porfirină (forma oxidată), spre deosebire de produșii intermediari precedenți de tip tetrapirol, care sunt porfirinogeni (forme reduse). Ultimul pas este inserția fierului în protoporfirina IX pentru a forma hemul. Această reacție este catalizată de către a opta enzimă a procesului, ferochelataza (cunoscută și sub denumirea de hemsintetaza sau protohem feroliaza).

Fiecare dintre enzimele ce intervin în biosinteza hemului este codificată de o genă separată. Întreaga lungime a ADNc uman pentru fiecare din aceste enzime, incluzând pe cele pentru ambele forme ale ALA sintetazei, au fost izolate și secvențializate, iar localizarea cromozomială a genelor a fost identificată (tabelul 343-3).

REGLAREA BIOSINTEZEI HEMULUI Aproximativ 85% din hem este sintetizat în celulele eritroide pentru a

Tabelul 343-2

Metaboliții majori acumulați în porfiriile umane

Tip/porfiria	Creșterea porfirinelor eritrocitare	Excreția de porfirine*	
		Urină	Fecale
PORFIRII HEPATICE			
Deficiența de ALA dehidrază	–	ALA, COPRO III	–
Porfiria acută intermitentă (PAI)	–	ALA, PBG	–
Coproporfiria ereditară (CPE)	–	ALA, PBG, COPRO III	COPRO III
Porfiria variegata (sau mixtă) (PV)	–	ALA, PBG COPRO III	COPRO III, PROTO IX
Porfiria cutanată tardivă (PCT)	–	URO I, 7-carboxilat, porfirină	IZOCOPRO
PORFIRIILE ERITROPOIETICE			
Anemia sideroblastică X-lincată (ASXL)	–	–	–
Porfiria eritropoietică congenitală (PEC)	URO I	URO I	COPRO I
Protoporfiria eritropoietică (PPE)	PROTO IX	–	PROTO IX

* ALA = acid δ-aminolevulinic; PBG = porfobilinogen; COPRO I = coproporfirină I; COPRO III = coproporfirină III; ISOCOPRO = isocoproporfirină; URO I = uroporfirină I; URO III = uroporfirină III; PROTO = protoporfirină IX.

Tabelul 343-3

Genele biosintezei hemului și localizarea lor cromozomială

Genă structurală	cADN și secvențele genomice caracterizate	Repartizarea cromozomială
ALA sintetază		
De curățire	+	3p21
Eritroidă	+	Xp11,21
ALA dehidrază	+	9q34
HMB sintetază	+	11q23→qter
URO sintetază	+	10q25,3→ 26,3
URO decarboxilază	+	1p34
COPRO oxidază	–	3q12
PROTO oxidază	–	1q32
Ferochelatază	+	18q21,3

furniza hemul pentru hemoglobină și mare parte din rest este produs în ficat, unde procesul de biosinteză a hemului este sub control feedback negativ. Hemul „liber" din ficat reglează sinteza și translocația mitocondrială a formei neeritroide a ALA sintetazei hepatice. Hemul reprimă sinteza ARNm și a ALA sintetazei și, de asemenea, împiedică transportul de enzime din citosol în mitocondrie. ALA sintetaza este indusă de multe din aceleași substanțe chimice care induc enzimele citocromului P450 în reticulul endoplasmatic al ficatului. Pentru că majoritatea hemului sintetizat în ficat este folosit pentru sinteza enzimelor citocromului P450, ALA sintetaza hepatică și citocromul P45Os sunt produse într-un mod coordonat.

Mecanisme de reglare diferite controlează producția de hem pentru hemoglobină. ALA sintetaza eritroid specifică codificată pe cromozomul X este exprimată la niveluri mai mari decât enzima hepatică, iar un mecanism de control eritroid specific reglează transportul fierului în hematie. În timpul diferențierii eritroidului, activitatea enzimelor biosintezei hemului crește într-un mod coordonat.

PORFIRIILE HEPATICE

Debutul rapid cu simptome neurologice este caracteristic pentru porfiriile hepatice acute. În timpul unui atac acut indivizii au concentrații pronunțat ridicate de precursori porfirinici ALA și PBG în plasmă și urină, care provin din ficat.

PORFIRIA CU DEFICIT DE ALA DEHIDRAZĂ Aceasta este o boală rară care se transmite autosomal recesiv și care a fost descrisă la patru bărbați neînrudiți în Europa. Debutul și severitatea bolii sunt variabile, depinzând probabil de valoarea activității ALA dehidrazei reziduale. Tratamentul și prevenirea complicațiilor neurologice sunt aceleași ca și pentru celelalte porfirii acute (vezi mai jos).

Manifestări clinice Prezentarea clinică este variabilă. Primele cazuri raportate au fost doi bărbați germani neînrudiți, la care debutul a avut loc în adolescență, cu dureri abdominale și neuropatie, ceea ce seamănă cu porfiria acută intermitentă (PAI; vezi mai jos). Al treilea pacient a fost un copil suedez care s-a prezentat cu dificultăți în dezvoltare și a necesitat transfuzii și alimentație parenterală. Se pare că un debut la o vârstă timpurie și manifestările mai severe reflectă o deficiență enzimatică mai completă. Al patrulea pacient, un bărbat belgian, a dezvoltat o polineuropatie motorie acută și policitemie la vârsta de 63 de ani.

Diagnostic Toți cei patru pacienți aveau niveluri urinare ridicate de ALA și coproporfirină. Activitatea ALA dehidrazei era redusă în eritrocite (<5% din valoarea normală). Ar trebui menționat că atât succinilacetona (care se acumulează în tirozinemia ereditară și este structural similară cu ALA), cât și plumbul inhibă ALA dehidraza și determină creșterea eliminărilor urinare de ALA și manifestări ce fac ca boala să semene cu porfiriile acute. De aceea, intoxicația cu plumb și tirozinemia ereditară (deficiența de fumarilacetoacetază) ar trebui să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial al porfiriei cu deficit de ALA dehidrază. Studiile imunologice în cele patru cazuri raportate demonstrează prezența proteinelor enzimatice nefuncționale care reacționează încrucișat cu anticorpii anti-ALA dehidraza. Analiza ADN arată mutații patologice diferite rezultate prin substituirea aminoacizilor G133R și V275M pentru cazurile cu debut infantil și a R240W și A274T în cazurile cu debut în adolescență.

Heterozigoții sunt clinic asimptomatici și nu excretă niveluri crescute de ALA, dar pot fi detectați prin demonstrarea nivelurilor intermediare ale activității ALA dehidrazei din eritrocite sau prin prezența unei mutații specifice în gena ALA dehidrazei. Diagnosticul prenatal al acestei boli nu a fost obținut, dar poate fi posibil prin determinarea activității ALA dehidrazei din culturile de vilozități corionice și amniocite.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este similar cu cel din PAI (vezi mai jos). Copiii sever afectați sunt susținuți prin hiperalimentație și transfuzii de sânge, periodic. Deteriorarea continuă a stării conduce la transplant de ficat, ceea ce nu îmbunătățește însă manifestările hematologice.

PORFIRIA ACUTĂ INTERMITENTĂ Această porfirie hepatică reprezintă o condiție autosomal dominantă în care activitatea HMB sintetazei este redusă la jumătate. Boala este larg răspândită, dar este mai frecventă în Scandinavia și probabil în Marea Britanie. Deficiența enzimatică poate fi demonstrată la cei mai mulți indivizi heterozigoți, dar expresia clinică a acestei porfirii este foarte variabilă. Activarea bolii este legată de factori ecogenici ca drogurile, dieta, hormonii steroizi, care pot precipita manifestările bolii. Atacurile pot fi prevenite prin evitarea factorilor precipitanți cunoscuți.

Manifestări clinice Mulți heterozigoți rămân clinic asimptomatici (latenți) până când sunt expuși la factori care cresc producția de porfirine. Steroizii gonadali endogeni și exogeni, drogurile porfirinogenice, ingestia de alcool și dieta redusă caloric, de obicei instituită în efortul de a pierde în greutate, sunt cei mai comuni factori precipitanți. Medicamentele majore care sunt dăunătoare în PAI [și în coproporfiria ereditară (CPE) în porfiria variegata (PV)], cât și medicamentele și agenții anestezici cunoscuți ca inofensivi sunt listați în tabelul 343-4. Cu toate că este disponibilă o listă mult mai extinsă de medicamente considerate fie dăunătoare, fie inofensive (vezi bibliografia), informația este incompletă pentru multe medicamente. Atacurile pot fi provocate de asemenea de infecții sau intervenții chirurgicale.

Tabelul 343-4

Categorii de medicamente cu risc și fără risc în PAI, CPE și PV

Cu risc	Fără risc
Barbiturice	Analgezice narcotice
Antibiotice sulfonamidice	Aspirina
Meprobamat	Acetaminofen
Glutetimid	Fenotiazine
Metiprilon	Penicilină și derivați
Etclorvinol	Streptomicină
Mefentoin	Glucocorticoizi
Succinimide	Bromide
Carbamazepin	Insulină
Acid valproic	Atropină
Pirazolone	
Griseofulvină	
Derivați de ergot	
Estrogeni și progestogeni sintetici	
Alcool	
Danazol	

Datorită faptului că simptomele neuroviscerale apar rar înaintea pubertății și sunt nespecifice, este nevoie de un indicator înalt de suspiciune pentru a sugera un diagnostic corect. Boala poate fi invalidantă, dar rar este fatală. Durerea abdominală, cel mai frecvent simptom, este de obicei fermă și vag localizată, dar poate fi și sub formă de crampe. Ileusul, dilatarea abdominală și zgomotele intestinale reduse sunt frecvente. Totuși, pot apărea zgomote intestinale intensificate și diaree. Sensibilitatea abdominală, febra și leucocitoza sunt de obicei absente sau ușoare deoarece manifestările sunt mai de grabă neurologice decât inflamatorii. De asemenea sunt caracteristice greața, vărsătura, constipația, tahicardia, hipertensiunea, tulburările psihice, durerile membrelor, capului, gâtului sau pieptului, slăbiciunea musculară, pierderile senzoriale, disuria și retenția urinară.Tahicardia, hipertensiunea, neliniștea, tremorul și transpirația abundentă se datorează hiperactivității simpatice.

Neuropatia periferică se datorează degenerării axonale (mai degrabă decât demielinizării) și afectează primar neuronii motori. Neuropatia semnificativă nu apare în toate atacurile acute; simptomele abdominale sunt de obicei mai proeminente. Neuropatia motorie afectează inițial mușchii proximali, mai ales ai umerilor și brațelor. Cursul și gradul afectării sunt variabile. Reflexele tendinoase profunde pot fi normale sau hiperactive, dar sunt de obicei scăzute sau abolite.

Slăbiciunea motorie poate fi asimetrică și focală și poate implica nervii cranieni. Modificările senzoriale cum ar fi parestezia și pierderea sensibilității sunt mai puțin proeminente. Slăbiciunea musculară progresivă conduce la paralizii respiratorii și bulbare și moartea poate apărea atunci când diagnosticul și tratamentul sunt tardive. Decesul poate surveni brusc din cauza hiperactivității simpatice și aritmiei cardiace.

Tulburările psihice cum ar fi anxietatea, insomnia, depresia, dezorientarea, halucinațiile și paranoia pot acompania atacurile acute. Convulsiile se pot datora direct efectelor neurologice sau rezultă din hiponatremie. Tratamentul convulsiilor este dificil deoarece virtual toate medicamentele anticonvulsivante (exceptând bromurile) au potențial de a exacerba PAI (clonazepamul mai puțin probabil decât fenitoinul sau barbituricele). Hiponatremia se datorează tulburărilor hipotalamice, secreției inadecvate de vasopresină sau pierderilor electrolitice prin vărsături, diaree, aport scăzut ori cauzate de pierderea în exces de sodiu renal. Pot apărea hipertensiune persistentă și alterarea funcției renale. Când crizele se rezolvă, durerile abdominale pot dispărea în câteva ore și pareza începe să se amelioreze în câteva zile, continuând apoi în câțiva ani.

Diagnostic ALA și PBG sunt crescute în plasmă și urină în timpul atacurilor acute. Excreția urinară de PBG este de obicei de la 220-880 mmol/zi (50-200 mg/zi) [normal 0-18 μmol/zi (0-4 mg/zi)] și excreția urinară ALA este de la 150-760 mol/zi (20-100 mg/zi) [normal 8-53 μmol/zi (1-7 mg/zi)]. Excreția acestor componente descrește în general cu ameliorarea clinică, în mod particular după infuzia de hematină (vezi mai jos). Un nivel urinar normal de PBG exclude efectiv PAI ca motiv pentru simptomele curente. Porfirinele fecale sunt de obicei normale sau ușor crescute în PAI, în contrast cu CPE și PV. Mulți heterozigoți asimptomatici (latenți) cu deficiența HMB sintetazei au excreții urinare normale de ALA și PBG. De aceea, măsurarea de HMB sintetazei din eritrocite este folositoare pentru a confirma diagnosticul și pentru a depista membrii asimptomatici ai familiei.

Deficiența enzimatică din eritrocite este detectabilă la cei mai mulți heterozigoți cu PAI (*PAI clasică*). Totuși, activitatea este crescută în eritrocitele tinere și poate crește în limite normale la un pacient cu PAI care are o eritropoieză crescută cauzată de o condiție concurentă. Totuși, pacienții cu formă rară eritroidă de PAI (*PAI eritroidă*) au activitate enzimatică normală în eritrocite și o activitate deficientă în țesuturile noneritroide (vezi mai jos). Eritroidul și forma de curățire a HMB sintetazei sunt codate de o singură genă care are doi promotori. Unul codează mesagerul ARN pentru gena de curățire ce se găsește în toate țesuturile, și celălalt codează transcrierea eritroidului specific. Câteva deleții și peste 45 de mutații punctiforme diferite în regiunea codată a genei au fost identificate la familii neînrudite cu PAI (figura 343-2). Aceste mutații alterează cinetica și/sau stabilitatea proteinelor mutante sau creează terminații codonice premature. Mutațiile ce cauzează variantele de PAI eritroide cu enzime pe jumătate normale în țesuturile neeritroide, dar cu activitate normală în eritrocite includ mutații punctiforme în inițierea codonului metioninei (care previne translația) sau în zona de conjuncție 5' a intronului 1 (ce cauzează conjuncțiile anormale ale transcripției HMB sintetazei).

Heterozigoții pot fi identificați prin studii RFLP (restricția fragmentelor lungi polimorfice) folosind locusuri polimorfice variate în gena HMB sintetazei. Eforturile de a identifica mutațiile specifice în gena HMB sintetazei în toate familiile cu PAI sunt în prezent în desfășurare; această informație va face posibilă acuratețea identificării heterozigoților. Identificarea heterozigoților se face pentru a se evita factorii cunoscuți ce cauzează atacurile acute. Diagnosticul prenatal al fetusului cu risc poate fi făcut cu ajutorul culturilor de celule amniotice sau de vilozități coriale.

Rx TRATAMENT

În timpul atacurilor acute, analgezicele narcotice sunt recomandate pentru durerile abdominale și fenotiazinele sunt folositoare pentru greață, vărsătură, anxietate și neliniște. Cloralhidratul poate fi administrat pentru insomnie. Benzodiazepinele în doze scăzute sunt probabil sigure dacă este necesar un tranchilizant minor. Cu toate că glucoza intravenos (cel puțin 300 g/zi) era recomandată în trecut pentru atacurile acute ale porfiriei, un regim nutrițional parenteral mai complet este benefic dacă alimentația orală nu este posibilă pe o perioadă mai îndelungată. Totuși, hemul intravenos este mai eficient decât glucoza în reducerea eliminării de precursor porfirinic și probabil conduce la o însănătoșire mai rapidă. Răspunsul în terapia cu hem este redus dacă terapia este

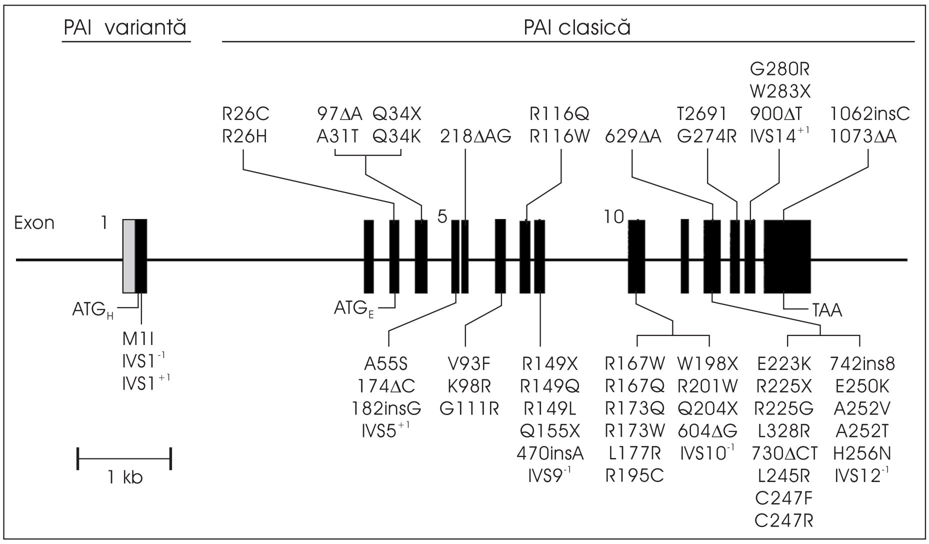


FIGURA 343-2 Mutații în gena HMB sintetazei ce determină PAI. Nomenclatura mutațiilor: litere = o literă cod pentru aminoacizi; numere = poziția codonului.

întârziată. De aceea, 3 până la 4 mg de hem sub forma hematinei (laboratoarele Abbott), hem albuminei sau hem arginatului (Leiras Oy, Turku, Finlanda) pot fi introduse zilnic timp de patru zile cât de repede posibil după debutul unui atac. Hem arginatul și hem albumina sunt chimic stabile și mai puțin susceptibile decât hematina în a produce flebită sau un efect anticoagulant. Rata reabilitării după un atac acut depinde de gradul tulburării neuronale și poate fi rapidă (1 sau 2 zile) cu o terapie promptă. Reabilitarea după o neuropatie motorie severă poate continua luni sau ani de zile. Identificarea și evitarea factorilor favorizanți pot accelera recuperarea unui atac acut și pot preveni atacurile ulterioare. Mulți factori favorizanți pot contribui la un episod simptomatic. Atacurile clinice frecvente, clare ce apar la unele femei pot fi prevenite cu ajutorul unui analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (această indicație nu este aprobată de U.S. Food and Drug Administration).

PORFIRIA CUTANATĂ TARDIVĂ (PCT) Este cea mai frecventă dintre porfirii și poate fi sporadică (tip I) sau familială (tipurile II și III) și de asemenea se poate dezvolta după expunerea la hidrocarburi aromate halogenate. URO decarboxilaza hepatică este deficitară în toate tipurile de PCT. În PCT tip I, activitatea URO decarboxilazei este normală în eritrocite. În PCT tip II, transmisă după un model autosomal dominant, enzima este deficitară în eritrocite și alte țesuturi. În PCT tip III, deficiența enzimatică moștenită este limitată la ficat. Deficiența hepatică de URO decarboxilază și un tipar porfirinic asemănător cu PCT poate fi produs prin expunerea unor indivizi normali la un număr de hidrocarburi halogenate aromatice. Porfiria hepatoeritropoietică (PHE) este o formă autosomal recesivă de porfirie care rezultă din deficiența homozigotă de URO decarboxilază.

Manifestări clinice Fotosensibilitatea cutanată este trăsătura clinică majoră. Manifestările neurologice nu sunt observate. Vezicule pline cu lichid și bule se dezvoltă pe suprafețele expuse la soare cum ar fi fața, partea dorsală a mâinilor și tălpilor, antebrațe și picioare. Pielea în aceste regiuni este fină și traumatisme minore pot conduce la formarea de bule. Plăci mici albe, numite *milia*, pot preceda sau urma formarea veziculelor. Bulele și pielea dezgolită se vindecă greu și sunt sediu pentru infecții. Alte caracteristici includ hipertricoza și hiperpigmentația (în special pe față), îngroșarea, lezarea și calcifierea pielii asemănătoare cu modificările cutanate din scleroza sistemică.

Un număr de factori contribuie la dezvoltarea unei deficiențe hepatice de URO decarboxilază: excesul de alcool, fier și estrogenii. De asemenea, PCT poate fi indusă de diferite substanțe chimice. De exemplu, o epidemie de PCT a apărut în estul Turciei în anii ’50 ca rezultat al tratării grâului cu fungicidul hexaclorbenzen. Hexaclorbenzenul produce o boală similară cu PCT și induce deficiența hepatică de URO decarboxilază la animale. Câteva cazuri de PCT la oameni au apărut după expunerea la alte substanțe chimice incluzând di- și triclorfenol și 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-(p)-dioxin (TCDD, dioxin). În mod caracteristic, pacienții cu PCT au leziuni ale ficatului de la ușoare la severe și au risc în apariția carcinomului hepatocelular. Aceste carcinoame nu produc porfirine.

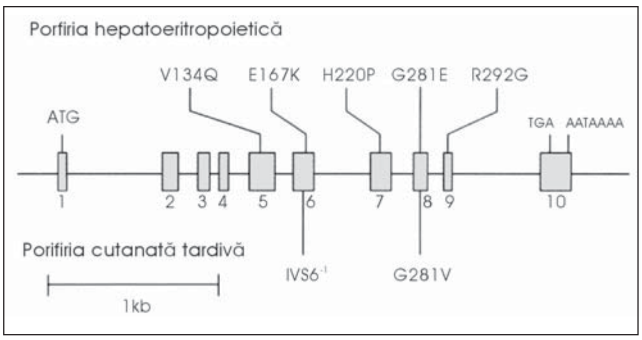


FIGURA 343-3 Mutațiile în gena URO sintetazei care determină PCT și PHE. Nomenclatura mutațiilor similară cu cea din figura 343-2.

Porfiria hepatoeritropoietică (PHE) se aseamănă cu porfiria eritropoietică congenitală (PEC) având caracteristici eritropoietice și de obicei se prezintă cu leziuni ale pielii cu formare de bule, hipertricoză, cicatrice și urină roșie în copilărie.

Diagnostic Porfirinele sunt crescute în ficat, plasmă, urină și fecale. ALA urinară poate fi ușor crescută, dar PBG este normal. Porfirinele urinare sunt constituite mai mult din uroporfirină și 7-carboxilat porfirină, întâlnindu-se în cantități mai mici coproporfirine și 5- și 6-carboxilat porfirine. Porfirinele plasmatice sunt de asemenea crescute într-un mod asemănător celor din urină. Izocoproporfirinele sunt crescute în fecale și uneori în plasmă și urină. Constatările creșterilor izocoproporfirinelor sunt diagnostice pentru deficiența hepatică de URO decarboxilază.

PCT tip II și PHE pot fi distinse prin evidențierea activității scăzute a URO decarboxilazei în eritrocite. Activitatea URO decarboxilazei în ficat, eritrocite și fibroblaștii din piele în PCT tip II este de aproximativ 50% din normal la indivizi afectați și la membrii familiei cu boală latentă. În PHE, activitatea URO decarboxilazei este de la 3 la 28% din normal. Câteva mutații punctiforme au fost identificate în regiunea de codare din gena URO decarboxilazei la pacienți neînrudiți cu PCT tip II și pacienți cu PHE (vezi figura 343-3). Fierul hepatic contribuie la dezvoltarea formelor sporadice și familiale de PCT. În formele familiale (tip II si III), fierul inhibă enzima normală reziduală astfel încât activitatea enzimatică din ficat este mai puțin de 50% din normal. În PCT tip I, activitatea scăzută a URO decarboxilazei nu este acompaniată de scăderea concentrației proteinelor enzimatice, aceasta sugerând că enzima este prezentă în forma ei inactivată și activitatea URO decarboxilazei hepatice crește gradual după o remisiune ce este indusă de flebotomie.

Rx TRATAMENT

Dacă este posibil, alcoolul, estrogenii, fierul suplimentar și drogurile care pot contribui la exacerbarea bolii vor fi diminuate, dar aceasta nu duce la ameliorare. Un răspuns complet poate fi obținut întotdeauna prin flebotomii repetate pentru a reduce fierul hepatic. O unitate de sânge (450 ml) poate fi recoltată la 1 sau 2 săptămâni. Deoarece fierul în exces nu este foarte mare, în multe cazuri, o remisiune poate apărea doar după cinci sau șase emisii de sânge. Nivelurile hemoglobinei, hematocritul și feritina serică ar trebui urmărite îndeaproape pentru a preveni dezvoltarea deficiențelor de fier și anemia. După remisiune, flebotomiile pot să nu mai fie necesare chiar dacă nivelurile feritinei au revenit la normal. Recidivele sunt tratate cu succes prin flebotomii adiționale.

PCT poate fi tratată de asemenea cu clorochină sau hidroxiclorochină, care se combină cu surplusul de porfirine și favorizează eliminarea acestora. Ar trebui administrate doze mici (125 mg clorochină fosfat de două ori pe săptămână) pentru că dozajul standard poate induce uneori tranzitoriu creșterea fotosensibilității și tulburări hepatocelulare. Ecografia hepatică poate fi recomandată pentru excluderea carcinomului hepatocelular. Tratamentul PCT la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este facilitat de administrarea de eritropoietină.

COPROPORFIRIA EREDITARĂ (CPE) Această porfirie hepatică rezultă din deficiența de COPRO oxidază și este moștenită prin transmitere autosomal dominantă. Fotosensibilitatea apare uneori. Au fost raportate câteva cazuri de CPE homozigote.

Manifestări clinice CPE este influențată de câțiva factori ce produc atacurile în PAI. Această boală este latentă înaintea pubertății și simptomele sunt mai frecvente la femei. Simptomele neuroviscerale și alte manifestări clinice sunt identice cu cele din PAI. Fotosensibilitatea poate să semene cu cea din PCT și PV. Leziunile cutanate pot începe în copilărie în cazurile homozigote.

Diagnostic Coproporfirina este marcat crescută în urină și fecale când această boală este simptomatică, iar uneori chiar când nu există nici un simpton. ALA si PBG urinare sunt crescute în atacurile acute, dar pot reveni la normal când simptomele dispar. Cu toate că diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea activității COPRO oxidazei, testele nu sunt disponibile pe scară largă și necesită și alte celule decât eritrocitele.

Rx TRATAMENT

Atacurile cu simptome neurologice sunt tratate ca în PAI (vezi mai sus). Flebotomia și clorochina nu sunt eficiente la pacienții cu leziuni cutanate.

PORFIRIA VARIEGATA (PV) Această porfirie hepatică rezultă din activitatea deficientă a PROTO oxidazei, este moștenită prin transmitere autosomal dominantă și se poate prezenta fie cu simptome neurologice, fie cu fotosensibilitate, fie cu ambele.

Manifestări clinice Simptomele și semnele neuroviscerale se dezvoltă după pubertate și sunt nediferențiabile față de cele din PAI și CPE (vezi mai sus). Atacurile sunt provocate de aceleași droguri, hormoni steroizi și factori nutriționali care sunt nocivi în PAI. Manifestările specifice ale pielii sunt mai frecvente decât în CPE, dar de obicei apar separat de simptomele neuroviscerale. Deoarece leziunile frecvente pielii în PV, PEC și PCT nu pot fi diferențiate prin examen clinic sau biopsie, acestea pot fi diagnosticate prin măsurarea precursorilor porfirinici în sânge, urină și fecale.

PV este frecventă în Africa de Sud, unde 3 din 1000 albi au această boală. Mulți sunt descendenți ai unui cuplu care a emigrat din Olanda în Africa de Sud în 1688. PV homozigotă a fost descrisă; fotosensibilitatea, simptomele neurologice și tulburările de dezvoltare incluzând retardarea în creștere sunt observate în copilărie. Toate cazurile aveau niveluri crescute de zinc în protoporfirimele eritrocitare, o constatare caracteristică în toate porfiriile homozigote.

Porfiria duală, apariția simultană a PV și PCT familială, a fost observată în câteva cazuri înrudite. *Porfiria Chester* a fost descrisă într-o familie mare din Marea Britanie în care indivizii aveau atacuri acute și s-a evidențiat deficiența atât de PROTO oxidază, cât și de HMB sintetază. Fotosensibilitatea nu a fost observată. Este neclar dacă *porfiria Chester* este o variantă de PV sau de PAI.

Diagnostic Când PV este simptomatică, atât protoporfirinele, cât și coproporfirinele urinare sunt crescute. ALA și PBG urinare sunt crescute în atacurile acute. Porfirinele plasmatice sunt crescute mai ales când există leziuni cutanate. PV poate fi distinsă rapid de alte porfirii prin examinarea spectrului emisiei fluorescente al porfirinelor la pH neutru. În mod particular, acest lucru este folositor pentru diferențierea PV de PCT.

Testele activității PROTO oxidazei în culturi de fibroblaști sau limfocite nu sunt disponibile pe scară largă. Unele cazuri de PV latentă pot fi diagnosticate prin măsurarea porfirinelor fecale la rudele pacienților cu PV.

Rx TRATAMENT

Atacurile acute sunt tratate cu hematină ca în PAI. În afara evitării expunerii la soare, există câteva măsuri eficiente pentru leziunile de pe piele. β-carotenul, fleobotomia și clorochina nu sunt de ajutor.

PORFIRIILE ERITROPOIETICE

În porfiriile eritropoietice, porfirinele crescute din eritrocitele măduvei osoase și porfirinele plasmatice sunt depozitate în piele și conduc la fotosensibilitate cutanată.

ANEMIA SIDEROBLASTICĂ X-LINCATĂ (ASXL) Această anemie rezultă dintr-o activitate deficientă a formei eritroide de ALA sintetază și este asociată cu eritropoieză ineficientă, slăbiciune și paloare.

Manifestări clinice Bărbații cu ASXL dezvoltă anemie hemolitică refractară, paloare și slăbiciune în timpul copilăriei. Ei au hipersplenism secundar, exces de fier și pot dezvolta hemosideroza. Severitatea acestor simptome depinde de nivelul activității ALA sintetazei din eritrocitele reziduale și de sensibilitatea mutației specifice la suplimentare cu piridoxal 5'-fosfat (vezi mai jos). Frotiul de sânge periferic relevă o anemie hipocromă microcitară cu anizocitoză marcată, poikilocitoză și policromazie. Leucocitele și trombocitele sunt normale. Conținutul de hemoglobină este redus și atât volumul eritrocitar mediu, cât și concentrația eritrocitară medie în hemoglobină sunt reduse.

Diagnostic Examenul măduvei osoase relevă o măduvă hipercelulară cu deviere spre stânga și o eritropoieză megaloblastică cu o maturare anormală. Sunt observate o varietate de forme sideroblastice colorabile cu albastru de Prusia. Atât precursorii porfirinici urinari, cât și porfirinele din urină și fecale sunt normale. Nivelul ALA sintetazei eritroide este scăzut în măduva osoasă, dar această enzimă este dificil de măsurat în prezența unei enzime neeritroide normale. Diagnosticul definitiv necesită demonstrarea unor mutații specifice în gena ALA sintetazei din eritroid.

Rx TRATAMENT

Această anemie severă poate răspunde la suplimentarea cu piridoxină. Acest cofactor este esențial în activitatea ALA sintetazei și mutațiile în locul de legătură al piridoxinei din enzimă au fost găsite la câțiva pacienți responsivi. Suplimentarea cofactorului ar putea preveni nevoia periodică de transfuzii sau să reducă frecvența lor. Pacienții nonresponsivi pot fi dependenți de transfuzii și să necesite terapie chelatoare.

PORFIRIA ERITROPOIETICĂ CONGENITALĂ (PEC) Această porfirie autosomal recesivă, cunoscută de asemenea și ca *boală Gunther*, este cauzată de deficiența URO sintetazei și este asociată cu anemie hemolitică și leziuni cutanate. PEC este caracterizată de acumularea de izomeri tip I de uroporfirină și coproporfirină.

Manifestări clinice Fotosensibilitatea cutanată este de obicei severă și debutează precoce în copilărie. Pielea pe ariile expuse la soare este fiabilă. Bulele și veziculele sunt predispuse la rupturi și infecții. Îngroșarea pielii, hipo- și hiperpigmentația focală și hipertricoza feței și extremităților sunt caracteristice. Infecția secundară poate duce la desfigurarea feței și mâinilor. Porfirinele sunt depozitate în dinți și oase. Ca rezultat, dinții, la expunerea la raze ultraviolete, prezintă fluorescență roșie-purpurie. Hemoliza este probabil cauzată de creșterile marcate de porfirine eritrocitare și conduce la splenomegalie. O formă mai ușoară a bolii este cea cu debut al simptomelor în viața adultă.

Diagnostic Uroporfirina și coproporfirina (mai mult izomerul I) se acumulează în măduva osoasă, eritrocite, plasmă, urină și fecale. Diagnosticul ar putea fi confirmat prin demonstrarea deficienței marcate a activității URO sintetazei. Boala poate fi detectată intrauterin prin măsurarea porfirinelor în lichidul amniotic și prin măsurarea activității URO sintetazei în culturi de celule amniotice și vilozității coriale. Analiza moleculară a alelelor mutante de la 20 de pacienți neînrudiți a relevat prezența rearanjamentelor genei, un defect procesual al ARNm și câteva mutații punctiforme ce cauzează substituția aminoacizilor.

TRATAMENT

Transfuzia de suficient sânge pentru a reprima apariția eritropoiezei este cea mai eficientă formă de tratament, dar această strategie este complicată de excesul de fier. Splenectomia poate reduce hemoliza și necesitatea transfuziilor. Protecția față de lumina soarelui și de traumele minore ale pielii este importantă. β-carotenul poate fi în acest sens valoros. Infecțiile bacteriene complicate ar trebui tratate prompt. Transplantul de măduvă osoasă a fost încercat la un singur pacient care ulterior a murit din cauza complicațiilor transplantului.

PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICĂ (PPE) Această condiție este cauzată de deficiența parțială de ferochelatază și este moștenită prin transmitere autosomal dominantă. Protoporfirina se acumulează în celulele eritroide și plasmă și este eliminată prin bilă și fecale. PPE este cea mai comună porfirie eritropoietică și a doua dintre porfirii după PCT.

Manifestări clinice Fotosensibilitatea pielii începe de obicei în copilărie. Manifestările cutanate din PPE diferă de cele din alte porfirii. Leziunile veziculare sunt puțin frecvente. Roșeața, inflamarea, arsura și mâncărimea se pot dezvolta la câteva minute după expunerea la soare, ceea ce seamănă cu angioedemul. Simptomele pot fi disproporționate în comparație cu leziunile vizibile ale pielii. Veziculele și bulele sunt absente sau rare și pot apărea în 10% din cazuri. Modificările cutanate cronice pot include lichenificarea, pseudovezicule ale pielii, fisuri labiale, modificări ale unghiilor. Cicatricele severe sunt mult mai rare decât schimbările de pigment, fragilitatea și hirsutismul.

Sursa primară a excesului de protoporfirină sunt reticulocitele din măduva osoasă. Protoporfirina eritrocitară este liberă (necombinată cu zinc) și cea mai mare parte este legată de hemoglobină. În plasmă, protoporfirina este legată de albumină. Hemoliza și anemia sunt de obicei absente sau foarte ușoare.

Funcția ficatului este de obicei normală. Totuși, la unii pacienți, acumularea de protoporfirină cauzează boli cronice ale ficatului care pot progresa către insuficiență hepatică și deces. Complicațiile hepatice sunt frecvent precedate de niveluri ridicate ale protoporfirinei în eritrocite și plasmă și probabil rezultă în parte din acumulările de protoporfirină în ficat. Protoporfirina este insolubilă și formează structuri cristaline în celulele ficatului și poate scădea secreția de bilă hepatică. Calculii biliari compuși în mare parte din protoporfirină pot apărea la unii pacienți.

Unii heterozigoți sunt asimptomatici și au creșteri mici sau deloc de protoporfirină în eritrocite. Deci, există variații fenotipice în această boală.

Diagnostic Concentrațiile de protoporfirină sunt crescute în măduva osoasă, eritrocite circulante, plasmă, bilă și fecale. Porfirina și precursorii acesteia sunt normali în urină. Activitatea scăzută a ferochelatazei poate fi demonstrată în culturi de limfocite și fibroblaști.

TRATAMENT

β-carotenul oral (Hoffman-La Roche) (120-180 mg/zi) crește toleranța la lumina soarelui pentru mulți pacienți. Ajustări de dozaj sunt necesare pentru a menține nivelurile carotenului seric în limitele recomandate de 10 până la 15μmol/l (600-800 μg/dl). Decolorarea ușoară a pielii datorată carotenemiei este singurul efect semnificativ. Efectele folositoare ale β-carotenului pot implica scăderea oxigenului molecular sau a radicalilor liberi. Din păcate, acest medicament este mai puțin eficient în alte forme de porfirie asociate cu fotosensibilitate.

Tratamentul complicațiilor hepatice este dificil. Totuși, colestiramina și alți absorbanți porfirinici cum ar fi cărbunele activat pot întrerupe circulația enterohepatică a protoporfirinei, favorizând eliminarea acesteia, conducând la o oarecare ameliorare. Splenectomia poate fi de folos atunci când boala este acompaniată de hemoliză și splenomegalie semnificativă. Ar trebui evitate restricția calorică, drogurile și hormonii care pot interfera procesul de biosinteză în ficat sau altera funcția excretorie hepatică. Deficiența de fier ar trebui prevenită sau tratată. Transfuziile și terapia cu hem intravenos pot reprima producția de protoporfirină în eritroid și ficat și câteodată sunt avantajoase din punct de vedere clinic. Transplantul de ficat se realizează la unii pacienți cu complicații severe hepatice.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON KE et al: A GnRH analogue prevents cyclical attacks of porphyria. Arch Intern Med 150:1469, 1990
ASTRIN KH, DESNICK RJ: Molecular basis of acute intermittent porphyria. Hum Mutation 4:243, 1994
COTTER PD et al: Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: Molecular evidence for erythroid d-aminolevulinate synthase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 89:4028, 1992
DESNICK RJ, ANDERSON KE: Heme biosynthesis and its disorders: Porphyrias and sideroblastic anemias, in *Hematology: Basic Principles and Practices,* 2d ed, R Hoffman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 523-545
KAPPAS A et al: The porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2103-2159
MOORE MR et al: *Disorders of Porphyrin Metabolism.* New York, Plenum, 1987
MUSTAJOKI P, NORDMANN Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. Ann Intern Med 153:2004, 1993
PLEWINSKA M et al: δ-Aminolevulinate dehydratase deficient porphyria: Identification of the molecular lesions in a severely affected homozygote. Am J Hum Genet 49:167, 1991
XU W et al: Congenital erythropoietic porphyria: Identification and expression of 10 mutations in the uroporphyrinogen III synthase gene. J Clin Invest 95:905, 1995

344

Robert L. Wortmann

GUTA ȘI ALTE PERTURBĂRI ALE METABOLISMULUI PURINELOR

Guta cuprinde un grup eterogen de boli care apar singure sau în combinație și includ (1) hiperuricemia, (2) atacuri de artrite inflamatorii monoarticulare tipice, (3) depozite tofice de cristale de urat în și în jurul articulațiilor, (4) depozite interstițiale de cristale de urat în parenchimul renal și (5) urolitiază. Hiperuricemia, trăsătura biochimică cardinală și necesară pentru gută, este definită de o concentrație plasmatică de urat mai mare de 420 μmol/l (7,0 mg/dl) și este o indicație a creșterii uratului total din corp. Hiperuricemia poate rezulta din producția crescută de urat, excreția scăzută de acid uric sau din combinarea acestor două procese. Când hiperuricemia există, plasma și lichidele extracelulare sunt suprasaturate cu urați și condițiile existente favorizează formarea cristalelor și depunerile tisulare. Aceste condiții pot rezulta din manifestările clinice incluse în termenul *gută*.

METABOLISMUL ACIDULUI URIC Acidul uric este produsul final de degradare al purinelor la om. Este un acid slab cu pK_a de 5,75 și 10,3. Urații, formele ionizate ale acidului uric, predomină în plasmă, lichidul extracelular și lichidul sinovial și aproximativ 98% există sub formă de urat monosodic la pH 7,4. Uratul monosodic este ușor ultrafiltrat și dializat de plasmă. Legarea uratului de proteinele plasmatice are o mică semnificație fiziologică.

Plasma este saturată cu urat monosodic la o concentrație de 415 µmol/l (6,8 mg/dl) la 37^{0}C. La concentrații mai mari, plasma este deci suprasaturată cu urat și există potențial pentru precipitarea cristalelor de urat. Totuși, precipitarea nu va apărea chiar la o concentrație plasmatică de urat de 4800 µmol/l (80 mg/dl) probabil datorită prezenței substanțelor solubilizante.

Acidul uric este mai solubil în urină decât în apă, probabil datorită prezenței ureei, proteinelor și mucopolizaharidelor. pH-ul urinei influențează mult solubilitatea sa. La un pH de 5, urina este saturată cu acid uric la concentrații limită între 360 și 900 µmol/l (de la 6 la 15 mg/dl). La pH 7, saturația atinsă este în concentrații între 9480 și 12.000 µmol/l (între 158 și 200 mg/dl). Formele ionizate ale acidului uric în urină includ urații de mono- și disodiu, de potasiu, de amoniu și de calciu.

Deși sinteza și degradarea nucleotidelor purinice apar în toate țesuturile, uratul este produs numai în țesuturile ce conțin xantin oxidaza, în primul rând în ficat și intestinul subțire. Totalul de urat din corp este rezultatul net dintre cantitatea produsă și cea eliminată (figura 344-1). Producția de urat variază în funcție de conținutul în purine al alimentației și cu ratele respective de biosinteză, degradare și salvare ale purinei. În mod normal, de la două treimi la trei pătrimi din uratul produs este eliminat prin rinichi și mare parte din cel rămas este eliminat prin intestine. Un model cu trei componente ce include filtrarea glomerulară, secreția și reabsorbția tubulară este propus în legătură cu circuitul renal al acidului uric la om (figura 344-2). Aproximativ între 8 și 12 procente de urat filtrat de glomeruli este eliminat prin urină ca acid uric. După filtrare, între 98 și 100 de procente de urat este reabsorbit. Aproximativ jumătate din uratul reabsorbit este secretat înapoi în tubul proximal și 40-44 de procente din acesta este din nou reabsorbit.

Concentrația de urat seric variază cu vârsta și sexul. Cei mai mulți copii au concentrații de urat seric între 180 și 240 µmol/l (3-4 mg/dl). Nivelurile încep să se ridice în timpul pubertății la bărbați, dar rămân scăzute la femei până la menopauză. Deși cauza variației în funcție de sex nu este complet înțeleasă, ea este datorată în mare parte excreției funcționale crescute de urați la femei și este atribuită influenței hormonale. Valorile medii ale uratului seric la bărbați adulți și la femeile în premenopauză sunt 415 µmol/l, respectiv 360 µmol/l (6,8 și 6 mg/dl). După menopauză, valorile pentru femei cresc, fiind apropiate de cele ale bărbaților. Concentrațiile la adult cresc continuu cu timpul și variază cu înălțimea, greutatea, tensiunea arterială, funcția renală și consumul de alcool.

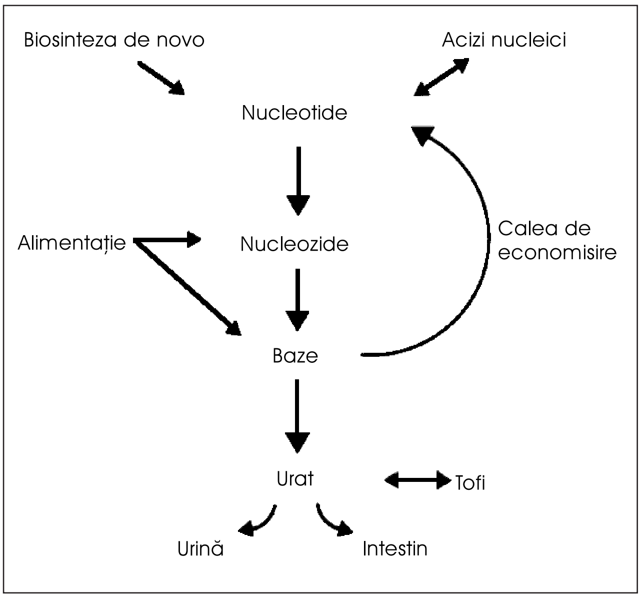


FIGURA 344-1 Totalul uratului din corp este rezultatul net dintre producția și excreția de urat. Producția de urat este influențată de consumul alimentar de purine și de ratele biosintezei de novo ale purinelor de la precursorii nonpurinici, turnover-ul acizilor nucleici și economisirea sa de către activitatea fosforiboziltransferazei. Uratul format este în mod normal eliminat prin căi urinare și intestinale. Hiperuricemia poate rezulta din producția crescută, excreția scăzută sau din combinarea ambelor mecanisme. Când hiperuricemia există, uratul poate precipita și se depozitează în țesuturi ca tofi.

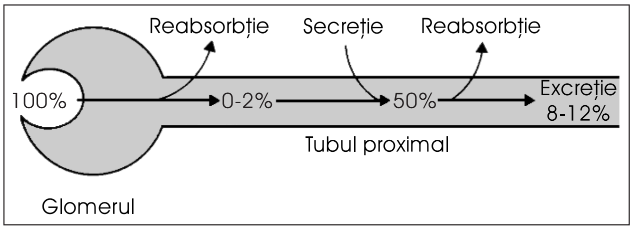


FIGURA 344-2 Schema circuitului acidului uric prin rinichi. Componentele sunt ilustrate cu procentajul uratului filtrat.

HIPERURICEMIA

Hiperuricemia poate fi definită ca o concentrație de urat în plasmă (sau ser) mai mare de 420 µmol/l (7 mg/dl). Această definiție se bazează pe criterii fizico-chimice, epidemiologice și pe cele în relație cu boala. Din punct de vedere fizico-chimic, hiperuricemia este concentrația de urat din sânge ce depășește limitele solubilității uratului monosodic în plasmă, 415 µmol/l (6,8 mg/dl). În studiile epidemiologice, hiperuricemia este definită de media plus 2 deviații standard ale valorilor determinate pe o populație sănătoasă, selectată în mod aleator. Într-un studiu, 95 de procente din indivizii neselecționați aveau concentrația de urat în ser mai mică de 420 µmol/l (7 mg/dl). În sfârșit, hiperuricemia poate fi definită în raport cu riscul de a dezvolta boala. Riscul de a dezvolta guta sau urolitiaza crește odată cu creșterea concentrației de urat peste de 420 µmol/l (7 mg/dl) și se intensifică proporțional cu gradul acestei creșteri. Hiperuricemia are o prevalență între 2 și 13,2 procente la adulții în ambulator și uneori mai mare la indivizii spitalizați.

Tabelul 344-1

Clasificarea hiperuricemiei

SUPRAPRODUCȚIA DE URAT		
Primară idiopatică	Boli mieloproliferative	Rabdomioliza
Deficiență de HFRT	Policitemia vera	Efort
Supraactivitate FRPF sintetaza	Psoriazis	Alcool
Procese hemolitice	Boala Paget	Obezitate
Boli limfoproliferative	Glicogenoza III, V și VII	Alimentație bogată în purine
EXCREȚIA SCĂZUTĂ DE ACID URIC		
Primară idiopatică	Cetoza de înfometare	Ingestie de medicamente
Insuficiența renală	Berilioza	Salicilați (>2g/zi)
Boala renală polichistică	Sarcoidoza	Diuretice
Diabet insipid	Intoxicația cu plumb	Alcool
Hipertensiune	Hiperparatiroidism	Levodopa
Acidoze	Hipotiroidism	Etambutol
Acidoza lactică	Toxemia de sarcină	Pirazinamidă
Cetoacidoza diabetică	Sindrom Bartter	Acid nicotinic
	Sindrom Down	Ciclosporine
MECANISME COMBINATE		
Deficiența de glucozo-6-fosfatază	Deficiența de fructozo-1-fosfat aldolaza	Alcool
		Șoc

CAUZELE HIPERURICEMIEI Este util să clasificăm hiperuricemia în raport cu fundamentele fiziologiei, de exemplu dacă hiperuricemia rezultă din creșterea producției, scăderea excreției sau din combinația celor două (figura 344-1, tabelul 344-1).

Creșterea producției de urat Alimentația reprezintă o sursă exogenă de purine și, în acest sens, contribuie la concentrația de purine din ser proporțional cu conținutul său în purine. Restricția strictă în consumul de purine reduce concentrația medie a uratului seric cu cel puțin 60 μmol/l (1 mg/dl) și excreția urinară de acid uric cu aproximativ 1,2 mmol/zi (200 mg/zi). Deoarece aproximativ 50 procente de purine ARN ingerate și 25 procente de purine ADN ingerate apar în urină ca acid uric, hrana cu conținut bogat în acizi nucleici are un efect semnificativ asupra nivelului uratului seric. Astfel de alimente includ ficatul, momițele (de ex., timus și pancreas), rinichi și anșoa.

Sursele endogene ale producției de purine influențează de asemenea concentrația uratului seric (figura 344-3). Biosinteza purinică de novo, formarea purinelor circulare din structuri necirculare este un proces în 11 pași ce duce la formarea de inozin monofosfat (IMP). Primul pas combină fosforibozilpirofosfat (FRPF) și glutamina și este catalizat de activitatea amidofosforiboziltransferazei (amidoFRT). Rata biosintezei purinei și producția consecventă de urat sunt determinate în cea mai mare parte de această enzimă. AmidoFRT este reglat de substratul FRPF, care duce reacția mai departe, și de produșii finali ai biosintezei (IMP și alte ribonucleotide), ce furnizează feedback-ul inhibitor. A doua cale reglatoare este economisirea bazelor purinice de către hipoxantin fosforiboziltransferaza (HFRT). HFRT catalizează combinația dintre bazele purinice hipoxantina și guanina cu FRPF pentru a forma ribonucleotidele, respective IMP și GMP (guanozin monofosfat). Activitatea crescută de economisire scade sinteza de novo prin reducerea nivelurilor FRPF și creșterea concentrațiilor inhibitorilor ribonucleotidici.

Concentrația uratului seric este intim cuplată cu ratele biosintezei de novo a purinelor. O boală X-lincată ce determină o creștere a activității enzimei FRPF sintetaza cauzează producții crescute de FRPF și accelerează biosinteza de novo. FRPF este substrat și activator alosteric al amidoFRT, prima enzimă a căii de novo. Indivizii cu această eroare înnăscută de metabolism au supraproducție de purine, hiperuricemie și hiperuricaciduri și dezvoltă calculi de acid uric și gută înaintea vârstei de 20 de ani.

În mod similar, indivizii deficitari în HFRT au hiperuricemie, hiperuricacidurie, calculi de acid uric și gută din cauza supraproducției de urat. Deficiența de HFRT este, de asemenea, X-lincată. O deficiență completă de HFRT, sindromul Lesch-Nyhan, se asociază de asemenea cu automutilare, coreoatetoză și alte probleme neurologice. Indivizii cu deficiență parțială de HFRT, sindromul Kelley-Seegmiller, prezintă numai gută și calculi renali. Deficiența de HFRT intensifică biosinteza de urat în două moduri. FRPF se acumulează ca rezultat al utilizării scăzute în calea de economisire și asigură în schimb substratul crescut pentru amidoFRT și pentru biosinteza de novo. În plus, formarea scăzută de monofosfat nucleozide IMP și GMP via calea de economisire scad feedback-ul inhibitor asupra amidoFRT, intensificând mai departe biosinteza de novo.

Degradarea accelerată a nucleotidelor purinice poate cauza de asemenea hiperuricemie, de exemplu, în condițiile unui turnover celular rapid, proliferării, morții celulelor ca în crizele leucemice explozive, terapia citotoxică pentru malignitate, hemoliză sau rabdomioliză. Acizii nucleici eliberați din celule sunt hidrolizați de către activitățile secvențiale ale nucleazelor și fosfodiesterazelor formând monofosfat nucleozide și apoi sunt degradate la nucleozide, baze și urat. Hiperuricemia poate rezulta din degradarea excesivă a ATP-ului din mușchiul scheletic după un efort fizic epuizant sau stări epileptice și în bolile de tezaurizare a glicogenului tip III, V, și VII (vezi capitolul 347). Hiperuricemia din infarctul miocardic, inhalarea de fum, sau cea din insuficiența respiratorie acută poate fi pusă în legătură cu degradarea accelerată a ATP-ului.

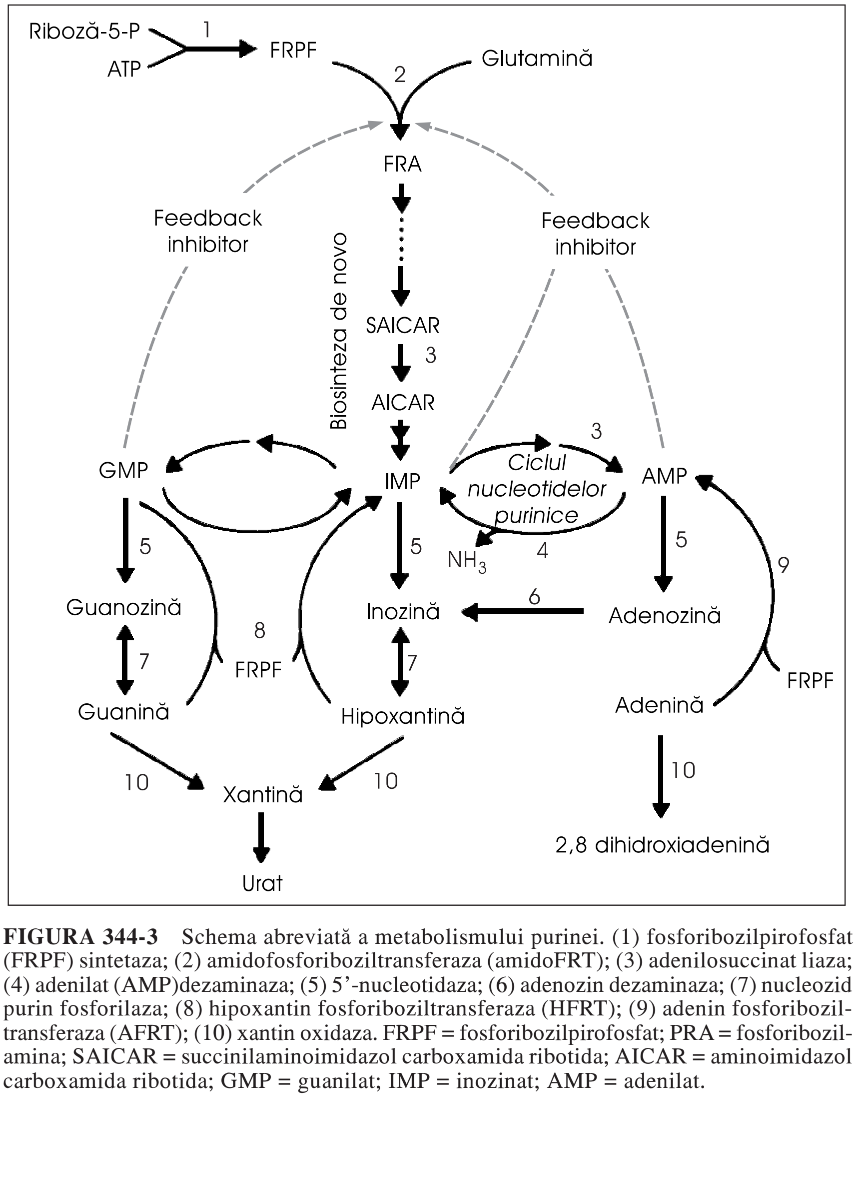


FIGURA 344-3 Schema abreviată a metabolismului purinei. (1) fosforibozilpirofosfat (FRPF) sintetaza; (2) amidofosforiboziltransferaza (amidoFRT); (3) adenilosuccinat liaza; (4) adenilat (AMP)dezaminaza; (5) 5'-nucleotidaza; (6) adenozin dezaminaza; (7) nucleozid purin fosforilaza; (8) hipoxantin fosforiboziltransferaza (HFRT); (9) adenin fosforiboziltransferaza (AFRT); (10) xantin oxidaza. FRPF = fosforibozilpirofosfat; PRA = fosforibozilamina; SAICAR = succinilaminoimidazol carboxamida ribotida; AICAR = aminoimidazol carboxamida ribotida; GMP = guanilat; IMP = inozinat; AMP = adenilat.

Scăderea excreției de acid uric Un procent de 98% din indivizii cu hiperuricemie primară și gută au o deficiență în circuitul renal al acidului uric. Aceasta este evidențiată ca un raport mai mic decât normalul al clearence-lui uratului față de rata filtrării glomerurale (sau rata uratului față de clearence-ul inulinei) față de o gamă largă de încărcături filtrate. Ca rezultat, indivizii cu gută excretă aproximativ cu 40% mai puțin acid uric decât cei fără gută pentru orice concentrație plasmatică de urat dată. Excreția de acid uric crește la indivizii cu gută, dar și la cei fără gută atunci când nivelurile de urat plasmatic sunt crescute de ingestia sau infuzia de purină; totuși la subiecții cu gută concentrația plasmatică de urat trebuie să fie cu 60 până la 120 μmol/l (1 până la 2 mg/dl) mai mare decât normalul pentru a obține ratele echivalente ale excreției de acid uric.

Excreția alterată de acid uric poate rezulta teoretic dintr-o filtrare glomerulară

scăzută, o secreție tubulară scăzută sau dintr-o intensificare a reabsorbției tubulare. Filtrarea de urat scăzută nu cauzează hiperuricemia primară, dar contribuie la hiperuricemia din insuficiența renală. Cu toate că hiperuricemia este invariabilă în bolile renale cronice, corelația dintre creatinina serică, azotul ureic și concentrația de urat este mică deoarece, deși excreția de acid uric pe unitate a ratei de filtrare glomerulară crește progresiv cu insuficiența renală cronică, capacitatea secretorie tubulară tinde să se conserve, capacitatea de reabsorbție tubulară este redusă și clearance-ul extrarenal al acidului uric crește cu cât distrugerea renală devine mai severă.

Secreția tubulară proximală de urat scăzută poate cauza hiperuricemia la indivizi cu gută, dar fără evidențe de supraproducție de urat. Secreția tubulară de urat poate cauza de asemenea hiperuricemia secundară acidozei. Cetoacidozele diabetice, inaniția, intoxicația cu etanol, acidoza lactică și intoxicația cu salicilat sunt însoțite de acumulări de acizi organici (β-hidroxibutirat, acetoacetat, lactat sau salicilat) ce concurează cu uratul pentru secreția tubulară. La unii subiecți cu gută, hiperuricemia poate fi datorată reabsorbției sporite de acid uric distal de locul secreției, un mecanism cunoscut a fi responsabil pentru hiperuricemia din depleția volumului extracelular cum ar fi la cei cu diabet insipid sau terapie diuretică.

Mecanisme combinate Atât producția crescută de urat, cât și excreția scăzută de acid uric pot contribui la hiperuricemie. Indivizii cu deficiență de glucozo 6-fosfatază, enzima ce hidrolizează glucozo 6-fosfatul la glucoză, sunt hiperuricemici din copilărie și dezvoltă guta timpuriu în viață (vezi și capitolul 347). Producția crescută de urat rezultă din degradarea accelerată a ATP-ului în timpul hipoalimentării sau hipoglicemiei. În plus, nivelurile scăzute ale nucleozidelor monofosfat scad feedback-ul inhibitor asupra amidoFRT și, drept urmare, accelerează biosinteza de novo. Indivizii cu deficit de glucozo-6-fosfatază pot dezvolta de asemenea hiperlacticacidemia ce blochează excreția de acid uric prin scăderea secreției tubulare.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză cauzată de deficiența de fructozo-1-fosfat aldolază dezvoltă hiperuricemia prin ambele mecanisme. La homozigoți, vărsătura și hipoglicemia ce urmează ingestiei de fructoză poate duce la insuficiență hepatică și disfuncție tubulară proximală renală. Ingestia de fructoză cauzează o acumulare de fructozo-1-fosfat, substratul pentru enzimă, care în schimb duce la epuizarea ATP-ului, accelerarea catabolismului nucleotidelor purinice și hiperuricemie. Atât acidoza lactică, cât și acidoza tubulară renală contribuie la retenția de urat. Purtătorii heterozigoți dezvoltă hiperuricemia și posibil o treime dezvoltă guta. Prevalența de 1 din 80 până la 1 din 250 pentru stările heterozigote sugerează că aceasta poate fi o cauză relativ comună a gutei familiale.

De asemenea, alcoolul favorizează hiperuricemia prin ambele mecanisme. Consumul excesiv de alcool cauzează degradarea hepatică accelerată a ATP-ului și crește producția de urat și de asemenea poate produce hiperlacticacidemia ce blochează secreția de acid uric. Conținutul înalt în purine al unor băuturi alcoolice cum ar fi berea poate fi un factor.

EVALUAREA HIPERURICEMIEI Hiperuricemia nu reprezintă neapărat o boală, nici nu este o indicație specifică pentru terapie. Mai degrabă, constatarea hiperuricemiei este indicație de determinare a cauzei sale. Decizia de a o trata depinde de cauză și de consecințele potențiale ale hiperuricemiei la fiecare individ.

Cuantificarea excreției de acid uric poate fi utilizată pentru a determina dacă hiperuricemia este cauzată de supraproducție sau de scăderea excreției. Cu o alimentație liberă în purine, bărbații cu funcție renală normală excretă mai puțin de 3,6 mmol/zi (600 mg/zi). Deci, hiperuricemia la indivizii ce excretă mai mult acid uric pe zi în timpul unei alimentații libere în purine se datorează supraproducției de purină și la cei ce excretă mai puțin se datorează excreției scăzute. Dacă evaluarea este făcută la o alimentație obișnuită, nivelul de 4,2 mmol/zi (800 mg/zi) poate fi folosit ca valoare discriminativă. În insuficiența renală, este filtrat în glomeruli mai puțin urat și apare mai puțin acid uric în urină. Ca urmare, în prezența insuficienței renale, o valoare mai mică a acidului uric din urină în 24h nu exclude în mod necesar supraproducția de urat, dar o valoare ridicată este o dovadă puternică a supraproducției de urat. Valori înalte neautentice pot apărea dacă pacientul primește un agent uricozuric în timpul colectării urinei. Glucocorticoizii, acidul ascorbic, salicilații în doze mai mari de 2g/zi și alți agenți ce favorizează excreția de urat interferă cu interpretarea rezultatelor.

Evaluarea raportului dintre acidul uric și creatinină (sau a raportului dintre clearance-ul acidului uric și clearance-ul creatininei) din probe de urină colectate la întâmplare nu este o metodă sigură de apreciere pentru supraproducția de urat. Totuși, acesta este un instrument folositor pentru evaluarea indivizilor cu insuficiență renală acută suspectați de nefropatie acută determinată de acid uric (vezi mai jos).

COMPLICAȚIILE HIPERURICEMIEI Deși manifestările gutei pot apărea în aproape orice combinație, succesiunea tipică implică progresiunea prin hiperuricemia asimptomatică, artrita acută gutoasă, guta cu intervale sau intercritică și guta cronică sau tofacee. Nefrolitiaza poate apărea înainte sau după primul atac de artrită gutoasă.

Prevalența hiperuricemiei este estimată ca fiind limitată între 2 și 13,2 procente și prevalența gutei variază între 1,3 și 3,7% în populația generală. Cel mai probabil individ în a dezvolta guta este cel cu cea mai înaltă concentrație de urat seric. Într-un studiu amplu, incidența gutei a fost de 4,9% pentru indivizii cu concentrațiile serice de urat de 540 μmol/l (9mg/dl) și mai mult, în comparație cu 0,5% pentru aceia cu valori între 415 și 535 μmol/l (7 și 8,9 mg/dl). În mod similar, complicațiile gutei se corelează cu durata și severitatea hiperuricemiei. Cele mai multe din primele atacuri de artrită gutoasă urmează după 20 până la 40 de ani de hiperuricemie susținută, cu un vârf al vârstei de debut între 40 și 60 de ani la bărbați și după menopauză la femei.

Artrita gutoasă Trăsătura esențială a gutei este atacul acut de artrită monoarticulară. Primul atac debutează exploziv și este unul dintre cele mai dureroase evenimente experimentate. Ocazional, indivizii raportează episoade anterioare sau prodromale mai puțin dureroase care durau ore. Durerea agonizantă a gutei acute este acompaniată de semne de intensă inflamație: edem, eritem, căldură și sensibilitate exagerată. Inflamația poate fi acompaniată de febră scăzută. Dacă nu este tratat, atacul durează în mod obișnuit de la 24 la 48 h după primele simptome și descrește în 7 și 10 zile. Pielea de pe suprafața implicată se poate descuama după ce episodul se rezolvă.

În mod tipic, atacul inițial afectează o singură articulație, deși debuturile poliarticulare apar și pot fi mai frecvente la femei. Artrita gutoasă afectează întâi articulațiile periferice, în mod particular pe cele ale extremităților inferioare. În plus,

Tabelul 344-2

Medicamentele cu activitate uricozurică

Acetohexamida	Gliceril guaiacolat
ACTH	Glicopirolat
Acid ascorbic	Halofenat
Azauridina	Meclofenamat
Benzbromarona	Fenolsulfonftaleina
Calcitonina	Fenilbutazona
Clorprotixena	Probenecid
Citrat	Agenți de contrast radiografici
Dicumarol	Salicilat (> 2 g/2 zile)
Diflunisal	Sulfinpirazona
Estrogeni	Tetraciclina expirată
Glucocorticoizi	Zoxazolamina

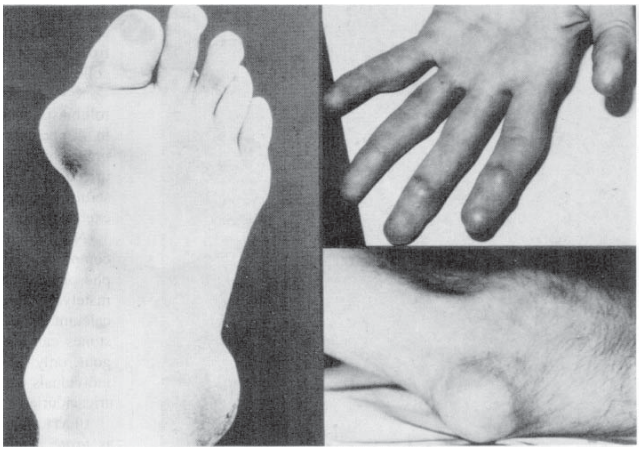


FIGURA 344-4 Gută cronică tofacee. Imaginea din stânga arată deformările piciorului la un bărbat de 65 de ani cu un istoric lung de artrită gutoasă. În dreapta sunt prezentați tofi la degete și în bursa olecraniului la un bărbat de 25 de ani cu sindrom Kelley-Seegmiller (deficiență parțială de HFRT).

părțile periarticulare cum ar fi fascia plantară, inserția tendonului lui Ahile sau alte tenosinoviale pot fi afectate. Prima articulație metatarsofalangiană este implicată în peste 50% în primul atac și la 90% din indivizi în alte ocazii. Implicarea sacroiliacului, manubriului sternal și coloanei apare rar.

Orice factor ce cauzează fie o creștere abruptă, fie o scădere abruptă în concentrația de urat seric poate provoca un atac acut, cea mai bună corelație fiind cu factorii ce cauzează o cădere rapidă. În teorie, creșterile neașteptate ale concentrației de urat pot determina formarea de noi cristale, în timp ce o scădere a concentrațiilor de urat în ser sau extracelular poate conduce la disoluția parțială și scăderea cristalelor formate anterior. Alți factori declanșatori includ: stresul, trauma, infecția, spitalizarea, operațiile chirurgicale, foametea, scăderea în greutate, hiperalimentația, consumul excesiv de alimente, alcoolul și medicamentele (tabelul 344-2). Dintre acestea, spitalizarea și medicamentele sunt probabil cele mai semnificative. Atacurile acute de gută apar în 20 până la 86% din indivizii cu un istoric de gută când aceștia sunt spitalizați pentru motive medicale sau chirurgicale. Stresul unei boli severe, modificări în medicație, schimbări în statusul fluidelor și electroliților și anestezia generală contribuie probabil la exacerbări. Atacurile pot urma uzului de diuretice tiazidice ce cauzează hiperuricemia sau după allopurinol sau alte terapii pentru scăderea uratului seric.

Atacurile acute de artrită gutoasă apar ocazional în absența hiperuricemiei. Probabil multe din aceste atacuri pot fi explicate prin factori ce micșorează concentrația serică, alternând temporar starea hiperuricemică obișnuită (și aceasta probabil declanșează atacul). Ocazional, hiperuricemia nu poate fi documentată în ciuda încercărilor repetate. Teoretic, guta se poate dezvolta când lichidul sinovial este suprasaturat cu urat. Apa liberă este evacuată din spațiul articular mai rapid decât uratul, iar dacă volumul de lichid sinovial care conține o concentrație normală de urat crește din cauza traumatismelor sau edemului, atunci concentrația de urat din articulație va crește temporar pe măsură ce problema se rezolvă și apa va fi evacuată mai rapid. Concentrațiile de urat suprasaturate ar putea cauza formarea cristalelor și precipita un atac.

Unii indivizi au un singur atac de gută în timpul vieții, alții prezintă recurențe. Deși intervalul dintre primul și al doilea atac poate fi de peste 40 de ani, trei pătrimi din indivizi au un al doilea atac în 2 ani. Termenii de interval gutos sau *gută intercritică* descriu perioadele dintre atacurile de artrită acută când individul nu prezintă acuze articulare. În cazurile severe, fără intervenție terapeutică, artrita gutoasă cronică se dezvoltă timp. Perioadele intercritice fără dureri se scurtează și atacurile acute apar cu frecvență crescută, cu durată mai îndelungată și implică mai multe articulații. Intensitatea atacurilor se reduce întrucâtva și implicarea devine poliarticulară. Guta cronică se caracterizează prin dureri persistente poliarticulare de grad redus, cu inflamație acută sau subacută suprapusă. În timpul acestui stadiu, tofii devin evidenți la examinarea fizică (figura 344-4). Deși există o variabilitate individuală, rata depunerii de urat în țesuturile articulare și cea a distrugerilor articulare se corelează cu durata și severitatea hiperuricemiei. În general, trec aproximativ 10 ani între primul atac de artrită gutoasă și apariția de tofi. În timpul acestui interval, totuși apar distrugeri de cartilaje și oase, evidențiate de modificările radiografice (figura 344-5).

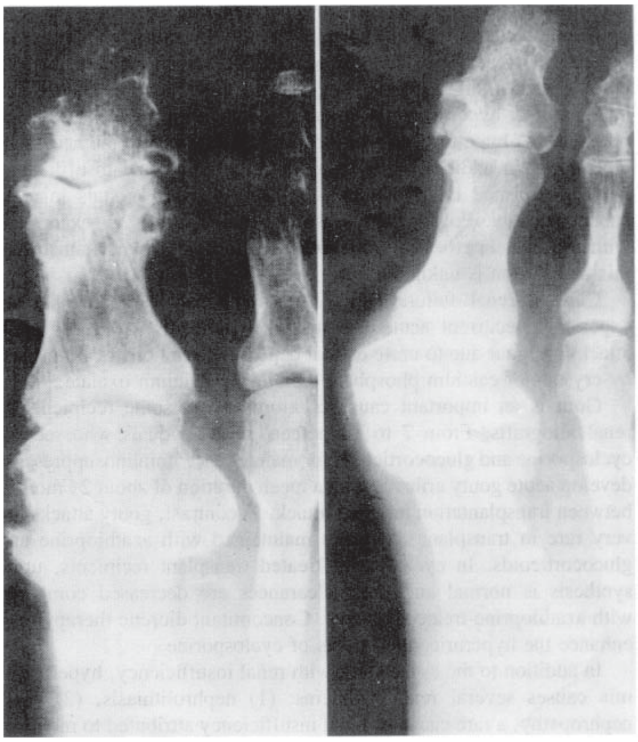


FIGURA 344-5 Modificările radiologice în gută sunt rezultatul depunerilor de urat. Primele depuneri sunt microscopice și sunt nedetectabile cu raze x. În hiperuricemia persistentă, tofii se extind implicând oasele juxtaarticulare și sunt evidențiați radiografic, dar nu și la examinarea fizică. Dacă nu sunt tratați, tofii continuă să se extindă și devin evidenți și la examinarea fizică. Modificarea radiografică clasică în gută este eroziunea osoasă. Localizarea poate fi intraarticulară, paraarticulară sau la o anumită distanță de articulație. Eroziunile tind să devină rotunde și înconjurate de o margine sclerotică, dând aparența de „scoase cu cleștele“. Poate exista o „margine sau buză ieșită în afară“. Proeminențele nodulare tisulare se dezvoltă pe măsură ce tofii se extind. Spațiile articulare sunt prezervate până într-un stadiu tardiv al bolii cînd pot apărea modificările degenerative secundare. Imaginea din stânga arată modificările clasice avansate din guta tofacee, incluzând distorsiunile țesuturilor moi, eroziunea cu margini sclerotice și ieșite în afară. Imaginea din dreapta arată o leziune erozivă în articulația interfalangiană la un pacient fără tofi evidențiați la examinarea fizică.

Patogeneza Guta acută rezultă din interacțiunea cristalelor de urat cu leucocitele polimorfonucleare (figura 344-6) și implică activarea mecanismelor umorale și celulare inflamatorii. Cristalele de urat activează complementul atât pe calea clasică, cât și pe cea alternativă. Factorul XII (Hageman) și sistemul de contact al coagulării sunt de asemenea activate și determină generarea de bradikinină, kalicreină și plasmină. Interacțiunea dintre cristalele de urat și neurotrofile are ca rezultat eliberarea de enzime lizozomale, radicali liberi de oxigen, leucotriene, metaboliți prostaglandinici, colagenază și protează. Fagocitoza cristalelor de către neutrofile cauzează eliberarea factorului chemotactic indus de cristale (FCC). FCC, leucotrienele B_4 (LTB_4) și componentul complementului activat C5a sunt toate

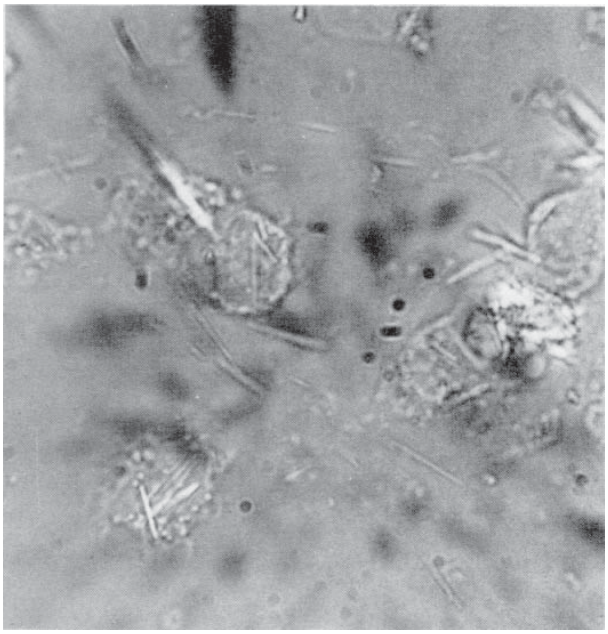


FIGURA 344-6 Cristale de urat monosodic în interiorul leucocitelor polimorfonucleare și în lichidul sinovial.

chemotactice și contribuie la răspunsul marcat al leucocitelor polimorfonucleare în faza inițială a artritei acute. Cu timpul, celulele mononucleare fagocitore sunt înlocuite de celule polimorfonucleare. Cristalele de urat determină ca aceste celule să elibereze prostaglandine (PGE_2), enzime lizozomale, factorul alfa de necroză tumorală și interleukinele 1 și 6 (IL-1 și IL-6). Celulele membranei sinoviale participă de asemenea la răspunsul inflamator prin eliberarea mediatorilor inflamatori.

Potențialul inflamator al cristalelor de urat este puternic afectat de prezența proteinelor absorbite. IgG purificat absorbit intensifică secreția plachetelor indusă de cristale, creșterea generării de superoxid și creșterea enzimelor lizozomale eliberate de leucocitele polimorfonucleare. Pe de altă parte, apoproteina B, o componentă a lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută, cu densitate scăzută și cu densitate intermediară, inhibă stimularea neutrofilelor indusă de cristalele de urat. Apoproteina B nu este prezentă în mod normal în lichidul sinovial și, datorită mărimii sale, probabil nu are acces la acel compartiment în condiții normale. Când se dezvoltă sinovita, molecule mai mari, incluzând și lipoproteinele, intră în spațiul articular, se unesc de cristalele de urat și probabil joacă un rol în determinarea atacului.

Tofii sunt agregate de cristale de urat monohidrat monosodic și sunt în general înconjurați de o celulă gigantă, celula mononucleară de corp străin a reacției inflamatorii. Ei pot forma structuri extraarticulare și articulare și cauzează deformările și distrugerile țesuturilor moi și dure. În articulații, ei duc la distrugerea cartilajului și osului declanșând modificările degenerative secundare.

Boala renală În ciuda hiperuricemiei invariabile în insuficiență renală, artrita gutoasă apare la mai puțin de 1% din pacienții cu insuficiență renală cronică. În timp ce cele mai multe artrite gutoase urmează după 20 până la 40 de ani de hiperuricemie susținută, cei mai mulți pacienți cu insuficiență renală nu sunt probabil destul de mult timp hiperuricemici pentru a acumula încărcătura de urat necesară. În plus, indivizii cu insuficiență renală cronică prezintă un răspuns inflamator diminuat la injectarea subcutanată de cristale de urat. Boala polichistică a rinichiului este o excepție, cu o prevalență între 24 și 36%. Mecanismul pentru această asociere este necunoscut.

Pacienții cu insuficiență renală cronică cu hemodializă pe termen lung pot avea artrite acute recurente sau periartrite. Unele dintre aceste atacuri sunt guta datorată depunerilor de cristale de urat și altele sunt cauzate de cristale de fosfat de calciu (apatită) sau oxalat de calciu.

Guta este o importantă cauză a morbidității la unii primitori de grefe renale. 7 până la 12% din indivizii care primesc ciclosporine și glucocorticoizi pentru menținerea imunosupresiei dezvoltă artrită gutoasă acută la o medie a duratei de aproximativ 17 de luni între transplant și primul atac. În contrast, atacurile de gută sunt foarte rare la primitorii de transplant tratați cu azatioprină și glucocorticoizi. La cei cu transplant tratați cu ciclosporine, sinteza de urat este normală și clearance-ul uratului este scăzut comparativ cu pacienții tratați cu azatioprină.

În afara asocierii cu insuficiența renală, hiperuricemia determină și alte câteva probleme renale: (1) nefrolitiază; (2) nefropatia urică, o cauză rară de insuficiență renală atribuită depozitelor de urat monosodic în interstițiul renal și (3) nefropatia cu acid uric, o cauză a insuficienței renale acute reversibile reprezentată de depunerea unor cantități mari de cristale de acid uric în canalele colectoare renale, pelvis și uretere.

Nefrolitiaza În mod obișnuit, indivizii cu gută dezvoltă nefrolitiază. Nefrolitiaza poate preceda debutul arteritei gutoase la 40% din indivizii cu ambele afecțiuni. În gută, prevalența nefrolitiazei se corelează cu concentrațiile serice și urinare de acid uric, atingând aproximativ 50% din nivelul uratului seric de 770 μmol/l (13 mg/dl) sau cu excreție urinară de acid uric peste 6,5 mmol/zi (1100 mg/zi).

Nu toți calculii renali ce apar la indivizii cu gută sunt compuși din acid uric. Calculi compuși din oxalat de calciu, fosfat de calciu sau acele săruri combinate cu acid uric apar în aproximativ 15% din cazuri. Acidul uric se poate comporta ca un nucleu pe care oxalatul de calciu poate precipita și crește. Afară de aceasta, calculii de acid uric se pot dezvolta la indivizi fără manifestări de gută, dar numai 20% din aceștia sunt hiperuricemici. Unii indivizi fără gută cu calculi de oxalat de calciu au hiperuricemie sau hiperuricacidurie.

Nefropatia uratică Nefropatia uratică, uneori cunoscută și ca nefroza uratică, este o manifestare tardivă a gutei severe și este caracterizată histologic prin depozite de cristale de urat monosodic înconjurate de o celulă gigantă, cu reacție inflamatorie în interstițiul medular și piramide și care poate cauza insuficiență renală cronică. Boala este rară și nu poate fi diagnosticată în absența artritei gutoase. Clinic, leziunile pot fi modeste sau asociate cu proteinurie, hipertensiune și insuficiență renală.

Înainte de apariția agenților antihiperuricemici și tratamentului agresiv pentru hipertensiunea asimptomatică, insuficiența renală a fost cauza decesului la mai mult de 25% din indivizii cu gută. Evaluarea postmortem a rinichilor pacienților cu gută a relevat frecvent cristale de urat, pielonefrită și modificări vasculare. În prezent, îmbătrânirea sau bolile coexistente ce cauzează nefropatie cum ar fi bolile cardiovasculare, hipertensiunea sau bolile renale independente intrinseci sunt de obicei responsabile pentru scăderea funcției renale care se poate dezvolta în gută.

Nefropatia cu acid uric Această cauză reversibilă a insuficienței renale acute este datorată precipitării acidului uric în tubulii renali și canalele colectoare ceea ce cauzează obstrucția căii urinare. Nefropatia cu acid uric se dezvoltă urmând imediat supraproducției de urat și hiperuricaciduriei marcate. Factorii ce fazorizează formarea cristalelor de acid uric includ deshidratarea și acidoza. Această formă de insuficiență renală acută apare cel mai des în timpul unei faze „blastice" agresive de leucemie sau limfom sau coincide cu terapia citolitică, dar de asemenea a fost observată la indivizi cu alte neoplasme, după convulsiile epileptice și după exerciții viguroase cu stres termic. Studiile autopsice au demonstrat precipitate de acid uric intraluminal, tubuli proximali dilatați și glomeruli normali. Se crede că modificările patologice inițiale includ obstrucția canalelor colectoare cu acid uric și obstrucția vascularizației renale distale.

Dacă este recunoscută, nefropatia cu acid uric este potențial reversibilă. Terapia adecvată a redus mortalitatea practic de la 47% la zero. Diagnosticul nu se poate baza pe nivelurile serice pentru că această condiție se dezvoltă în prezența concentrațiilor de urat în limite de 720-4800 μmol/l (12-80 mg/dl). Constatarea clinică distinctivă este concentrația urinară de acid uric. În cele mai multe forme de insuficiență renală acută cu eliminare redusă de urină, conținutul urinar în acid uric este fie normal, fie scăzut și raportul dintre acidul uric și creatinină este mai mic de 1. Deoarece scăderea eliminării urinare în nefropatia cu acid uric este datorată uricaciduriei masive, raportul dintre acidul uric și creatinină într-o probă aleatorie de urină sau într-un eșantion pe 24 h este mai mare de 1 și de aceea este esențial pentru diagnostic.

℞ TRATAMENT

Hiperuricemia asimptomatică Mulți ani, teama de efecte adverse i-a făcut pe medici să prescrie agenți pentru diminuarea uratului în hiperuricemia asimptomatică. Astăzi, probabil cu o singură excepție, nici o informație nu indică faptul că tratamentul hiperuricemiei asimptomatice este eficient sau avantajos. Excepția este cea a indivizilor cu boli neoplazice care beneficiază de terapie citolitică și sunt cu risc pentru nefropatia acută cu acid uric.

Cu toate că există un risc la indivizii hiperuricemici de a dezvolta artrita gutoasă, în special cei cu niveluri înalte de urat seric, tratamentul hiperuricemiei asimptomatice pentru prevenirea primului atac de artrită gutoasă nu este indicat pentru că multe persoane care sunt hiperuricemice nu dezvoltă niciodată gută. În plus, leziunea organică nu apare anterior primului atac de gută. Nici leziunea structurală a rinichiului, nici tofii nu sunt identificați înaintea acestui eveniment. Funcția renală redusă nu poate fi atribuită hiperuricemiei asimptomatice și tratamentul hiperuricemiei asimptomatice nu poate opri progresiunea disfuncției renale la pacienții cu boală renală. Deși nefrolitiaza este frecventă la pacienții cu gută și deși un număr de indivizi cu nefrolitiază sunt hiperuricemici, riscul formării calculilor la persoanele cu hiperuricemie asimptomatică nu este dovedit. Hiperuricemia nu este nici factor de risc independent pentru boala cardiovasculară aterosclerotică.

Deci, în afara prevenirii nefropatiei acute cu acid uric, tratamentul de rutină al hiperuricemiei asimtpomatice nu se justifică. De fapt, screeningul de rutină pentru hiperuricemia asimptomatică nu este recomandat. Dacă hiperuricemia este diagnosticată, totuși, cauza trebuie determinată. Factorii etiologici ar trebui corectați dacă afecțiunea este secundară și problemele asociate cum ar fi hipertensiunea, hipercolesterolemia, diabetul zaharat și obezitatea ar trebui controlate.

Hiperuricemia simptomatică Inițial, terapia ar trebui direcționată spre alinarea simptomelor. Atât artrita gutoasă, cât și nefrolitiaza sunt teribil de dureroase. Odată ce simptomele prezente sunt controlate, trebuie luată o decizie dacă se inițiază terapia antihiperuricemică.

Artrita gutoasă acută Ca în orice boală, un tratament adecvat și eficient necesită un diagnostic clar. Puține afecțiuni pot fi diagnosticate cu mai multă siguranță și tratate cu mai mult succes decât guta. Un diagnostic definitiv necesită aspirația articulației sau țesutului și demonstrarea cristalelor de urat monosodic intracelular în leucocitele polimorfonucleare ale lichidului sinovial sau în agregatele tofacee. Folosind microscopia cu lumină polarizată cu compensator roșu de prim ordin, birefringența puternic negativă a cristalelor în formă de ac poate fi ușor apreciată. Triada artrită monoarticulară acută, hiperuricemie și răspuns impresionant la colchicină presupune diagnosticul de artrită gutoasă. Aceste criterii sunt totuși sărace pentru identificarea de cristale deoarece unii pacienți cu gută nu sunt hiperuricemici în momentul atacului. În plus, colchicina poate fi eficientă pentru alte boli, în special pseudoguta (boala depunerii de cristale de pirofosfat de calciu) și tendința de calcificare (fosfat de calciu bazic sau apatită). Aceste boli ce pot iniția guta acută pot apărea la indivizi care se întâmplă să fie hiperuricemici. În sfârșit, artrita gutoasă acută poate coexista cu artroza septică, artroza psoriazică, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, osteoartroza și pseudoguta.

Odată ce diagnosticul de artrită gutoasă este sigur, alegerea agenților terapeutici include: colchicina, un medicament antiinflamator nonsteroidic (AINS) sau glucocorticoizi intraarticulari. Indiferent de opțiuni, eficacitatea agentului este dependentă de momentul în care este folosit. Fiecare va acționa dacă se începe de timpuriu, nici unul nu acționează repede dacă se introduce târziu în cursul atacului.

Colchicina, agentul tradițional folosit, inhibă activarea neutrofilelor prin inhibarea fosforilării proteice a tirozinei – indusă de cristal. Doze orale de 0,6 mg sunt administrate în fiecare oră până când este evidentă ameliorarea, apar efectele secundare gastrointestinale sau au fost luate zece doze fără nici un fel de rezultat (în care caz diagnosticul poate fi pus sub semnul întrebării). Deși foarte eficientă, colchicina orală nu poate fi tolerată de circa 80% din persoane din cauza durerilor abdominale, diareei și greței. Colchicina poate fi administrată de asemenea intravenos, dar administrarea pe această cale este potențial periculoasă și trebuie folosită cu extremă precauție în ciuda faptului că administrarea intravenoasă poate elimina efectele gastrointestinale (dacă medicamentul nu se administrează și oral). O singură doză de 1 mg diluată în 20 ml soluție normal salină este adecvată. O a doua doză poate fi repetată la 6 până la 12 ore, dar doze mai mari de 2 mg și injecții repetate înainte de 24 de ore nu sunt recomandate. Contraindicații absolute pentru terapia intravenoasă cu colchicină includ funcționarea depresată a măduvei osoase, boli renale (clearance-ul creatininei mai mic decât 10 ml/min, oliguria sau anuria), boli hepatice (testele hepatice de două ori mai mari decât normalul) și stări septice.

Datorită specificității sale relative pentru artrita gutoasă acută, colchicina orală este un agent pentru pacienții în ambulator la care diagnosticul nu este sigur. Dacă diagnosticul este sigur, AINS pot fi mai adecvate datorită unei mai bune toleranțe. Indometacinul este agentul uzual, dar ibuprofenul, naproxenul, tolmetinul, sulindacul, piroxicamul, ketoprofenul și flurbiprofenul au fost toate eficiente. Acțiunea acestor agenți este mai puțin specifică pentru gută decât cea a colchicinei, dar ei sunt eficienți mai ales dacă sunt folosiți timpuriu în atac. Tratamentul începe cu doza cea mai mare acceptată din agenții selectați și se continuă până la 3 sau 4 zile după ce toate semnele inflamatorii au fost complet rezolvate. Acești agenți sunt contraindicați la pacienții cu ulcer peptic activ, ar trebui folosiți cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă, alte stări edematoase sau hipertensiune datorită problemelor potențiale din cauza retenției de sodiu și pot precipita hiperkalemia și insuficiența renală.

Injecțiile intraarticulare cu glucocorticoizi pot fi de asemenea folosite pentru atacul de gută. Aceștia sunt utili când pacientul nu poate lua medicația orală, când colchicina și AINS sunt contraindicate sau în cazuri refractare. Injecțiile cu ACTH și glucocorticoizii orali au fost întrebuințate pentru artrita gutoasă acută, dar nu sunt recomandate pentru tratamentul de rutină.

GUTA INTERCRITICĂ ȘI CRONICĂ Termenul gută *intercritică* (sau de *interval*) se aplică perioadei care urmează după ce atacul acut de gută s-a rezolvat și pacientul este asimptomatic. În acel moment trebuie luată decizia dacă să se inițieze terapia antihiperuricemică. Toți autorii sunt de acord că hiperuricemia ar trebui să fie tratată la pacienții cu atacuri

recurente, la cei cu gută cronică sau evidențe de tofi și la indivizii cu artrită gutoasă și nefrolitiază. Unii susțin că primul atac de artrită gutoasă acută izolat este o indicație suficientă. Alții susțin că primele atacuri sunt tratate ușor, necostisitor și eficient și amână terapia de diminuare a uratului până după ce apar unul sau mai multe atacuri adiționale.

Hiperuricemia susținută relevă un risc definit pentru oase și cartilaje la cei cu artrită gutoasă. Dacă hiperuricemia nu este controlată, depozitele de urat se extind și devin radiografic evidente înaintea dezvoltării tofilor subcutanați. Într-un studiu pe pacienți cu gută intercritică, 42% aveau modificări radiografice caracteristice tofilor osoși în ciuda absenței oricăror evidențe de tofi la examinarea fizică (vezi figura 344-5). Unul dintre aspectele: frecvența atacurilor acute, istoricul terapiei sau nivelul uratului seric nu poate prezice în momentul evaluării care pacienți vor prezenta modificări osoase.

Înaintea începerii tratamentului cu agenți de diminuare a uratului, pacientul trebuie să fie eliberat de toate semnele inflamației și trebuie să înceapă profilaxia cu colchicină. Scăderea neașteptată a uratului seric prin inițierea terapiei cu alopurinol sau a terapiei uricozurice poate precipita sau prelungi un atac acut. Colchicina, în doză de 0,6 mg oral, o dată până la 3 ori pe zi, este eficientă în aproximativ 90% din cazuri cu prevenirea atacurilor de gută ulterioare. Rar, se poate manifesta o toxicitate reversibilă neuromusculară indusă de colchicină prin miopatie subacută și neuropatie axonală cu niveluri crescute de creatininkinază serică. Această toxicitate este foarte frecventă la indivizii cu insuficiență renală și este reversibilă atunci când colchicina este întreruptă.

O dată ce terapia antihiperuricemică este inițiată, dozajul folosit ar trebui să mențină uratul din ser la sau sub 300 μmol/l (5 mg/dl). Lichidul extracelular este saturat cu urat la o concentrație de aproximativ 415 μmol/l (6,8 mg/dl). Dacă uratul din ser rămâne peste acest nivel, depozitarea tisulară de cristale de urat va continua. O reducere a concentrației de urat seric de la 600 la 480 μmol/l (de la 10 la 8 mg/dl) de exemplu nu va reduce rezerva totală de urat din corp, ci va încetini numai rata cu care rezerva continuă să crească. Dacă, pe de altă parte, concentrația de urat este redusă sub 415 μmol/l (6,8 mg/dl), cristalele de urat se dizolvă și rezerva de urat va diminua. Terapia de succes va preveni atacurile viitoare de gută și va conduce de asemenea la resorbirea tofilor.

Tratamentul hiperuricemiei include dieta și agenții specifici de diminuare a uratului. Dieta joacă un rol minor în tratamentul hiperuricemiei în prezent pentru că agenții terapeutici moderni sunt foarte eficienți. Totuși, urmărirea dietei este importantă pentru urmărirea pacientului și ar trebui să se adreseze obezității, hiperlipidemiei, diabetului zaharat, hipertensiunii și consumului de alcool.

Alopurinolul, un puternic și competitiv inhibitor de xantin oxidază, este cel mai larg folosit agent antihiperuricemic. Oxipurinolul, metabolitul major al alopurinolului, este de asemenea un inhibitor eficient de xantin oxidază. Alopurinolul este absorbit eficient de către tractul gastrointestinal și are o perioadă de înjumătățire de 3 h. Excreția de oxipurinol este diminuată de agenții uricozurici și este redusă în insuficiență renală. Alopurinolul este eficient în tratamentul tuturor tipurilor de hiperuricemie, dar este indicat în mod specific pentru următoarele: (1) Pacienți cu gută și (a) evidența de supraproducție de urat [acidul uric din urina din 24 de ore mai mare de 4,8 mmol (800 mg) într-o dietă normală sau mai mare de 3,6 mmol (600 mg) într-o dietă restrictivă în purine]; (b) nefrolitiaza; (c) insuficiența renală (clearance-ul creatininei mai mic de 80 ml/min); (d) depozite tofacee; (e) vârsta peste 60 de ani sau (f) incapacitatea de a lua agenți uricozurici datorită ineficienței sau intoleranței, (2) pacienți cu nefrolitiaza de orice tip plus excreție de acid uric în urină mai mare de 3,6 mmol/zi (600 mg/zi), (3) pacienți cu calculi renali compuși din 2,8-dihidroxiadenină și (4) pacienți cu sau la risc pentru nefropatie acută cu acid uric.

Administrarea de alopurinol scade concentrația de urat din ser și excreția urinară de acid uric în primele 24 de ore, o scădere maximă apărând în timp de 2 săptămâni. Doza medie eficientă de alopurinol este de 300 mg/zi. Totuși, dozajul cere controlarea adecvată a concentrației de urat seric și depinde de severitatea bolii tofacee și de funcția renală. Insuccesul unei doze de 400 mg în a produce un efect antihiperurcemic adecvat este rar și sugerează noncomplianța. Alopurinolul poate fi administrat o dată pe zi din cauza timpului de înjumătățire lung al oxipurinolului. Medicamentul este eficient la pacienții cu insuficiență renală, dar doza ar trebui redusă din cauza timpului de înjumătățire îndelungat al oxipurinolului.

Efectele secundare, complicațile serioase și toxicitatea alopurinolului sunt neobișnuite. Cele mai frecvente efecte secundare sunt rash tegumentar, dureri gastrointestinale, diaree și durere de cap. Erupția este de obiciei maculopapuloasă și eritematoasă, iar dermatita exfoliativă și necroliza toxică epidermală pot să apară. Desensibilizarea cu doze scăzute de alopurinol poate fi folositoare la indivizii cu hipersensibilitate demonstrată.

Efectele adverse serioase includ alopecia, febra, limfadenopatia, supresia măduvei osoase, toxicitatea hepatică, nefrita interstițială, insuficiența renală, vasculita prin hipersensibilitate și moartea. Astfel de toxicități sunt din fericire rare, dar apar la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care primesc diuretice tiazidice.

O potențială interacțiune medicamentoasă trebuie considerată când este prescris alopurinolul. Deoarece 6-mercaptopurina și azatioprina sunt inactivate de xantin oxidază, alopurinolul prelungește timpul de înjumătățire al acestor agenți și deci potențează efectele lor terapeutice și toxice. Toxicitatea ciclofosfamidei, de asemenea, poate fi intensificată de utilizarea concomitentă. O creștere triplă a rash-ului cutanat legat de ampicilină și amoxicilină a fost raportată la pacienții care primesc alopurinol.

Agenții uricozurici pot de asemenea diminua eficient concentrația de urat seric prin inhibiția parțială a reabsorbției din tubul proximal a uratului filtrat și secretat din partea luminală a tubului la o localizare distală de punctul secreției de acid uric. Candidații pentru acești agenți sunt pacienții cu gută care îndeplinesc următoarele criterii: (1) hiperuricemia atribuibilă excreției scăzute de acid uric [mai puțin de 4,8 mmol (800 mg) de acid uric în urină pe zi în timpul unei diete normale, sau mai puțin de 3,6 mmol (600 mg) cu o dietă cu restricție de purine]; (2) vârsta sub 60 de ani; (3) funcție renală satisfăcătoare (un clearance al creatininei mai mare de 80 ml/min) și (4) fără istoric de nefrolitiază.

Agenții uricozurici sunt eficienți la 70 până la 80% din pacienți. Nereușita în a controla concentrația de urat seric poate fi atribuită intoleranței medicamentoase, complianței slabe, ingestiei concomitente de salicilat sau funcției renale deteriorate. Salicitații blochează efectele uricozurice ale acestor agenți, probabil prin inhibiția secreției de urat. Agenții uricozurici își pierd eficacitatea când clearance-ul creatininei scade și sunt ineficienți când filtrarea glomerulară scade sub 30 ml/min. Cel mai frecvent folosiți agenți uricozurici sunt probenecidul și sulfinpirazona. Terapia cu probenecid începe cu 250 mg de două ori pe zi și este crescută dacă este necesar până la 3g/zi. Deoarece timpul de înjumătățire este de la 6 la 12 ore, probenecidul ar trebui luat în două până la trei doze exact spațiate. Terapia cu sulfinpirazonă este inițiată cu o doză de 50 mg de două ori pe zi. Doza uzuală este de 300 până la 400 mg/zi, în trei sau patru prize separate.

Favorizând excreția de acid uric, agenții uricozurici pot precipita nefrolitiaza. Această complicație rară poate apărea

timpuriu în cursul tratamentului și poate fi prevenită prin inițierea terapiei cu doze scăzute, hidratarea foțată și probabil prin alcalinizarea urinii. Hipersensibilitatea, erupțiile cutanate și acuzele gastrointestinale sunt efectele secundare majore. Toxicitatea severă este rară, dar nu au fost raportate necroza hepatică și sindromul nefrotic.

Nefrolitiaza Terapia antihiperuricemică este recomandată pentru indivizii care au atât artrită gutoasă, cât și nefrolitiază cu conținut atât de acid uric, cât și cu conținut de calciu. Ambele tipuri pot apărea în asociere cu hiperuricaciduria. Indiferent de natura calculilor, ingestia de lichide ar trebui să fie suficientă ca să producă un volum zilnic de urină mai mare de doi litri. Alcalinizarea urinii cu bicarbonat de sodiu sau acetazolamidă poate fi justificată pentru creșterea solubilității acidului uric. Tratamentul specific al calculilor de acid uric necesită reducerea concentrației acidului uric din urină cu alopurinol. Alopurinolul este util de asemenea în reducerea recurenței calculilor de oxalat de calciu la subiecții cu gută și la indivizii fără gută, cu hiperuricemie sau hiperuricacidurie. Citratul potasic (30 până la 80 mmol/zi oral în doze divizate) este o alternativă a terapiei cu alopurinol la pacienții cu calculi de acid uric sau cu calculi combinați de acid uric/calciu. Alopurinolul este de asemenea indicat pentru tratamentul calculilor renali cu 2,8-dihidroxiadenină.

Nefropatia cu acid uric Nefropatia cu acid uric poate fi des prevenită, iar terapia adecvată, imediată a redus rata mortalității practic la zero. Hidratarea intravenoasă viguroasă și diureza cu furosemid diluează acidul uric din canale și favorizează eliminarea urinii la 100 ml/h sau mai mult. Administrarea acetazolamidei, 240-500 mg la fiecare 6 sau 8 ore și a bicarbonatului de sodiu, 89 mmol/l intravenos intensifică alcalinitatea urinei și prin aceasta solubilizează mai mult acidul uric. Este important ca pH-ul urinei să rămână peste 7 și trebuie urmărite semnele încărcării circulatorii. În plus, terapia antihiperuricemică sub forma alopurinolului într-o singură doză de 8 mg/kg este administrată pentru a reduce cantitatea de urat care ajunge la rinichi. Dacă insuficiența renală persistă, doza zilnică ulterioară ar trebui redusă la 100-200 mg pentru că oxipurinolul, metabolitul activ al alopurinolului, se acumulează în insuficiența renală. În ciuda acestor măsuri, hemodializa poate fi necesară.

HIPOURICEMIA

Hipouricemia, definită ca o concentrație de urat seric mai mică decât 120 μmol/l (2 mg/dl) poate rezulta din producția scăzută de urat, excreția crescută de acid uric sau din combinarea ambelor mecanisme. Aceste constatări de laborator apar la mai puțin de 0,2% din populația generală și la 0,8% din indivizii spitalizați. Hipouricemia nu determină simptome identificabile sau patologice și de aceea nu necesită terapie. Ea este totuși un semn de patologie potențială și cauza sa ar trebui determinată.

Frecvent, hipouricemia rezultă din excreția crescută de acid uric. Constatarea unor cantități normale de acid uric în urina din 24 de ore la un individ cu hipouricemie este dovada unei cauze renale. Medicația cu proprietăți uricozurice (vezi tabelul 344-2) include aspirina (la doze de peste 2g/zi), materialele de contrast pentru raze X și glicerilguaiacolatul. Nutriția totală parenterală prin hiperalimentație intravenoasă poate cauza hipouricemia, probabil un rezultat al conținutului înalt în glicină al infuziei hiperalimentare. Alte cauze ale creșterii clearance-ului de urat includ: boli neoplazice, ciroza hepatică, diabetul zaharat, secreția inadecvată de vasopresină și deficiențe în transportul tubular renal cum ar fi sindromul primar Fanconi și sindromul Fanconi cauzat de boala Wilson, cistinoza, mieloamele multiple, intoxicația cu metale grele și deficiențele congenitale izolate în transportul bidirecțional de acid uric.

Hipouricemia cauzată de producția scăzută de urat este acompaniată de niveluri foarte scăzute de acid uric urinar. Acumularea de alte nucleozide purinice și baze poate apărea în dependență cu un defect specific. Indivizii tratați cu alopurinol și unii subiecți cu boli neoplazice sau disfuncții hepatice severe sunt hipouricemici și excretă cantități crescute de hipoxantină și xantină în urină. Deficiența de xantin oxidază poate fi moștenită sau dobândită. Formele moștenite includ deficiența izolată de xantin oxidază și deficiențele de xantin oxidază și sulfit oxidază combinate. Ambele determină hipouricemia și xantinuria. Indivizii afectați nu excretă acid uric și pot dezvolta nefrolitiază xantinică. Indivizii cu deficiență de purin nucleozid fosforilare, o eroare înnăscută de metabolism ce cauzează disfuncția imunologică cu deficit de celule T, sunt hipouricemici și excretă cantități crescute de guanozină, dezoxiguanozină, inozină și dezoxiinozină în urină.

ERORI CONGENITALE ALE METABOLISMULUI PURINELOR

(vezi și tabelul 344-3, figura 344-3)

DEFICIENȚA DE HFRT Deficiența completă de hipoxantin fosforiboziltransferază (HFRT), sindromul Lesch-Nyhan, este caracterizată prin hiperuricemie, comportament automutilant, coreoatetoza, spasticitate și retardare mentală. O deficiență parțială de HFRT, sindromul Kelley-Seegmiller, este asociată cu hiperuricemia, dar fără manifestări ale sistemului nervos central. În fiecare sindrom, hiperuricemia rezultă din supraproducția de urat și poate cauza cristaluria de acid uric, nefrolitiaza, uropatia obstructivă și artrita gutoasă. Un diagnostic precoce și o terapie adecvată cu alopurinol pot preveni sau elimina toate problemele atribuite hiperuricemiei, dar nu au nici un efect asupra activităților comportamentale și neurologice.

HFRT catalizează reacția de condensare ce combină fosforibozilpirofosfatul (FRPF) și bazele purinice hipoxantina și

Tabelul 344-3

Erorile congenitale ale metabolismului purinelor

Enzimă	Activitate	Transmitere	Manifestări clinice
Hipoxantin fosforiboziltransferaza	Deficiență completă	X-lincată	Automutilare, coreoatetoză, hiperuricemie, gută și litiază cu acid uric
	Deficiență parțială	X-lincată	Hiperuricemie, gută și litiază cu acid uric
Fosforibozilpirofosfat sintetaza	Hiperactivitate	X-lincată	Hiperuricemie, gută, litiază cu acid uric și surditate
Adenin fosforiboziltransferaza	Deficiență	Autosomal recesivă	Litiaza cu 2,8-dihidroxiadenină
Xantin oxidaza	Deficiență	Autosomal recesivă	Xantinurie și litiază xantinică
Adenilosuccinat litiază	Deficiență	Autosomal recesivă	Autism și retard psihomotor
Mioadenilat dezaminaza	Deficiență	Autosomal recesivă	Miopatie cu intoleranță la efort sau asimptomatic
Adenozin dezaminaza	Deficiență	Autosomal recesivă	Boala imunodeficienței severe combinate și displazia condro-osoasă
Purin nucleozid fosforilaza	Deficiență	Autosomal recesivă	Imunodeficiența mediată de celulele T

guanina pentru a forma respectivele nucleozide: monofosfat IMP sau GMP și pirofosfat. Enzima funcțională este codată de o singură genă localizată în cromozomul X. În consecință, bărbații afectați sunt homozigoți și moștenesc alela mutantă de la mama lor asimptomatică care este purtătoare sau sunt rezultatul mutațiilor spontane ale genelor. Deficiența este în general rezultatul mutațiilor punctiforme, deleției, inserțiilor sau endoduplicației exonilor, mai curând decât al alterării majore a genei.

ACTIVITATEA CRESCUTĂ DE FRPF SINTETAZĂ Celulele indivizilor cu activitate crescută de FRPF sintetază conțin niveluri crescute de FRPF. Conținutul înalt al substratului duce la sinteza purinică de novo determinând supraproducția de acid uric. Similar cu stările de deficiență de HFRT, hiperactivitatea FRPF sintetazei este X-lincată și duce la artrită gutoasă și nefrolitiază cu acid uric. Surditatea nervoasă a fost asociată cu hiperactivitatea FRPF sintetazei la unele familii.

DEFICIENȚA DE ADENIN FRT Indivizii cu deficiență de adenin fosforiboziltransferază (AFRT) dezvoltă calculi renali de 2,8-dihidroxiadenină (DHA). AFRT catalizează conversia adeninei la AMP. În absența AFRT, adenina este convertită de xantin oxidaza la 2,8-dihidroxiadenină care este foarte insolubilă în urină. Raportări de calculi la 2,8-dihidroxiadenină sunt rare, cel mai probabil datorită similarității chimice cu acidul uric. Analiza cu difracția de pulbere cu raze X este necesară pentru o identificare corectă. Deoarece această tehnică este rar folosită, mulți calculi de 2,8-dihidroxiadenină sunt incorect denumiți ca fiind de acid uric. Consecința acestei false identificări nu este prea gravă deoarece terapia cu alopurinol reprezintă tratamentul corect pentru ambele tipuri de calculi.

Deficiența de AFRT este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Caucazienii cu această deficiență au o deficiență completă (tipul I), în timp ce subiecții japonezi au o oarecare activitate enzimatică măsurabilă (tipul II). Expresia deficienței este similară în cele două populații, ca și frecvența stărilor heterozigote (0,4 la 1,1 per 100).

XANTINURIA EREDITARĂ O deficiență de xantin oxidază determină ca toate purinele din urină să apară sub formă de hipoxantină și xantină. Aproximativ două treimi din indivizii cu deficiență sunt asimptomatici. Restul dezvoltă calculi renali compuși din xantină. Un număr foarte mic de indivizi simptomatici prezintă, de asemenea, miopatie sau poliarterită recurentă. Xantinuria apare ca fiind transmisă autosomal recesiv.

Într-o a doua formă de xantinurie moștenită, deficiența de xantin oxidază este asociată cu deficiență de sulfit oxidază. Simptomele neurologice atribuite deficienței de sulfit oxidază predomină față de cele ale xantinuriei la indivizii cu deficiențe combinate.

DEFICIENȚA DE MIOADENILAT DEZAMINAZĂ Adenilat (AMP) dezaminaza catalizează conversia AMP în IMP cu eliberare de amoniac și este o componentă integrală a ciclului nucleotidelor purinice. Ciclul nucleotidelor purinice joacă un rol important în metabolismul energetic al mușchilor scheletici. O deficiență de mioadenilat dezaminază, forma izo a AMP dezaminazei în mușchiul scheletic, este asociată cu sindroamele miopatice.

Au fost descrise atât forma primară (moștenită), cât și cea secundară (dobândită) a deficienței de mioadenilat dezaminază. Forma primară este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Clinic, această formă tinde să fie o boală relativ benignă caracterizată prin fatigabilitate și crampe după efort și mialgie. Un număr de indivizi cu această deficiență pot fi asimptomatici, iar unii cred că pentru miopatie trebuie găsite alte explicații la pacienții simptomatici.

Deficiența dobândită apare în asociere cu o varietate largă de boli neuromusculare ce includ distrofiile musculare, neuropatiile, miopatiile inflamatorii și bolile vasculare de colagen. Măsurarea lactatului plasmatic și a concentrațiilor de amoniac după un exercițiu ischemic al antebrațului pot fi folosite pentru screening-ul acestei boli. În aceste condiții, subiecții cu deficit de mioadenilat pot genera lactat, dar nu și amoniac. Diagnosticul poate fi pus numai prin evidențierea absenței activității enzimatice într-o probă biopsică musculară. Mioadenilat dezaminaza este singura enzimă afectată în forma moștenită, pe câtă vreme alte enzime musculare (creatin kinaza și miokinaza) sunt de asemenea scăzute în deficiențele dobândite. Deficiența moștenită este probabil rezultatul mutațiilor punctiforme, delețiilor minore sau rearanjamentelor. O singură mutație a fost identificată la 11 familii neînrudite. Prin contrast, cantitatea în ARNm este scăzută în mușchi la pacienții cu deficiențe dobândite, sugerând o bază moleculară diferită pentru această formă.

DEFICIENȚA DE ADENILSUCCINAT LIAZA Adenilsuccinat liaza participă la sinteza nucleotidelor purinice în două moduri. Ea catalizează conversia de succinilaminoimidazol carboxamid ribotidei (SAICAR) la aminoimidazol carboxamid ribotidă (AICAR) în calea de novo și conversia AMP succinat la AMP în ciclul nucleotidelor purinice. O deficiență a acestei enzime este transmisă autosomal recesiv și cauzează retardare psihomotorie profundă, convulsii și alte tulburări de motricitate. Toți sunt retardați mintal și cei mai mulți sunt autiști.

DEFICIENȚA DE ADENOZIN DEZAMINAZĂ ȘI DE PURIN NUCLEOZID FOSFORILAZĂ Vezi capitolul 307.

BIBLIOGRAFIE

BECKER MA et al: Purines and pyrimidines, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease,* 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1655-1841

KELLEY WN, WORTMANN RL: Gout and hyperuricemia, in *Textbook of Rheumatology,* 5th ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1313

MCCARTHY GM et al: Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. Arthritis Rheum 34:1489, 1991

ROSENTHAL AK, RYAN LM: Treatment of refractory crystal-associated arthritis. Rheum Clin North Am 21:151, 1995

WORTMANN RL: Management of hyperuricemia, in *Arthritis and Allied Conditions,* 13th ed, DJ McCarty, WJ Koopman (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1996, p 1807

WYNGAARDEN JB, KELLEY WN: *Gout and Hyperuricemia.* New York, Grune & Stratton, 1976

345

I. Herbert Scheinberg

BOALA WILSON

Boala Wilson este o afecțiune moștenită a metabolismului cuprului la persoane cu două gene mutante, ATP7B. Afectarea excreției normale a cuprului hepatic determină acumularea toxică a metalului în ficat, creier și alte organe. Boala apare la populațiile din toate originile etnice și geografice și are o prevalență pe glob de aproximativ 1 din 30.000, și frecvența purtătorilor heteroizi ai mutației este de aproximativ 1 din 90.

ISTORIA NATURALĂ Concentrațiile obișnuit scăzute ale ceruloplasminei și concentrațiile mari de cupru hepatic la nou-născuții normali nu pot fi distinse de cele exprimate de nou-născuții cu boala Wilson. La copiii normali, concentrațiile de ceruloplasmină cresc și cele de cupru hepatic scad către nivelurile adultului în primul an de viață. Totuși, la copiii cu boală Wilson deficitul neonatal de ceruloplasmină și excesul de cupru hepatic persistă indefinit. Manifestările clinice apar

rar înainte de vârsta de 6 ani, apar cel mai frecvent în adolescenţa mijlocie şi în cele din urmă se dezvoltă la toţi indivizii netrataţi.

La aproximativ jumătate din pacienţi, oricare din următoarele patru tipuri de tulburări hepatice poate anunţa debutul clinic. *Hepatita acută* este de obicei autolimitată şi deseori este interpretată greşit ca hepatită virală sau infecţie mononucleozică. Diagnosticul poate fi trecut cu vederea timp îndelungat până când se stabileşte diagnosticul de boală Wilson, cu excepţia situaţiei când pacientul este supus unei anamneze atentă. *Afectarea parenchimului hepatic* poate persista după hepatita acută sau se poate dezvolta insidios, fără o afectare anterioară acută, prezentând un tablou clinic şi histologic care nu se poate diferenţia de hepatita cronică activă şi ciroză. La alţi pacienţi, *ciroza* se poate dezvolta insidios, după mai multe decade, fără nici un semn sau simptom de boală hepatică. *Hepatita fulminantă*, frecvent fatală, se caracterizează prin icter progresiv, ascită, encefalopatie, hipoalbuminemie, hipoprotrombinemie, creşteri moderate ale nivelului plasmatic al enzimelor hepatice şi anemie hemolitică Coombs-negativă.

Tulburările neurologice şi psihiatrice sunt primele semne clinice la cei mai mulţi pacienţi şi sunt întotdeauna acompaniate de inelele Kayser-Fleischer (**vezi planşa III-16**). Acest depozit auriu de cupru în membrana Descemet a corneei nu interferă cu vederea, dar indică faptul că a fost eliberat cuprul hepatic şi că probabil a cauzat leziuni ale creierului. Dacă un pacient cu boli neurologice sau psihiatrice evidente nu prezintă inelele Kayser-Fleischer când este examinat de un observator antrenat care foloseşte o lampă cu fantă, diagnosticul de boala Wilson poate fi exclus. Rar, inelele Kayser-Fleischer pot fi acompaniate de cataractă în floarea soarelui.

Primele manifestări neurologice sunt tulburările de motricitate. Repaosul şi tremorul intenţional, spasticitatea, rigiditatea, coreea, hipersalivaţia, disfagia şi dizartria sunt frecvente. Semnul Babinski poate fi prezent şi reflexele abdominale pot fi absente. Inexplicabil – cu privire la prezenţa ubicuitară a excesului de cupru în creier – modificările senzoriale, cu excepţia cefaleei, nu apar niciodată.

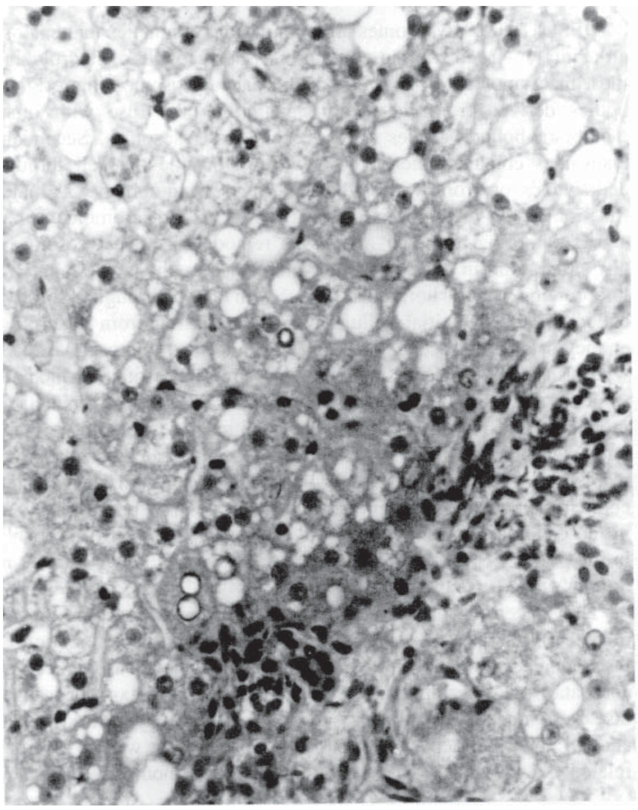


FIGURA 345-1 Modificări grăsoase macro- şi microveziculare, depozite de glicogen în nuclei şi infiltrat celular într-o secţiune a ficatului colorată cu hematoxilină şi eozină la un băiat asimptomatic cu boală Wilson.

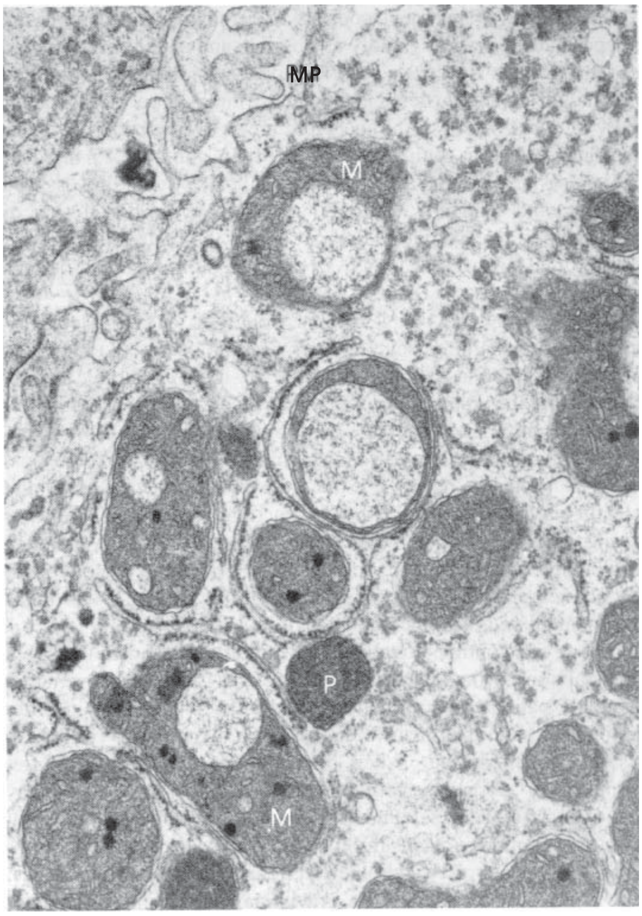


FIGURA 345-2 Probă biopsică de ficat de la un băiat de 6 ani asimptomatic, la microscopul electronic. Există vacuole mari, conţinând material granular în mitocondrie (M). P = peroxizom; MP = membrana plasmatică.

Tuburările psihiatrice sunt prezente la cei mai mulţi pacienţi cu boală neurologică. Sindroame care nu pot fi distinse de schizofrenie, psihoze maniaco-depresive şi nevroze clasice pot apărea, dar unele comportamente bizare depăşesc clasificarea. Ameliorarea stării psihice poate apărea după reducerea farmacologică a excesului de cupru, dar poate fi necesară psihoterapia şi farmacoterapia suplimentară pentru reducerea excesului de cupru.

La aproximativ 5% din pacienţi, debutul clinic nu reflectă nici o tulburare hepatică şi nici a sistemului nervos central. Prima manifestare poate fi amenoreea primară sau secundară sau avorturi spontane repetate şi inexplicabile, probabil datorită excesului de cupru liber în secreţiile intrauterine. Inelele Kayser-Fleischer pot fi ocazional primele descoperite în cursul unei examinări oftalmologice de rutină.

PATOGENEZA Defectul metabolic în boala Wilson este inabilitatea de a menţine o balanţă aproape de zero a cuprului. Cuprul alimentar este de obicei în exces faţă de micile cantităţi esenţiale pentru viaţă. În mod normal, orice exces de cupru care este absorbit este excretat de ficat, dar la pacienţii cu boală Wilson cuprul se acumulează în ficat.

Infiltraţia grăsoasă a parenchimului hepatic şi depozitele nucleare de glicogen sunt cele mai precoce constatări la microscopul optic (figura 345-1). La microscopul electronic apar anomalii mitocondriale caracteristice care par specifice bolii Wilson (figura 345-2). Mai târziu se instalează necroza, inflamaţia, fibroza, proliferarea canaliculelor biliare şi ciroza. Anomalii ale chimiei hepatice, în special creşterile aminotransferazelor, pot fi sesizate în orice stadiu. Capacitatea hepatocitelor de a stoca cuprul este eventual crescută, iar cuprul este eliberat în sânge şi preluat în ţesuturile extrahepatice cu efecte dezastroase la nivelul creierului (tabelul 345-1).

Tabelul 345-1

Rezumatul datelor analitice la pacienți cu boala Wilson, purtători heterozigoți și subiecți de control

	Ceruloplasmina serică		Concentrația hepatică de cupru	
Grup	**Nr. de pacienți**	**Medie ± SD, mg/l**	**Nr. de pacienți**	**Medie ± SD, μg/g greutate uscată**
Boala Wilson:				
Asimptomatică	31	36±53	36	983,5±368
Simptomatică	84	59±71	33	588,3±304
Purtători heterozigoți	95*	284±85	14	117,0±51
Subiecți normali	180	307±35	16	31,5±6,8

* 71 de părinți ai pacienților cu boală Wilson și 24 de copii, fiecare dintre ei având părinte cu boala Wilson.
SURSĂ: Sternlieb și Scheinberg, 1968

Cu ajutorul imaginilor de rezonanță magnetică, efectele toxicității cuprului la nivelul creierului se observă cel mai frecvent la nivelul nucleilor lenticulari și mai puțin la nivelul punții, măduvei spinării, talamusului, cerebelului și scoarței cerebrale. Celulele Opalski și Alzheimer tip II sunt prezente precoce în timpul bolii, deși nici una nu este specifică bolii Wilson, iar necroza și cavitarea neuronală se dezvoltă mai târziu.

Creșterea cuprului la nivelul rinichiului produce modificări structurale minime sau chiar deloc și frecvent nu alterează funcția renală. Hematuria microscopică și/sau proteinuria minimă apar ocazional, iar nefrocalcinoza, calculii renali și acidoza tubulară renală sunt rare. Efectele patogenice în alte organe și țesuturi sunt minore.

GENETICĂ Gena mutantă în această afecțiune, ATP7B de pe cromozomul 13, a fost clonată și secvențializată, iar produsul proteic a fost identificat ca fiind o ATP-ază de transport a cuprului, tip P. Au fost identificate mai mult de 40 de forme mutante ale genei normale și afecțiunea se poate dezvolta atât la homozigoți, cât și la indivizii care prezintă componente heterozigote pentru aceste gene mutante. Ca urmare, diagnosticul molecular este practic doar la membrii familiei pacienților la care a fost identificat deja defectul genetic. Mecanismul prin care proteina normală ATP7B promovează excreția cuprului hepatic nu este stabilit, așa cum nu este clar dacă scăderea secundară a ceruloplasminei din această afecțiune joacă un rol în patogenia bolii.

DIAGNOSTIC *Diagnosticul este ușor – cu condiția să fie suspectat.* Boala Wilson ar trebui suspectată la orice pacient sub vârsta de 40 de ani cu o tulburare inexplicabilă a sistemului nervos central, semne sau simptome de hepatită, hepatită cronică activă, creșteri persistente inexplicabile ale aminotransferazelor serice, anemie hemolitică în prezența hepatitei, ciroză inexplicabilă sau la orice pacient care are o rudă apropiată cu boala Wilson.

Diagnosticul este confirmat la cazurile suspecte dovedindu-se: (1) o concentrație serică de ceruloplasmină mai mică de 200 mg/l (20 mg/dl) *și* inelele Kayser-Fleischer sau (2) ceruloplasmina serică sub 200 mg/l (20 mg/dl) *și* o concentrație de cupru într-o biopsie a ficatului mai mare de 250 μg/g de greutate uscată. Cei mai mulți pacienți simptomatici excretă mai mult de 100 μg cupru pe zi în urină și prezintă anomalii histologice la biopsia ficatului.

Aproximativ 5% din pacienți au o concentrație de ceruloplasmină serică mai mare de 200 mg/l (20 mg/dl) și unii pacienți cu alte boli hepatice, mai ales ciroza biliară primară, au niveluri ridicate de cupru hepatic și, rar, inele Kayser-Fleischer. În oricare circumstanță, măsurarea capacității de încorporare a cuprului radioactiv în ceruloplasmină este utilă ca test de discriminare. Chiar în prezența unei concentrații normale de ceruloplasmină, pacienții cu boala Wilson încorporează în proteine puțini izotopi sau deloc, în timp ce pacienții cu alte tulburări hepatice încorporează normal izotopul.

TRATAMENT

Tratamentul constă în îndepărtarea și detoxifierea depozitelor de cupru cât de repede posibil și trebuie instituit odată ce diagnosticul este sigur, chiar dacă pacientul este asimptomatic. Penicilamina este administrată oral într-o doză inițială de 1g pe zi, într-o singură doză sau în prize separate, cu 30 min. înainte și 2 ore după masă. Deoarece penicilamina are un efect antipiridoxinic la animale, se administrează 25 mg/zi de vitamina B_6. La aproximativ 10% din pacienți, sensibilitatea la penicilamină apare precoce, făcând necesară monitorizarea temperaturii corpului și pielii în fiecare zi, evaluarea numărului de celule albe și trombocite și efectuarea analizelor de urină de mai multe ori pe lună, în prima lună de tratament. Penicilamina se va stopa dacă apar rash, febră, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie și proteinurie. Terapia poate fi frecvent reluată dacă medicamentul este reinstituit în doze mici crescute gradat, cu toate că reacțiile sunt mai puțin probabil să reapară dacă este administrat 20 mg prednison zilnic în primele două săptămâni de reinstituire a tratamentului cu penicilamină; prednisonul nu se va folosi în caz de leucopenie izolată. Reacțiile ce necesită un regim de desensibilizare pot reapărea de mai multe ori înainte ca penicilamina să poată fi administrată fără steroid.

După ce terapia cu penicilamină a fost instituită cu succes, pacientul ar trebui consultat la intervale de 1-3 luni pentru a detecta toxicitatea medicamentului și pentru a evalua boala. Anamneza și examenul obiectiv trebuie să insiste asupra semnelor și simptomelor hepatice, neurologice și psihiatrice; examinarea corneei cu lampa cu fantă trebuie realizată de oftalmolog cel puțin anual. Trebuie măsurat numărul leucocitelor și plachetelor, nivelurile transaminazelor, albuminei, bilirubinei și a cuprului seric liber (cuprul seric total minus cuprul legat de ceruloplasmină); scopul este de a menține concentrația cuprului liber sub 2 μmol/l (10 μg/dl). O concentrație crescută persistent peste 4 μmol/l (20 μg/dl) indică faptul că doza de penicilamină este prea mică sau că pacientul este necompliant. La pacientul asimptomatic sau la cel care a beneficiat maximal după câtiva ani de tratament cu 1 g penicilamină/zi, doza eficientă de menținere folosită de obicei este de 0,75 g/zi, înainte de micul dejun.

În orice moment, chiar după ani de administrare a penicilaminei lipsită de evenimente, pot surveni granulocitopenia, trombocitopenia, sindromul nefrotic, sindromul Goodpasture, lupusul eritematos sistemic, artralgii severe, miastenia, gigantismul mamar sau elastoza perforantă serpinginoasă. Toxicitatea este uneori legată de doză și poate fi posibilă reducerea dozei la un nivel eficient, dar netoxic. Glucocorticoizii pot controla lupusul sau artralgiile asociate penicilaminei.

În două situații penicilamina trebuie înlocuită cu trientin. În primul caz, deși intoleranța la penicilamină este rară, unele tipuri de toxicitate, ca proteinuria semnificativă, persistentă, pot necesita întreruperea terapiei. În a doua situație, la unii pacienți debutul tratamentului cu penicilamină poate cauza apariția sau agravarea manifestărilor neurologice. Substituția penicilaminei cu trientin este indicată dacă simptomele neurologice persistă sau se agravează după o perioadă de 4-6 săptămâni.

Doza de trientin este de 1 g/zi, divizată în doze ce se administrează pe stomacul gol. Nu este necesară administrarea de piridoxină. Deși singura reacție toxică raportată la trientin este anemia sideroblastică, aceiași parametrii trebuie urmăriți în timpul administrării ca și în cazul penicilaminei. Cu excepția

lupusului eritematos sistemic și a elastozei perforante serpiginoase, celelalte reacții toxice tardive induse de penicilamină dispar sau se ameliorează odată cu terapia cu trientin. Mai mult, trientin pare să fie la fel de eficient ca penicilamina.

Sărurile de zinc sunt eficiente în doze de 150 mg/zi zinc elementar la pacienții ale căror rezerve de zinc au fost reduse cu penicilamină sau trientin. Zincul *nu* trebuie, totuși, administrat împreună cu penicilamina ori trietinul deoarece zincul chelează medicamentul și formează complexe care sunt ineficiente.

Tratamentul trebuie să fie continuu și pe toată durata vieții. Tratamentul inadecvat și întreruperea terapiei pot fi fatale sau pot cauza recăderi ireversibile. Într-adevăr, din 11 pacienți care și-au întrerupt tratamentul voluntar după ani de succes terapeutic, 8 au murit după o perioadă medie de 2,6 ani de necomplianță. În contrast, la 13 pacienți la care trientinul a fost folosit datorită reacțiilor adverse ale penicilaminei, 1 a murit accidental, 5 au fost pierduți din supraveghere și 7 au supraviețuit între 11-23 ani.

Tratamentul profilactic a mai mult de 100 de pacienți asimptotici cu diagnostic documentat de boală Wilson a evidențiat că terapia continuă cu penicilamină sau trientin poate menține starea asimptotică timp indefinit; unii din acești pacienți au fost supravegheați timp de peste 30 ani.

Pacienții cu boală neurologică severă care nu se ameliorează la terapia cu penicilamină sau trientin, care prezintă un nivel seric redus de cupru liber, mai puțin de 2 μmol/l (10 μg/dl), pot beneficia de tratament cu dimercaprol. Injectarea intramusculară a 3 ml din acest medicament se face timp de 5 zile succesive. Tratamentul se întrerupe 2-3 săptămâni și, dacă apare o ameliorare neurologică în acest interval, curele trebuie repetate până când nu mai apare nici o ameliorare evidentă.

Apariția simultană a hepatitei fulminante și anemiei hemolitice Coombs negative poate fi manifestarea clinică inițială a bolii Wilson sau poate apărea la un pacient tratat care a devenit necompliant. Sindromul este aproape întotdeauna fatal, frecvent în 1-2 săptămâni dacă pacientul nu este supus unui transplant de ficat. Din cei 55 de pacienți care au primit transplant hepatic, 43 au supraviețuit între 3 luni și 20 ani la ultima supraveghere.

BIBLIOGRAFIE

Brewer GJ et al: Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. J Am Coll Nutr 12:26, 1993

Hoogenraad TU et al: Management of Wilson's disease with zinc sulfate: Experience in a series of 27 patients. J Neurol Sci 77:137, 1987

Petrukhin K et al: Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. Nature (Genetics) 5:338, 1993

Scheinberg IH, Sternlieb I: Wilson's disease, in *Major Problems in Internal Medicine*. Philadelphia, Saunders, 1984

Scheinberg IH, Sternlieb I 1994.: Treatment of the neurological manifestations of Wilson's disease. Arch Neurol 52:339, 1995

Scheinberg IH et al: The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N Engl J Med 317:209, 1987

Scheinberg IH et al: Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. Lancet 2:95, 1987

Schilsky ML et al: Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. Hepatology 19:583, 1994

Sternlieb I: Evolution of the hepatic lesion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration), in *Progress in Liver Diseases*, H Popper et al (eds). New York, Grune & Stratton, 1972, vol IV, pp 511-526

Sternlieb I, Scheinberg IH: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. N Engl J Med 278:352, 1968

Sternlieb I, Scheinberg IH: Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease. Ann Intern Med 76:59, 1972

Walshe JM: Wilson's disease, in *Handbook of Clinical Neurology*, PJ Vinken et al (eds). New York, American Elsevier, 1986, vol 5 (49)

346

Margaret M. McGovern

BOLI CU DEPOZITARE LIZOZOMALĂ

CARACTERISTICI GENERALE

DEFINIȚIE Bolile cu depozitare lizozomală reprezintă o familie de peste 30 de afecțiuni care rezultă din defecte diferite în funcția lizozomilor. Lizozomii sunt organite citoplasmatice care conțin hidrolaze acide ce degradează macromoleculele la constituienții lor de bază: peptide, aminoacizi, monozaharide, acizi nucleici și acizi grași (figura 346-1). Enzimele lizozomale sunt sintetizate în reticulul endoplasmic, frecvent ca presursori care suferă în continuare procesare post translațională (clivaj proteolitic, adiția unui lanț oligozaharidic legat de N și sinteza de markeri de recunoaștere cum ar fi manozo-6-fosfat) înainte de împachetarea în lizozomii primari. Lizozomii primari pot fuziona cu alte vezicule, cum ar fi fagozomii sau autofagozomii care conțin macromolecule, resturi celulare și organite celulare, pentru a forma lizozomii secundari în care se produce degradarea macromoleculelor. Prin intermediul endocitozei absorptive, lizozomii de asemenea funcționează în preluarea vitaminei B_6, lipoproteinelor, hormonilor peptidici și a factorilor de creștere.

Afecțiunile funcțiilor lizozomilor sunt tradițional clasificate în acord cu natura materialului primar stocat și includ: mucopolizaharidozele, afecțiunile cu stocarea lipidelor, mucopolidozele, bolile cu afectarea glicogenului și altele (tabelul 346-1). Prima delimitare a fiziopatologiei afectiunilor lizozomale derivă din observația că acumularea glicogenului în lizozomi în boala Pompe (boala cu depozitare de glicogen – BDG – tip II) se datorează deficitului unei enzime specifice, α-glucozidază. Bazându-se pe constatările și observațiile din alte boli, Hers definea afecțiunile cu depozitare lizozomală ca afecțiuni caracterizate prin deficiența unei singure enzime lizozomale și acumularea consecutivă a substratului ei în lizozomi. Ulterior, definiția a fost extinsă pentru a include afecțiuni ca mucolipidozele și deficitul multiplu de sulfatază, în care un defect într-o singură genă alterează funcția a mai mult de o enzimă lizozomală și deficitul altor proteine necesare pentru funcția lizozomală normală, cum ar fi cofactorii sau proteinele protective.

Caracteristicile chimice ale afecțiunilor cu depozitare lizozomală pot fi deduse prin cunoașterea sediilor normale de degradare a substratului enzimei deficiente și sunt dependente de rata și magnitudinea acumulării de material nedegradat. Astfel, defectele degradării mielinei determină afectarea substanței albe; degradarea deficitară a glicolipidelor cauzează organomegalie, iar defectele degradării mucopolizaharidelor, care sunt ubicuitare, determină anomalii în numeroase țesuturi. Aceste boli sunt progresive și cea mai mare parte a indiviziilor afectați par normali la naștere, dar dezvoltă manifestări după luni sau ani. Multe din aceste afecțiuni sunt fatale în copilărie și adolescență, deși există o variabilitate fenotipică extinsă.

DIAGNOSTIC Afecțiunile cu stocare lizozomală trebuie incluse în diagnosticul diferențial la orice pacient cu disfuncție neurologică progresivă, hepatosplenomegalie și/sau dizostoză scheletică. În particular, progresia bolii sau degradarea neurologică sugerează boala cu depozitare. Evaluarea pacientului suspectat de a prezenta una din aceste afecțiuni trebuie să includă geneaologia până la a treia generație pentru a depista cosanghinitatea și/sau prezența unui model X-linkat de moștenire și determinarea contextului etnic deoarece există o frecvență crescută a bolii Tay-Sachs, Niemann-Pick și Gaucher la evreii originari din țările germanice și slave; a manozidozei și

aspartilglucozaminuriei la scandinavi și a formei juvenile de sialidoză la japonezi. Istoricul trebuie să includă curba de creștere, care poate fi caracterizată printr-o dezvoltare urmată de o încetinire a dezvoltării și apoi de regresie. O atenție specială trebuie acordată simptomelor neurologice și anume convulsiilor, pierderii vederii și slăbirii auzului, prezența herniilor ombilicale, unui model de creștere întârziat sau absent, limitării mișcărilor articulare sau durerii.

Constatările clinice includ trăsături grosolane, limbă mărită, cornee opacifiată, răspuns exagerat, speriat (hiperacuzie), hepatosplenomegalie, limitarea mișcărilor articulare și contracturi, hernie ombilicală. Gigantismul este o caracteristică precoce în evoluția stocării mucopolizaharidelor și glicogenului, în timp ce statura mică este caracteristică multor alte afecțiuni. Examinarea neurologică trebuie focalizată pe determinarea extinderea afectării substanței cenușii și albe și a nervilor periferici. Caracteristicile cutanate, când sunt prezente, sunt distincte și includ angiocheratoame în boala Fabry și fucozidoză, ichtioză în deficitul multiplu de sulfatază și leziuni granular-papuloase ale trunchiului și umerilor în sindromul Hunter. Examinarea fundului de ochi sau examinările cu lampa cu fantă pot evidenția opacifierea corneeară sau prezența unei macule roșii ca cireașa. Evaluările de laborator trebuie să includă examinarea frotiului periferic, pentru limfocitele vacuolate, analiza urinei pentru mucopolizaharide și radiografia oaselor tubulare și coloanei pentru a determina implicarea scheletului. La unii pacienți, examinarea prin microscopie optică și electronică a biopsiilor de piele, conjunctive, rect, măduvă osoasă, ficat sau nervi periferici poate demonstra angorjarea lizozomilor. Totuși, pe baza constatărilor clinice, examinării scheletului și a analizelor mucopolizaharidelor în urină, este frecvent posibil să se selecteze un mic număr de teste enzimatice în ser, leucocite sau culturi de fibroblaști din piele pentru a oferi un diagnostic definitiv.

GENETICĂ ȘI HETEROGENITATE Bolile cu depozitare lizozomală sunt moștenite după un model autosomal recesiv, cu excepția sindromului Hunter (mucopolizaharidoza MPZ-tip ll) și a bolii Fabry care sunt X-linkate. Multe din aceste condiții sunt caracterizate prin heterogenitate clinică, biochimică și genetică. În unele cazuri, diferitele mutații în genele structurale lizozomale asigură heterogenitatea observată. De exemplu, o mutație în gena care codează o enzimă lizozomală poate cauza pierderea totală a activităților enzimatice, în timp ce o altă mutație în aceeași genă poate determina doar afectarea parțială a activității enzimatice și o evoluție clinică mai puțin severă. Alte mutații alterează modificările post translaționale sau afinitatea pentru substraturi variate. Heterogenitatea în aceste afecțiuni este în continuare crescută prin faptul că pacienții cu trăsături autosomal recesive sunt frecvent compuși heterozigoți și moștenesc două alele mutante diferite, câte una de la fiecare părinte purtător. Alelele mutante diferite pot determina proprietăți diferite, crescând în continuare diversitatea biochimică printre indivizi afectați. Un exemplu tipic de heterogenitate printre afecțiunile cu stocare lizozomală este MPZ l care este prezentată în detaliu mai jos. Un tip diferit de heterogenitate genetică este demonstrat de sindromul Sanfilippo (MPZ lll A, B, C și D), în care fenotipuri similare sunt determinate de mutații în gene diferite.

Patologia moleculară și mutațiile specifice au fost elucidate pentru unele din bolile lizozomale și, în unele cazuri, pot fi făcute corelații informative între genotip și fenotipul rezultat. De exemplu, în boala Gaucher o singură mutație în gena β-glucozidază, N370S, protejează împotriva apariției bolii neurologice. Similar, în boala Niemann-Pick, mutația 608 nu apare la pacienții cu boală neurologică, dar este asociată cu manifestări somatice variate, incluzând organomegalia. Astfel de corelații genotip-fenotip, când sunt informative, sunt utile pentru prognostic și permit sfatul genetic care permite familiei să ia o decizie în privința sarcinilor viitoare.

TRATAMENT ȘI PREVENȚIE Majoritatea afecțiunilor cu depozitare lizozomală sunt caracterizate prin evoluție progresivă cu morbiditate severă și mortalitate precoce. Tratamentul este în general simptomatic, o excepție notabilă fiind boala Gaucher care este influențată de terapie cu β-glucozidază acidă produsă prin recombinare. Totuși, asemenea terapie nu a fost evaluată la pacienții cu boală Gaucher care prezintă implicare a SNC. De asemenea, există o experiență limitată a transplantului de măduvă osoasă în mucopolizaharidoze,

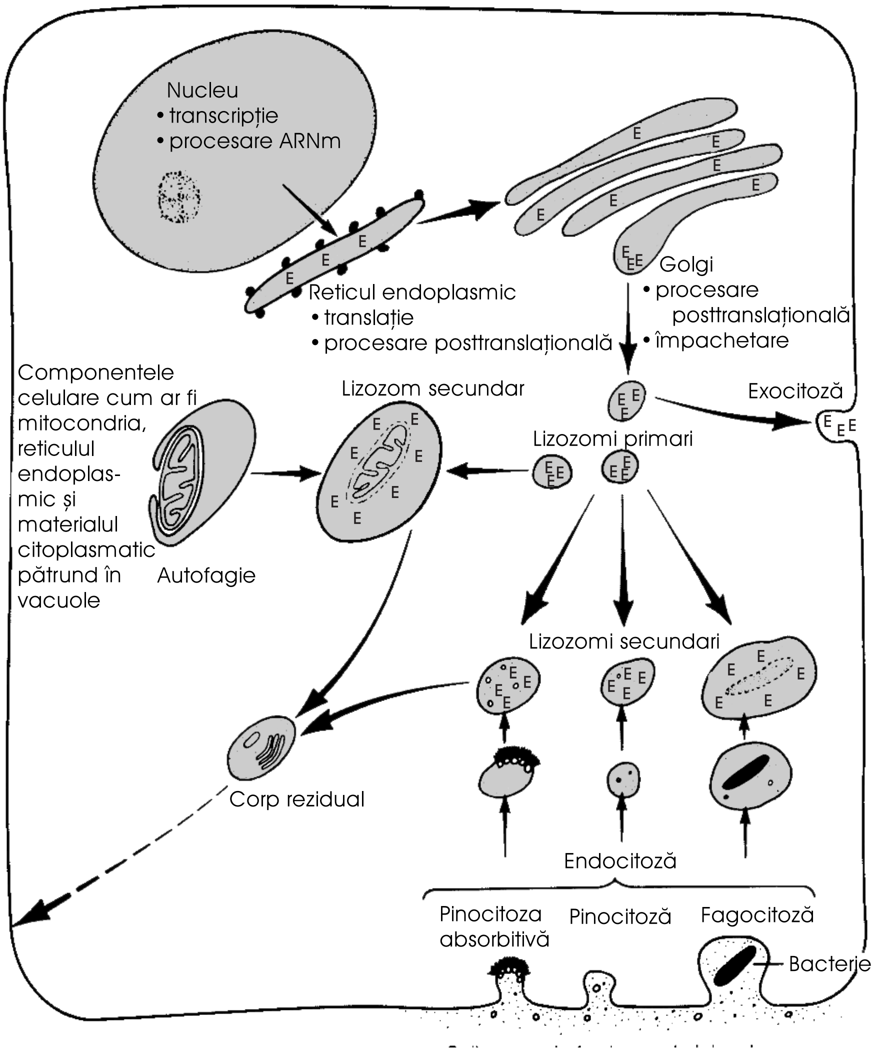


FIGURA 346-1 Biologia lizozomilor. Enzimele lizozomale sunt sintetizate în reticulul endoplasmic și suferă o procesare post translațională în aparatul Golgi, înainte de a fi împachetate în lizozomii primari. Lizozomii primari pot apoi participa la procesul de autofagie sau pot forma lizozomii secundari așa cum s-a descris. E precursor și formă matură a enzimelor lizozomale. *(From A Beaudet: Liposomal storage diseases, in KJ isselbacher et al(ed), Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, p. 2091, 1994)*

boala Niemann-Pick (BNP) și boala Gaucher. Rezultatele sunt variabile, dar fără un efect apreciabil asupra afectării SNC.

Datorită lipsei unui tratament eficient, prevenția este de importanță centrală. Cuplurile care au avut un copil afectat trebuie să beneficieze de diagnostic prenatal la viitoarele sarcini deoarece toate afecțiunile cu stocare lizozomală în care deficitul enzimatic este avansat pot fi diagnosticate in utero. Identificarea heterozigotă pentru membrii familiei aflați la risc este de asemenea disponibilă pentru unele din aceste afecțiuni atât prin teste enzimatice, cât și prin identificarea alelelor la familiile care au fost genotipate. O altă abordare pentru prevenție este identificarea prospectivă a cuplurilor purtătoare cu risc prin programe screening heterozigote, cum ar fi cel pentru boala Tay-Sachs. Totuși, aceste programe necesită disponibilitatea unei metode rapide și ieftine pentru purtător și, în general, sunt ațintite asupra populațiilor cunoscute a fi cu risc crescut, cum ar fi evreii originari din țările germanice și slave la care boala Tay-Sachs, boala Gaucher și Niemann-Pick apar cu o frecvență crescută. În alte grupuri screeningul purtătorului va fi mai puțin eficient datorită frecvenței scăzute a alelelor mutante în populația generală.

AFECȚIUNI SPECIFICE

Mucopolizaharidozele MPZ rezultă din deficitul unei enzime lizozomale necesară pentru catabolismul glicozaminoglicanilor. Glicozaminoglicanii (GAG), care sunt constituenții majori ai țesutului conjunctiv, reprezintă carbohidrați complecși cu lanț lung care sunt de obicei atașați proteinelor pentru a forma proteglicanii și includ condroitin-4-sulfat, condroitin-6-sulfat, heparan sulfat, dermatan sulfat, keratan sulfat și acidul hialuronic. Caracteristicile clinile ale mucopolizaharidozelor rezultă din acumularea lizozomală de GAG parțial degradat și nedegradat și includ tipic facies cu trăsături aspre, grosolane, opacifiere corneană, organomegalie, ankiloza articulațiilor, anomalii osoase, hernii, statură unică și, în unele afecțiuni, retardare mentală. Fenotipul fiecărei afecțiuni este determinat de deficitul enzimatic specific, iar modelul rezultat este reprezentat de acumularea de produși de degradare ai GAG; produșii de degradare ai dermatanului, keratanului și condroitin sulfatului sunt asociați cu manifestările viscerale, iar acumularea produșilor de degradare ai heparan sulfatului determină deficiență mentală.

Constatările de laborator includ prezența limfocitelor vacuolare pe frotiul periferic și prezența de GAG în urină. Deoarece unele trăsături ale mucopolizaharidazelor apar de asemenea și în mucolipidoze, în bolile cu stocarea glicoproteinelor și alte afecțiuni cu depozitare lizozomală, diagnosticul definitiv se stabilește prin evaluarea enzimei specifice în leucocite și/sau culturi de fibriblaști din piele. Diagnosticul prenatal prin teste enzimatice din celulele fetale și/sau studii izotopice ale formării GAG în cultura de celule amniotice este disponibil pentru fiecare MPZ și identificarea purtătorului este posibilă pentru persoanele cu istoric familial pozitiv prin testarea enzimatică adecvată, în leucocite și ser. În plus, identificarea moleculară a purtătorilor este posibilă după ce au fost caracterizate alelele mutante în familie.

MPZ lH (boala Hurler) este una din cele mai severe forme și rezultă din deficitul de α-L-iduronidază. Se caracterizează prin afectare organică progresivă și retardare mentală și determină decesul, în general în prima decadă. Pacienții apar normali la naștere și prezintă creștere accelerată în primul an, urmată de încetinirea creșterii și eventual statură scurtă. Diagnosticul este stabilit frecvent la vârsta de 2 ani, când organomegalia, opacifierea corneană, trăsăturile aspre, limba mare și ankiloza articulară sunt evidente. Întârzierea dezvoltării apare între lunile 12-28 și consecutiv apare regresia funcției mentale. Alte caracteristici includ pierderea auzului, infecții respiratorii cronice, afecțiuni ale valvelor cardiace și creșterea presiunii intracraniene. MPZ lS (boala Scheie) și MPZ lH/S (boala Hurler-Scheie) rezultă din mutații alelice în gena α-L-iduronidazei și sunt caracterizate printr-o evoluție mai puțin severă, probabil datorită prezenței activității reziduale a α-L-iduronidazei.

MPZ ll (sindromul Hunter) este moștenit ca o trăsătură recesivă X-linkată și este notabil prin absența opacității corneene și prezența formelor severe și ușoare, cu sau fără alterare mentală. MPZ lllA, lllB, lllC și lllD (sindromul Sanfilippo) rezultă din unul până la patru deficite enzimatice și sunt caracterizate prin probleme de comportament și convulsii, manifestări somatice moderat severe și supraviețuire până în decada a treia. Indivizii cu MPZ lV (sindromul Morquio) prezintă inteligență normală și caracteristici scheletice severe, uneori confundate cu displazia spondiloepifizată. Cea mai serioasă complicație este compresia măduvei spinării cervicale superioare datorită instabilității atlantoaxiale. Pacienții cu MPZ Vl (boala Maroteaux-Lamy) prezintă un fenotip similar cu cei cu boală Hurler, dar au inteligență normală.

Tratamentul mucopolizaharidozelor este simptomatic și poate include trasplantul cornean, corecția nervilor comprimați în mâini și înlocuirea valvelor cardiace. În MPZ lll, controlul problemelor de comportament poate necesita medicație psihotropică. Pentru pacienții cu MPZ lV mielopatia cervicală trebuie prevenită prin chirurugie medulară. Încercările de substituție enzimatică în variatele forme de MPZ nu au avut succes, iar transplantul de măduvă osoasă a produs rezultate variabile.

Gangliozidozele GM_2 includ bolile Tay-Sachs și Sandhoff, fiecare rezultând din deficitul de hexozaminidază și acumularea în lizozomi a GM_2 gangliozidelor, în particular în SNC. Ambele afecțiuni au forme cu debut infantil, juvenil și adult, în funcție de vârsta de debut și caracteristicile chimice. Hexozaminidaza A este compusă dintr-o subunitate α și o subunitate β, iar hexosaminidaza B prezintă două subunități β. Deficitul de hexosaminidază A (boala Tay-Sachs) rezultă din mutațiile în subunitatea α și mutațiile în gena subunității β determină deficitul atât al hexozaminidazei A, cât și B, cauzând boala Sandhoff. Ambele afecțiuni sunt moștenite după trăsături autosomal recesive; frecvența purtătorilor de boală Tay-Sachs la evreii cu origine germanică și slavă este de 1 din 25.

ADNc-ul pentru ambele subunități α și β ale hexosaminidazei a fost clonat. La această dată au fost identificate peste 50 de mutații, cele mai multe asociate cu forma infantilă a bolii. Trei mutații reprezintă mai mult de 95% din alelele mutante la evreii Ashkenazi (originari din țările germanice și slave), inclusiv o alelă asociată cu forma cu debut adult. Mutațiile care determină formele subacute sau cronice duc la niveluri înalte ale activității reziduale enzimatice, care se corelează cu severitatea bolii.

Forma infantilă a bolii Tay-Sachs determină pierderea îndemânărilor motorii, reacție crescută de spaimă și paloare maculară (pete roșii ca cireașa) la examenul cu lampă în fantă; determină decesul în jurul vârstei de 4 ani. Forma cu debut juvenil se asociază cu ataxie și demență și progresează spre moarte în jurul vârstei de 10-15 ani. Afecțiunea cu debut adult se caracterizează prin neîndemânare în copilărie și astenie motorie în adolescență. Deși simptomele spinocerebeloase și de neuron motor inferior predomină în forma adultă, unii pacienți sunt psihotici. Inteligența și vederea sunt, tipic, normale. Forma infantilă a bolii Sandhoff este aproape identică în evoluție cu forma infantilă Tay-Sachs, dar două caracteristici sunt diferite: prezența organomegaliei și ocazionale modificări osoase. Tratamentul este de susținere.

Diagnosticul bolii infantile Tay-Sachs și Sandhoff este în general suspectat în timpul copilăriei pe baza caracteristicilor neurologice și a prezenței petelor roșii ca cireașa și este confirmat de măsurarea hexozaminidazei în leucocite sangvine. Sarcinile viitoare cu risc pot fi monitorizate prin diagnostic prenatal prin

Tabelul 346-1

Rezumat al afecțiunilor cu depozitare lizozomală

Afecțiune	Deficitul enzimatic	Materialul depozitat	Subtipurile clinice (debut)	Moștenire	Neurologie
MUCOPOLIZAHARIDOZE (MPZ)					
MPZ IH, Hurler (78) MPZ IH/S Hurler-Scheie MPZ IS, Scheie	α-L-iduronidază	Dermatan sulfat Heparan sulfat	Infantil Intermediar Adult	AR	Retardare mentală, exceptând Scheie
MPZ II, Hunter	Iduronat sulfatază	Dermatan sulfat Heparan sulfat	Sever, infantil Moderat, juvenil	X-linkată	Retardare mentală, mai puțin în forma ușoară
MPZ III A, Sanfilippo A (78)	Heparan-N-sulfatază A (78)	Heparan sulfat	Copilărie tardivă	AR	Retardare mentală severă
MPZ III B, SanfilippoB	N-actil-α glucozaminidază	Heparan sulfat	Copilărie tardivă	AR	Retardare mentală severă
MPZ III C, SanfilippoC	Acetil-CoA; α glucozaminid N-acetil-transferaza	Heparan sulfat	Copilărie tardivă	AR	Retardare mentală severă
MPZ III D, SanfilippoD	N-acetilglucozamin-6 sulfat-sulfataza	Heparan sulfat	Copilărie tardivă	AR	Retardare mentală severă
MPZ IV, Morquio (78)	N-acetilgalactozamin-6 sulfat sulfataza	Keratan sulfat Chondroitin-6-sulfat	Copilărie	AR	0
MPZ VI, Maroteaux-Lamy (78)	Arilsulfaza B	Dermatan sulfat	Copilărie tardivă	AR	0
MPZ VII (78)	β-glocuronidaza	Dermatan sulfat Heparan sulfat	Neonatal Infantil Adult	AR	Retardare mentală; absentă la unii adulți
GANGLIOZIDOZE GM_2					
Boala Tay-Sachs (92)	Hexosaminidaza A	GM_2 gangliozide	Infantil Juvenil	AR	Retardare mentală, convulsii în forma juvenilă tardivă
Boala Sandhoff (92)	Hexosaminidaza A și B	GM_2 gangliozide	Infantil	AR	Retardare mentală, convulsii
BOLI CU STOCAREA LIPIDELOR					
Boala Fabry (89)	α-galactozidaza A	Trihexozilceramide	Copilărie	X-linkată	Neuropatie dureroasă
Boala Gaucher (86)	acid β-glucozidaza	Glucozilceramide	Adult tip 1 Infantil tip 2 Juvenil tip 3	AR	Retardare mentală în forma infantilă, ataxie în cea juvenilă, fără simptome la adult
Boala Niemann-Pick (84)	Sfingomielinază	Sfingomielină	Infantil neuronopatic, tip A Nonneuronopatic, tip B	AR	Retardare mentală și convulsii în tipul A
GLICOPROTEINOZE					
Fucozidoza (81)	α-fucozidază	Glicopeptide, oligozaharide	Infantil, juvenil	AR	Retardare mentală
α-Manozidoza (81)	α-manozidază	Oligozaharide	Infantil Variantă ușoară	AR	Retardare mentală
β-Manozidoza (81)	β-manozidază	Oligozaharide		AR	Convulsii, retardare mentală
Aspartilglucozaminuria (81)	Aspartilglucozaminidaza	Aspartilglucozamine, glicopeptide	Debut la adultul tânăr	AR	Retardare mentală
Sialidoza (81)	Neuroaminidaza	Sialiloligozaharide	Tip l, congenital Tipul ll, infantil și forme juvenite	AR	Mioclonii, retardare mentală
MUCOLIPIDOZELE (ML)					
ML-II, boala celulară l (78)	UDP-N-acetilglucozamina-1-fosfotransferaza	Glicoproteine, glicolipide	Infantil	AR	Retardare mentală
ML-lll, polidistrofia pseudo-Hurler (79)	UDP-N-acetilglucozamina 1-fosfotransferaza	Glicoproteine, glicolipide	Copilăria târzie	AR	Retardare mentală ușoară
LEUCODISTROFIILE					
Boala Krabbe (87)	Galactozilceramidază	Galactocerebrozide	Infantil	AR	Retardare mentală
Leucodistrofia metacromatică (88)	Arilsulfataza A	Cerebrozidsulfat	Infantil Juvenil Adult	AR	Retardare mentală, demență și psihoză la adult
Deficitul multiplu de sulfatază(88)	Arilsulfatazele A, B și C	Sulfatide, mucopolizaharide	Copilăria târzie	AR	Retardare mentală
Boala Wolman (82)	Acid lipază	Esteri de colesterol, trigliceride	Infantil	AR	Retardare mentală ușoară
Boala cu acumulare de colesterol (82)	Acid lipază	Esteri de colesterol, trigliceride	Adult	AR	0
Boala Farber (83)	Acid ceramidază	Ceramide	Infantil, juvenil	AR	Ocazional, retardare mentală

NOTĂ: Numerele din paranteze se referă la capitolul din Scriver et al, 7th ed, în care sunt discutate afecțiunile.

	Trăsături clinice			
Mărirea ficatului și/sau splinei	**Displazie scheletală**	**Oftalmologie**	**Hematologie**	**Caracteristici unice**
+++	++++	Opacifiere corneană	Limfocite vacuolate	Facies aspru, afectare cardiovasculară, ankiloză articulară
+++	++++	Degenerare retiniană fără opacifiere corneană	Limfocite granulate	Facies aspru, afectare cardiovasculară, ankiloză articulară, leziuni cutanate granulare distinctive
+	+	0	Limfocite granulate	Facies cu ușoare trăsături aspre
+	+	0	Limfocite granulate	Facies cu ușoare trăsături aspre
+	+	0	Limfocite granulate	Facies cu ușoare trăsături aspre
+	+	0	Limfocite granulate	Facies cu ușoare trăsături aspre
+	++++	Opacifiere corneană	Neutrofile granulate	Deformări scheletale distinctive, hipoplazie odontoidă, boală valvulară aortică
++	++++	Opacifiere corneană	Limfocite și neutrofile granulate	Facies aspru, boală valvulară cardiacă
+++	+++	Opacifiere corneană	Neutrofile granulate	Facies aspru, afectare valvulară, hidrops fetal în forma neonatală
0	0	Pete roșii ca cireașa în forma infantilă	0	Macrocefalie, hiperacuzie în forma infantilă
0	0	Pete roșii ca cireașa	0	Macrocefalie, hiperacuzie
0	0	Distrofie corneană, leziuni vasculare	0	Angiokeratază cutanată, hipohidroză
++++	++	0	Celule spumoase	Forma adultă include fracturi patologice
++++	0	Degenerare maculară și pete roșii ca cireașa în tipul A	Celule spumoase	Infiltrate pulmonare
++	++	0	Limfocite vacuolate, Celule spumoase	Facies aspru, angiokeratoame în forma juvenilă
+++	++	Cataractă, opacifiere corneană	Limfocite vacuolate, neutrofile granulate	Facies aspru, limbă mare
	++	0	Limfocite vacuolate, celule spumoase	Angiokeratoame
0	++	0	Limfocite vacuolate, celule spumoase	Facies aspru
++, mai puțin în tipul l	++, mai puțin în tipul l	Pete roșii ca cireașa	Limfocite vacuolate	Fenotip MPZ în tipul ll
0/+	++++	Opacifiere corneană	Neutrofile vacuolate și granulate	Facies aspru, absența mucopolizahariduriei, hipoplazie gingivală
0	+++	Opacifiere corneană, retinopatie ușoară, astigmatism hiperotic		Facies aspru, ankiloza mâinilor și umerilor
0	0	0	0	Celule globuloase ale substanței albe
0	0	Atrofie optică	0	Anomalii de mers în copilăria tardivă
+	++	Degenerare retiniană	Celule vacuolate și granulate	Ichtioză
+++	0	0		Calcificări suprarenale
0	0	0		Ateroscleroză precoce
+/-	0	Degenerare maculară	0	Atropatie, noduli subcutanați

obținerea de probe prin amniocenteză sau probe de vilozități corionice, iar identificarea purtătorilor se poate face în interiorul familiei prin evaluarea hexozaminidazei. Într-adevăr, screeningul purtătorului în toate cuplurile care au cel puțin un membru evreu Ashkenazi este recomandat înainte de instalarea sarcinii pentru a identifica cuplurile cu risc. Odată cu introducerea unor astfel de programe de screening pentru evreii Ashkenazi, incidența bolii Tay-Sachs la această populație a scăzut.

Afecțiunile cu depozitare de lipide includ boala Fabry, boala Gaucher și boala Niemann-Pick (BNP). În cazul fiecărei afecțiuni indivizii afectați pot supraviețui până în perioada adultă.

Boala Fabry Este o eroare înnăscută a metabolismului glicosfingolipidic caracterizată prin angiokeratoame (leziuni telangiectazice ale pielii), hipohidroză, opacități corneene și ale cristalinului, acroparestezii și boală vasculară renală, cardiacă și/sau cerebrală. Boala reprezintă o trăsătură recesivă X-linkată care se manifestă la bărbații hemizigoți și are o prevalență estimată de 1 din 40.000. Hemizigoții masculini atipici cu activitate reziduală a α-galactozidazei A pot fi asimptomatici sau prezintă debut tardiv, manifestări ușoare, frecvent limitate la inimă. Femeile heterozigote sunt în general asimptomatice sau exprimă manifestări ușoare.

Boala rezultă din activitatea deficitară a α-galactozidazei A, care este codată de o genă de pe brațul lung al cromozomului X (Xq22). Defectul conduce la acumularea de glicosfingolipide neutre, în special globotriaozilceramidă, în plasmă și lizozomii endoteliului vascular și ai celulelor musculare netede. Depunerea progresivă a glicosfingolipidelor în pereții vaselor determină ischemie și infarctizare, principalele manifestări ale bolii. Bărbații afectați care au grup sangvin B sau AB prezintă o evoluție mai severă datorită acumulării substanței B de grup sangvin, care este în mod normal degradată de α-galactozidaza A. Au fost descrise secvențele de ADNc și genomice care cedează α-galactozidaza și se cunosc mutațiile responsabile pentru această boala incluzând substituțiile de aminoacid, rearanjamentele genelor și defectele de îmbinare a ARNm.

În boala Fabry, angiocheratoamele apar de obicei în copilărie și pot ajuta la diagnosticul precoce al bolii. Leziunile sunt punctiforme, roșii închis până la albastru-negru, plate sau ușor reliefate. Nu se albesc la presiune, iar leziunile mari pot prezenta hiperkeratază ușoară. Cresc în dimensiune și număr cu vârsta și variază de la leziuni abia vizibile la leziuni cu diametrul de câtiva milimetri. Caracteristic, leziunile sunt mai dense între ombilic și genunchi, în „aria de spălare a trunchiului", dar pot apărea oriunde, inclusiv la nivelul mucoaselor orale. Șoldurile, coapsele, fesele, ombilicul, abdomenul inferior, scrotul și penisul sunt sedii obișnuite și există o tendință la simetrie. Leziunile pielii nu sunt prezente invariabil. Transpirația este de obicei scăzută sau absentă. Opacitățile corneene și leziunile caracteristice ale cristalinului observate la examinarea cu lampă cu fantă sunt prezente la bărbații afectați și la aproximativ 70% din heterozigoții asimptomatici. Tortuozitatea vaselor conjunctivale și retiniene este obișnuită.

Durerea este simptomul cel mai supărător în copilărie și adolescentă. Crizele Fabry, durând minute sau zile, constau în agonie, durere sub formă de arsură la nivelul mâinilor, picioarelor și extremităților proximale și sunt frecvent precipitate de efort fizic, oboseală sau febră. Aceste acroparestezii dureroase devin de obicei mai puțin frecvente în decada trei-patru de viață, dar, în unele situații, devin mai frecvente și mai severe. Durerea abdominală sau în flancuri poate simula apendicita sau colica renală.

Cu vârsta, morbiditatea majoră este determinată de implicarea progresivă a sistemului vascular. Precoce în cursul bolii apar în sedimentul urinar celule roșii și incluzii lipidice cu birefingență caracteristică „în cruce de Malta". Proteinuria, izostenuria și deteriorarea funcției renale apar în decadele 2-4 de viață. Manifestările cardiovasculare pot include hipertensiunea, hipertrofia ventriculară stângă, angina pectorală, ischemia miocardică sau infarctul și insuficiența cardiacă, frecvent datorată insuficienței mitrale. Anomaliile electrocardiografice și ecografice sunt comune. Manifestările cerebro-vasculare se datorează implicării multifocale a vaselor mici. Alte caracteristici sunt reprezentate de bronșita cronică și dispnee, limfedemul picioarelor fără hipoproteinemie, diaree episodică, osteoporoză, încetinirea creșterii și pubertate întârziată. Moartea se datorează insuficienței renale sau bolii vasculare cardiace sau cerebrale. Înainte de hemodializă sau transplantul renal, vârsta medie a decesului era de 41 ani. Pacienții atipici cu activitate reziduală a α-galactozidazei A pot fi asimptomatici sau afectați ușor, iar pacienții fără manifestări precoce pot dezvolta debut tardiv cu boală cardiacă sau cardiopulmonară. În aceste „variante cardiace", cardiomegalia implică frecvent peretele ventricular stâng și septul interventricular, iar anomaliile electrocardiografice sunt corespunzătoare cardiomiopatiei. Cardiomiopatia hipertrofică și/sau infarctul miocardic au fost descrise.

Diagnosticul este stabilit în mod caracteristic prin istoricul de acroparestezii dureroase și prin prezența hipohidrozei, leziunilor cutanate caracteristice și prin prezența tipică a opacității corneene și a cristalinului. Afecțiunea este uneori greșit diagnosticată ca reumatism articular acut, eritromialgie sau nevroză. Leziunile pielii trebuie diferențiate de angiokeratoamele benigne ale scrotului (boala Fordyce) și de angiokeratomul circumscris. Angiokeratoame identice cu cele din boala Fabry au fost notate în fucozidoză, aspartilglicozaminuria, debutul tardiv al GM_1 gangliozidozelor, galactosialidoze, deficitul de α-N-acetilgalactoaminidază și sialidoză. Diagnosticul variantelor cardiace ușoare trebuie apreciat la persoanele cu hipertrofie ventriculară stângă și/sau cardiomiopatie de etiologie necunoscută. Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea scăderii activității α-galactozidazei A în leucocite sau culturi de limfoblaști sau fibroblaști cutanați.

Femeile heterozigote prezintă opacifieri corneene, leziuni cutanate izolate și niveluri intermediare de α-galactozidază A în plasmă sau în celule. Rar, femei heterozigote prezintă manifestări la fel de severe ca cele de la bărbați. Chiar femeile asimptomatice cu risc din familii cu boală Fabry trebuie diagnosticate prin analiza directă a mutației specifice familiei. Bărbații afectați pot fi diagnosticați prenatal prin demonstrarea unui deficit de α-galactozidază A sau a mutației specifice familiei în vilozitățile corionice în primul trimestru sau în cultura de amniocite în trimestrul doi de sarcină.

Fenitoinul și carbamazepina scad frecvența și severitatea acroparesteziilor cronice și perioada crizelor dureroase chinuitoare. Pe de altă parte, tratamentul este de susținere și nespecific. Transplantul renal și hemodializa cronică pot fi salvatoare pentru viață. Terapia de substituție folosind enzime umane parțial purificate a fost eficientă biochimic în studiile pilot pe termen scurt, dar nu este disponibilă o cantitate de enzimă suficientă pentru a evalua eficiența clinică a terapiei pe termen lung. Disponibilitatea ADNc-ului care cedează α-galactozidaza A umană poate face posibilă producerea de enzimă recombinată pentru studiile pe termen lung.

Boala Gaucher Este o lipidoză multisistemică caracterizată prin probleme hematologice, organomegalie și implicarea osoasă manifestată frecvent ca durere osoasă și fracturi patologice. Este cea mai frecventă afecțiune cu stocare lizozomală și cel mai comun defect genetic la evreii Ashkenazi. Există 3 subtipuri clinice delimitate de absența sau prezența și progresia manifestărilor neurologice: tipul 1, forma adultă nonneuronopatică; tipul 2, forma infantilă sau acută neuronopatică; tipul 3, forma juvenilă sau Norrbotten. Toate trei sunt moștenite după un model autosomal recesiv. Tipul 1, care reprezintă 99% din cazuri, are o incidență în jur de unu din 1.000 și o frecvență a purtătorilor de 1 din 18 la evreii Ashkenazi.

Boala Gaucher rezultă din deficitul hidrolazei lizozomilor, β-glucozidaza acidă, care este codată de o genă de pe cromozo-

mul 1 (q21 la q31). Defectul determină acumularea progresivă de substrat glicolipidic nedegradat, în special glicozilceramida, în celulele reticuloendoteliale, având ca rezultat infiltrația măduvei osoase, hepatosplenomegalie și complicații osoase. ADNc-ul pentru acid β-glucozidază a fost clonat și au fost identificate peste 35 de alele mutante, incluzând mutații nonsens, inserții și deleții. Patru din aceste mutații, N370S, L444P, 84insG și IVS2, reprezintă 90-95% din mutațiile printre evreii Ashkenazi, făcând necesar screening-ul în această populație. Bazele moleculare ale heterogenității clinice în boala Gaucher tip 1 sunt parțial înțelese. De exemplu, homozigoții pentru mutația N370S tind să prezinte un debut tardiv al manifestărilor și o evoluție mai lentă decât pacienții cu o singură copie a N370S și alte alele comune.

Manifestările bolii Gaucher tip 1 au o vârstă de debut variabilă, de la copilăria precoce până la perioada de adult târzie, dar cei mai mulți pacienți sunt simptomatici la adolescență; manifestările includ rănirea ușoară datorită trombocitopeniei, oboseală cronică secundară anemiei, hepatomegalie cu sau fără teste funcționale hepatice crescute, splenomegalie, dureri osoase și, ocazional, afectare pulmonară. Pacienții care se prezintă în prima decadă sunt frecvent neevrei, prezintă retardarea creșterii și au o evoluție mai severă. Alți pacienți sunt descoperiți fortuit și au o evoluție benignă. La pacienții simptomatici, splenomegalia este progresivă și poate deveni masivă. Afectarea osoasă, care apare la 20% din pacienți, poate cauza dureri sau fracturi patologice sau se manifestă doar prin modificări radiologice, incluzând deformările flasce Erlenmeyer ale femurului distal. În boala simptomatică osoasă, leziunile litice ale femurului, coastelor și pelvisului și osteoscleroza pot fi evidente la o vârstă fragedă și crizele osoase dureroase cu transpirații pot fi severe. Sângerările secundare trombocitopeniei se pot manifesta ca epistaxis sau contuzii și sunt frecvent trecute cu vederea până când alte simptome devin evidente. Cu excepția copilului cu retardarea severă a creșterii și dezvoltare întârziată secundare efectelor bolii cronice, dezvoltarea și inteligența sunt normale. Caracteristica patologică majoră a bolii este prezența celulei Gaucher în sistemul reticuloendotelial, în special în măduva osoasă. Aceste celule au un diametru de 20-100 μm și se prezintă caracteristic ca „hârtia încrețită", aspect oferit de incluziile intracitoplasmatice de substrat. Citoplasma celulei Gaucher reacționează pozitiv cu colorația de acid periodic Schiff și prezența acestei celule în măduva osoasă și în specimenele bioptice tisulare este sugestivă pentru boala Gaucher, deși celule similare pot fi găsite la pacienții cu leucemie granulocitară și mielom.

Boala Gaucher tip 2 este mai puțin comună, nu prezintă o predilecție etnică impresionantă și se caracterizează prin evoluție rapidă neurodegenerativă cu implicare viscerală extinsă și deces în primii 2 ani. Este prezentă din perioada infantilă cu accentuarea glasului, strabism, organomegalie, eșecul creșterii și stridor prin laringospasm. După o perioadă de regresie psihomotorie, decesul se produce frecvent prin complicații respiratorii. Boala Gaucher tip 3 are manifestări clinice intermediare între cele ale tipului 1 și 2, manifestările apar în copilărie și decesul apare la 10-15 ani. Tipul 3 de boală are predilecție pentru suedezii Norbotten, unde incidența este de 1 din 50.000. Afectarea neurologică debutează tardiv și este mai puțin severă față de tipul 2 de boală. Tipul 3 este mai departe clasificat în tipul 3a și 3b, pe baza existenței miotoniei progresive și demenței (tipul 3a) sau a paraliziei gazoase supranucleare izolate (tipul 3b).

Diagnosticul trebuie avut în vedere la orice pacient cu organomegalie inexplicabilă, contuzii apărute ușor și/sau durere osoasă. Examinarea măduvei osoase relevă frecvent prezența celulelor Gaucher, dar diagnosticul trebuie confirmat prin măsurarea activității β-glucozidazei acide în leucocite izolate sau culturi de fibroblaști. Purtătorii heterozigoți pot fi identificați prin teste enzimatice și/sau moleculare în unele familii. Testarea trebuie practicată la toți membrii familiei, recunoscând faptul că heterogenitatea, chiar printre membrii aceleași rude, poate fi atât de mare încât indivizii asimptomatici afectați pot fi diagnosticați în timpul unor astfel de testări. Diagnosticul prenatal este disponibil prin determinarea activității enzimei în vilozități corionice sau culturi de celule de lichid amniotic.

În trecut, tratamentul simptomatic includea transfuzii sangvine pentru anemie, splenectomie parțială sau totală pentru ajustarea mecanicii cardiopulmonare sau pentru hipersplenism, analgezice pentru durerea osoasă și proceduri ortopedice sau protezare articulară pentru afectarea osoasă severă. Un număr mic de pacienți au fost vindecați prin transplant de măduvă osoasă, dar morbiditatea și mortalitatea procedurii îi limitează utilitatea. Este stabilit acum că substituția enzimatică cu acid-β-glucozidază placentară purificată este sigură și eficientă. Cele mai multe din manifestările extraosoase sunt reversibile prin administrarea a 30-60 UI/kg de enzimă intravenos la fiecare săptămână. Eficiența acestei terapii în anularea și prevenirea manifestărilor osoase este în studiu, dar unele informații sugerează că eficacitatea este prezentă și în această situație. O enzimă produsă prin tehnologie de recombinare a ADN-ului este studiată în trialuri clinice. Odată ce eficiența enzemei recombinate este documentată, terapia enzimatică a bolii Gaucher va fi implementată pe scară largă.

Boala Niemann-Pick Primele date despre BNP descriu ceea ce astăzi este cunoscut ca tipul A de BNP, o afecțiune fatală a copilului mic, caracterizată prin eșecul creșterii, hepatosplenomegalie, evoluție rapid progresivă neurodegenerativă și deces la vârsta de 2-3 ani. Acum sunt recunoscute șase tipuri de BNP, incluzând tipul B care este forma nonneuronopatică la adulți și alte forme mai rare care rezultă din defecte ale metabolismului colesterolului. Toate cele șase tipuri sunt moștenite după un model autosomal recesiv și exprimă caracteristici clinice variate.

Tipul A și B de BNP rezultă din activitatea deficitară a sfingomielinazei, o enzimă lizozomală care este codată de o genă de pe cromozomul 11 (11p15.1 la p15.4). Defectul are ca rezultat acumularea de sfingomielină, un fosfolipid ceramidic, și alte lipide în sistemul monocit-macrofag. Depunerea progresivă de sfinomielină în SNC determină manifestări neurodegenerative în tipul A și manifestări sistemice în tipul B, inclusiv boală pulmonară la unii pacienți. Gena pentru sfingomielinază a fost secvențializată și au fost identificate 12 mutații care determină tipul A și B de boală, incluzând 9 substituții a unei singure baze și 3 mici deleții.

Manifestările și evoluția tipului A de BNP sunt relativ uniforme și caracterizate prin aspect normal la naștere (deși perioada de nou născut este uneori complicată cu icter prelungit), hepatosplenomegalie, limfodenopatie moderată și retardare psihomotoare evidente la vârsta de 6 luni, urmate apoi de regresie. Pierderea funcțiilor motorii și deteriorarea capacităților intelectuale devin progresiv debilitante și se finalizează în spasticitate, rigiditate și pierderea contactului cu mediul extern. În contrast, manifestările și evoluția bolii tip B sunt mai variabile. Mulți pacienți sunt diagnosticați în perioada infantilă sau în copilărie când mărirea ficatului și/sau splinei este detectată la un examen medical de rutină și afectarea ușoară pulmonară este frecvent evidentă ca un infiltrat difuz reticular sau fin nodular la radiografia toracică. Deși hepatosplenomegalia este pronunțată în copilărie, proeminența abdominală scade și devine mai puțin evidentă cu timpul. La pacienții afectați moderat, splenomegalia poate să nu apară până la vârsta adultă, iar manifestările bolii pot fi minime.

La cei mai mulți pacienți cu boală tip B difuziunea pulmonară este scăzută datorită infiltrării alveolare în timpul copilăriei și se agravează cu vârsta. Afectarea pulmonară poate fi severă la vârsta de 15-20 ani. Acești pacienți prezintă Po_2 scăzută și dispnee la efort. Bronhopneumonia și cordul pulmonar

pot să apară. Afectarea hepatică poate conduce la ciroză hepatică, hipertensiune portală şi ascită. Pancitopenia secundară hipersplenismului poate răspunde la splenectomia parţială sau totală. Pacienţii cu tipul B de boală nu prezintă de obicei afectare neurologică şi au intelectul intact.

Pacienţii cu tipul C de BNP pot prezenta icter neonatal prelungit, par normali timp de 1-2 ani şi apoi suferă neurodegenerare lent progresivă şi variabilă. Hepatosplenomegalia este mai puţin severă decât în tipurile A şi B şi aceşti pacienţi pot supravieţui până la vârsta adultă. Defectul subiacent biochimic în tipul C este reprezentat de o anomalie în transportul colesterolului, determinând acumularea de sfingomielină şi colesterol în lizozomi şi reducerea secundară a activităţii sfingomielinazei. Pacienţii cu tipul D de BNP dezvoltă simptome neurologice în copilăria târzie şi prezintă o evoluţie mai lentă a neurodegenerării decât pacienţii cu tip C. Mulţi indivizi cu boală tip D împart o ascendenţă genealogică identificabilă până la Acadienii din ţinutul Yarmouth, Noua Scoţie. Aceşti pacienţi prezintă de asemenea anomalii în metabolismul colesterolului şi defectul poate fi alelic cu defectul din tipul C de boală.

La pacienţii cu tip B de BNP, splenomegalia este frecvent observată în copilăria precoce, dar în cazurile uşoare depistarea măririi splinei poate fi întârziată până la adolescenţă sau perioada adultă. Prenzenţa caracteristică a celulelor NP în aspiratul de măduvă osoasă sprijină diagnosticul de BNP tip B. Totuşi, pacienţii cu boală tip C şi D prezintă de asemenea celule NP în măduva osoasă, iar suspiciunea diagnostică trebuie confirmată prin măsurarea sfingomielinazei în leucocite periferice, culturi de fibroblaşti şi/sau limfoblaşti. Pacienţii cu boală tip A şi B prezintă niveluri marcat scăzute (1-10%), în timp ce cei cu boală tip C şi D au niveluri intermediare şi pacienţii cu boală Gaucher şi alte afecţiuni cu depozitare care determină hepatosplenomegalie şi/sau afectare neurologică prezintă niveluri normale sau aproape normale de sfingomielinază. Identificarea enzimatică a purtătorilor de BNP este problematică, dar, în familiile în care se identifică defecte moleculare specifice, heterozigoţii pot fi identificaţi prin analiza ADN-ului. Diagnosticul prenatal al BNP poate fi făcut prin măsurarea sfingomielinazei în culturi de amniocite sau vilozităţi corionice, iar studiile moleculare ale ADN-ului fetal pot oferi diagnosticul sau pot sevi ca test de confirmare.

Nu există un tratament specific pentru boala Niemann-Pick. Transplantul hepatic ortotopic la copilul mic cu boală tip A şi transplantul de celule amniotice la câţiva pacienţi cu boală tip B a avut un succes mic sau a fost fără succes. Transplantul de măduvă osoasă la un pacient cu boală tip B a redus volumul splenic şi hepatic, conţinutul hepatic de sfingomielină, numărul de celule NP în măduvă şi infiltratul pulmonar radiologic, dar pacientul a murit după 3 luni de la transplant. Până în momentul de faţă, transplantul pulmonar nu a fost practicat.

Glicoproteinozele Glicoproteinozele sau oligozaharidozele sunt afecţiuni ce alterează degradarea glicoproteinelor şi includ: fucozidoza, sialidoza şi aspartilglucozaminuria. Aceste afecţiuni, fiecare fiind moştenită după un model autosomal recesiv, prezintă caracteristici comune cu mucopolizaharidozele şi sfingolipidozele şi se caracterizează prin manifestări neurologice şi trăsături somatice variate. *Fucozidoza* este o afecţiune rară care rezultă din activitatea deficitară a α-fucozidazei. Deşi afecţiunea este panetnică, cei mai mulţi pacienţi descrişi au fost din Italia sau SUA. În timpul primului an de viaţă afecţiunea determină întârzierea dezvoltării, caracteristici somatice similare cu cele din MPZ, anomalii electrolitice în sudoare şi apariţia de angiokeratoame. Pacienţii afectaţi mai sever prezintă o evoluţi neurodegenerativă necruţătoare cu deces în copilărie, deşi varianta moderată este compatibilă cu supravieţuirea lungă. *Manozidoza* rezultă din deficitul de α-manozidază, include o formă infantilă severă caracterizată prin retardare mentală progresivă, facies înnăsprit, disostoză multiplex şi organomegalie cu deces în copilărie. Fenotipul cu debut juvenil-adult cu supravieţuire până în perioada adultă este caracterizat prin dezvoltare aproape normală şi apariţia tardivă a simptomelor şi a retardării mentale, în copilărie sau adolescenţă. *Aspartilglucozaminuria* care are cea mai mare incidenţă în Finlanda, apare târziu în copilărie cu deteriorare mentală progresivă, asprirea faciesului şi probleme de comportament. Deficitul de aspartilglucozaminidază determină excreţia în urină de aspartilglucozamină în cazul unei cantităţi diagnostice. *Sialidoza* rezultă din deficitul de sialidază şi include o formă neonatală care prezintă hidrops şi o formă infantilă caracteristică prin nefropatie glomerulară. O formă a copilăriei împarte caracteristici somatice cu sindromul Hurler, incluzând facies aspru; forma juvenilă (sindromul mioclonii – pete roşii ca cireaşa) este caracterizat prin dezvolarea petelor oculare roşii ca cireaşa şi mioclonii generalizate în a doua decadă de viaţă. Deficitul combinat de sialodază şi β-galactozidază se datorează defectelor unei glicoproteine necesară pentru protecţia ambelor enzime împotriva degradării.

Nu există nici un tratament disponibil pentru glicoproteinoze deşi unii pacienţi cu α-manozidoză au prezentat unele ameliorări ale manifestărilor somatice după transplantul de măduvă osoasă. Diagnosticul prenatal este posibil pentru fiecare din aceste afecţiuni folosind fie vilozităţi corionice, fie culturi de amniocite, iar identificarea moleculară a mutaţiei specifice în unele din aceste boli asigură diagnosticul prenatal şi face posibilă depistarea purtătorilor.

Leucodistrofiile sunt afecţiuni ale substanţei albe cerebrale şi includ boala Krabbe (sau leucodistrofia celulară globoidă) şi leucodistrofia metacromatică (LDM). Boala Krabbe, o afecţiune rapid progresivă şi fatală a copiilor mici care rezultă din deficitul de galactozilceramide, se caracterizează prin prezenţa de celule globoide multinucleate, pierderea aproape completă a mielinei şi glioză astrocitică a substanţei albe. Manifestările sunt localizate la nivelul sistemului nervos şi pacienţii supravieţuiesc rar peste vârsta de 2 ani. Diagnosticul se face prin demonstrarea defectului enzimatic, iar tratamentul este de susţinere. În contrast, LDM poate fi prezentă la orice vârstă şi a fost împărţită în forme infantil-tardive, juvenile şi adulte. Boala rezultă din deficitul activităţii arilsulfatazei A cu acumularea de galactozilsulfatide în substanţă albă a SNC şi în sistemul nervos periferic. Forma infantilă este prezentă tipic în anul 2 de viaţă şi este fatală, în timp ce formele juvenile şi adulte sunt mai variabile şi includ tulburări de mers, regresie mentală, neuropatie periferică, convulsii şi, la adulţi, tulburări de comportament şi demenţă. Tratamentul bolii cu debut tardiv prin transplant de măduvă osoasă a prezentat rezultate variate. Fiecare din aceste două afecţiuni poate fi detectată prin diagnostic prenatal.

Boala cu depozitare de glicogen tip ll (vezi de asemenea Cap. 347) BDG ll sau boala Pompe se datorează deficitului de acid α-glucozidază cu acumularea în lizozomi a glicogenului, în special la nivel cardiac şi la nivelul musculaturii scheletice. Forma infantilă este o afecţiune rapid fatală asociată cu cardiomegalie, macroglosie şi hipotonie. Forma juvenilă prezintă slăbiciune musculară proximală progresivă, inclusiv scăderea funcţiei respiratorii. Electromiografia poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului, dar la pacienţii adulţi anomaliile variază la nivelul diferitelor grupe musculare. Tratamentul este de susţinere. Diagnosticul prenatal este disponibil.

Mucolipidozele includ boala celulară l sau mucolipidoza ll (ML) şi polidistrofia pseudoHurler sau ML lll. Boala celulară l împarte unele caracteristici fenotipice cu sindromul Hurler, în timp ce ML lll este o afecţiune mai uşoară care debutează mai târziu. Ambele afecţiuni rezultă din transportul anormal al enzimelor lizozomale care determină scăderea nivelului unor enzime în celule şi excreţia enzimelor în compartimentul extracelular. Defectul specific este la nivelul enzimei lizozomale

N-acetilglucozamin-1-fosfotransferază, o enzimă esențială pentru sinteza manozo-6-fosfat, marker de recunoaștere a enzimelor lizozomale țintă pe lizozomi. Diagnosticul se face prin demonstrarea nivelului seric crescut de enzime lizozomale sau prin evidențierea deficitului de fosfotransferază. Tratamentul este de susținere, iar identificarea purtătorilor și diagnosticul prenatal sunt posibile.

BIBLIOGRAFIE

BEIGHTON P (ed): *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1993
HERS HG, VAN HOOF F (eds): *Lysosomes and Storage Diseases*. New York, Academic Press, 1973
SCRIVER CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995
WATTS RWE, GIBBS DA (eds): *Lysosomal Storage Diseases: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, Taylor and Francis, 1986

347 *Yuan-Tsong Chen*

BOLI CU DEPOZITARE DE GLICOGEN

Glicogenul, forma de depozit a glucozei în celulele animale, este compus din reziduuri de glucoză asamblate în lanțuri drepte prin legături α 1-4 și ramificate la intervale de 4-10 reziduuri prin legături α 1-6. Molecula, asemănătoare cu un copac, poate avea o greutate moleculară de mai multe milioane și se poate agrega pentru a forma structuri ce pot fi recunoscute la microscopul electronic. În mușchi glicogenul formează particule β care sunt sferice și conțin peste 60.000 de reziduuri de glucoză. Fiecare particulă β conține o proteină legată covalent numită *glicogenină*. Ficatul conține particule β și rozete de glicogen numite *particule* α, care par să fie particule β agregate.

Funcția primară a glicogenului variază în diferite țesuturi. În mușchii scheletici, glicogenul stocat este o sursă de energie care este utilizată pe termen scurt în timpul activității musculare consumatoare de multă energie; în creier, micile cantități de glicogen depozitat sunt utilizate în timpul scurtelor perioade de hipoglicemie sau hipoxie, ca furnizor de energie în situații de urgență. În contrast, ficatul preia glucoza din curentul sangvin după un prânz și o depozitează ca glicogen. Când nivelurile glucozei sangvine încep să scadă, ficatul transformă din nou glicogenul în glucoză și o eliberează în sânge pentru a fi utilizată de țesuturi cum sunt creierul și eritrocitele, care nu pot depozita cantități semnificative de glicogen.

Bolile cu depozitarea glicogenului sunt afecțiuni moștenite care afectează metabolismul glicogenului. Virtual, afectarea oricărei enzime implicate în sinteza sau degradarea glicogenului și în reglarea sa determină câteva tipuri de boală cu stocare de glicogen (figura 347-1) în care glicogenul este anormal cantitativ, calitativ sau ambele. Din acest capitol s-au exclus acele afecțiuni în care acumularea tisulară de glicogen este secundară, cum ar fi tratamentul intensiv al diabetului zaharat cu insulină sau administrarea de doze farmacologice de glucocorticoizi.

Din punct de vedere istoric, bolile cu stocare de glicogen au fost clasificate numeric în ordinea în care au fost identificate defectele enzimatice, până la numărul VII. Ele pot fi de asemenea clasificate în funcție de organele afectate și de manifestările clinice, sistem adoptat în acest capitol (tabelul 347-1).

Deoarece ficatul și musculatura prezintă glicogen în abundență, ele sunt țesuturile cel mai frecvent și mai serios afectate. Bolile hepatice cu stocare de glicogen pot fi împărțite în două grupe, cu unele suprapuneri. Prima este caracterizată prin hepatomegalie și hipoglicemie. Deoarece metabolismul carbohidraților la nivelul ficatului controlează nivelul plasmatic al glucozei, afectarea degradării glicogenului hepatic și a eliberării de glucoză determină hipoglicemie la înfometare. Bolile din acest grup includ deficitul de glucozo-6-fosfatază (tipul I), deficitul enzimei de liză a catenelor laterale (tipul III), deficitul fosforilazei hepatice (tipulVI) și deficitul de fosforilkinază (anterior cunoscut ca tipul VIa sau IX). Al doilea grup, caracterizat prin ciroză hepatică și hepatomegalie, este asociat cu acumularea de forme anormale de glicogen, care pot fi cauza injuriei hepatocelulare. Acest grup include deficitul enzimei de ramificare (tipul IV) și deficitul enzimei de liză a ramificării (tipul III).

Rolul glicogenului în mușchi este de a asigura substratul generării unei cantități suficiente de ATP pentru contracția musculară. Bolile musculare cu stocare de glicogen pot fi de asemenea împărțite în două grupe. Prima este o afecțiune energetică musculară caracterizată prin durere musculară, intoleranță la efort, mioglobinurie și tendință de oboseală. Acest grup include tipul V (boala McArdle), un deficit al fosforilazei musculare și deficitele de fosfofructo-kinază (tipul VII), fosfoglicerat-kinază,fosfoglicerat-mutază sau lactic dehidrogenază. Unele din ultimele deficiențe enzimatice sunt asociate cu hemoliză compensată, sugerând un defect mai generalizat în metabolismul glucozei. Al doilea grup de boli musculare este caracterizat prin slăbiciune progresivă a musculaturii scheletice și atrofie și/sau cardiomiopatie și include deficitul unei enzime lizozomale (α-glucozidază acidă, tipul II), enzimei musculare de liză a ramificațiilor (tipul III a), o formă cu deficit al enzimei de ramificare (tipul IV) și deficitul fosforil-kinazei cardiac-specifice.

Frecvența generală a tuturor formelor de boală cu depozitare de glicogen este de aproximativ 1 din 20 000-25 000 nou-născuți în viață. Cea mai frecventă afecțiune a copilăriei este deficitul de glucozo-6-fosfatază (tipul I), deficitul α-glucozidazei acide lizozomale (tipul II), deficitul enzimei de liză a ramificării (tipul III) și deficitul de fosforil-kinază hepatică (anterior fostul tip VIa sau IX). Cea mai frecventă afecțiune la adult este deficitul de miofosforilază (tipul V sau boala McArdle). În trecut, prognosticul pentru multe din aceste afecțiuni era rezervat. Diagnosticul precoce și o abordare mai bună au îmbunătățit ratele de supraviețuire și mulți din copiii afectați sunt acum adulți.

Majoritatea bolilor cu depozitare de glicogen sunt moștenite după un model autosomal recesiv, dar deficitul de fosfoglicerat-kinază și o formă de deficit de fosforil-kinază sunt afecțiuni X-linkate. Pentru cele mai multe afecțiuni au fost caracterizate genele care codează enzima deficitară la nivel molecular, incluzând genele pentru glucozo-6-fosfatază, α-1,4-glucozidaza lizozomală, a enzimei de liză a ramificării, a enzimei de ramificare, fosforilazei, fosforil-kinazei, fosfofructo-kinazei, fosfoglicerat-mutazei, fosfoglicerat-kinazei și lactic dehidrogenazei-subunitatea musculară. Heterogenitatea genetică este prezentă la nivelurile proteinelor, ARNm și ADN. Avansarea în înțelegerea bazelor moleculare ale bolii este folosită pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul acestor boli, iar unele sunt candidate la studii precoce de terapie genică.

GLICOGENOZELE HEPATICE

AFECȚIUNI CU HEPATOMEGALIE ȘI HIPOGLICEMIE **Boala cu stocare de glicogen tip I (deficitul de glucozo-6-fosfatază sau translocază, boala von Gierke)** Boala tip I cu stocare de glicogen se datorează unui defect al glucozo-6-fosfatazei din ficat, rinichi și mucoasa intestinală. Poate fi împărțită în două subtipuri: tipul Ia, în care enzima glucozo-6-fosfatază este deficitară, și tipul Ib, care se datorează unui defect al translocazei care transportă glucozo-6-fosfatul prin

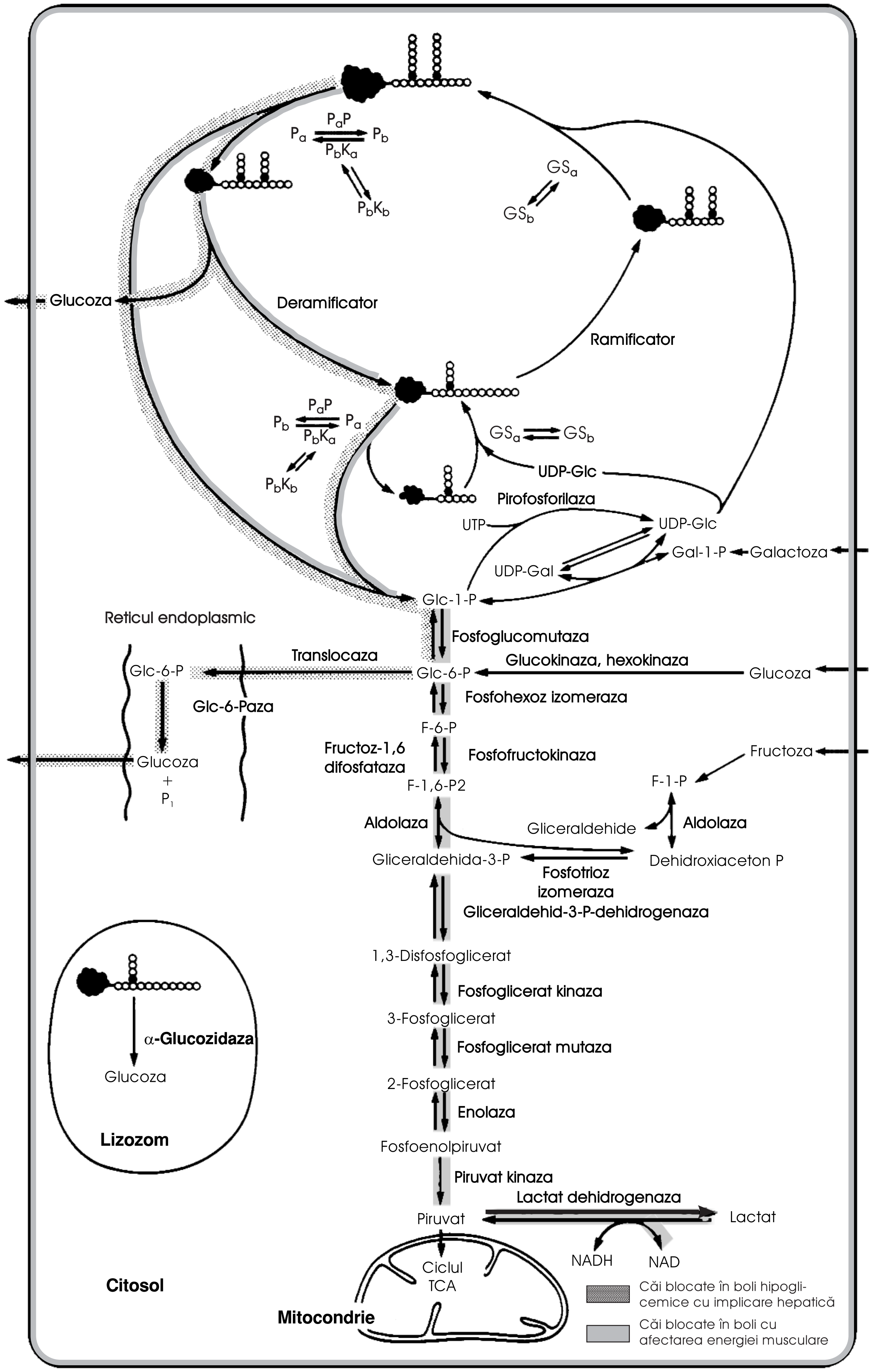


FIGURA 374-1 Căile metabolice asociate bolilor cu stocare de glicogen. Un component celular ipotetic este reprezentat pe parcursul căilor hepatică și musculară. Ariile hașurate evidențiază căile blocate în bolile hipoglicemice cu implicare hepatică sau în bolile cu afectarea energiei musculare. Abrevierile (nestandardizate) sunt următoarele: GS_a, glicogen sintetaza activată; GS_b, glicogen sintetaza inactivă; P_a, fosforilaza activată; P_b, fosforilaza inactivă; P_aP, fosforilaza *a* fosfataza; P_bK_a, fosforilaza *b* kinaza activată; P_bK_b, fosforilaza *b* kinaza inactivă. [*După AR Beaudet: Glycogen storage diseases, în KJ Isselbacher et al. (ed): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed., New York, Mc Graw-Hill, 1994, p. 1855*.]

Tabelul 347-1

Clasificarea bolilor cu stocare a glicogenului în funcție de organul afectat și de caracteristicile clinice

Tip	Defectul de bază	Caracteristici clinice	Comentarii
GLICOGENOZELE HEPATICE			
Afecțiuni cu hepatomegalie și hipoglicemie			
I a	Glucozo-6-fosfatază	Retardarea creșterii, mărirea ficatului și rinichilor, hipoglicemie, creșterea serică a lactatului, colesterolului, trigliceridelor și acidului uric	Frecventă, hipoglicemie severă
I b	Glucozo-6-fosfat translocază	Ca și la I în asociere cu neutropenie și disfuncția neutrofilelor	~10% din tipul I a
III a	Enzima hepatică și musculară de liză a ramificațiilor	În copilărie: hepatomegalie, retardarea creșterii, slăbiciune musculară, hipoglicemie, hiperlipidemie, transaminaze hepatice crescute; simptomele hepatice se ameliorează cu vârsta	Frecventă, hipoglicemie de severitate intermediară
		La adult: atrofie musculară și slăbiciune; debut în decadele 3 și 4; cardiomiopatie variabilă	Vezi mai jos pentru ciroza hepatică și miopatie
III b	Deficit de enzimă hepatică de liză a ramificațiilor; activate normală a enzimei musculare de liză a ramificațiilor	Simptome hepatice ca în tipul III a; fără simptome musculare	~15% din tipul III
VI	Fosforilază hepatică	Hepatomegalie, hipoglicemie moderată, hiperlipidemie și cetoză; simptomele se ameliorează cu vârsta	Rară, glicogenoză „benignă“
Formele numite anterior VIa sau IX	Subunitatea α a fosforilkinazei hepatice	Ca în tipul VI	Frecventă, glicogenoză „benignă“ X-linkată
Afecțiuni cu ciroză hepatică			
III a și III b	Enzima de liză a ramificațiilor	Transaminaze crescute în copilărie; ameliorare cu vârsta; fibroză periportală spre ciroză micronodulară, frecvent neprogresivă, rar ciroză francă	Ciroză francă frecventă la pacienții japonezi
IV	Enzima de ramificare	Imposibilitatea mersului biped, hipotonie, hepatomegalie, splenomegalie, ciroză hepatică progresivă și insuficiență hepatică (deces frecvent înainte de 5 ani); unii pacienți fără progresie	Una din glicogenozele rare; există alte variante neuromusculare, vezi mai jos
GLICOGENOZELE MUSCULARE			
Afecțiuni cu alterarea energiei musculare			
V	Fosforilază musculară	Intoleranță la efortul fizic, crampe musculare, mioglobinurie la exerciții dificile, creșterea CK	Frecventă, predomină la bărbați
VII	Fosfofructokinază – subunitate M	Ca în tipul V; în plus, hemoliză compensată	Prevalentă la japonezi și evreii Ashkenazi
	Fosfoglicerat-kinază	Ca în tipul V; în plus, anemie hemolitică și disfuncție a SNC	Rară, X-linkată
	Fosfoglicerat-mutază – subunitatea M	Ca în tipul V	Rară; majoritatea pacienților sunt afro-americani
	Lacticdehidrogenază – subunitatea M	Ca tipul V; în plus, erupție cutanată eritematoasă și rigiditate uterină cu dificultăți la travaliu la femei	Rară
	Fosforilkinaza specific musculară	Ca în tipul V; unii pacienți pot prezenta slăbiciune musculară și atrofie	Rară, autozomal recesivă
Afecțiuni cu slăbiciune musculară progresivă, atrofie și/sau cardiomiopatie			
II	α–glucozidază acidă lizozomală	Infantilă: hipotonie, slăbiciune musculară, mărirea inimii cu insuficiență cardiacă; fatală precoce Juvenilă și adultă: slăbiciune musculară progresivă și atrofie, musculatura proximală și respiratorie sunt serios afectate	Frecventă, nedetectabilă sau niveluri ale activității enzimatice foarte joase în forma infantilă; activitate enzimatică reziduală în debutul tardiv
III a	Enzima de liză a ramificațiilor	Slăbiciune musculară și atrofie; debut în decadele 3 și 4; afectarea musculaturii proximale și distale; cardiomiopatie variabilă	Doar la pacienții cu deficit al enzimei de liză a ramificațiilor în mușchi
IV	Enzima de ramificare	Hipotonie neonatală severă, atrofie musculară și afectare neuronală; deces în perioada neonatală Prezentare în copilărie cu miopatie sau cardiomiopatie La adult: disfuncția SNC și a sistemului nervos periferic	Foarte rară
	Fosforil-kinaza cardiac-specifică	Cardiomiopatie severă și insuficiență cardiacă; fatală precoce	Foarte rară

NOTĂ: CK, creatin-kinaza; M, muscular; SNC, sistem nervos central

membrana microzomală. În ambele afecțiuni defectele conduc la o conversie inadecvată în ficat a glucozo-6-fosfatului în glucoză și acest fapt face ca indivizii afectați să fie susceptibili la hipoglicemie prin înfometare.

Semne clinice și de laborator Pacienții cu boală tip I pot dezvolta hipoglicemie și acidoză lactică în timpul perioadei neonatale, dar mai frecvent se prezintă la vârsta de 3-4 luni cu hepatomegalie și/sau hipoglicemie. Acești copii pot prezenta facies ca de păpușă cu obrajii grași, extremități relativ fine, statură mică și abdomen protuberant datorită hepatomegaliei masive; rinichii sunt măriți, iar splina și inima au dimensiuni normale.

Caracteristicile majore ale bolii sunt hipoglicemia, acidoza lactică, hiperuricemia și hiperlipidemia. Hipoglicemia și acidoza lactică se pot dezvolta după o scurtă perioadă de post. Hiperuricemia este prezentă la copilul tânăr, dar guta apare rar înainte de pubertate. În ciuda hepatomegaliei, enzimele hepatice sunt în general normale sau aproape normale. Poate să apară diaree intermitentă (mecanismul nu este cunoscut). Rănirea ușoară și epistaxisul sunt asociate cu prelungirea timpului de sângerare ca rezultat al alterării agregării sau adeziunii plachetare.

Hipertrigliceridemia poate determina aspectul „lăptos“ al plasmei, iar colesterolul și fosfolipidele sunt de asemenea crescute. Anomaliile lipidice se aseamănă cu hiperlipidemia tip IV și se caracterizează prin creșterea valorilor de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și lipoproteine cu densitate joasă (LDL), niveluri crescute de apolipoproteine B, C și E și valori normale sau scăzute de apolipoproteine A și D. Hepatocitele sunt destinse de glicogen și grăsime, cu vacuole lipidice mari și proeminente. Nu există fibroză asociată.

Toate aceste constatări se găsesc atât în boala tip Ia, cât și în cea tip Ib, dar tipul Ib prezintă o caracteristică suplimentară dată de infecții bacteriene recurente datorită neutropeniei și alterării funcției neutrofilelor. Ulcerațiile mucoasei orale și intestinale sunt comune și poate să apară boala inflamatorie intestinală.

Complicații pe termen lung Deși tipul I de boală afectează în special ficatul, sunt implicate de asemenea multiple sisteme organice. În general, guta devine simptomatică în jurul pubertății ca rezultat al hiperuricemiei îndelungate. Pubertatea este deseori întârziată, dar fertilitatea pare să fie normală. Hipertrigliceridemia determină un risc crescut de pancreatită, dar ateroscleroza precoce nu a fost documentată. Agregarea plachetară alterată poate reduce riscul aterosclerozei.

În jurul celei de-a doua sau a celei de a treia decade de viață, cei mai mulți pacienți cu tipul I de boală dezvoltă adenoame hepatice care pot fi hemoragice și, în cazuri rare, se pot transforma malign. Alte complicații sunt reprezentate de hipertensiunea pulmonară și osteoporoză.

Boala renală este o complicație tardivă și aproape toți pacienții peste 20 de ani au proteinurie. Mulți pacienți pot prezenta hipertensiune, litiază renală, nefrocalcinoză și clearance alterat al creatininei. Hiperfiltrarea glomerulară, creșterea fluxului plasmatic renal și microalbuminuria pot să apară înainte de debutul proteinuriei masive. La pacienții tineri, hiperfiltrarea și hiperperfuzia pot fi singurele semne de anomalie renală. Odată cu avansarea bolii renale, glomeruloscleroza focal-segmentară și fibroza interstițială sunt evidente la biopsie. La unii pacienți, deteriorarea funcției renale și progresia către insuficiență necesită dializă sau transplant. Alte anomalii ale funcției renale sunt reprezentate de amiloidoză, sindrom Fanconi-like și defecte de acidifiere tubulară renală distală. Creșterile perfuziei renale și a volumului sangvin matern, care apar în mod normal în timpul sarcinii pot exacerba problemele renale. În plus, hipoglicemia poate fi mai dificil de controlat.

Diagnostic Diagnosticul bolii tip I poate fi suspectat pe baza aspectului clinic și a valorilor plasmatice anormale de lactat și lipide. În plus, administrarea de glucagon sau epinefrină determină o creștere mică sau absența glucozei sangvine, dar crește semnificativ nivelul de lactat. Un diagnostic definitiv necesită totuși o biopsie hepatică pentru a demonstra fie deficitul de glucozo-6-fosfatază, fie de translocază. Diagnosticul molecular poate fi actualmente realizat pentru majoritatea pacienților cu boală cu stocare de glicogen tip Ia.

Rx TRATAMENT

Tratamentul se adresează menținerii unui nivel normal de glucoză sangvină și se realizează prin infuzia continuă nazogastrică de glucoză sau administrarea orală de cereale cu amidon nepreparate. Hrănirea prin picurare nazogastrică în perioada infantilă precoce se poate realiza cu formule enterale elementale sau doar cu glucoză pentru a menține o stare de normoglicemie pe parcursul nopții; alimentația frecventă cu alimente cu un conținut bogat în carbohidrați se realizează în cursul zilei.

Cerealele cu amidon nepreparate acționează ca o formă cu eliberare lentă a glucozei și pot fi administrate la copiii sub 2 ani în doze de 1,6g/kg la fiecare 4 ore. Cu cât copilul crește, regimul cu amidon poate fi schimbat la fiecare 6 ore și poate fi administrat oral ca lichid (greutate:volum = 1:2) într-o doză de 1,75-2,5 g/kg corp. Deoarece fructoza și galactoza nu pot fi transformate în glucoză liberă, aportul lor alimentar trebuie restrâns și este necesară suplimentarea dietei cu multivitamine și calciu. Alopurinolul este administrat pentru scăderea nivelului acidului uric. La pacienții cu boală tip Ib au fost utilizați cu succes factorii de stimulare ai coloniei granulocit-macrofagică pentru a corecta neutropenia, a scădea severitatea infecțiilor bacteriene și pentru a ameliora boala inflamatorie cronică a intestinului.

Înainte de o intervenție chirurgicală trebuie evaluat status-ul de sângerare și trebuie stabilit un bun control metabolic. Timpul de sângerare prelungit poate fi corectat prin perfuzia intravenoasă continuă de glucoză timp de 24-48 de ore înaintea intervenției chirurgicale. Vasopresina poate fi administrată în timpul intervenției pentru a reduce complicațiile hemoragice, iar concentrațiile de glucoză trebuie menținute în limite normale pe tot parcursul intervenției chirurgicale.

Prognostic În trecut, mulți pacienți cu boală tip I mureau și prognosticul era rezervat pentru cei care supraviețuiau. Complicațiile pe termen lung discutate mai sus apar la toți adulții a căror boală nu a fost tratată adecvat în copilărie. Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului eficient au ameliorat rezultatele, dar nu se cunoaște dacă pot fi evitate complicațiile pe termen lung printr-un control metabolic eficient.

Genetică Boala cu stocare a glicogenului tip I este o afecțiune autosomal-recisivă. Atât boala tip Ia, cât și cea tip Ib a fost raportată în multe grupuri etnice, dar tipul Ia este mai rar întâlnit la negri. Gena structurală pentru glucozo-6-fosfatază este localizată pe cromozomul 17; 3 mutații comune (R83C, 130X, Q347X) sunt responsabile pentru 70% din alelele cunoscute ale bolii. Depistarea purtătorilor și diagnosticul prenatal sunt posibile prin utilizarea tehnicilor moleculare.

Boala tip III cu stocare de glicogen (deficit al enzimei de liză a ramificațiilor, dextrinoza la limită) Boala tip III este rezultatul deficitului enzimei de liză a ramificațiilor glicogenului. Enzima de liză a ramificațiilor și fosforilaza sunt responsabile de degradarea completă a glicogenului; când enzima de liză a ramificațiilor este deficitară, liza glicogenului este incompletă și se acumulează un glicogen anormal care prezintă lanțuri externe scurte și care seamănă la limită cu dextrina.

Semne clinice și de laborator Deficitul de enzimă de liză a ramificațiilor glicogenului determină hepatomegalie, hiperglicemie, statură scurtă, miopatie scheletală variabilă și cardiomiopatie. Afecțiunea implică de obicei atât ficatul,

cât și musculatura și este denumită *boala cu stocare de glicogen tip IIIa*. Totuși, la aproximativ 15% din pacienți afecțiunea pare să implice doar ficatul și în acest caz este clasificată ca *tip IIIb*.

În timpul perioadei infantile și a copilăriei, boala poate fi aproape de nediferențiat de tipul I de boală deoarece hepatomegalia, hipoglicemia, hiperlipidemia și retardarea creșterii sunt comune în ambele tipuri de afecțiuni. Poate fi prezentă splenomegalia, dar în tipul III rinichii nu sunt măriți. Este remarcabil faptul că la majoritatea pacienților cu tipul III de afecțiune hepatomegalia și simptomele hepatice se ameliorează cu vârsta și frecvent dispar după pubertate. Ciroza hepatică francă este rară, exceptând pacienții japonezi.

La pacienții cu afectare musculară (tipul IIIa), slăbiciunea musculară este în general minimă în timpul copilăriei, dar poate deveni severă în timpul celei de a 3-a sau a 4-a decade de viață, când se manifestă ca slăbiciune ușor progresivă și astenie musculară. Modificările electromiografice (EMG) sunt corespunzătoare miopatiei generalizate, iar conducerea nervoasă poate fi anormală. Hipertrofia ventriculară este frecventă, dar disfuncția cardiacă francă este rară. Simptomele hepatice pot fi atât de ușoare, încât diagnosticul nu este stabilit până la vârsta adultă, când devine manifestă boala neuro-musculară.

Hipoglicemia, hiperlipidemia și creșterea transaminazelor hepatice apar în copilărie. În contrast cu boala tip I, cetoza de înfometare predomină și concentrațiile sangvine de lactat și acid uric sunt în general normale. Administrarea de glucagon la 2 ore după o masă determină o creștere normală a glucozei sangvine, dar după un post de noapte glucagonul poate să nu determine nici o modificare în nivelul glucozei sangvine. Nivelurile de creatin-kinază serică pot fi folosite uneori pentru a identifica pacienții cu implicare musculară, dar nivelurile normale nu exclud deficitul enzimei musculare.

Histologia hepatică se caracterizează prin distensie generalizată a hepatocitelor de către glicogen și prin prezența de septuri fibroase. Fibroza și lipsa de lipide diferențiază tipul III de glicogenoză de tipul I. Fibroza poate varia de la fibroză periportală minimă la ciroză micronodulară și pare, în majoritatea cazurilor, să fie neprogresivă.

Diagnostic În boala cu stocare de glicogen tip IIIa, activitatea deficitară a enzimei de liză a ramificațiilor poate fi demonstrată la nivelul ficatului, musculaturii scheletice și inimii. În contrast, pacienții cu tip IIIb prezintă deficitul acestei enzime doar la nivelul ficatului, nu și la nivelul musculaturii. Diagnosticul definitiv și desemnarea subtipului de boală necesită teste enzimatice, efectuate atât la nivelul ficatului, cât și al musculaturii.

Rx TRATAMENT

Tratamentul dietetic este mai puțin strict față de tipul I. Dacă este prezentă hipoglicemia, mesele frecvente bogate în hidrocarbonate cu cereale cu amidon ca supliment sau alimentarea cu picătura pe timpul nopții sunt eficiente. Dieta cu conținut proteic crescut în timpul zilei plus perfuzia enterală continuă cu proteine pe timpul nopții pot fi încercate la pacienții cu miopatie, dar nu este stabilit dacă un astfel de regim este eficient. Pacienții nu necesită restricția dietetică de fructoză și galactoză așa cum se întâmplă la cei cu tipul I de boală.

Prognostic Simptomele hepatice se ameliorează cu vârsta și frecvent dispar după pubertate. Ciroza hepatică este rară. În tipul IIIa de boală, slăbiciunea musculară și atrofia se agravează în timpul perioadei adulte.

Genetică Glicogenozele tip III sunt transmise după un model autosomal recesiv. Boala a fost raportat la grupuri etnice diferite și frecvența este relativ mare la evreii non-Ashkenazi, descendenți din nord-africani. Gena pentru liza ramificațiilor este localizată pe cromozomul 1p21. Detecția purtătorilor și diagnosticul prenatal sunt posibile folosind linkajul bazat pe ADN sau analizele mutațiilor.

Boala cu stocare de glicogen tip IV [Deficitul de fosforilază hepatică (boala Hers) și deficitul de fosforil-kinază] Defectele sistemului de fosforilaze determină un grup heterogen de glicogenoze. Heterogenitatea se datorează complexității reacțiilor implicate în glicogenoliză. Cascada reacțiilor enzimatice implică adenilat ciclaza, protein kinaza adenozin monofosfat ciclic-dependentă (protein kinaza A), și fosforil-kinaza, fosforilaza activată, enzima limitantă a ratei de glicogenoliză. Teoretic, boala cu depozitare de glicogen poate rezulta din deficitul oricărei enzime implicate în această cale metabolică, dar deficitul de fosforil-kinază este cel mai frecvent. Fosforil-kinaza prezintă patru subunități (α, β, γ și δ), fiecare codificată de gene diferite și cu exprimare diferită în variate țesuturi.

Clasificarea numerică a acestui grup de glicogenoze este derutantă, variind de la tipul VI, VIa la IX. Este de dorit reținerea la o asemenea desemnare și clasificarea variatelor afecțiuni în raport cu organul afectat și modul de transmitere.

Semne clinice și de laborator DEFICITUL DE FOSFORILAZĂ HEPATICĂ Deficitul de fosforilază hepatică a fost documentat la un număr mic de pacienți. Pare să fie o afecțiune benignă. Pacienții se prezintă cu hepatomegalie și retardarea precoce a creșteri în timpul copilăriei. Hipoglicemia, hiperlipidemia și hipercetoza sunt de obicei ușoare, dacă sunt prezente. Nivelurile de acid lactic și uric sunt normale. Musculatura inimii și scheletică nu sunt afectate. Hepatomegalia se ameliorează cu vârsta și de obicei dispare în jurul pubertății. Gena pentru fosforilaza hepatică a fost clonată și localizată pe cromosomul 14.

Deficitul X-linkat de fosforil-kinază Este una din cele mai frecvente glicogenoze. Activitatea fosforilazkinazei poate fi de asemenea deficitară în eritrocite și leucocite, dar este normală în mușchi. Tipic, un copil cu vârsta între 1-5 ani se prezintă cu retardarea creșterii și hepatomegalie. Nivelurile de colesterol, trigliceride și enzime hepatice sunt ușor crescute. Cetoza poate să apară după post. Nivelurile de acid lactic și uric sunt normale. Hipoglicemia, dacă este prezentă, este ușoară. Creșterea glucozei sangvine după administrarea de glucagon este în limite normale. Hepatomegalia și anomaliile biochimice sangvine revin gradat la normal odată cu vârsta. Cei mai mulți adulți ating o înălțime finală normală și sunt practic asimptomatici, în ciuda deficitului persistent de fosforil-kinază.

Histologia hepatică evidențiază hepatocitele destinse de glicogen. Glicogenul acumulat (particule α, forme rozetate) are o apariție explozivă și este mai puțin compact decât în tipul I sau III de boală. Pot fi prezente septuri fibroase și modificări inflamatorii cu grad scăzut.

Gena structurală pentru izoforma hepatică a subunității α a fosforil-kinazei este localizată pe cromozomul Xp22 și în această afecțiune au fost găsite mutații la nivelul acestei gene.

DEFICITUL AUTOSOMAL DE FOSFORIL-KINAZĂ HEPATICĂ ȘI MUSCULARĂ O formă de deficit autosomal recesivă de fosforil-kinază hepatică și musculară a fost raportată la câțiva pacienți. Ca și în afecțiunea X-linkată, hepatomegalia și retardarea creșterii sunt simptomele predominante în copilăria precoce. Unii pacienți prezintă, de asemenea, hipotonie musculară și activitate scăzută a fosforil-kinazei în mușchi. Datorită modului de transmitere autosomal recesiv, mutațiile se găsesc cel mai probabil în genele care codifică subunitățile β și/sau γ ale fosforil-kinazei.

DEFICITUL DE FOSFORIL-KINAZĂ MUSCULAR-SPECIFICĂ Afecțiunea determină crampe musculare și mioglobinurie la efort fizic sau slăbiciune musculară progresivă și atrofie. Activitatea enzimei este scăzută în mușchi, dar (când este determinată) este normală în ficat și celulele sangvine. Nu există hepatomegalie sau cardiomegalie. Afecțiunea se presupune că reprezintă o trăsătură autosomal recesivă.

DEFICITUL DE FOSFORIL-KINAZĂ CARDIAC-SPECIFICĂ Afecțiunea este limitată la nivelul inimii și au fost raportate doar două cazuri. Ambii pacienți au murit în perioada infantilă datorită insuficienței cardiace cauzată de depunerea masivă de glicogen în miocard.

Diagnostic Diagnosticul definitiv al deficitului de fosforil-kinază necesită demonstrarea deficitului enzimatic la nivelul țesuturilor afectate. Deși fosforil-kinaza poate fi măsurată în leucocite și eritrocite, enzima prezintă multe izoenzime tisulare specifice și diagnosticul poate fi scăpat din vedere fără studii ale ficatului, musculaturii sau inimii.

TRATAMENT

Tratamentul pentru deficitul fosforil-kinazei sau al fosforilazei hepatice se bazează pe simptome. O dietă bogată în carbohidrați și mesele frecvente sunt eficiente în prevenirea hipoglicemiei, dar majoritatea pacienților nu necesită tratament specific. Prognosticul este în general bun; pacienții adulți prezintă statură normală și hepatomegalie minimă. Nu există un tratament pentru forma fatală a deficitului izolat de fosforil-kinază cardiacă.

Genetică Detecția purtătorilor este posibilă folosind linkajul bazat pe ADN sau analiza mutațiilor pentru forma comună a deficitului de fosforil-kinază X-linkată.

AFECȚIUNI CU CIROZĂ HEPATICĂ Boala cu stocare de glicogen tip IV (deficitul enzimei de ramificare, amilopectinoza sau boala Andersen) Deficitul activității enzimei de ramificare determină acumularea de glicogen anormal cu solubilitate scăzută. Afecțiunea este numită *boala cu stocare de glicogen tip IV* sau *amilopectinoza* datorită glicogenului anormal, care prezintă mai puține puncte de ramificare, mai multe unități α1-4 legate de glucoză și lanțuri externe mai lungi, rezultând o structură asemănătoare cu amilopectina.

Semne clinice și de laborator Această afecțiune este clinic variabilă. Cea mai frecventă formă se caracterizează prin ciroză hepatică progresivă și se manifestă în primele 18 luni de viață ca hepatosplenomegalie și imposibilitatea mersului biped. Ciroza progresează până la hipertensiune portală, ascită, varice esofagiene și insuficiență hepatică care determină decesul în jurul vârstei de 5 ani. Puțini pacienți supraviețuiesc fără progresia bolii hepatice.

Depozitele tisulare de materiale asemănătoare amilopectinei pot fi puse în evidență în ficat, inimă, mușchi, piele, intestin, creier, măduva spinării și nervii periferici. Caracteristicile histologice la nivelul ficatului sunt caracterizate atât prin ciroză micronodulară, cât și prin incluzii bazofilice slab colorabile în hepatocite. Incluziile constau din aglomerări grosiere de material stocat, care este pozitiv la testul periodic cu acid Schiff și parțial rezistent la digestia cu amilază. Examinarea la microscopul electronic arată în plus față de particulele convenționale α și β de glicogen acumularea de agregate fibrilare tipice de amilopectină. Diagnosticul definitiv necesită demonstrarea faptului că activitatea enzimei de ramificare este deficitară la nivelul ficatului, musculaturii, culturii de fibroblaști din piele sau leucocitelor.

O formă neuromusculară de boală cu stocare de glicogen tip IV a fost, de asemenea, raportată. Acești pacienți pot (1) prezenta la naștere hipotonie severă, atrofie musculară și afectare neuronală și pot muri în timpul perioadei neonatale; (2) prezenta în copilăria tardivă miopatie sau cardiopatie sau (3) prezenta în perioada de adult disfuncție a sistemului nervos periferic și central, acompaniată de acumularea de corpi poliglucozanici în sistemul nervos (așa-numita boală adultă cu corpi poliglucozanici) care sunt acumulări anormale de glicogen cu lanțuri lungi și puține ramificații. Diagnosticul definitiv al bolii adulte necesită evaluarea enzimei în leucocite sau biopsii nervoase deoarece deficitul este limitat la aceste țesuturi.

TRATAMENT

Nu există un tratament specific. Pentru insuficiența hepatică progresivă s-a încercat transplantul hepatic, dar, datorită afectării multisistemice, succesul pe termen lung nu este cunoscut.

Genetică Tipul IV de boală este o afecțiune autosomal recesivă rară. Diagnosticul prenatal este disponibil folosind culturi de amniocite sau de vilozități corionice pentru a măsura nivelul activității enzimatice. Gena pentru enzima de ramificare a glicogenului este localizată pe cromozomul 3p14. Mutațiile responsabile pentru tipul IV de boală au fost identificate și caracterizarea lor la nivel individual poate fi utilă în evaluarea evoluției clinice.

GLICOGENOZE MUSCULARE

AFECȚIUNI CU ALTERAREA ENERGIEI MUSCULARE Boala cu stocare de glicogen tip V (deficitul de fosforilază musculară, boala McArdle) Deficitul de fosforilază musculară reprezintă afecțiunea prototip a afectării energiei musculare. Deficitul acestei enzime în mușchi limitează generarea de ATP prin glicogenoliză și are ca rezultat acumularea de glicogen.

Semne clinice și de laborator Frecvent, simptomele apar pentru prima oară la vârsta adultă și sunt caracterizate prin intoleranță la efort fizic, asociind crampe musculare. Două tipuri de activități tind să determine simptomele: (1) exercițiile susținute de intensitate mare cum ar fi alergatul sau transportul greutăților și (2) activitate mai puțin intensă, dar susținută cum ar fi urcatul scărilor sau dealurilor. Efortul moderat cum ar fi mersul pe teren plat poate fi practicat de cei mai mulți pacienți pentru perioade lungi de timp. Mulți pacienți pot prezenta un fenomen caracteristic „în al doilea val“: dacă ei se odihnesc suficient după apariția primei dureri musculare, ei pot relua efortul cu mai multă ușurință. Aproximativ jumătate din pacienți prezintă urină cu aspect de vin de Burgundia după efortul fizic, datorită mioglobinuriei secundară rabdomiolizei. Mioglobinuria intensă după un efort fizic viguros poate determina insuficiență renală. Deși majoritatea pacienților sunt diagnosticați în decada a doua sau a treia de viață, mulți relatează slăbiciune și pierderea rezistenței la efort din perioada copilăriei. În cazuri rare, semnele EMG pot sugera o miopatie inflamatorie și diagnosticul poate fi confundat cu polimiozita.

Nivelul creatin-kinazei serice este frecvent crescut în repaus și mult crescut după efort. Efortul crește de asemenea nivelurile sangvine ale amoniacului, inozinei, hipoxantinei și acidului uric. Ultima anomalie este atribuită reciclării accelerate a nucleotidelor purinice musculare în fața unei producții insuficiente de ATP.

Heterogenitatea clinică nu este comună, dar au fost raportate boli cu debut tardiv, fără simptome până în decada a opta, și forma fatală cu debut precoce cu hipotonie, slăbiciune musculară generalizată și insuficiență respiratorie progresivă.

Diagnostic Lipsa creșterii lactatului sangvin și creșterile exagerate de amoniac sangvin după un test ischemic de efort sunt sugestive pentru glicogenoza musculară și sugerează un defect în conversia glicogenului sau a glucozei în lactat. Răspunsul anormal la efort nu este limitat totuși la tipul V de boală și poate apărea și în alte defecte ale glicogenolizei sau glicolizei cum ar fi deficitul de fosfofructo-kinază sau de enzimă de liză a ramificațiilor (când testul este realizat după un post). Diagnosticul definitiv se realizează prin testarea enzimatică a musculaturii.

TRATAMENT

Toleranța la efort poate fi mărită prin administrarea orală de glucoză sau fructoză ori prin injectarea de glucagon. O dietă bogată în proteine poate crește toleranța la efort la

unii pacienți. În general, evitarea exercițiilor susținute previne simptomele și nu este necesar un tratament specific. Longevitatea pare să nu fie afectată.

Genetică Tipul V de boală este o afecțiune autosomal recisivă care nu pare să prezinte o predilecție etnică. Gena pentru fosforilaza musculară este localizată pe cromozomul 11q13-qter. Cea mai frecventă mutație la pacienții din SUA este o mutație nonsens care schimbă arginina cu un stop codon la nivelul 49 (R49X) și cea mai frecventă mutație la japonezi este deleția unui singur codon (ΔF708). Aceasta permite diagnosticul bazat pe ADN și detecția purtătorilor pentru aceste două populații.

Boala cu stocare de glicogen tip VII (deficitul de fosfofructo-kinază musculară, boala Tarui) Boala tip VII este determinată de deficitul de fosfofructo-kinază musculară care catalizează conversia fructozo-6-fosfatului în fructozo-1,6-difosfat și este enzima reglatoare cheie a glicolizei.

Fosfofructo-kinaza este alcătuită din 3 subunități izozime (M,musculară; H, hepatică; P, plachetară) care sunt codificate de gene diferite și sunt exprimate diferit în țesuturi. Musculatura scheletică conține doar subunitatea M și hematiile conțin forme hibride de subunități H și M. Boala se datorează deficitului izoenzimei M care determină deficit enzimatic complet în mușchi și deficit parțial în eritrocite.

Semne clinice și de laborator Caracteristicile sunt asemănătoare cu tipul V de boală, cu debut precoce al oboselii și dureri la efort fizic. Exercițiile fizice viguroase determină crampe musculare severe și mioglobinurie. Totuși, câteva caracteristici a tipului VII de boală sunt distinctive. (1) Intoleranța la efort este evidentă frecvent în copilărie, este mai severă decât în tipul V de boală și poate fi asociată cu greață și vărsături. (2) Apare hemoliza compensată, fiind evidențiată prin creșterea nivelului seric de bilirubină și a numărului de reticulocite. (3) Hiperuricemia este frecventă și devine mai marcată după efort. (4) Un glicogen anormal, asemănător cu amilopectina, este prezent în fibre musculare; este pozitiv la reacția cu periodic acid-Schiff și rezistent la digestia prin amilază. (5) Intoleranța la efort este acută în special după mese bogate în carbohidrați deoarece glucoza nu poate fi folosită în mușchi și pentru că glucoza ingerată inhibă lipoliza și astfel privează mușchiul de substratul de acizi grași și cetone. În contrast, pacienții cu boala tip V pot metaboliza glucoza provenită fie din glicogenoliză hepatică, fie de origine exogenă. Într-adevăr, perfuzia de glucoză ameliorează toleranța la efort la pacienții cu boală tip V.

Au fost raportate două tipuri rare de variante tip VII. Una este prezentă în perioada infantilă, cu hipotonie și slăbiciune la nivelul membrelor și evoluează rapid către miopatie conducând la deces la vârsta de 4 ani. Cealaltă este prezentă la adulți și se caracterizează prin evoluție lent progresivă și slăbiciune musculară fixă, mai degrabă decât crampe și mioglobinurie.

Diagnostic Defectul izoenzimei M trebuie pus în evidență la nivelul mușchiului, eritrocitelor sau culturilor de fibroblaști din piele prin tehnici biochimice sau histochimice.

Rx TRATAMENT

Nu există un tratament specific. Evitarea efortului fizic susținut previne atacurile acute de crampe musculare și a mioglobinuriei.

Genetică Tipul VII de boală este moștenit ca o trăsătură autosomal recesivă. Boala pare să fie rară și cei mai mulți pacienți raportați sunt fie japonezi, fie evrei Ashkenazi. Gena pentru izoenzima M este localizată pe cromozomul 1cen-1q32. La evreii Ashkenazi, 95% din alelele mutante sunt fie defecte de îmbinare, fie deleții de nucleotide.

Alte glicogenoze musculare cu alterarea energiei musculare Alte trei defecte enzimatice suplimentare produc glicogenoze musculare și anume deficitele în fosfoglicerat-kinază, fosfoglicerat-mutază și lactic dehidrogenază. Toate aceste enzime afectează glicoliza terminală și deficitul lor determină alterarea energiei musculare similar cu tipurile V și VII de boală. Imposibilitatea lactatului sangvin de a crește ca răspuns la efort poate fi utilizată pentru a separa glicogenozele musculare de afecțiuni ale metabolismului lipidic cum ar fi deficitul de carnitin palmitol transferază II și deficitul de acil-coenzimă A dehidrogenază cu lanț foarte lung, care determină, de asemenea, crampe musculare și mioglobinurie. Nivelul de glicogen muscular poate fi normal în aceste afecțiuni care alterează glicoliza terminală și diagnosticul definitiv este stabilit prin evaluarea activității enzimatice în mușchi.

AFECȚIUNI CU SLĂBICIUNE PROGRESIVĂ A MUSCULATURII SCHELETICE, ATROFIE ȘI/SAU CARDIOMIOPATIE **Boala cu stocare de glicogen tip II (deficitul de α1,4-glucozidază, boala Pompe)** (Vezi și capitolul 346) BSG II este determinată de deficitul de acid α1,4-glucozidază (maltază acidă) lizozomală, o enzimă responsabilă de degradarea glicogenului în vacuolele lizozomale. Acestă afecțiune este caracterizată prin acumularea glicogenului în lizozomi, în contrast cu acumularea lui în citoplasmă, așa cum apare în alte glicogenoze.

Semne clinice și de laborator Afecțiunea cuprinde un număr de fenotipuri, fiecare incluzând miopatia, dar fiind diferite prin vârsta de debut, afectarea organică și severitatea clinică. Cea mai severă este boala cu debut infantil cu cardiomegalie, hipotonie și deces înainte de vârsta de 2 ani. Copiii par normali la naștere, dar dezvoltă repede slăbiciune musculară generalizată cu dificultăți de alimentație, macroglosie, hepatomegalie și insuficiență cardiacă congestivă datorată cardiomiopatiei. Electrocardiografia (ECG) evidențiază QRS hipervoltat și scurtarea intervalului PR. Decesul se produce frecvent prin insuficiență cardiorespiratorie sau pneumonie de aspirație.

Forma juvenilă sau cu debut în copilăria târzie este caracterizată prin manifestări musculare scheletale, frecvent fără implicare cardiacă și cu o evoluție lent progresivă. Tipic, forma juvenilă prezintă dezvoltare motorie întârziată (dacă vârsta de debut este destul de precoce) și dificultăți în mers și este urmată de dificultăți de deglutiție, slăbiciune a musculaturii proximale și afectarea musculaturii respiratorii; poate determina decesul înainte de sfârșitul decadei a 2-a.

O formă adultă de boală tip II se prezintă ca o miopatie lent progresivă fără afectare cardiacă și care debutează între decadele 2-7. Tabloul clinic este dominat de slăbiciune musculară proximală lent progresivă cu afectarea trunchiului și o afectare mai importantă a membrelor inferioare decât a celor superioare. Centura pelviană, musculatura paravertebrală și diafragmul sunt cel mai serios afectate. Simptomele inițiale pot fi reprezentate de insuficiență respiratorie manifestată prin somnolență, cefalee matinală, ortopnee și dispnee de efort.

Semnele de laborator includ creșterea nivelului seric de creatin-kinază, aspartat-transaminază și lactat-dehidrogenază, în special la copii. Biopsia musculară arată prezența de vacuole care se colorează pozitiv pentru glicogen și fosfataza acidă musculară este crescută. Microscopia electronică relevă acumularea de glicogen. EMG evidențiază caracteristici de miopatie, cu hiperexcitabilitatea fibrelor musculare și descărcări pseudomiotonice. Creatin-kinaza serică nu este întotdeauna crescută la adulți și, depinzând de grupul muscular biopsiat sau testat, histologia musculară sau EMG pot fi normale. Este prudent să se examineze musculatura afectată.

Diagnostic Diagnosticul poate fi stabilit prin evidențierea nivelurilor absente sau reduse de activitate a α-glucozidazei în mușchi sau culturi de fibroblaști din piele. Deficitul este în general mai sever în forma infantilă decât în forma juvenilă și forma adultă.

℞ TRATAMENT

Nu este disponibil nici un tratament pentru forma infantilă. O dietă bogată în proteine poate fi utilă în forma juvenilă și adultă. Suportul ventilator nocturn la adulți poate ameliora calitatea vieții și are efecte spectaculoase în timpul decompensărilor respiratorii.

Genetica Boala Pompe este o afecțiune autosomal recesivă și nu pare să prezinte o predilecție etnică. Gena pentru α-glucozidază este localizată pe cromozomul 17q23. O mutație în sediul de îmbinare (IVS1-13T→G) este frecventă la pacienții cu forma adultă a bolii. Diagnosticul prenatal folosind amniocite sau vilozități corionice este disponibil pentru forma fatală infantilă.

BIBLIOGRAFIE

Chen Y-T, Burchell A: Glycogen storage diseases, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 935-965
Chen Y-T et al: Renal disease in Type I glycogen storage disease. N Engl J Med 318:7, 1988
Fernandez J et al: Glycogen storage disease. Recommendations for treatment. Eur J Pediatr 147:226, 1988
Hirschhorn R: Glycogen storage disease type II: Acid a-glucosidase (acid maltase) deficiency, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2243-2464
Lei K-J et al: Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. Science 262:580, 1993
Talente GM et al: Glycogen storage disease in adults: A retrospective study of clinical and laboratory findings in types Ia, Ib, and III. Ann Intern Med 120:218, 1994
Tsujino S et al: Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). N Engl J Med 329:241, 1993

348 *Darwin I. Prockop, Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp*

BOLI EREDITARE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Bolile ereditare care implică țesuturile conjunctive majore ale corpului cum sunt oasele, pielea, cartilajul, vasele sanguine și membranele bazale sunt printre cele mai comune boli genetice la oameni. Ele includ acum multe entități clinice, care nu erau recunoscute anterior nici ca implicând componentele țesutului conjunctiv, nici ca fiind transmise genetic. Aici ne vom concentra în primul rând pe bolile moștenite ale țesutului conjunctiv care pot avea manifestări severe, care sunt relativ frecvente și sunt suficient înțelese la nivel molecular pentru a asigura paradigme utile pentru un număr de boli asociate. De aceea, ne vom concentra asupra osteogenezei imperfecte (OI), sindromului Ehlers-Danlos (SED), condrodisplaziilor (CD), sindromului Marfan (SM), epidermolizei buloase (EB) și sindromului Alport (SA).

CLASIFICAREA BOLILOR Primul efort comprehensiv de a clasifica bolile țesutului conjunctiv a fost făcut de McKusick într-o serie de rapoarte și apoi într-o monografie intitulată „*Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv*“ în care a atras atenția asupra pacienților și familiilor cu boli ale țesutului conjunctiv în care modificările par a fi moștenite ca trăsături ale unei singure gene. El a extins ulterior clasificarea pentru a include mai mult de 12 boli majore înnăscute ale țesutului conjunctiv, care cel mai probabil erau cauzate de defectele unei singure gene pe bazele unui tipar ereditar, unui grup de semne și simptome, unor modificări histologice în țesuturi și a informației limitate despre defectele moleculare în chiar aceste țesuturi. Această clasificare a fost mai departe dezvoltată și extinsă de către un număr larg de cercetători, astfel încât aproximativ o duzină de tipuri și subtipuri au fost definite pentru OI, aproximativ același număr pentru SED și peste 150 pentru CD.

Pentru câteva dintre categoriile originale de boală, cei mai mulți pacienți cu trăsături clasice ale bolii au mutații într-o genă sau gene ce codifică o singură proteină. De exemplu, majoritatea pacienților cu OI au o mutație într-una din cele două gene ce codifică procolagenul tip I. În mod similar, cei mai mulți pacienți cu SM au mutații într-o genă pentru fibrilină. Pentru alte categorii de boală, situația este mult mai complexă. În SED, de exemplu, cei mai mulți pacienți cu tipul IV au mutații în gena pentru procolagen tipul III, cei mai mulți pacienți cu tipul VI au defecte în gena pentru enzima lizil hidroxilază și cei mai mulți pacienți cu tipul VII au defecte ce interferă procesul de transformare a procolagenului tipul I în colagen tipul I.

Câteva limitări în clasificările originale sunt acum evidente. Una ar fi că aceeași mutație într-o genă nu produce întotdeauna același fenotip de boală în termeni de severitate ai afecțiunii sau al cursului clinic. O astfel de variație fenotipică apare în multe boli genetice, incluzând bolile țesutului conjunctiv în care unii membrii sau întreaga familie sunt sever afectați, în timp ce alții cu aceeași mutație genetică au o tulburare ușoară.

Sistemele de clasificare a bolilor moștenite ale țesutului conjunctiv suprareliefează de asemenea diferențele etiologice dintre bolile genetice severe care se manifestă la nou născuți și mult mai frecventele boli ce apar mult mai târziu în viață. Defectele unei singure gene pot determina subseturi de boli cu debut tardiv cum sunt: osteoporoza, anevrismul și osteoartrita. De exemplu, un subset mic de paciente cu osteoporoză postmenopauză au mutațiile în genele pentru procolagen I similar cu mutațiile din aceleași gene care produc variantele letale de OI. De asemenea, un subset mic de paciente cu anevrism aortic familial au mutații în gena pentru procolagen III similar cu mutațiile din aceeași genă ce determină variantele letale de SED tipul IV și un subset de pacienți cu osteoartrită generalizată au mutații în gena pentru procolagen II similar cu mutațiile în aceeași genă ce determină CD letală. În prezent, există încă un dezacord în ceea ce privește cel mai bun diagnostic pentru astfel de pacienți, la care unii investigatori clinici simt că, după ce a fost identificată o mutație similară cu cea observată în bolile cu debut timpuriu, pacienții ar trebui reclasificați ca având forme ușoare de OI, SED sau CD, chiar dacă ei nu au avut dovada definitivă a unei boli cu debut timpuriu sau îngrijire medicală până când au devenit adulți. Dezbaterea este amplificată de faptul că multe din clasificările clinice sunt bazate pe grupuri variate de semne și simptome pentru care există puține criterii obiective. Totuși, unii pacienți cu boli ale țesutului conjunctiv cu debut tardiv (osteoporoza, osteoartrita și anevrismul) moștenesc bolile într-o manieră sugerând defecte ale unei singure gene. De aceea, poate fi necesar să se extindă mai mult categoria bolilor care se referă curent la o *tulburare moștenită a țesuturilor conjunctive*.

DEFINIREA ȘI COMPOZIȚIA ȚESUTULUI CONJUNCTIV Țesuturile conjunctive sunt compuse din macromolecule distincte, dintre care multe sunt de asemenea constituenți majori ai plămânului, rinichiului, pereților vaselor de sânge, corpului vitros al ochiului și lichidului sinovial. De asemenea, în mod esențial, toate organele și țesuturile conțin cantități mici din aceleași macromolecule asamblate în membrane și septuri. De aceea, virtual, toate aceste structuri sunt acum considerate țesuturi conjunctive.

Caracteristica distinctivă a țesuturilor conjunctive este totuși aceea că ele conțin macromolecule specifice care sunt asamblate într-o matrice extracelulară insolubilă (tabelul 348-1). Macromoleculele includ cel puțin 19 tipuri diferite de colagen,

proteinele asociate fibrelor cunoscute ca *elastină* și *fibrilină*, o serie de proteoglicani și componente ale căror structură și funcție au fost definite numai parțial.

Diferențele dintre țesuturile conjunctive ale oaselor, pielii și cartilajului sunt în parte explicate prin diferențele dintre conținutul lor în componente specifice (vezi tabelul 348-1). De exemplu, tendoanele și ligamentele sunt compuse întâi din fibrile de colagen tipul I asociate cu cantități mici de alte componente care probabil ajută la organizarea fibrilelor de colagen tipul I în fibre mai mari și în mănunchiuri de fibre; cartilajul este compus întâi din fibrile de colagen tipul II sub forma structurilor asemănătoare arcadelor, care sunt întinse prin prezența încărcăturii înalte a proteoglicanilor. Matricea extracelulară a vaselor sanguine mari, cum este aorta, conține colagen ce asigură capacitatea de tensionare și elastină ce asigură elasticitatea. Diferențele dintre țesuturile conjunctive depind de asemenea de organizarea tridimensională a componentelor moleculare. Fibrilele de colagen tipul I în tendoane sunt aranjate în mănunchiuri de fibre groase, paralele. În piele, fibrilele aceluiași tip I de colagen sunt aleator orientate în planul pielii. În corticala oaselor, fibrilele de colagen tipul I sunt depozitate în rețele elicoidale în jurul canalelor haversiene.

BIOSINTEZA ȚESUTULUI CONJUNCTIV Alcătuirea țesuturilor conjunctive este larg guvernată de principiul autoasamblării, în care o subunitate moleculară de mărime, formă și proprietăți de suprafață specifice se leagă de alte molecule cu aceeași structură sau cu structuri similare într-o manieră spontană, dar ordonată. Mecanismele moleculare și forțele directoare sunt similare cu cele implicate în formarea cristalelor.

Principiul autoasamblării în țesutul conjunctiv este cel mai bine ilustrat de către asamblarea colagenului în fibrile. Molecula de colagen formatoare de fibrilă este ca un băț lung, subțire, constituit din trei lanțuri de polipeptide α care sunt înfășurate într-o spirală rigidă, triplă, asemănătoare unei frânghii elicoidale (figura 348-1). Molecula are o conformație triplu spiralată deoarece fiecare din cele trei lanțuri α are o secvență simplă, repetitivă, de aproximativ 1.000 de aminoacizi în care glicina (Gli) apare la fiecare al treilea aminoacid. De aceea, secvența fiecărui lanț α poate fi desemnat ca $(\text{-Gli-X-Y-})_{333}$, unde X și Y reprezintă alți aminoacizi, și nu glicina. Fiind înfășurat într-o spirală triplă, este esențial ca fiecare al treilea aminoacid din lanțul α să fie glicina, cel mai mic aminoacid, deoarece radicalii trebuie să se potrivească într-un spațiu steric restrâns, unde cele trei lanțuri ale spiralei triple se îmbină. Multe din pozițiile X și Y ale aminoacizilor sunt prolina și hidroxipolina care dau rigiditate structurii triplu spiralate. Restul de poziții ale aminoacizilor formează mănunchiuri de regiuni hidrofobe și încărcare pe suprafața moleculei care direcționează modul cum o moleculă se leagă spontan de alte molecule de colagen și astfel se autoasamblează în fibrilele mari de colagen, identificate în țesuturi (vezi figura 348-1).

Mai mult de 19 colageni diferiți au fost identificați. Cei mai mulți sunt constituenți minori care au probabil funcții înalt specializate. Colagenul fibrilar se găsește în țesuturi cu fibrile înalt ordonate, cu un tipar caracteristic de conectare, observat la microscopul electronic. Tipul I de colagen este cel mai abundent și se găsește sub forma fibrilelor striate încrucișate, într-un număr mare de țesuturi (vezi tabelul 348-1). Este compus din două lanțuri α1 (I) și unul α2 (I). Tipul II de colagen, un colagen fibrilar similar din cartilaj, este compus din trei lanțuri identice numite α1 (II). Tipul III de colagen, al treilea colagen fibrilar abundent, se găsește în cantități mici în multe țesuturi ce conțin tipul I de colagen și în cantități mari în vasele mari de sânge și este compus din trei lanțuri identice numite α1 (III). Colagenii nonfibrilari sunt similari cu colagenii fibrilari în aceea că ei conțin secvențe -Gli-X-Y- de aminoacizi ce formează domenii triplu spiralate, dar ei conțin de asemenea domenii globulare largi. Autoasamblarea celor mai mulți dintre colagenii nonfibrilari implică legarea împreună a domeniilor globulare pentru a forma structuri asemănătoare rețelelor. De exemplu, tipul IV de colagen se autoasamblează în membranele fundamentale într-o rețea completă tridimensională ce asigură o barieră difuză în glomerulul renal, alveolele pulmonare și asigură suportul pentru celulele epiteliale și endoteliale în aceste țesuturi, în piele, în tractul gastrointestinal și vasele de sânge. Unii colageni nonfibrilari se leagă de suprafața fibrilelor formate de colagenii mai abundent răspândiți și alterează creșterea laterală a colagenilor fibrilari sau previn coalescența fibrilelor în mănunchiuri fibroase.

Deoarece colagenii fibrilari se autoasamblează spontan în fibrile, sunt sintetizați mai întâi în precursori mai mari și mai solubili, numiți *procolageni*. Formele de

Tabelul 348-1

Constituenții diferitelor țesuturi conjunctive

Țesutul conjunctiv	Constituenții cunoscuți	Cantități aproximative (% greutate uscată)	Caracteristici sau funcții
Piele, ligamente, tendoane	Colagen tipul I	80	Mănunchiuri de fibrile
	Colagen tipul III	5-15	Fibrile subțiri
	Colagen tipul IV, laminină, nidogen	<5	În lamina bazală epitelială și în vasele de sânge
	Colagen tipurile V, VI și VII	<5	Funcții neclare
	Elastina, fibrilina	<5	Asigură elasticitatea
	Fibronectina	<5	Asociat cu fibrele colageni ce și suprafețele celulelor
	Proteoglicani* și hialuronat	0,5	Asigură elasticitatea
Oase (demineralizate)	Colagen tipul I	90	Rețea completă de fibrile
	Colagen tipul IV	1-2	Funcție neclară
	Proteoglicani	1	Funcție neclară
	Osteonectina, osteocalcina, osteoptina, α2-glicoproteina, sialoproteine	1-5	Probabil inițiază sau reglează mineralizarea
Aorta	Colagen tipul I	20-40	Rețea de fibrile
	Colagen tipul III	20-40	Fibrile subțiri
	Elastina, fibrilina	20-40	Asigură elasticitatea
	Colagen tipul IV, laminină, nidogen	<5	Formează lamina bazală
	Colagen tipurile V și VI	<2	Funcții neclare
	Proteoglicani	<3	Asigură elasticitatea
Cartilaj	Colagen tipul II	40-50	Arcade de fibrile subțiri
	Colagen tipul IX	5-10	Leagă fibrilele tip II
	Colagen tipul X	5-10	Înconjoară celulele hipertrofice
	Colagen tipul XI	<10	Funcție neclară
	Proteoglicani și hialuronat	15-50	Asigură elasticitatea

* Cum s-a menționat și în text, în prezent s-au identificat cinci proteoglicani. Ei diferă prin structura miezului proteic și prin conținutul lanțurilor laterale mucopolizaharidice de condroitin-4-sulfat, condroitin-6-sulfat, dermatan sulfat și keratan sulfat. Lamina bazală conține un proteoglican cu un lanț lateral de heparan sulfat ce se aseamănă cu heparina.

procolagen ale tipurilor de colagen I, II și III au o masă de 1,5 ori mai mare față de colagenii corespunzători datorită prezenței secvențelor de aminoacizi numite *propeptide* și localizate la ambele terminații *N* și *C* ale lanțurilor proα ale procolagenilor.

Biosinteza procolagenilor implică un număr mare de etape procesuale intracelulare (vezi figura 348-1) și o autoasamblare neobișnuită, în care cele trei lanțuri se înfășoară într-o conformație triplu spiralată. Pe măsură ce lanțurile proα ale procolagenului sunt sintetizate în ribozomi, lanțurile libere trec în cisterna reticului endoplasmic rugos. Peptide de semnal hidrofobe la terminația *N* sunt divizate și începe o serie de reacții adiționale posttranslaționale. Radicalii prolinei din poziția Y a secvențelor repetate -Gli-X-Y- sunt convertiți în hidroxiprolină de către prolil hidroxilază, într-o reacție necesitând acid ascorbic. Radicalii lizinei din poziția Y sunt hidroxilați similar la hidroxilizină de către o lizil hidroxilază. Mulți din radicalii de hidroxilizină sunt modificați mai departe prin glicozilare cu galactoză sau cu galactoză și glucoză. O oligozaharidă mare bogată în manoză este asamblată la terminația C din propeptidul fiecărui lanț. Pe măsură ce ultimii aminoacizi sunt încorporați în lanțurile proα, ei sunt eliberați în cisterna reticulului endoplasmic rugos. În acest stadiu, două lanțuri proα1 (I) și un lanț proα2 (I) se asociază prin propeptidele lor C. Asocierea lanțurilor proα este direcționată de structura și proprietățile de suprafață ale propeptidelor C globulare. După ce propeptidele C se asamblează corect, structura este închisă prin formarea legăturilor disulfidice interlanțuri. Modificările posttranslaționale ale lanțurilor proα continuă până când fiecare lanț dobândește un nivel critic de aproximativ 100 de reziduuri de hidroxiprolină. Apoi, câteva din secvențele -Gli-X-Y- la terminația C a proteinei care sunt foarte bogate în hidroxiprolină se înfășoară într-o conformație triplu spiralată. Regiunea scurtă a spiralei triple devine un nucleu pentru autoasamblarea spiralei triple a întregii proteine, asemănător nucleului pentru cristalizare în care conformația triplu spiralată într-o secvență -Gli-X-Y- induce următoarea secvență -Gli-X-Y- pentru a se înfășura în aceeași conformație. Ca rezultat, conformația se propagă într-un stil asemănător fermoarului de la terminația C la terminația N a moleculei și întregul domeniu al lanțului α devine o spirală triplă continuă. Odată ce proteina este înlănțuită, ea trece din reticulul endoplasmic rugos spre alte compartimente membranare și este secretată. Necesitatea intervenției acidului ascorbic în hidroxilarea reziduurilor de propil de către propil hidroxilază explică de ce rănile se vindecă greu în scorbut (vezi capitolul 79). Dacă nu sunt convertite un număr suficient de reziduuri de prolină în hidroxiprolină, colagenul nu se poate înfășura într-o spirală triplă, care este stabilă la temperatura corpului. Proteina anormală se acumulează în cisterna reticulului endoplasmic rugos și este degradată încet.

După secreție, procolagenul este procesat la colagen prin dezlipirea N-propeptidelor de către procolagen N-proteinază și a C-propeptidelor de către procolagen C-proteinază. În cazul tipului I de procolagen, cele două proteinaze convertesc precursorul solubil în tipul I de colagen, a cărui solubilitate este mai mică de 1 μg/ml în aceleași condiții. Cele 1.000 de înlănțuiri scad în solubilitate pe măsură ce procolagenul este convertit în colagen, asigurând energia entropică ce conduce spontan autoasamblarea colagenului în fibrile. Asamblarea colagenului în fibrile este din nou similară cu procesul de cristalizare. Monomerii de colagen se asamblează mai întâi într-un nucleu ce crește prin adiția de monomeri într-un mod ce este determinat de structura nucleului. Nucleul inițial pentru asamblare de fibrile implică probabil puține molecule și este dificil de definit. Totuși, structurile intermediare între nucleul inițial și fibrilele finale au vârfuri simetrice înalte și ascuțite și cresc prin adiția monomerilor la vârfurile ascuțite. Nucleul, structurile intermediare și fibrila finală pot să fie spontan asamblate de către un singur fel de colagen, cum ar fi tipul I sau tipul II, dar alte fibrile sunt asamblate ca și copolimeri în care doi sau mai mulți colageni sunt încorporați simultan în aceeași fibrilă. În mod alternativ, un al doilea colagen sau un proteoglican se poate lega de suprafața fibrilei în creștere sau de o fibrilă gata formată, influențând astfel structura finală și proprietățile funcționale ale fibrilei. Structura finală a fibrilelor este de asemenea influențată în țesuturi de presiunea și tensiunea asupra fibrilelor, în mod particular după ce vârfurile lor sunt inserate în mușchi și os.

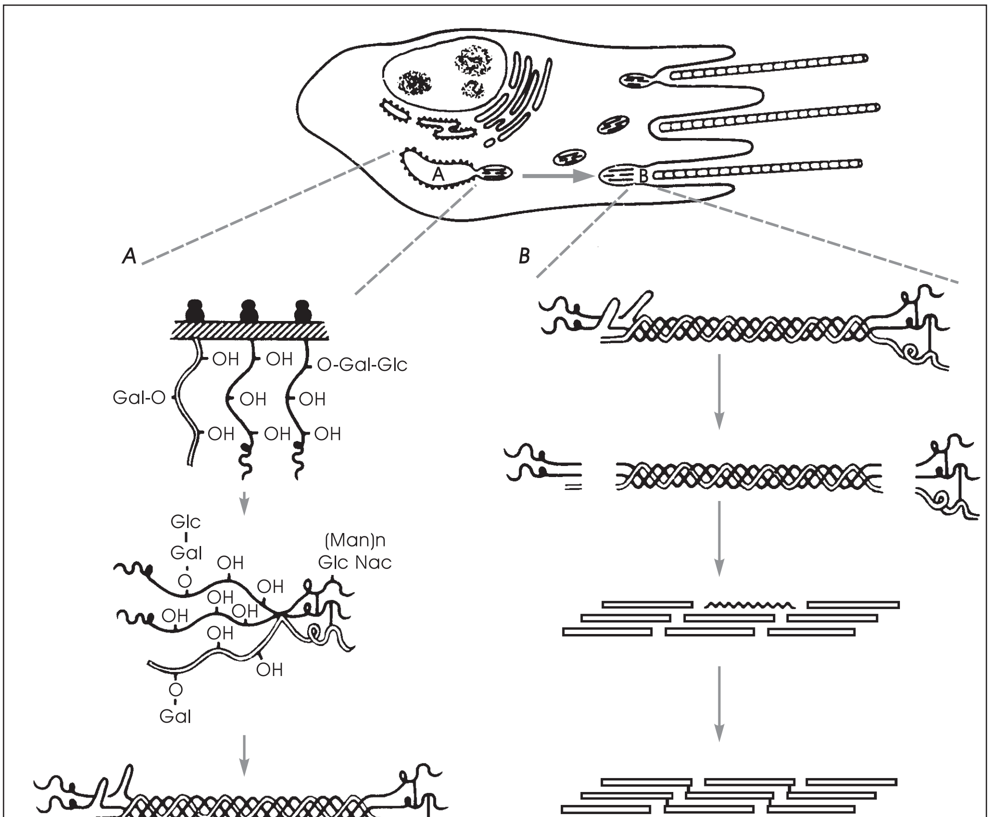


FIGURA 348-1 Reprezentarea schematică a sintezei fibrilei de colagen tipul I dintr-un fibroblast. *A*. Etape intracelulare în asamblarea moleculei de procolagen. Hidroxilările și glicozilările lanțurilor proα încep la scurt timp după ce terminațiile amino trec în cisterna reticulului endoplasmic rugos și continuă după ce cele trei lanțuri asociază propeptidele lor carboxil terminale și devin disulfid legate. *B*. Clivajul procolagenului în colagen, autoasamblarea moleculei de colagen în fibrile legate încrucișat de moleculele din fibrile. Dezlipirea de propeptide poate apărea în criptele fibroblastului, cum se prezintă aici, sau la o anumită distanță de celulă. (*Din DJ Prockop și KI Kivirikko, N Engl J Med 311:376, 1984, folosit cu permisiune.*)

Tensiunea asupra tendoanelor, de exemplu, face probabil ca fibrilele subțiri ce sunt asamblate inițial să se unească într-un mănunchi larg de fibre. Totuși, autoasamblarea inițială a colagenului în fibrile implică un număr larg de interacțiuni specifice de-a lungul suprafeței fiecărei molecule, asemănătoare unei frânghii, și, de aceea, pot fi alterate numai de moleculele ce se leagă fie de suprafața unui monomer mare asemănător unei frânghii, fie de suprafața fibrilelor crescute.

Fibrele de colagen autoasamblate au o putere considerabilă de extensie și puterea este amplificată de către reacțiile de legare încrucișată, care formează legături covalente între lanțurile α din cadrul unei molecule și între lanțurile α ale unor molecule adiacente. Prima etapă în legarea încrucișată este oxidarea grupurilor amino de către un mic număr de reziduuri de lizină sau hidroxilizină prin intermediul liziloxidazei pentru a forma aldehide. Apoi, aldehidele interacționează pentru a forma serii complexe de legături covalente stabile care pot sau nu să implice reacții enzimatice.

Fibrele colagenice în cele mai multe țesuturi ale adultului normal sunt supuse foarte puțin unui turnover metabolic. O excepție a acestuia sunt fibrilele de colagen care suferă repetate degradări și sinteze ca parte a remodelării continue a osului. Totuși, în timpul creșterii și dezvoltării, fibrilele de colagen suferă în toate țesuturile repetate sinteze, degradări și resinteze. Degradarea fibrelor de colagen în țesuturi este inițiată de către colagenaze specifice din leucocite, fibroblaști, celulele sinoviale sau alte tipuri de celule asociate. Colagenazele fisurează moleculele de colagen într-un punct situat la trei pătrimi distanță de terminația N. Aparent, fisurarea activează fibrele neîncolăcite ale moleculei la suprafața unei fibrile și degradarea mai departe de către alte proteinaze.

Cu toate că în multe țesuturi adulte colagenul este stabil metabolic, turnover-ul se modifică în câteva circumstanțe. În înfometare, o fracțiune mare de colagen din piele și alte țesuturi conjunctive este degradată, asigurând aminoacizii pentru gluconeogeneză. Pierderi mari de colagen apar de asemenea în cele mai multe țesuturi conjunctive în timpul imobilizării sau perioadelor prelungite de stress datorat scăderii gravitației. În artrita reumatoidă, invazia de panus a cartilajului articular determină o degradare rapidă a colagenului în țesuturi articulare, iar tratamentul excesiv sau prelungit cu glucocorticoizi scade conținutul de colagen al celor mai multe țesuturi, incluzând oasele, prin scăderea ratei de sinteză a colagenului. Scăderea conținutului de colagen îmbolnăvește țesuturile. Totuși, în multe stări patologice, colagenul se depozitează în exces. În leziuni ale oricărui țesut, răspunsul inflamator este urmat de obicei de depuneri crescute de fibrile de colagen sub forma țesutului fibros și cicatricelor care sunt constituite inițial din colagen tipul I. Depunerea crescută de fibrile de colagen în timpul procesului reparator este ireversibilă și, de aceea, este o caracteristică majoră în modificările patologice din ciroza hepatică, fibroza pulmonară, arteroscleroză, nefroscleroză și în lezarea țesuturilor, cum ar fi pielea și ligamentele, ce urmează unei intervenții chirurgicale sau unei traume.

Biosintezele tuturor colagenilor implică în mod esențial aceleași etape de asamblare și procesare. Asamblarea colagenilor nonfibrilari, cum ar fi tipul IV din membranele bazale, nu implică totuși scindarea domeniilor globulare la sfârșitul proteinei, atâta timp cât domeniile globulare sunt necesare pentru autoasamblarea proteinei. Asamblarea elastinei pare a fi strâns legată de calea biosintezei de colagen, atâta timp cât puține din reziduurile prolin din proteină sunt hidroxilate la hidroxilprolină de către prolin hidroxilază. Totuși, monomerul elastinei este singura polipeptidă care nu se înlănțuieste într-o structură tridimensională diferită și nu este sintetizată ca un precursor molecular mare. În loc de aceasta, ea este încet secretată din celule în compartimentele extracelulare, unde formează depozite amorfe în jurul microfibrilelor depozitate anterior. Apoi, depozitele de elastină devin legate covalent încrucișat prin oxidarea reziduurilor de lizină la aldehide de către aceeași lizil oxidază ce inițiază legarea încrucișată a colagenului. Microfibrilele din depozitele de elastină sunt în majoritate compuse din fibrilină, o proteină mare care formează lanțuri similare unor mărgele. Depozitele amorfe de elastină și fibrilină pot conține, de asemenea, componente adiționale care nu au fost încă identificate.

Sinteza de proteoglicani începe cu asamblarea unui miez de proteine în cisterna reticului endoplasmic rugos. Miezul proteinic suferă apoi modificări de către o serie de transferaze care generează lanțuri laterale mari de glicozaminoglicani. Până acum au fost identificați cinci proteoglicani pe baza diferențelor din structura miezului lor proteic. Proteoglicanul major al cartilajului, numit *agrecan*, are un miez proteic de aproximativ 2.000 de aminoacizi de care sunt legate multiple lanțuri laterale de condroitin sulfat și keratin sulfat, mucopolizaharide distincte, constituite din secvențe dizaharidice înalt saturate și repetitive. După secreția din celulă, monomerul de agrecan se leagă de o proteină mai mică numită *proteină de legătură*. Complexul miezului proteic și al proteinei de legătură se leagă apoi spontan de un lanț lung de acid hialuronic pentru a forma un copolimer gigant numit *agregatul de proteoglican*. Marele și înalt încărcatul agregat de proteoglican leagă apoi apă și ioni mici, asigurând astfel o largă presiune de umflare și elasticitate cartilajului. Proteoglicanii mai mici cum ar fi decorinul, biglicanul și fibromodulina au miezuri proteice mai mici, cu câteva lanțuri mucopolizaharidice diferite, laterale. Ei nu formează agregate mari cu hialuronatul, dar se leagă de fibrile de colagen sau fibronectină și pot, în acest fel, să ajute regulat la asamblarea fibrilelor sau a orientării lor spațiale. Un grup de proteoglicani mici, cunoscuți ca *sindecani,* sunt legați de membranele plasmatice ale celulelor și pot avea un rol în migrarea celulelor de-a lungul fibrilelor sau în transducția semnalului.

Asamblarea osului urmează multe din principiile similare asamblării altor țesuturi conjunctive (vezi și capitolul 353). Primul pas este depunerea de țesut osteoid care constă în mare parte din fibrile de colagen de tipul I (vezi figura 348-1). Mineralizarea osteoidului apare în stadii care sunt încă incomplet definite; proteine cum ar fi osteopontina sau osteocalcina se leagă probabil de fibre de colagen și calciu chelat pentru a iniția mineralizarea. Proteoglicani mici cum ar fi decorinul sau fibromodulina pot avea de asemenea un rol în mineralizare.

MUTAȚII CE PRODUC BOLI ALE ȚESUTURILOR CONJUNCTIVE Din cauza unui număr mare de macromolecule specifice tisulare prezente în țesuturile conjunctive, un număr mare de sisteme de gene ale proteinelor sunt candidate pentru mutații care ar putea determina boala. Totuși, situația poate să fie mai simplă decât cea considerată inițial pentru că cele mai multe forme de boli sunt determinate de mutații în genele pentru colagen sau ale proteinelor asociate colagenului. De aceea, mecanismele moleculare prin care aceste mutații determină efectele lor nocive pot fi asociate cu o singură paradigmă. Totuși, acondroplazia este determinată de mutații în receptorul factorului de creștere fibroblastic și mutații în genele implicate în modelul embriogenic cum ar fi genele lojei homeo, care pot cauza anomalii ale sistemului osos. De aceea, numărul de gene mutante care pot determina boli ale țesutului conjunctiv este, cel mai probabil, în creștere.

Cele mai complete date despre mutațiile care determină boli ereditare ale țesutului conjunctiv sunt disponibile pentru OI. Cei mai mulți din pacienții cu OI severă (tip II și III) au mutații fie în gena pentru lanțul proα1 (I), fie în gena pentru lanțul proα2 (I) ale tipului I de procolagen (genele COL1A1 și COL1A2). La pacienții cu boală ușoară, unele mutații scad expresia proteinei într-una din alelele genelor. Cele mai multe mutații la pacienții cu OI severă determină sinteza de lanț proα structural anormal, dar parțial funcțional (figurile 348-2

și 348-3). Mutațiile care determină sinteza de lanțuri proα anormale structural includ deleția genică parțială, duplicarea genică parțială și mutațiile de îmbinare ale ARN-ului. Totuși, cele mai frecvente mutații sunt mutațiile de bază unică, ce substituie aminoacizii cu lanțuri laterale voluminoase pentru reziduurile glicinice ce apar la fiecare al treilea aminoacid în domeniul triplu spiralat al lanțului proα (figura 348-4). Lanțurile proα anormale structural exercită efectele lor prin unul din cele trei mecanisme moleculare (vezi figura 348-2). Primul, prezența unui lanț proα anormal într-o moleculă de procolagen ce conține două lanțuri proα normale poate preveni înlăturarea proteinei într-o conformație triplu spiralată și conduce la degradarea întregii molecule într-un proces denumit *sinuciderea procolagenului*. Mutații dominante negative similare sunt observate în alte proteine multisubunitare. Rezultatul clar al sinuciderii procolagenului este o reducere marcată în cantitatea de colagen necesară pentru asamblarea fibrilelor. Al doilea, prezența unui lanț proα anormal într-o moleculă de procolagen poate interfera cu sciziunea N-propeptidei din proteină de către procolagen N-proteinază. Persistența N-propeptidei într-o fracțiune de molecule interferă cu autoasamblarea colagenului normal sintetizat, astfel încât sunt formate fibrile de colagen subțiri și neregulate. Al treilea, substituția unui aminoacid voluminos de către glicină poate produce o schimbare în conformația moleculei și poate determina asamblarea fibrilelor de colagen anormal ramificate (vezi figura 348-3) sau anormal de scurte și groase. De asemenea, copolimerizarea colagenului mutant cu colagenul normal poate încetini asamblarea fibrilei și diminua cantitatea totală de colagen încorporată în fibrile.

Există câteva motive pentru care genele procolagenului tip I găzduiesc cele mai multe din mutațiile care determină OI. Unu, deoarece fibrele de colagen sunt sursa principală a forței osului, structura este slăbită de orice mutație ce reduce cantitatea sau deformează geometria normală a colagenului. Autoasamblarea fibrilelor de colagen este ușor alterată de către o subunitate defectuoasă care poate să participe în procesul asamblării, dar care are o structură anormală. De exemplu,

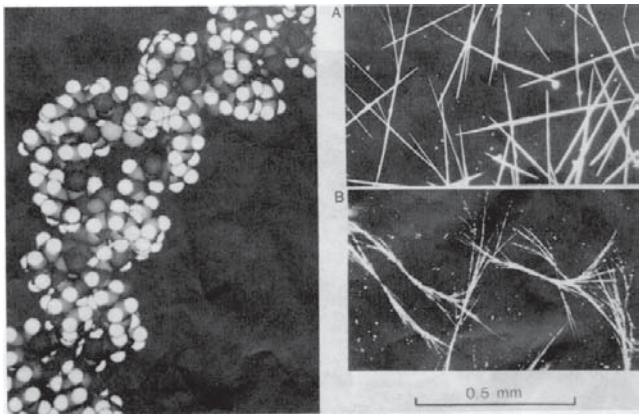


FIGURA 348-3 Modelul spațial ce arată substituția cisteinei cu glicina α1-748 a procolagenului tipul I (*în stânga*) și micrografia fibrilelor luminoase (*în dreapta*) pe fond întunecat, formate din colagenul de control tipul I la 32°C (*A*) și din amestecul de colagen tip I normal și mutant conținând aceeași substituție de cisteină (*B*). (*Din A. Vogel și col., J Biol Chem 263:19249, 1988; și KE Kadler și col., Biochemistry 30:5081, 1991. Folosit cu permisiune.*)

substituția unui aminoacid voluminos cu o singură glicină într-un lanț proα poate interfera cu formarea asemănătoare unui fermoar a triplei spirale, ce activează degradarea ambelor lanțuri proα normale și anormale. Într-o manieră similară, prezența câtorva monomeri de colagen incomplet procesați sau deteriorați poate interfera cu autoasamblarea colagenului normal din fibre. De aici înainte, oricare mutație dintr-un număr larg de poziții diferite poate scădea cantitatea de colagen necesară pentru asamblarea fibrilei sau poate interfera cu procesul de asamblare al fibrilei astfel încât să scadă marcat forța osului sau a altor țesuturi conjunctive.

Peste 150 de mutații în cele două gene pentru tipul I de procolagen au fost găsite la pacienții cu OI (vezi figura 348-4). Inițial, se considera că multe din mutații ar trebui să fie variații neutre în structura genei și nu cauza fenotipurilor bolii. Totuși, relația cauzală dintre cele mai multe mutații și boală a fost demonstrată în prezent prin câteva dovezi. (1) Studiile linkajului ADN la familiile cu variante ușoare de OI au demonstrat că alelele mutante specifice se comoștenesc cu fenotipurile bolii. (2) Subiecții cu variante letale de OI au prezentat mutații noi, neidentificate la părinții lor normali sau măcar în câteva celule ale unui părinte mozaic (vezi mai jos). (3) Studiile pe fibroblaști cultivați din piele de la o serie de pacienți au demonstrat că mutațiile produc fie alterări în biosinteza de procolagen tip I, fie determină sinteza de procolagen tip I care generează fibrile de colagen anormal (vezi figura 348-2). (4) Mutațiile la subiecții cu OI nu au fost găsite într-un număr de alele normale din gene. (5) Expresia câtorva dintre genele mutante pentru procolagen tip I la șoarecii transgenici generează fenotipuri ale bolii similare în mod esențial cu fenotipurile observate la pacienții care moștenesc genele mutante (figura 348-5).

Datele privind mutațiile în tipul I de procolagen care determină OI au fost folosite ca o paradigmă pentru determinarea mutațiilor în alte gene ale procolagenului și colagenului care determină alte boli ereditare ale țesutului conjunctiv. De exemplu, mutații similare în gena pentru tipul III de procolagen apar la pacienții cu tipul IV de SED, care determină moartea timpurie din cauza rupturii aortei sau altor organe cavitare (Fig. 348-6). De asemenea, mutații similare în gena pentru tipul II de procolagen (COL2A1) au fost găsite la aproximativ jumătate din pacienții cu CD (figura 348-7). În plus, șoarecii transgenici ce exprimă genele mutante pentru tipul II de procolagen dezvoltă fenotipuri asemănătoare câtorva CD. Mutații similare în gena pentru tipul VII de colagen (COL7A1) au fost găsite la pacienții

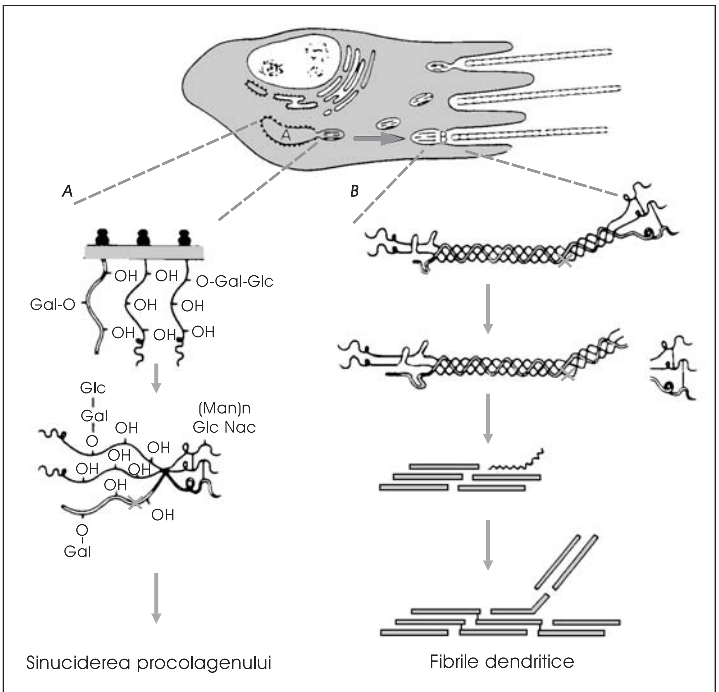


FIGURA 348-2 Reprezentarea schematică a trei mecanisme (vezi textul) în care mutațiile care determină biosinteza lanțurilor structurale, anormale de proα1 (I) sau proα2(I) ale procolagenului tipul I interferă fie cu asamblarea proteinei (*A*), fie cu procesarea de fibrile colagenice normale (*B*). (*Din DJ Prockop et al, Am J Med Genet 34:60, 1989. Folosit cu permisiune.*)

cu forma distrofică de EB și mutații similare în genele pentru tipul IV de colagen au fost găsite la mulți pacienți cu SA. Cum s-a discutat mai sus, paradigma s-a dezvoltat pentru a defini consecințele mutațiilor în genele procolagenului și ajută la explicarea constatării mutațiilor în gena fibrilinei care determină SM și a mutațiilor în genele keratinei care determină varianta simplă de EB.

Câteva tendințe generale sunt clare. Una ar fi că pacienții neînrudiți rar au aceeași mutație în aceeași genă. Alta, că mutațiile ce produc cea mai severă boală sunt în mare parte mutații noi într-o alelă, care apar fie în timpul generării liniei germinale a unuia din părinți, fie în timpul meiozei în oul fecundat. Cele mai multe dintre variantele mai ușoare sunt determinate de mutații care sunt specifice unei familii date. Nu există de fapt mutații comune responsabile pentru bolile la pacienții neînrudiți și nici „puncte fierbinți“ care conțin cele mai multe din mutații.

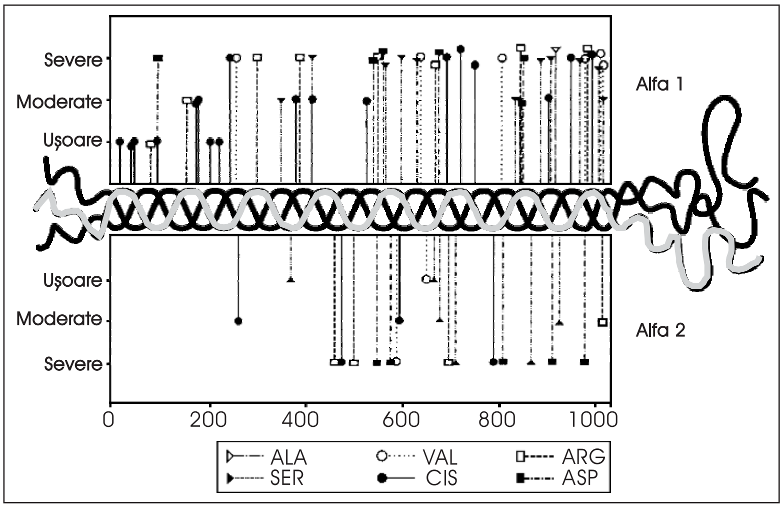


FIGURA 348-4 Mutații ale unei singure baze găsite în procolagenul tip I la pacienții cu OI și osteoporoză. Ușoare se referă la OI tip I, severe la OI tip II și moderate la OI tip III sau tip IV.

O altă tendință generală este aceea că mutații similare în aceeași genă pot produce sindroame diferite atât ca severitate, cât și ca țesuturi majore implicate. Un motiv pentru heterogenitate în manifestările patologice este că regiuni diferite ale unei molecule mari pot fi mai importante pentru funcționarea sa în unele țesuturi conjunctive decât în altele. De exemplu, unele regiuni ale moleculei de colagen tip I pot fi esențiale pentru legarea proteinelor mineralizatoare în os și, deci, mutații în aceste regiuni determină oase fragile, dar nu alterează funcția în piele sau alte țesuturi nemineralizate. Totuși, este mult mai dificil să se explice cum aceeași mutație poate produce un fenotip sever la unii membri ai familiei și un fenotip ușor la alți membri ai aceleiași familii. Astfel de variații fenotipice par a fi, în mod particular, impresionante în OI, în care unii subiecți sunt scunzi și fac fracturi multiple la traumatisme minore, în timp ce alții, din aceeași familie, au statură normală și nu fac fracturi. În trecut, astfel de variații fenotipice erau explicate prin variațiile nedefinite în fundalul genetic al diferiților membrii ai familiei. Totuși, studiile pe șoarecii transgenici au demonstrat o variație fenotipică similară cu expresia genei mutante de colagen într-o sușă de șoareci la care fundalul genetic este uniform. De aceea, variația fenotipică este probabil determinată de evenimente nedefinite, întâmplătoare în timpul dezvoltării embrionare sau fetale. Din fericire, variația fenotipică dramatică este relativ rară în OI și bolile asociate, dar este important să fie avută în vedere în consilierea familiilor privind consecințele mutațiilor ereditare.

OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ Osteogeneza imperfectă (OI) este o deficiență moștenită care face oasele fragile datorită unei scăderi generalizate a masei osoase (osteopenie). Boala este frecvent asociată cu sclerotică albastră, anomalii dentare (dentinogeneza imperfectă), pierderea progresivă a auzului și o istorie familială pozitivă. Cele mai severe forme de OI produc moartea intrauterină, la naștere sau la scurt timp după aceasta. Cursul clinic al formelor ușoare și moderate este mult mai variabil. Unii pacienți apar normali la naștere și apoi starea lor se agravează progresiv. Alți pacienți au fracturi multiple în perioada infantilă și copilărie, după pubertate boala se ameliorează și prezintă fracturi frecvente mai târziu în viață. Femeile sunt predispuse la fracturi în mod particular în timpul sarcinii și după menopauză. Puține femei care provin din familii cu variante ușoare de OI nu dezvoltă fracturi până după menopauză și boala lor poate fi dificil de distins de osteoporoza postmenopauză.

Clasificarea în tipuri Cea mai utilizată schemă de clasificare pentru OI este cea dezvoltată de către Sillence (tabelul 348-2). Tipul I este cea mai ușoară formă de boală și este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă. Cei mai mulți pacienți au sclerotică albastră distinctă. Tipul I de OI este subdivizat în tipurile IA și IB, în funcție de prezența sau absența dentinogenezei imperfecte. Tipul II este letal intrauterin sau la scurt timp după naștere. Criteriul radiografic poate fi folosit pentru a subdiviza tipul II de OI în cinci grupuri, cu subgrupul 1 care prezintă cele mai severe modificări și subgrupul 5, cel din urmă. Tipurile III și IV de OI sunt intermediare ca severitate între tipurile I și II. Ele diferă de tipul I din cauza severității mai mici și deoarece sclerotica este doar ușor albăstruie în perioada infantilă și albă în viața adultă. Tipul III se distinge de tipul IV prin aceea că tinde să devină progresiv severă odată cu vârsta. De asemenea, tipul III de OI este moștenită fie ca o trăsătură autosomal recesivă, fie autosomal dominantă, în timp ce tipul IV este întotdeauna dominantă. Evoluțiile clinice sunt variabile și transmiterea la tipurile III și IV de OI este frecvent dificil de stabilit deoarece mulți pacienți au mutații sporadice, iar multe cupluri care au un copil cu OI afectat sever decid să nu mai aibă alți copii. Pentru aceste motive și altele asociate lor, unii cred că distincția dintre tipurile IV de OI și variantele mai severe de OI nu este de ajutor. De aceea, poate fi suficient să se clasifice pacienții în forme ca: ușoară cu sclerotică albastră (tipul I), letală (tipul II) și moderat severă (tipul III).

Incidența Tipul I de OI are o frecvență în populație de aproximativ 1 la 30.000. Tipul II de OI are o incidență la naștere de aproximativ 1 la 60.000, dar incidența celor trei forme severe, clar recunoscute la naștere (tipurile II, III și IV), poate fi de 1 la 20.000.

Modificările scheletice În tipul I de OI, fragilitatea oaselor poate fi destul de severă, astfel încât să limiteze multe activități

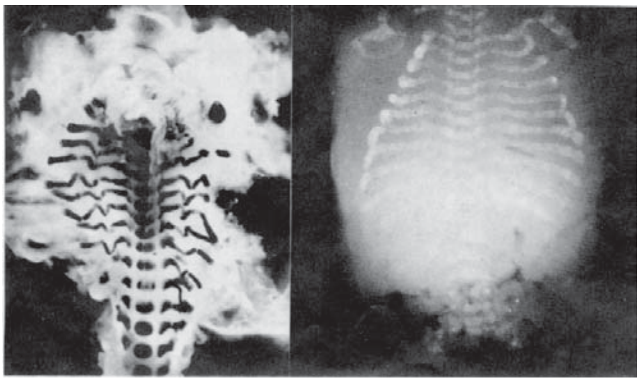


FIGURA 348-5 Similaritatea fenotipurilor la șoarecii transgenici cu procolagen tipul I mutant și la un copil cu OI. Se observă în ambele imagini că ondulațiile coastelor se datorează fracturilor in utero.

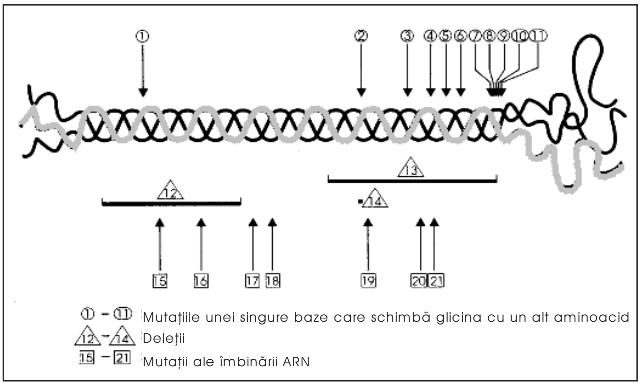


FIGURA 348-6 Mutațiile în gena pentru lanțul proα1 (III) a procolagenului tip III ce cauzează SED IV și anevrisme familiale.

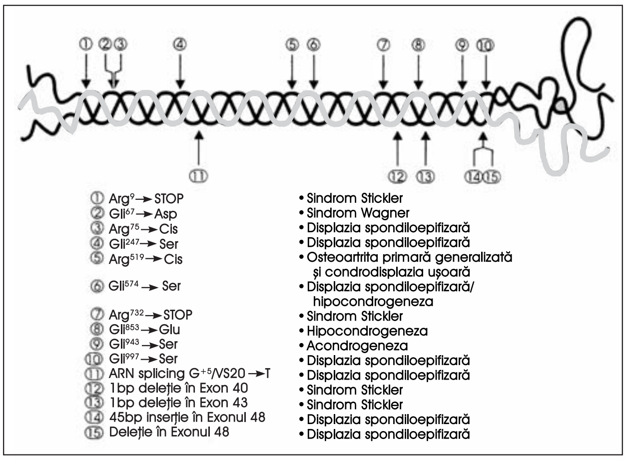


FIGURA 348-7 Mutațiile în gena pentru lanțul proα1 (II) a procolagenului II, ce determină CD și boli înrudite.

fizice, sau destul de ușoară, încât indivizii nu sunt conștienți de nici o infirmitate. Radiografiile craniene ale unor pacienți cu boală ușoară prezintă un aspect ondulat sau cu pete datorită unor insule mici de osificare neregulată. În tipul II de OI, oasele și alte țesuturi conjunctive sunt fragile, astfel încât leziuni masive pot apărea intrauterin sau în timpul nașterii (vezi figura 348-5). Osificarea multor oase este frecvent incompletă. Pot fi prezente coaste fisurate sau fracturate și oase lungi îndoite (accordina femora). Din motive neclare, oasele lungi pot fi neobișnuit de subțiri sau neobișnuit de groase. În tipurile III și IV, multiple fracturi datorate unor stresuri fizice minore pot produce deformări progresive și severe. Cifoscolioza poate determina deteriorarea respiratorie, cord pulmonar și predispoziție la infecții pulmonare. Apariția în radiografii a depozitelor de minerale sub forma „floricelelor de porumb" la extremitatea oaselor lungi este de obicei un semn de rău augur. Unii pacienți dezvoltă simptome neurologice progresive și severe datorită compresiei bazilare și hidrocefaliei de comunicare.

În toate formele de OI, densitatea mineralului osos din oasele nefracturate este scăzută. Totuși, gradul osteopeniei intrinseci poate fi dificil de evaluat deoarece fracturile recurente limitează efortul și astfel exacerbează scăderea masei osoase. În mod surprinzător, vindecarea fracturilor poate fi normală.

Modificări oculare Sclerotica poate fi normală, ușor albăstruie sau albastru strălucitor. Albăstreala este probabil datorată unei subțieri a stratului de colagen al scleroticii, ceea ce permite straturilor coroidei să fie văzute. Sclerotica albastră este totuși o trăsătură moștenită la unele familii fără dovadă de fragilitate crescută a oaselor.

Dentinogeneza imperfectă Dinții pot fi normali, moderat decolorați, sau evident anormali. Smalțul dentar apare în general normal, dar dinții pot avea o culoare caracteristică de chihlimbar, gălbui-maro, sau albăstrui translucid datorită depozitării improprii sau deficienței de dentină. Dentiția primară este de obicei mai mică decât normal, în timp ce dinții permanenți sunt frecvent în formă de clopot și subțiați la bază. La unii pacienți, dinții se rup ușor și este nevoie să fie extrași. Deficiența în dentină este direct atribuibilă faptului că dentina normală este bogată în tipul I de colagen. Totuși, defecte de dentiție similare apar la familiile fără nici o dovadă de OI.

Pierderea auzului Pierderea auzului începe de obicei în timpul celei de-a doua decade a vieții și poate fi depistată la 90% din subiecții cu vârsta peste 30 de ani. Pierderea poate fi de conducere, senzorineurală sau mixtă și variază în severitate. Urechea medie prezintă de obicei dezvoltare defectuoasă, osificare deficitară, persistența cartilajului în zone care sunt normal osificate și depozite de calciu anormale.

Manifestări asociate Mulți pacienți și familii prezintă și implicarea altor țesuturi conjunctive. Unii au piele subțire, care se lezează ușor. Alții au laxitate articulară extremă, cu dislocări permanente care nu pot fi distinse de cele din SED. Puțini au manifestări cardiovasculare cum ar fi: regurgitație aortică, valve mitrale moi, insuficiență mitrală și fragilitate a vaselor de sânge mari. Din motive necunoscute, unii pacienți dezvoltă o stare hipermetabolică cu niveluri crescute de tiroxină în ser, hipertermie și transpirație abundentă.

Defecte moleculare Cei mai mulți pacienți cu OI au mutații în una din cele două gene pentru tipul I de procolagen. O treime sau mai mult din pacienții cu OI au mutații încă nedefinite în gena proα1 (I), care scad nivelurile constante ale ARNm pentru lanțurile proα1 (I) și scad ratele sintezei de lanțuri proα1 (I) față de cele pentru lanțurile proα2 (I). În multe forme severe (tipul II, III și IV), cele mai multe din mutații determină sinteza lanțulor proα anormale structural ale căror efecte sunt amplificate de către cele trei mecanisme moleculare discutate mai sus (vezi figura 348-2). Mutațiile care schimbă structura proteinei lângă locul de scindare al N-proteinazei determină acumularea de procolagen parțial procesat și produc laxitate articulară, similară tipului VII de SED. Mutațiile care schimbă structura în mijlocul sau lângă capătul terminal C tind să producă variante severe sau letale de OI. Totuși, este dificil să se deducă o corelație mai precisă între locul sau natura mutației și fenotipul clinic (vezi figura 348-4). Rar, pacienții sunt homozigoți cu două alele mutante pentru laturile proα1 (I) sau proα2 (I).

Mozaicismul în celulele liniei germinale și în celulele somatice Cele mai multe din variantele letale de OI sunt rezultatul mutațiilor autosomal dominante noi. Frecvența unui al doilea copil cu OI letală în aceeași familie este totuși de aproximativ 7% datorită mozaicismului pe linie germinală

Tabelul 348-2

Clasificarea osteogenezei imperfecte (OI)

Tip	Fragilitatea oaselor	Sclerotica albastră	Dentiție anormală	Pierderea auzului	Transmitere*
I	Ușoară	Prezentă	Absentă în IA, prezentă în IB	Prezentă în cele mai multe	AD
II	Extremă	Prezentă	Prezentă la unii	Necunoscut	S, rar AR
III	Severă	Albăstruie la naștere	Prezentă la unii	Incidență crescută	AR sau AD
IV	Variabilă	Absentă	Absentă în IVA, prezentă în IVB	Incidență crescută	AD

*AD = autosomal dominantă; AR = autosomal recesivă; S = sporadică

Tabelul 348-3

Diagnosticul diferențial al OI

Vârsta	Diagnostic	Caracteristici identificabile
La naștere	Hipofosfatazia	Craniu nemineralizat
	Acondrogeneza	Vertebre nemineralizate
	Nanism tanatoforic	Vertebre în formă de H
	Distrofia toracică asfixiantă	Torace cilindric
	Acondroplazia	Cap mare, oase tubulare mici
Sugar	Sindromul copilului bătut	Fracturi, mai frecvent ale craniului și coastelor
	Osteogeneza de imobilizare	
	Scorbut	
	Sifilis congenital	
Copilărie	Homocistinuria	Aspect marfanoid și deficiență mentală
	Boala celiacă	Steatoree, anemie
	Tumoră corticosuprarenală	
	Terapie glucocorticoidă	

SURSĂ: După R.Smith și alții, *The Brittle Bone Syndrome: Osteogenesis Imperfecta*, London, Butterworths, 1983, p 128.

la unul din părinți. Prezența mozaicismului pe linie germinală a fost demonstrată direct la câțiva tați ai pacienților cu tipul II de OI la care gena mutantă a fost găsită într-o fracțiune din sperma lor. Aparent normali, părinții copiilor cu OI severă pot avea de asemenea mozaicism în celulele somatice în care alela mutantă este prezentă, într-o fracțiune de celule somatice cum ar fi fibroblaștii, leucocitele și celulele rădăcinii părului. Datorită posibilității mozaicismului pe linie germinală, părinții asimptomatici ai unui copil cu OI severă ar trebui consiliați, în sensul că posibilitatea recurenței nu este neglijabilă.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit de obicei numai pe baza criteriilor clinice. Prezența fracturilor împreună cu sclerotică albastră, dentinogeneza imperfectă sau cu un istoric familial de boală sunt de obicei suficiente pentru a pune diagnosticul. Alte cauze posibile de fracturi patologice trebuie să fie excluse, incluzând sindromul copilului bătut, deficiențele nutriționale, malignitatea și alte boli moștenite, cum sunt CD și hipofosfatazia (tabelul 348-3). Razele X relevă de obicei o descreștere a densitații osoase care poate fi verificată prin absorbțiometria fotonică sau cu raze X. Totuși, nu există un consens cum că diagnosticul poate fi pus prin microscopia oaselor. Cu proceduri de cercetare, un defect molecular în tipul I de procolagen poate fi demonstrat la jumătate sau mai mulți pacienți prin incubarea fibroblaștilor din piele cu aminoacizi radioactivi și apoi prin analiza lanțurilor proα prin electroforeză cu gel de poliacrilamidă. Analiza detectează scăderea ratei sintezei de lanțuri proα1(I) față de cea a lanțurilor proα2(I), lanțuri proα anormal de lungi, lanțuri proα anormal de scurte și lanțuri proα care sunt modificate posttranslațional datorită substituției unui aminoacid, care întârzie înfășurarea triplei spirale. Mutațiile pot fi definite la majoritatea pacienților prin secvențializarea ADNc sau prin secvențializarea ADN genomic. Deoarece fiecare subiect sau familie are de obicei o mutație „privată“, este necesară analiza extensivă a 5.000 sau mai multe baze în fiecare din cele două gene pentru a identifica mutația exactă. După ce a fost identificată o anumită mutație în gena tipului I de procolagen, un test bazat pe reacția de polimerizare în lanț poate fi folosită pentru a proteja membrii familiei cu risc și pentru diagnosticul prenatal.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este ineficient. Mulți pacienți au cariere de succes în ciuda deformărilor severe. Pacienții cu boală ușoară pot necesita o formă de tratament când fracturile scad după pubertate, dar femeile necesită o atenție specială în timpul sarcinii și după menopauză când fracturile se intensifică din nou. Copiii mult mai sever afectați necesită un program susținut de terapie fizică, abordarea chirurgicală a fracturilor și deformărilor scheletice și educație.

Multe din fracturi sunt doar ușor deplasate și au o ușoară inflamare a țesutului. De aceea, ele pot fi tratate cu suport minimal sau tracțiune pentru o săptămână sau două, urmată de mulaje gipsate ușoare. Dacă fracturile sunt relativ nedureroase, terapia fizică poate fi inițiată de timpuriu. O cantitate judicioasă de exerciții este evident importantă pentru a preveni pierderea de masă osoasă secundară inactivității fizice. Unii medici recomandă inserția de tije de oțel în oasele lungi pentru corectarea deformărilor membrului; riscurile/beneficiile și costul/beneficiile unor astfel de proceduri sunt dificil de evaluat. Intervenția convențională agresivă este de obicei motivată pentru pneumonie și cord pulmonar. Pentru pierderea severă a auzului, rezultate excelente au fost raportate cu



FIGURA 348-8 Reprezentarea schematică a modificărilor pielii și articulațiilor în SED. Sus în dreapta, fată cu SED tipul VII, cu dislocarea ambelor șolduri, care nu este corectabilă prin operație chirurgicală (*După DJ Prockop și NA Guzman, Hosp Pract 12(12):61, 1977, folosite cu permisiune.*)

rezecția scăriței sau cu înlocuirea scăriței cu o proteză. Pacienții afectați de la moderat până la sever ar trebui probabil să fie evaluați periodic pentru a anticipa posibilele probleme neurologice. Aproximativ jumătate din pacienți au o intensificare substanțială a creșterii dacă sunt tratați în timpul copilăriei cu hormoni de creștere. Tratamentul cu bifosforați pentru scăderea pierderii osoase a fost discutați, dar nu au fost raportate studii controlate.

Consilierea și suportul emoțional ale pacienților și părinților este important și organizații pentru asigurarea ajutorului în aceste arii au fost până acum formate în mai multe țări. Ultrasonografia prenatală detectează feți afectați sever la aproximativ 16 săptămâni de sarcină. Diagnosticul prin analizarea sintezei de lanțuri proα anormal migrate sau prin secvențializarea ADN poate fi realizat prin biopsiile vilozităților coriale la 8 până la 12 săptămâni de sarcină.

SINDROMUL EHLERS-DANLOS Sindromul Ehlers-Danlos (SED) este caracterizat prin hiperelasticitatea pielii și articulații hipermobile (figura 348-8).

Clasificare Beighton a identificat inițial cinci tipuri de SED bazându-se în primul rând pe măsura în care sunt implicate pielea, articulațiile și alte țesuturi (Tabelul 348-4), dar clasificarea a fost extinsă. Tipul I este forma severă clasică a bolii, cu hipermobilitate severă articulară și cu modificări ale pielii ce o fac mătăsoasă în textură, hiperextensibilă și ușor lezabilă. Tipul II este similar tipului I, dar mai ușor. În tipul III, hipermobilitatea articulară este mai importantă decât modificările pielii și în tipul IV modificările pielii sunt mai importante decât modificările articulare. Totuși, o caracteristică izbitoare a tipului IV este aceea că pacienții au o predispoziție puternică la deces subit din cauza rupturii vaselor mari de sânge sau a intestinului gros. Tipul V este similar tipului II, dar caracterizat prin moștenire X-lincată. Tipul VI poate fi de obicei distins prin prezența scoliozei, fragilității oculare și a unei deformări în formă de con a corneei (keratoconus). Tipul VII este caracterizat prin hipermobilitatea articulară marcată, care este dificil de distins de tipul III, cu excepția defectelor specifice moleculare în procesarea tipului I de procolagen în colagen. Tipul VIII se distinge prin modificări periodontale. Restul de tipuri, IX, X, XI, au fost definite pe baza datelor preliminare biochimice și clinice, dar aceste clasificări nu s-au dovedit utile. Datorită semnelor și simptomelor care se suprapun, mulți pacienți și familii nu pot fi încadrați în nici unul dintre tipurile de SED definite.

Incidență Prezentările asupra incidenței SED au fost dificile, în cea mai mare parte deoarece pacienții cu piele sensibilă sau cu simptome articulare caută rar îngrijire medicală. De asemenea, este dificil de definit limita normală a variației pentru caracteristici cum sunt mobilitatea articulară sau elasticitatea pielii. O incidență de aproximativ 1 la 5.000 de nașteri este acceptată, cu toate că a fost raportată o valoare mai mare în populația neagră. Tipurile I, II și III însumează cei mai mulți dintre pacienții diagnosticați.

Pielea Modificările variază de la pielea neobișnuit de subțire și mătăsoasă, la pielea care este fie deosebit de hiperex-tensibilă (sindromul „omului de cauciuc"), fie se lezează ușor. Pacienții cu tipul I dezvoltă cicatrici caracteristice, sub formă de „foiță de țigară". În tipul IV, leziunile extensive și hiperpigmentația se dezvoltă peste proeminențele osoase și pielea poate fi atât de subțire, încât vasele de sânge subcutanate devin vizibile. În tipul VIII, pielea este mai mult fragilă decât hiperextensibilă și este acoperită cu leziuni atrofice pigmentate. Echimoza la traumatisme minime este o caracteristică a câtorva tipuri de SED.

Modificările ligamentelor și articulațiilor Laxitatea și hipermobilitatea articulară variază de la ușoară la dislocarea ireductibilă a șoldurilor și a altor articulații mari. În formele ușoare, pacienții înșiși învață să-și reducă dislocările și să le evite prin limitarea activității fizice. În formele mai severe, este necesară reparația chirurgicală. Unii pacienți au dificultăți progresive cu vârsta, dar laxitatea severă a articulațiilor este compatibilă cu o supraviețuire normală.

Modificări asociate În mod particular, în tipul I pot apărea prolapsul de valvă mitrală și herniile. Sunt frecvente piciorul plat și scolioza, de la ușoară la moderată. Laxitatea extremă a articulațiilor și dislocările repetate pot conduce la artrită degenerativă. În tipul VI, ochiul se poate rupe prin traumatism minim, iar cifoscolioza poate produce insuficiență respiratorie. Sclerele sunt frecvent albastre în tipul VI.

Tabelul 348-4

Caracteristici clinice, modul de moștenire și defectele biochimice în SED

Tipul	Manifestări clinice	Transmiterea*	Defecte biochimice
I, grav	Piele moale, mătăsoasă, hiperextensibilă; echimozare ușoară; cicatrici în „foiță de țigară"; articulații hipermobile; vene varicoase; prematuritate	AD	Unele în tipul V de colagen
II, moderat	Similare cu cele ale tipului I de EDS, dar mai puțin severe	AD	Unele în tipul I de colagen
III, hipermobilitate familială	Piele moale, fără leziuni, hipermobilitate marcată	AD	Unele în procolagen tip II
IV, acrogeric echimotic, vascular	Piele subțire, translucidă, cu vene vizibile, echimozare crescută, pielea și articulațiile au extensibilitate normală, rupturi arteriale, intestinale și uterine	AD	Mutații în tipul III de procolagen (vezi figura 348-6)
V, X-linkat	Similară cu cele din tipul II de ESD	XLR	Necunoscute
VI, ocular-scoliotic	Piele moale, mătăsoasă, hiperextensibilă; articulații hipermobile; scolioză; fragilitate oculară și keratoconus	AR	Deficiența de lizil hidroxilază
VII, artrocalazia multiplă congenitală	Hipermobilitate articulară marcată, piele moale ce se lezează normal	AD	A. Defect structural în lanțul proα1 (I)
		AD	B. Defect structural în lanțul proα2 (I)
		AR	C. Deficiența de procolagen N-proteinază
VIII, periodontal	Periodontoza generalizată, pielea similară cu cea din EDS tipul II	AD	Necunoscute
IX Sindromul cornului occipital cutis laxa	Vacantă, în prezent reclasificată ca o tulburare a transportului de cupru		
X	Similară cu cele din EDS tipul II	AR	Defect posibil în fibronectină
XI, instabilitate articulară familială	Vacantă, în prezent reclasificată cu sindroamele de hipermobilitate articulară familială		

* AD = autosomal dominant; AR = autosomal recesiv; XLR = X-lincată recesiv

SURSĂ: După PH Byers, în *Clinical Medicine*, Philadelphia, Harper & Row, 1983, p l; și P Beighton și col, Am J Med Genet 29:581, 1988

Defecte moleculare Defectele moleculare în tipul I, tipul II și tipul III de SED sunt necunoscute, dar gena responsabilă a fost identificată în trei familii. Într-o familie există o mutație în gena COL5A1 pentru lanțul α1 (V) a tipului V de colagen, un colagen care se găsește în cantități mici asociat cu tipul I de colagen. Linkajul la nivelul aceleiași gene a fost prezent la a doua familie cu SED tip II, dar mutația în această genă a fost exclusă în alte familii cu tipul I sau II de SED. O familie cu SED tip III a prezentat o mutație în gena COL3A1, care a determinat înlocuirea unei glicine a cărei prezență era obligatorie în tipul III de procolagen. Microscopia electronică a pielii de la unii pacienți cu SED tip I, II sau III relevă modificări corespunzătoare cu mutațiile cu scăderea colagenului, cum ar fi tipurile III sau V, care fie copolimerizează, fie se leagă de suprafața fibrilelor tip I. Totuși, fibrilele neregulate nu se observă la toți pacienții, iar fibrile neregulate anormale au fost observate și în pielea normală.

Cei mai mulți pacienți cu tipul IV au o deficiență în sinteza sau în structura tipului III de procolagen constând în faptul că sunt predispuși la ruptura spontană a aortei și intestinelor, țesuturi bogate în colagen tipul III. Subțierea și lezarea pielii sunt mai dificil de explicat atâta timp cât tipul III conține o fracție mică de colagen în piele (vezi tabelul 348-1). Peste 50% din mutațiile identificate în gena tipului III de procolagen includ delețiile parțiale de gene, mutații de splicing a ARN-ului și mutații ale unei singure baze care determină substituirea aminoacizilor cu lanțuri laterale voluminoase cu glicină (vezi figura 348-6). Pe scurt, cele mai multe mutații conduc la sinteza lanțurilor proα1 (III) anormale, dar parțial funcționale care produc moartea procolagenului sau alterarea formării fibrilelor prin aceleași mecanisme care amplifică efectele mutațiilor în genele pentru tipul I de procolagen. Mutații similare în tipul III de procolagen pot determina de asemenea anevrismul aortei la indivizi fără alte dovezi de SED tipul IV, SM sau alte boli definite, moștenite, ale țesutului conjunctiv.

Tipul VI este determinat de o deficiență de lizil hidroxilază. Mutațiile din gena pentru această enzimă au fost definite la câțiva pacienți. Unul era un compus heterozigot și două rude erau homozigote pentru aceeași deleție largă și rearanjament la nivelul genei; mutațiile în patru alele pentru acești pacenți au fost identice chiar și printre părinții despre care se credea că nu se află în relație. Ambele tipuri de mutații determină deficitul profund a lizil hidroxilazei, scăderea conținutului de hidroxilizină în colagen și scăderea asamblării încrucișate în fibrele de colagen.

Tipul VII este o deficiență în conversia procolagenului determinată fie de mutațiile care fac tipul I de procolagen rezistent la scindarea de către procolagen N-proteinază, fie de mutațiile care scad activitatea enzimei. În tipul VIIA, mutațiile alternează locul de scindare în lanțul proα1 (I). În tipul VIIB, mutațiile alterează locul de scindare în lanțul proα2 (I). Ambele tipuri sunt moștenite dominant. Tipul VIIC este determinat de mutații care scad activitatea procolagen N-proteinazei. El este moștenit ca o trăsătură autosomal recesivă. În toate cele trei forme ale tipului VII de SED, persistența N-propeptidei determină formarea de fibrile subțiri și neregulate. Deoarece cei mai mulți pacienți nu au osteopenie clinică, fibrilele subțiri și neregulate sunt aparent suficiente pentru mineralizarea osului, dar nu asigură puterea de extensie necesară pentru ligamente și capsulele articulare.

Etiologia tipului VIII este necunoscută. Tipul IX este o tulburare a transportului de cupru. Sindromul, de asemenea cunoscut sub numele de *sindromul lui Menkes*, se datorează unei deficiențe X-lincate și este asociat cu cutis laxa, hipopigmentație, păr neobișnuit ("sârmos"), anevrism vascular, degenerescență neurologică și retard mental. Mutații într-o genă ce codifică ATP-aza transportoare de cupru determină boala. Tipul X de SED poate fi determinat de deficiențe ale fibronectinei, dar mutațiile specifice nu au fost definite (vezi și capitolele 80 și 350).

Diagnostic Diagnosticul SED se bazează în primul rând pe criterii clinice. Testele biochimice și analizele genei pentru deficiențele moleculare cunoscute ale SED sunt dificile și consumatoare de timp, dar testele diagnostice specifice ar trebui să fie disponibile în viitor pentru familiile la care mutațiile au fost definite.

Tabelul 348-5

Clasificările condrodisplaziilor

- Acondrodisplazia familială
  - Acondroplazia
  - Hipocondroplazia
  - Displazia tanatoforică
- Displazia spondiloepifizară familială (DSE)
  - Acondrogenezia tipul IA
  - Acondrogenezia tipul IB
  - Acondrogenezia tipul II
  - Hipocondrogenezia
  - DSE congenitală
  - Sindromul Strudwick
  - Sindromul Stickler
  - Displazia Kniest
- Condrodisplazia punctiformă familială
  - Condrodisplazia punctiformă rizomelică
  - Boala Conradi-Hünermann
  - Condrodisplazia punctiformă X-lincată dominantă
  - Condrodisplazia punctiformă asociată cu Xp
- Coaste scurte (-polidactilie) familială
  - Sindromul Ellis-van Creveld
  - Displazia toracică asfixiantă
  - Sindromul polidactilie-coaste scurte tipul I
  - Sindromul polidactilie-coaste scurte tipul II
- Displazii metatropice familiale
  - Displazia metatropică
  - Displazia asemănătoare metatropiei
- Condrodisplazia metafizară familială
  - Condrodisplazia metafizară, tipul Jansen
  - Condrodisplazia metafizară, tipul Schmid
  - Condrodisplazia metafizară, tipul McKusick
- Brahiolmia familia
  - Brahiolmia, tipul Hobaek
  - Brahiolmia, tipul Maroteaux
  - Brahiolmia, tipul autosomal dominant
- Displazia acromelică familială
  - Disostoza periferică
  - Acodisplazia
  - Sindromul tricorinofalangian, tipul I
  - Sindromul tricorinofalangian, tipul II

SURSĂ: După Spranger J, Eur J Pediatr 151-407,1992. WA Horton și JT Hecht.

℞ TRATAMENT

Nu există nici o terapie specifică. Reparația chirurgicală și întinderea ligamentelor articulare necesită o evaluare atentă individualizată, a pacienților deoarece ligamentele în mod frecvent nu vor susține suturile. Pacienții cu echimoze ușoare ar trebui evaluați pentru alte tulburări de sângerare. Pacienții cu tipul IV de SED și membrii familiilor lor ar trebui, probabil, evaluați la intervale regulate prin ecografie și tehnici asociate pentru detectarea timpurie a anevrismului. Reparația chirurgicală a anevrismului poate fi dificilă datorită fragilității crescute a țesuturilor și experiența este limitată în chirurgia electivă la astfel de pacienți. De asemenea, femeile cu tipul IV de SED ar trebui informate în legătură cu riscul ridicat de ruptură uterină, sângerare și alte complicații ale gravidității.

CONDRODISPLAZIILE Condrodisplaziile (CD) sunt boli înnăscute ale creșterii scheletice care produc nanism cu proporții corporale anormale. De asemenea, categoria include unii indivizi cu statură și proporții corporale normale care au trăsături cum ar fi modificări oculare caracteristice sau

gură de lup, care sunt comune în multe CD severe. De asemenea, mulți pacienți cu CD dezvoltă modificări degenerative articulare și forma ușoară de CD la adulți poate fi dificil de diferențiat de osteoartroza primară generalizată. Unii autori denumesc bolile ca „displazii scheletice“, dar CD este termenul mai larg folosit.

Clasificare Au fost definite în literatură peste 150 de tipuri de CD distincte, cu 8 subtipuri majore (tabelul 348-5). Clasificările s-au bazat pe o varietate de criterii cum ar fi „aducătoare de moarte“ (tanatoforic), producătoare de oase „răsucite“ (diastrofic), cu afectarea primară a metafizelor (metafizar), cu afectarea primară a epifizelor (epifizar) și cu producerea modificărilor histologice caracteristice cum ar fi o creștere vizibilă a materialului fibros, observată în epifize (fibrocondrogeneză). De asemenea, un număr de eponime au fost bazate pe primele cazuri raportate sau pe descrierea cazurilor cele mai comprehensive. Formele severe ale bolilor produc distorsionări mari a celor mai multe structuri cartilajnoase și ochiului (vezi tabelul 348-1). Formele ușoare sunt mai dificil de clasificat. Printre caracteristici sunt cataractele, degenerarea corpului vitros și dezlipirea de retină, frunte înaltă, facies hipoplazic, gură de lup, extremități scurte și subțiri și distorsiuni mari ale epifizelor, metafizelor și suprafețelor articulare.

Incidența Datele cu privire la frecvența celor mai multe CD nu sunt disponibile, dar incidența sindromului Stickler a fost estimată la 1 în 10.000. De aceea, bolile sunt probabil printre cele mai comune boli moștenite ale țesutului conjunctiv.

Defectele moleculare Prima mutație dovedită a determina CD a fost localizată în gena COL2A1 pentru colagenul tip II, cea mai abundentă proteină din cartilaje. Au fost raportate până acum peste 40 de mutații în această genă în variante ale CD ce diferă de la forme ușoare, la cele letale (figura 348-7). Aproximativ 20% din pacienții cu CD moderată sau severă și în jur de 2% din familiile cu debut precoce al osteoartrozei generalizate prezintă mutații la nivelul aceleiași gene. Totuși, fenotipuri similare pot fi determinate, de asemenea, de mutații în alte gene, incluzând genele pentru alți trei colageni, pentru componentele adiționale ale matricei cartilajului, factorii de creștere, receptorii pentru factorii de creștere și factorii de transcripție (tabelul 348-6). Numărul genelor mutate care au fost raportate nu se corelează obligatoriu cu incidența unor mutații în bolile în sine, ci mai degrabă arată complexitatea genelor și dificultățile tehnice în cercetarea completă a mutațiilor pentru genă. De asemenea, reflectă disponibilitatea unor familii largi pentru analiza AND-ului linkat și vigoarea cu care cercetătorii și-au centrat interesul asupra unei anume gene. Este foarte probabil că vor fi descoperite mutații în gene adiționale.

Mai mult de 40 de astfel de mutații identificate în gena COL2A1 se găsesc la pacienții cu CD severă și determină deformări majore ale oaselor și cartilajelor, cum sunt cele din hipocondrogeneza/acondrogeneza II și Sindromul Kniest. Totuși, mutațiile în gena COL2A1 au fost găsite la puține familii la care puține simptome sau chiar nici unul sunt prezente în copilărie, dar la care ankiloza articulară, durerea articulară și modificările degenerative ale osteoartrozei apar la mijlocul vieții. Mutațiile în gena COL2A1 sunt similare cu mutațiile în genele pentru tipurile I și III de procolagen (figura 348-7) și corelațiile între fenotip și genotip sunt la fel de dificile. Totuși, primele patru mutații pentru gena de colagen identificate ca factori cauzali ai terminării premature a semnalelor se găsesc în gena COL2A1 și la pacienți cu sindrom Stickler. În plus, mutații care schimbă un codon pentru un aminoacid în poziția Y a secvenței repetitive –Gly-X-Y- (arginină pentru cisteină) au fost găsite la familiile cu debut precoce al osteoartrozei și dovezi minime de CD.

Mulți din pacienții cu CD metafizară Schmid caracterizată prin statură scurtă, *coxa vara*, metafize strălucitoare și mers clătinat prezintă mutații în gena pentru colagenul tip X, un colagen scurt care formează o rețea ce se găsește în special în zonele hipertrofice de cartilaj endocondral. Puțini din pacienții cu variante nonoculare ale sindromului Stickler au mutații în gena pentru lanțul $\alpha 2$ (XI) a tipului XI de colagen, un colagen puțin abundent în cartilaj și alte țesuturi.

Mutații în receptorul pentru factorul de creștere fibroblastic (FGFR) 3 sunt prezente la majoritatea pacienților cu acondroplazie, cea mai frecventă cauză a nanismului cu membre scurte acompaniat de macrocefalie și displazia metafizelor oaselor lungi. Aceeași mutație a unei singure baze în gena care convertește glicina în arginină în poziția 380 este prezentă la mai mulți de 90% din pacienți. Cei mai mulți pacienți prezintă mutații sporadice în genomul uman. Mutația determină trasducția neregulată a semnalului la nivelul receptorului și dezvoltarea inadecvată a cartilajului. Mutațiile care alterează alte domenii ale FGFR-3 au fost găsite la pacienții cu afecțiuni mult mai severe (hipocondroplazia și displazia tanatoforică) și într-un număr mic de familii cu o variantă de craniosinostoză. Totuși, mulți pacienți cu craniosinostoză par să prezinte mutații la nivelul genei FGFR-2.

Tabelul 348-6

Mutații genice raportate la condrodisplazii*

	Gene mutate (număr raportat)					
Boala	**COL2A1**	**COL9A2**	**COL10A1**	**COL11A2**	**FGFR-3**	**COMP**
Acondrodisplazia familială						
Acondrodisplazia					>250	
Hipocondroplazia					3	
Displazia tanatoforică					9	
DSE familială						
Acondrogeneza II/ hipocondrogeneza	13					
DSE congenitală	11					
Sindromul Stickler						
Clasic	6					
Nonocular				2		
Displazia Kniest	5					
CD metafizare familiale						
Tip Schmid			17			
Displazia multiplă efizară sau pseodocondroplazia		1				23
Osteoartrita cu CD ușoară	3					

* Mutații adiționale raportate: o serie de pacienți cu craniosinostoză (sindroamele Crouzon, Apert, Jackson-Weiss și Pfeiffer) au avut mutații în gena FGFR-2, dar trei famii cu sindromul Crouzon și acanthosis nigricans au avut mutații în gena FGFR-3.

NOTĂ: FGFR, factorul de creștere fibroblastică; COMP, proteine oligomerică a matricei cartilajului; DSE, displazia spondiloepifizară.

Mutațiile în gena pentru proteina oligomerică a matricei cartilajului (COMP) au fost găsite la pacienții cu displazie multiplă epifizară sau pseudoacondroplazie, sindroame înrudite, caracterizate prin membre scurte și artroză degenerativă. Totuși, o familie cu displazie epifizară multiplă a avut o mutație în gena pentru lanțul α 2 (IX) a colagenului tip IX (COL9A1).

Diagnostic Diagnosticul formelor severe de CD este realizat pe baza analizei înfățișării fizice, constatărilor cu raze X, modificărilor histologice și evoluției clinice (tabelul 348-5).

TRATAMENT

Nici o terapie definitivă nu este disponibilă. Tratamentul simptomatic este direcționat către manifestările secundare cum ar fi artroza degenerativă. Mulți pacienți necesită înlocuirea chirurgicală a articulațiilor și intervenția chirurgicală corectivă pentru gura de lup. Modificările oculare ar trebui monitorizate cu grijă datorită dezvoltării cataractei și pentru nevoia de terapie cu laser cu rol de a preveni dezlipirea de retină. Pacienții ar trebui sfătuiți să evite obezitatea și sporturile de contact. Consilierea pentru problemele psihologice serioase ale staturii mici este esențială, iar grupuri de sprijin au fost formate în multe țări. Ultrasonografia este uneori de succes pentru diagnosticul prenatal, dar mai puțin eficientă decât în OI. Testele specifice ar trebui să fie disponibile în viitor pentru CD determinate de mutații în gena COL2A1.

SINDROMUL MARFAN Sindromul Marfan (SM) sever este caracterizat printr-o triadă de caracteristici: (1) extremități lungi, subțiri, frecvent asociate cu alte modificări scheletaice; (2) vedere redusă ca rezultat al dislocării cristalinului (ectopia cristalinului) și (3) anevrism aortic care începe în mod tipic la baza aortei. Formele mai ușoare ale bolii, în mod particular cele numai cu modificări scheletice, sunt dificil de clasificat.

Clasificare Forma severă este de obicei datorată unei mutații într-o singură alelă a genei fibrilinei (FBN1). În același timp, SM trebuie distins de sindroamele asociate: (1) homocistinuria care determină frecvent ectopia cristalinului și unele dintre aceleași modificări scheletale similare SM; (2) arahnodactilia congenitală, cu contractură care determină modificări scheletale similare, dar nici una din celelalte trăsături ale SM și care este determinată de mutațiile în gena legată de fibrilină (FBN2); (3) ectopia familială a cristalinului neasociată cu celelalte trăsături ale SM; (4) anevrismul aortic familial care rezultă dintr-o boală autosomal dominantă mai comună neasociată cu alte trăsături ale SM, tipului IV de SED sau altor boli cunoscute ale țesutului conjunctiv.

Incidența și transmiterea SM are o incidență de aproximativ 1 la 10.000 în majoritatea grupurilor sociale și etnice. Boala este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă, dar cel puțin un sfert din pacienți nu au un părinte afectat și boala lor este datorată probabil unor mutații noi.

Modificări scheletice Pacienții sunt de obicei înalți comparativ cu alți membri ai aceleași familii și au membrele lungi. Raportul dintre segmentul superior (din vârful capului până la ramura pubică) și segmentul inferior (din vârful pubisului până la podea) este de obicei cu 2 deviații standard sub media pentru vârstă, rasă și sex. Degetele și mâinile sunt lungi și subțiri și au aspect de păianjen (arahnodactilie). Mulți pacienți au deformări severe ale pieptului ce includ: escavație (pectus excavatum), proeminență (pectus carinatum) sau asimetrie. Scolioza este de obicei însoțită de cifoză. Sunt frecvente palatul înalt arcuit și bolta înaltă a piciorului sau picior plat. Puțini pacienți au hipermobilitate articulară similară celei din SED forma ușoară, iar mobilitatea articulațiilor este de obicei normală.

Modificări cardiovasculare Anomaliile cardiovasculare sunt sursa majoră a morbidității și mortalității. Prolapsul de valvă mitrală se dezvoltă timpuriu în viață și în aproximativ o pătrime de cazuri progresează spre insuficiență de valvă mitrală cu severitate crescută datorită redundanței cuspizilor, întinderii cordajelor tendinoase și dilatării inelului valvular. Dilatarea butonului aortei și sinusurilor Valsalva poate fi detectată prin ecocardiografie in utero. Rata dilatării este imprevizibilă, dar dilatarea poate determina regurgitația aortică, disecția aortei și ruptură. Dilatarea este probabil accelerată de stresul fizic și emoțional și de graviditate.

Modificări oculare Dislocarea cristalinului poate fi evidențiată, dar diagnosticul necesită dilatare pupilară și examinarea cu o lampă cu fantă. Deplasarea nu este de obicei progresivă, dar poate contribui la formarea cataractei. Globul ocular este frecvent alungit, mulți pacienți fiind miopi și alții dezvoltând desprinderea retinei. Puțini pacienți au degenerare structurală și lacrimi retinale; cei mai mulți au vedere adecvată.

Modificări asociate Pot să apară vergeturi pe umeri și fese; altfel, pielea este normală. Un număr de pacienți dezvoltă pneumotorax spontan. Sunt frecvente herniile inghinale și incizionale. Dilatarea marcată a sacului dural este observată frecvent în explorarea TC, dar clinic este de obicei asimptomatică. În mod caracteristic, pacienții sunt slabi, cu grăsime subcutanată redusă, dar adulții pot dezvolta acumulare centripetă de grăsime.

Defecte moleculare Cei mai mulți pacienți cu trăsături clasice de SM sunt heterozigoți pentru mutațiile în gena pentru fibrilină de pe cromozomul 15, o glicoproteină de 350 kDa, care este o componentă majoră a microfibrilelor asociate elastinei. Aceste microfibrile sunt abundente în vasele de sânge mari și în ligamentele suspensoare ale cristalinului. Aproximativ o treime din mutații determină terminarea prematură a translației și cele mai multe din cele rămase determină substituția unui singur aminoacid în domeniile factorului de creștere epidermală-like al moleculei ce poate fi implicată în legarea calciului. Funcția fibrilinei nu a fost definită, dar datele sugerează că autoasamblările fibrilinei într-o structură fibrilară și că proprietățile de suprafață și conformația întregii molecule sunt critice pentru asamblarea normală. De aceea, consecințele funcționale ale mutațiilor care schimbă secvența de aminoacizi a fibrilinei pot fi similare cu efectele mutațiilor care schimbă conformația colagenului fibrilar (vezi figurile 348-2, 348-4, 348-6 și 348-7). Studiile de AND linkat indică faptul că gena ce determină ectopia familială a cristalinului fără alte semne de SM este de asemenea localizată pe cromozomul 15, dar este neclar dacă gena este identică cu FBN1. Câteva familii cu sindrom Marfan caracterizat prin arahnodactilie congenitală cu contractură demonstrează legătura unei alte gene de fibrilină localizată pe cromozomul 5 (FBN2). O a treia genă a fibrilinei (FBN3) este prezentă pe cromozomul 17, dar nici un defect nu a fost încă asociat genei. De asemenea, doi pacienți cu forme atipice de sindrom Marfan au deficiențe în lanțurile proα2 (I) ale tipurilor I de procolagen.

Diagnostic Diagnosticul este ușor de stabilit dacă pacienții și alți membri ai familiei au: cristalin dislocat, dilatare aortică și extremități lungi și subțiri împreună cu cifoscolioză sau alte deformări ale pieptului. Diagnosticul este frecvent pus dacă ectopia cristalinului și un anevrism al aortei ascendente apar în absența unui habitus Marfan sau a unui istoric familial pozitiv. Toți pacienții la care diagnosticul este suspectat ar trebui să fie examinați cu o lampă cu fantă și să facă o ecocardiogramă. De asemenea, homocistinuria (vezi tabelul 348-3) ar trebui exclusă printr-un test negativ cu cianid-nitroprusid pentru disulfiți în urină. Puțini pacienți cu tipurile I, II, și III de SED au ectopia cristalinului, dar fără habitus Marfan; în loc de acesta, au modificări caracteristice ale pielii care nu sunt prezente în SM. Pacienții cu anevrism aortic familial tind să dezvolte anevrism la baza aortei abdominale. Localizarea anevrismului este totuși variabilă și incidența înaltă a anevrismului aortic (1 la 100) face dificil diagnosticul diferențial, mai ales dacă și alte trăsături ale SM sunt clar prezente. Câteva familii

cu anevrism aortic familial prezintă mutații în gena pentru tipul III de procolagen (vezi figura 348-6).

TRATAMENT

Nu există un tratament stabilit, dar unii clinicieni recomandă folosirea propranololului sau a altor agenți beta-blocanți adrenergici pentru a întârzia sau preveni dilația aortică. Corectarea chirurgicală a aortei, valvei aortice și valvei mitrale a fost de succes la unii pacienți și toți pacienții ar trebui urmăriți cu grijă prin ecocardiografie și alte tehnici de evaluare a modificărilor cardiovasculare. Pacienții ar trebui sfătuiți să evite eforturile fizice sau stresurile emoționale severe și graviditatea.

Scolioza tinde să fie progresivă și ar trebui tratată prin fixare mecanică și terapie fizică dacă este mai mare de 20 de grade sau prin intervenție chirurgicală dacă aceasta progresează mai mult de 45 de grade. Estrogenul a fost încercat la fetele cu scolioză, dar rezultatele sunt neconcludente. Cristalinul dislocat necesită rar intervenție chirurgicală, dar pacienții ar trebui urmăriți îndeaproape pentru desprinderea retinei. Pyeritz a rezumat protocoalele utile pentru tratamentul pacienților.

Testele diagnostice bazate pe detectarea deficiențelor fibrilinei în fibroblaștii cultivați din piele sau analizele ADN ale genei pot fi disponibile în viitorul apropiat.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ Epidermoliza buloasă (EB) este un grup de boli în care pielea și țesuturile epiteliale asociate se rup și se formează bule ca rezultat al unei traume minore. Ca în cele mai multe dintre bolile înăscute ale țesuturilor conjunctive, manifestările clinice se întind de la letale, la tulburări ușoare.

Clasificări Au fost definite trei categorii majore pe baza nivelului la care apare formarea de bule: EB simplă, cu formare de bule în epiderm, EB funcțională, cu formare de bule în joncțiunea dermo-epidermală și EB distrofică, cu formare de bule în derm. Mai mult de 20 subtipuri au fost izolate pe baza constatărilor clinice împreună cu modificările ultrastructurale și imunologice din piele.

Incidență Incidența EB în Statele Unite este estimată a fi 1 la 50.000.

Defecte moleculare Bazele moleculare ale câtorva variante specifice de EB au fost definite. Una dintre primele informații vine de la experimentele cu șoareci transgenici, în care șoarecii exprimând o genă pentru keratina modificată (keratină 14) dezvoltă intraepidermal bule similare cu cele observate la pacienții cu EB simplă. Ulterior, o serie de pacienți cu EB simplă au prezentat mutații fie în keratina 14, fie în keratina 5, două keratine majore situate în stratul celular bazal epitelial. Pacienții cu un sindrom înrudit, ihtioza epidermolitică, prezintă mutații în keratinele 1 și 10. Unii pacienți cu EB mai severă, distrofică, prezintă mutații în tipul VII de colagen (COL7A1), colagenul care formează fibrilele ca șuvița ce ancorează lamina bazală de tipul I de colagen și de alte tipuri de colagen din derm. Pacienții cu EB joncțională prezintă mutații în gena pentru laminina 5 aparținând unei familii de proteine largi, în formă de cruce din membranele bazale.

Diagnostic Diagnosticul se bazează pe pielea care se rupe ușor și formează bule. EB simplă, care afectează numai epidermul, este în general mai ușoară decât EB funcțională sau EB distrofică. Variantele de EB distrofică sunt în general asociate cu leziuni mari și proeminente. Clasificarea în interiorul subtipurilor specifice necesită de obicei microscopie electronică.

TRATAMENT

Tratamentul este simptomatic. Bruckner-Tuderman au revizuit criteriile diagnostice și conduita.

SINDROMUL ALPORT (vezi și capitolul 275) Sindromul Alport (SA) este o boală moștenită caracterizată prin hematurie. În prezent sunt recunoscute patru forme ale bolii: (1) SA clasic, moștenit ca o boală X-linkată cu hematurie, surditate senzorio-neuronală și deformări conice ale suprafeței anterioare a cristalinului (lenticonus), (2) o a doua formă X-linkată asociată cu leiomiomatoză generalizată; (3) o formă autosomal recesivă și (4) o formă autosomal dominantă. Formele autosomale pot determina boală renală fără surditate și lenticonus.

Incidența Incidența SA este de aproximativ 1 la 10.000 în populația generală și de 1 la 5.000 în unele grupuri etnice.

Defecte moleculare Microscopia electronică a rinichiului pacienților cu SA clasic a demonstrat că membrana bazală glomerulară era de cinci ori mai groasă decât normal și că lamina densa era deformată și crăpată. Formele X-linkate și autosomal recesive sunt determinate în special de mutații în genele pentru lanțurile $\alpha 2$ (IV), $\alpha 4$ (IV), $\alpha 5$ (IV) sau $\alpha 6$ (IV) pentru tipul IV de colagen, un compus major al membranelor bazale. Tipul IV de colagen din cele mai multe membrane este format în special din lanțuri $\alpha 1$ (IV) și $\alpha 2$ (IV) împăturite într-o moleculă largă, ca o verigă cu capete terminale globulare și cu un domeniu lung, triplu-helicoidal, care este întrerupt de scurte secvențe care nu formează triplu arc spiralat. Moleculele se autoasamblează atât prin intermediul capetelor terminale, cât și prin intermediul domeniului lung, triplu helicoidal, pentru a forma o rețea tridimensională complexă. Alte patru lanțuri α adiționale ale colagenului tip IV sunt similare structural și probabil că sunt încorporate în aceeași moleculă sau în molecule similare. Cele 6 gene pentru proteine sunt aranjate în perechi tandem, pe diferiți cromozomi, într-o orientare cap la cap, cu suprapunerea de promotori, respectiv genele $\alpha 1$ (IV) și $\alpha 2$ (IV) cap la cap pe cromozomul 13q34, genele $\alpha 3$ (IV) și $\alpha 4$ (IV) pe cromozomul 2q35-37 și genele $\alpha 5$ (IV) și $\alpha 6$ (IV) pe cromozomul Xq22. O variantă X-linkată este determinată de mutații în gena COL4A6 și varianta X-linkată asociată cu leiomiomatoza este cauzată de deleții ce implică atât gena COL4A5, cât și gena vecină COL4A6. Variantele autosomal recesive sunt determinate de mutații în una din genele COL4A3 sau COL4A4, iar mutațiile responsabile de varianta autosomal dominantă sunt încă necunoscute.

Diagnostic Diagnosticul SA clasic se bazează pe moștenirea X-lincată a hematuriei, surdității senzorio-neuronale și lenticonusului. Din cauza transmiterii X-linkate, femeile sunt de obicei mai puțin sever afectate decât bărbații și nu sunt în general diagnosticate. Hematuria progresează spre nefrită și poate determina insuficiență renală în adolescența târzie a bărbaților afectați și la vârste mai târzii la unele femei. Surditatea senzorio-neuronală apare în primul rând în zona tonurilor înalte. Ea poate fi detectată frecvent numai printr-o audiogramă și de obicei nu este progresivă. Lenticonusul apare rar fără nefrită și este considerat a fi patognomonic pentru SA clasic.

TRATAMENT

Nu există nici un tratament cunoscut.

BIBLIOGRAFIE

BRUCKNER-TUDERMAN L: Epidermolysis bullosa, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 1993, p 507

BYERS PH: Osteogenesis imperfecta, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 1993, p 317

CHRISTIANO AM, UITTO J: Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. Revelations from the paradigms of epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 5:1, 1996

DIETZ HC, PYERITZ RE: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Mol Genet 4:1799, 1995

FLINTER FA et al: Genetics of classic Alport's syndrome. Lancet 2:1005, 1988

HORTON WA, HECHT JT: The chondrodysplasias, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 1993, p 641

KASHTAN CE: Clinical and molecular diagnosis of Alport syndrome. Proc Assoc Am Physicians 107:306, 1995

KUIVANIEMI H et al: Mutations in the fibrillar collagens (types I, II, III, IX and XI), and fibril-associated collagen, and the network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage and blood vessels. Hum Mutat, in press

MARINI JC: Osteogenesis imperfecta. Comprehensive management. Adv Pediatr 35:391, 1988

MARINI JC et al: Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 45:261, 1993

MCKUSICK VA: *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 4th ed. St Louis, Mosby, 1972

MEYERS GA: FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: Evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. Am J Med Genet 58:491, 1996

PROCKOP DJ: Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. N Engl J Med 326:540, 1992

PROCKOP DJ, KIVIRIKKO KI: Collagen: Molecular biology, diseases and potentials for therapy. Annu Rev Biochem 64:403, 1996

PYERITZ RE: The Marfan syndrome, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 1993, p 437

SILLENCE DO: Osteogenesis imperfecta: An expanding panorama of variance. Clin Orthop 191:11, 1981

STEINMANN et al: The Ehlers-Danlos syndrome, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 1993, p 351

349

Louis J. Elsas, Nicola Longo, Leon E. Rosenberg

TULBURĂRI MOȘTENITE ALE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR ȘI ACUMULAREA LOR

Toate polipeptidele și proteinele sunt polimeri din aminoacizi diferiți. Opt dintre aceștia, care sunt *esențiali*, nu pot fi sintetizați de om și trebuie introduși în organism prin alimentație. Ceilalți sunt aminoacizi endogeni. Deși mulți dintre aminoacizii corpului sunt „legați“ în proteine, există depozite mici, intracelulare de aminoacizi *liberi,* în echilibru cu rezervele extracelulare din plasmă, lichidul cefalorahidian și spațiile intraluminale, intestinale și din rinichi. În mod fiziologic, aminoacizii au mai mult decât un rol structural. Unii (glicinele, glutamatul, acizii aminobutirici) sunt neurotransmițători. Alții (fenilalanina, tirozina, triptofanul, glicina) sunt precursorii hormonilor, coenzimelor, pigmenților, purinelor sau pirimidinelor. Fiecare aminoacid are o cale unică de degradare prin care componentele lor de azot și carbon sunt folosite pentru sintetizarea altor aminoacizi, carbohidrați și lipide.

Mai mult de 70 de tulburări ale metabolismului aminoacizilor sunt acum cunoscute, iar deficiențele catabolice și de depozitare (aproximativ 60) discutate în acest capitol sunt evident mai numeroase decât anomaliile de transport (aproximativ 10), tratate în Cap. 350. Fiecare din aceste tulburări sunt rare; rata de incidență este de 1 la 10 000 pentru cistinurie sau fenilcetonurie și de 1 la 200 000 pentru homocistinurie sau alcaptonurie. Totuși, ele apar probabil în 1 la 500 până la 1 la 1 000 de nașteri cu feți vii.

Trăsăturile tulburărilor moștenite ale catabolismului aminoacizilor sunt prezentate în tabelul 349-1. În general, aceste tulburări se denumesc în funcție de componentele care se acumulează în cea mai mare concentrație în sânge (*-emii*) sau urină (*-urii*). În multe afecțiuni (adesea numite *aminoacidopatii*), un anumit aminoacid se găsește în exces; pentru altele, cele la care în general ne referim ca *acidemii organice*, compușii sunt acumulați pe cale catabolică. Compușii care se acumulează depind, desigur, de locul blocajului enzimatic, de reversibilitatea reacțiilor proximale leziunii și de disponibilitatea căilor alternative metabolice. Pentru unii aminoacizi, cum ar fi cei cu conținut de sulf sau moleculele legate în lanțuri ramificate, defectele au fost descrise aproape la fiecare pas al căii catabolice. Pentru altele, au fost descrise numai câteva reacții defectuoase. Heterogenitatea biochimică și genetică sunt obișnuite în cadrul aminoacidopatiilor și acidemiilor organice. Se recunosc 4 forme distincte de hiperfenilalaninemie, 7 forme de homocistinurie și 7 tipuri de acidemie metilmalonică. O astfel de heterogenitate reflectă prezența unei arii și mai mari de defecte moleculare.

Manifestările acestor afecțiuni diferă foarte mult (vezi tabelul 349-1). Unele, cum ar fi sarcozinemia sau hiperprolinemia, nu produc consecințe clinice. Pe de altă parte, o deficiență completă a ornitin transcarbamilazei sau a cetoacid dehidrogenazei cu lanț ramificat este mortală în perioada neonatală dacă nu este tratată. Disfuncția sistemului nervos central sub formă de retard de dezvoltare, crize epileptice, alterări ale sensibilității sau tulburări de comportament apare în mai mult de jumătate din boli. Voma indusă de proteine, disfuncția neurologică și hiperamoniemia apar în multe boli ce implică ciclul ureei. Cetoacidoza metabolică, adesea însoțită de hiperamoniemie, este prezentă în mod frecvent în tulburările metabolismului aminoacizilor ramificați. Tulburări ocazionale produc implicarea anumitor țesuturi sau organe, cum ar fi bolile hepatice, insuficiența renală, anomaliile cutanate sau leziunile oculare.

Manifestările clinice în multe din aceste afecțiuni pot fi prevenite sau ameliorate dacă diagnosticul este pus rapid și se instituie prompt tratamentul adecvat (ex: dietă cu restricție de proteine, restricția aminoacizilor sau suplimentare de vitamine). Din acest motiv, câteva aminoacidopatii și acidemii organice sunt depistate prin screeningul nou-născuților cărora li se analizează sîngele sau urina cu o gamă largă de tehnici chimice și microbiologice. Odată ce un diagnostic prezumtiv a fost pus, confirmarea poate fi oferită printr-o analiză a enzimei pe extracte de leucocite, eritrocite sau culturi de fibroblaști. Punerea unui diagnostic bazat pe ADN este posibilă în câteva tulburări. De exemplu, substituirile, delețiile sau inserările pot fi identificate și diagnosticate în: fenilcetonurie, deficitul de ornitin-transcarbamilaza, citrulinemie, atrofia retiniană rotundă, acidemia propionică și metilmalonică (vezi și capitolul 65). Întrucât genele adiționale sunt clonate, analiza pe bază de ADN va fi folosită pentru stabilirea prognosticului și a planului terapeutic.

Câteva din aceste tulburări (inclusiv cetoaciduria, acidemia izovalerică, acidemia propionică, acidemia metilmalonică, homocistinuria, cistinoza, fenilcetonuria, deficiența de ornitin-transcarbamilază, citrulinemia, aciduria argininosuccinică) pot fi diagnosticate prenatal prin analiza chimică a lichidului amniotic sau pe studii chimice, enzimatice bazate pe ADN-ul celulelor lichidului amniotic, proaspete sau cultivate. Pe lângă selectarea sarcinilor cu risc, aceste diagnostice au dus la îmbunătățirea tratamentului postnatal.

Acest capitol se concentrează asupra tulburărilor selectate care ilustrează principiile, proprietățile și problemele ce apar în tulburările metabolismului aminoacizilor.

HIPERFENILALANINEMIILE

DEFINIȚIE Hiperfenilalaninemiile (vezi tabelul 349-1) rezultă din alterarea conversiei fenilalaninei la tirozină. Cea mai obișnuită și mai importantă clinic este fenilcetonuria, care este caracterizată printr-o concentrație mare de fenilalanină în sânge, concentrații mari de fenilalanină și produși secundari (ca fenilpiruvatul, fenilacetatul, fenillactatul și fenilacetilglutamina) în urină și retardări mentale severe la copii netratați.

Tabelul 349-1

Tulburări ereditare ale catabolismului aminoacizilor

Aminoacid implicat	Tulburare sau afecțiune	Defect enzimatic	Manifestări clinice*: Retardare mentală	Disfuncții neuropsihice	Intoleranță la proteine	Cetoacidoza metabolică	Intoxicația cu amoniac	Altele	Transmitere ereditară Pattern†
AROMATICI-HETEROCICLICI									
Fenilalanină	Fenilcetonuria tip I (severă și ușoară)	Fenilalanin-hidroxilază	+	+	–	–	–	Piele și păr hipopigmentate, eczemă	AR
	Fenilcetonuria tip II	Dihidropteridin reductaza	+	+	–	–	–		AR
	Fenilcetonuria tip III	Dihidropteridin sintetaza	+	+	–	–	–		AR
	Hiperfenilalaninemia malignă	GTP-ciclohidrolaza	+	+	–	–	–		AR
Tirozina	Tirozinemia tip I (hepatorenală)	Fumarilacetoacetat hidrolaza	–	–	±	–	–	Ciroză, insuficiență hepatică, defecte tubulare renale, rahitism	AR
	Tirozinemia tip II (oculocutanată)	Tirozin-transaminază	±	–	–	–	–	Keratoză palmară, eroziuni corneene dureroase cu fotofobie	AR
	Tirozinemia tip III	4-Hidroxifenil piruvat dioxigenază	–	–	–	–	–		AR
	HawKinsinuria	4-Hidroxifenil piruvat dioxigenază	–	–	–	–	–	Imposibilitatea mersului biped, acidoză metabolică în copilărie, păr fin	AD
	Alcaptonuria	Oxidaza acidului homogentizinic	–	–	–	–	–	Ocronoză, artroză	AR
	Albinism (oculocutanat)	Tirozinaza	–	–	–	–	–	Hiperpigmentarea părului, pielii și fundului de ochi	AR
	Albinism (ocular)	Necunoscută	–	–	–	–	–	Hiperpigmentarea fundului de ochi	XL, AR
Triptofan	Triptofanuria	Necunoscută	+	+	–	–	–	Iritarea fotosenzitivă a pielii	AR
	Aciduria xanturenică	Kinureninaza	?	–	–	–	–		?
Histidină	Histidinemia	Histidin-amoniac liaza	±	±	–	–	–	Deficit auditiv și de vorbire	AR
	Aciduria urocanică	Urocanaza	+	+	–	–	–		?
	Aciduria formiminoglutamică	Formiminotransferaza	?	+	–	–	–		(AR)
GLICIN-IMINOACIZI									
Glicina	Hiperglicinemia	Clivajul glicinei	+	+	–	–	–		AR
	Sarcozinemia	Sarcozin-dehidrogenază	–	–	–	–	–		AR
	Hiperoxaluria (tipul I)	Alanină: glioxilat aminotransferaza	–	–	–	–	–	Nefrolitiază oxalat de calciu, insuficiența renală	AR

(continuare)

Tulburări ereditare ale catabolismului aminoacizilor

Amino-acid implicat	Tulburare sau afecțiune	Defect enzimatic	Manifestări clinice*						
			Retardare mentală	Disfuncții neuropsihice	Intoleranță la proteine	Cetoacidoza metabolică	Intoxicația cu amoniac	Altele	Transmitere ereditară Pattern†
GLICIN-IMINOACIZI *(continuare)*									
	Hiperoxaluria (tipul II)	Acid D-gliceric dehidrogenaza/glioxilat reductaza	–	–	–	–	–	Nefrolitiază oxalat de calciu, insuficiență renală	AR
Imino acizi	Hiperprolinemia (tipul I)	Prolin-oxidaza	–	–	–	–	–		AR
	Hiperprolinemia (tipul II)	Δ^1-Pirolin-dehidrogenaza	–	–	–	–	–		AR
	Hiperhidroxiprolinemia	Hidroxiprolin-reductaza	–	–	–	–	–		AR
	Iminopeptiduria	Prolidaza	+	–	–	–	–	Eritematoză crustoasă, dermatită echimotică, infecții recurente	AR
CU CONȚINUT DE SULF									
Metionina	Hipermetioninemia	Metionin-adenozil-transferază	–	–	–	–	–		?
Homocistina	Homocistinuria	Cistationin-β-sintetaza	±	±	–	–	–	Cristalin dislocat, osteoporoză, boală vasculară trombotică	AR
	Homocistinuria	5,10-metilentetrahidrofolat reductaza	+	+	–	–	–		AR
	Homocistinuria și acidemia metilmalonică (cblC, D)‡	Cobalamin (vitamina B_{12}) reductaza (citosol)	+	+	–	–	–	Anemie megaloblastică	AR
	Homocistinuria și acidemia metilmalonică (cblF)	Eflux lizozomal	+	+	–	–	–		(?)
	Homocistinuria (cblE, G)	Metiltransferaza asociată cu cobala-min-reduc-taza (?)	+	+	–	–	–	Anemia megaloblastică	AR
Cistationină	Cistationinuria	Cistationaza	–	–	–	–	–		AR
Cistina	Cistinoza	Eflux lizozomal	–	–	–	–	–	Sindrom Fanconi, insuficiență renală, fotofobie	AR
S-sulfo-L-cisteina	S-sulfo-L-cisteina, sulfit și tiosulfaturia	Sulfit oxidaza	+	+	–	–	–	Cristalin dislocat	AR
CATIONICI									
Lizina	Hiperlizinemia	α-amino-adipic semialdehid sintetaza			–	–	–		AR
	Zaharopinuria	δ–amino-adipic semialdehid sintetaza	–	–	–	–	–		?

(continuare)

Tabelul 349-1 *(continuare)*

Tulburări ereditare ale catabolismului aminoacizilor

Aminoacid implicat	Tulburare sau afecțiune	Defect enzimatic	Manifestări clinice*: Retardare mentală	Disfuncții neuropsihice	Intoleranță la proteine	Cetoacidoza metabolică	Intoxicația cu amoniac	Altele	Transmitere ereditară Pattern†
CATIONICI *(continuare)*									
	Aciduria α–cetoadipică	α–cetoadipic acid dehidrogenază			–	–	–		?
	Aciduria glutarică (tipul I)	Glutaric CoA dehidrogenază	–	+	–	–	–	Distonie progresivă și atetoză	AR
	Aciduria glutarică (tipul II)	Flavoproteina pentru transferul de electroni sau ETF-ubichinon-oxidoreductază	–	+	–	+	–	Hipoglicemie, acidoză, miros de „picior transpirat“, hipotonie, degenerescență grasă a ficatului și rinichiului	AR
Ornitina	Hiperornitinemia- hiperamoniemia-homocitrulinuria	Translocatorul mitocondrial al ornitinei (?)	+	+	+	–	+		AR
	Hiperornitinemia	Ornitin-D-aminotransferaza	–	–	–	–	–	Atrofia coroidei și retinei	AR
CICLUL UREIC									
Carbamil-fosfat	Hiperamoniemia (tipul I)	Carbamilfosfat sintetaza I	+	+	+	–	+		AR
N-Acetil-glutamat	Hiperamoniemia (tipul IA)	N-acetil-glutamat sintetaza	?	+	+	–	+		AR
Ornitina	Hiperamoniemia (tipul II)	Ornitin-transcarbamilaza	±	+	+	–	+		XL
Citrulina	Citrulinemia	Argininosuccinat-sintetaza	+	+	+	–	+		AR
Acid argininosuccinic	Aciduria argininosuccinică	Argininosuccinaza	+	+	+	–	+		AR
Arginina	Argininemia	Arginaza	+	+	+	–	+		AR
LANȚURI RAMIFICATE									
Valina	Hipervalinemia	Valin-aminotransferaza	+	+	+	–	–		AR
Leucina, izoleucina	Hiperleucin–izoleucinemia	Leucin-izoleucin-aminotransferaza	+	+	+	–	–		?
Valina, leucina, izoleucina	Cetoaciduria clasică cu acizi cu lanț ramificat	Dehidrogenaza cetoacizilor cu lanț ramificat	+	+	+		–	Miros caracteristic de „sirop de arțar“	AR
	Cetoaciduria intermitentă cu lanț ramificat	Dehidrogenaza cetoacizilor cu lanț ramificat	±	–	+	+	–		AR
Leucina	Acidemia izovalerică	Izovaleril CoA dehidrogenaza	±	±	+	+	±	Miros de „picioare transpirate“	AR
	β-metil-crotonil glicinuria	β-metil-crotonil CoA carboxilaza	+	+	–	+	–	Miros caracteristic de „urină de pisică“	AR
	Aciduria β-hidroxi-β-metilglutarică	Liaza β-hidroxi-β-metilglutaril CoA	–	+	+	+	–		?

(continuare)

Tabelul 349-1 *(continuare)*

Tulburări ereditare ale catabolismului aminoacizilor

Aminoacid implicat	Tulburare sau afecțiune	Defect enzimatic	Manifestări clinice*						
			Retardare mentală	Disfuncții neuropsihice	Intoleranță la proteine	Cetoacidoza metabolică	Intoxicația cu amoniac	Altele	Transmitere ereditară Pattern[†]
LANȚURI RAMIFICATE *(continuare)*									
Izoleucina, valina	Aciduria α-metil-acetoacetică	β-cetotiolaza	±	±	+	+	+		AR
	Acidemia propionică (pcc A, B, C)[‡]	Propionil CoA carboxilaza	±	±	+	+	+		AR
	Acidemia propionică (bio)[‡]	Holocarboxilaz sintetaza; biotinidaza	+	±	+	+	–		AR
	Acidemia metilmalonică (mut)[‡]	Metilmalonil CoA mutaza	±	±	+	+	+		AR
	Acidemia metilmalonică (cbl A)[‡]	Cobalamin (vitamina B_{12}) reductaza (mitocondrială) (?)	±	±	+	+	+		AR
	Acidemia metilmalonică (cbl B)[‡]	Cobalamin (vitamina B_{12}) ATP adenoziltransferaza	±	±	+	+	+		AR

* + prezent regulat; ±, prezent uneori; –, absent; ?, incert; toate denumirile se referă la tulburări netratate.
[†] AR autosomal recesiv; XL, X-lincat; (AR) posibil autosomal recesiv;
[‡] Denumirile din paranteze se referă la grupurile complementare studiate prin analize genetice cu celule de cultură.

ETIOLOGIA ȘI PATOGENEZA Fiecare dintre hiperfenilalaninemii rezultă dintr-o activitate redusă a *fenilalanin-hidroxilazei*. La om, acest sistem enzimatic complet se regăsește doar în ficat. Fenilalanina și oxigenul molecular sunt substraturi, iar o pteridină redusă, tetrahidrobiopterina, este cofactor (figura 349-1). Tirozina și dihidrobiopterina sunt produse ale acestui sistem catalitic, ultima fiind reconvertită în tetrahidrobiopterină printr-o a doua enzimă, dihidropteridin-reductaza. În cele mai multe forme severe de fenilcetonurie tip I, activitatea apoenzimei hidroxilază, codificată de o genă de pe cromosomul 12q22-q24.1, este aproape total deficitară. Au fost identificate peste 200 de mutații în această genă la pacienții cu fenilcetonurie. Prevalența acestor mutații variază larg printre diferitele grupuri etnice. Mutațiile care determină scăderea totală a activității enzimatice, cum ar fi R408W, sunt asociate cu un prognostic mai sever, necesitând restricție dietetică strictă a fenilalaninei. Mutațiile care determină o deficiență mai puțin completă a enzimei, cum ar fi I65T, sunt asociate cu forme ușoare de fenilcetonurie tip I. Hiperfenilalaninemia tranzitorie (uneori numită *fenilcetonuria tranzitorie)* este determinată de o maturare întârziată a apoenzimei hidroxilază. În hiperfenilalaninemia „malignă“, scăderea persistentă a activității hidroxilante nu este dată de anomaliile în apohidroxilază, ci de deficitul de tetrahidrobiopterină determinat de blocarea căii prin care tetrahidrobiopterina este sintetizată din GTP (fenilcetonuria tip III sau hiperfenilalaninemia malignă) sau de deficitul de dihidropteridinreductază (fenilcetonuria tip II), enzima care generează tetrahidrobiopterina din dihidrobiopterină (vezi figura 349-1). Tirozin hidroxilaza și triptofan hidroxilaza necesită de asemenea tetrahidrobiopterina, iar produșii lor (L-dopa și 5-hidroxitriptofan) sunt esențiali pentru sinteza neurotransmițătorilor.

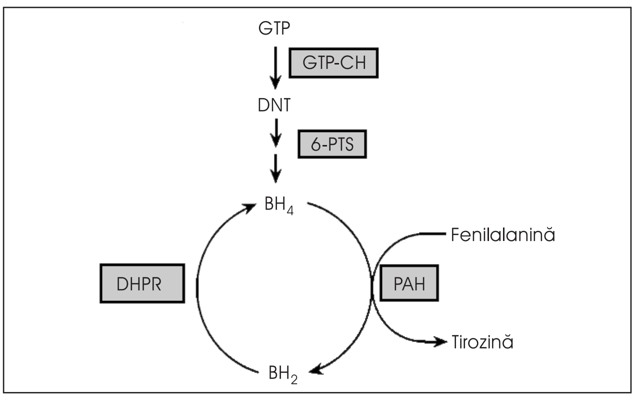


FIGURA 349-1 Căile, enzimele și coenzimele implicate în hiperfenilaninemii. Abrevieri: GTP, guanozin-trifosfat; GTP-CH, guanozin-trifosfat-ciclohidrolaza; DNT, dihidroneopterin-trifosfat; 6-PTS, 6-piruvoiltetrahidropterin-sintetaza; BH_4, tetrahidrobiopterin; BH_2, dihidrobiopterin; DHPR, dihidropteridin-reductaza; PAH, fenilalanin-hidroxilaza.

Anomaliile în metabolismul fenilalaninei reprezintă trăsături autosomal recesive care apar la aproximativ 1 din 10.000 de nou-născuți. Fenilcetonuria tip I, care reprezintă aproximativ 2/3 din aceste afecțiuni, este larg răspândită în populația albă și asiatică. Este rară la negrii. Activitatea fenilalanin-hidroxilazei la heterozigoți este scăzută, dar mai mare decât la homozigoții afectați. Purtătorii heterozigoți adulți sunt clinic normali, dar pot fi identificați prin creșterea raportului fenilalanină/tirozină în plasmă, în stare de semipost. Ei pot prezenta afectare cognitivă depistabilă după o încărcare cu fenilalanină.

Acumularea de fenilalanină în sânge și urină și scăderea formării de tirozină sunt consecințe directe ale hidroxilării alterate. În fenilcetonuria netratată și în variantele sale cu deficit de tetrahidrobiopterină, concentrațiile plasmatice de

fenilalanină devin suficient de mari [>1 mmol/l (16 mg/dl)] pentru a activa căile alternative de metabolism și pentru a conduce la formarea de fenilpiruvat, fenilacetat, fenillactat și alți derivați care sunt rapid epurați de rinichi și excretați prin urină. Concentrațiile plasmatice ale altor câtorva aminoacizi sunt moderat scăzute, probabil secundar inhibării absorbției gastrointestinale sau scăderii reabsorbției tubulare renale datorită excesului de fenilalanină. Afectarea cerebrală severă este rezultatul unor consecințe ale acumulării de fenilalanină: inhibarea competitivă a transportului altor aminoacizi necesari pentru sinteza proteinelor, scăderea formării sau stabilității poliribozomilor, scăderea sintezei și accelerarea degradării mielinei și formarea inadecvată a norepinefrinei și serotoninei. Fenilalanina este un inhibitor competitiv de tirozinază, o enzimă cheie în calea sintezei melaninei. Acest blocaj plus disponibilitatea redusă a precursorului melaninei, tirozina, determină hipopigmentația părului și a pielii.

MANIFESTĂRI CLINICE Nici o anomalie nu este aparentă la naștere, dar copiii cu fenilcetonurie clasică netratați ajung să se dezvolte încet, prezintă microcefalie și demonstrează lipsa progresului funcției cerebrale. Mulți necesită instituționalizare cronică la câțiva ani de la naștere datorită hiperactivității, crizelor comițiale și a retardării mentale severe. Anomaliile electroencefalografice, mirosul „de șoarece" al pielii, părului și urinei (din cauza acumulării de fenilacetat) și o tendință spre hipopigmentare și eczeme completează acest tablou clinic devastator. În contrast, copiii depistați la naștere și care au fost prompt tratați nu prezintă nici o astfel de anomalie. Copiii cu deficiențe ale tetrahidrobiopterinei sunt cei mai afectați. Convulsiile apar devreme, urmate de disfuncții cerebrale progresive și ale ganglionilor bazali (rigiditate, coree, spasme, hipotonie). Mulți sucombă prin infecții secundare în câțiva ani în ciuda diagnosticului pus devreme și a tratamentului adecvat.

Un număr de femei cu fenilcetonurie care au fost tratate încă din copilărie au ajuns la maturitate și au putut rămâne însărcinate. Dacă nivelurile de fenilalanină nu sunt strict controlate înainte și în timpul sarcinii, progenitura prezintă risc de *fenilcetonurie maternă*. La naștere, acești copii prezintă microcefalie și un risc crescut de defecte congenitale. După naștere, acești copii prezintă întârziere severă de dezvoltare nervoasă și retardul creșterii. Întrucât acești copii sunt heterozigoți, nu homozigoți, purtători ai unei mutații în gena pentru fenilalanin hidroxilază, manifestările clinice trebuie atribuite leziunilor produse de concentrațiile materne ridicate de fenilalanină la care au fost expuși in utero.

DIAGNOSTIC Concentrațiile fenilalaninei din plasmă sunt de obicei normale la naștere în hiperfenilalaninemii, dar cresc rapid după introducerea hranei cu proteine. Pentru a preveni retardarea mentală, diagnosticul și inițierea tratamentului dietetic pentru fenilcetonuria clasică trebuie realizate înainte de vârsta de 3 săptămâni. Pentru acest motiv, cei mai mulți dintre nou-născuții din America de Nord și Europa sunt supravegheați prin determinarea concentrației de fenilalanină sangvină folosind tehnica de inhibiție bacteriană Guthrie. Valorile anormale sunt confirmate prin teste cantitative, fluorometrice sau cromatografice. La nou-născuții cu tip I de fenilcetonurie, nivelurile plasmatice depind de cantitatea de fenilalanină la care a fost expus copilul și gradul alterării fenilalanin hidroxilazei. Restricția dietetică de fenilalanină se instituie în general dacă nivelurile sangvine de fenilalanină sunt mai mari de 250 μmol/l (4 mg/dl). Monitorizarea atentă a acestor copii relevă gradul afectării enzimatice și dictează gradul de restricție alimentară. Deficitul de tetrahidrobiopterină care apare la 1-5% din nou-născuții cu creșterea fenilalaninei sangvine este exclus prin screening-ul profilului urinar de pteridină și prin evaluarea activității dihidropteridin reductazei în specimene sangvine uscate. Deficitul de tetrahidrobiopterină se manifestă prin hiperalaninemie și afectare neurologică progresivă, în ciuda restricției dietetice de fenilalanină. Diagnosticul prenatal al tipului I de fenilcetonurie este acum posibil folosind teste bazate pe ADN capabile să depisteze mutațiile specifice sau restricția întregului fragment polimorfic al genei pentru fenilalanin hidroxilază. Deficitul de dihidropteridin reductază și blocarea sintezei de tetrahidrobiopterină pot fi depistate in utero folosind teste pe culturi de amniocite.

Rx TRATAMENT

Fenilcetonuria este prima tulburare metabolică moștenită în care profilaxia acumulării de metaboliți a ajutat la prevenirea consecințelor clinice. Acest lucru a fost obținut prin diete sărace în fenilalanină și suplimentate cu tirozină. Tirozina devine un aminoacid esențial în acest caz. Cantități suficiente de fenilalanină sunt oferite pentru sinteza de noi proteine și creșterea normală. Această cantitate variază cu vârsta și necesită reajustări frecvente, în special în viața timpurie. Obișnuit, concentrațiile plasmatice de fenilalanină sunt menținute între 120 și 360 μmol/l (2-6 mg/dl).

O astfel de dietă terapeutică trebuie instituită în timpul primelor 3 săptămâni de viață. Chiar și atunci, se pot vedea adesea disfuncții modeste ale sistemului nervos central datorate unor mutații dăunătoare sau după exces alimentar de proteine. Deoarece hiperfenilalaninemia necontrolată produce dereglări cerebrale în timpul copilăriei (și poate și la adulți), această dietă ar trebui continuată pe o perioadă nedefinită; fenilalaninemia tranzitorie nu necesită o restricție în dieta pe termen lung. Copiii cu o deficiență în tetrahidrobiopterină continuă să-și înrăutățească situația în ciuda instituirii dietei cu restricție de fenilalanină. Se studiază în prezent înlocuirea eficace cu cofactorul pteridină. Astfel de pacienți pot fi ajutați totuși printr-un regim în care restricția în dieta de fenilalanină este combinată cu suplimente de levodopa și 5-hidroxitriptofan. În final, consecințele fenilcetonuriei materne pot fi minimizate prin instituirea unor restricții în dieta cu fenilalanină înaintea concepției și continuând acest tratament tot timpul gestației. Asta înseamnă că femeilor cu fenilcetonurie ar trebui să li se instituie o dietă restrictivă de fenilalanină de la naștere până când dau naștere copiilor lor.

HOMOCISTINURIILE (HIPERHOMOCISTEINEMIILE)

Homocistinuriile sunt șapte tulburări distincte, biochimic și clinic (vezi tabelul 349-1), caracterizate printr-o concentrație crescută de aminoacid conținător de sulf, homocistină, în sânge și urină. Cele mai obișnuite forme sunt provocate de activitatea redusă a cistationin β-sintetazei, o enzimă a căii transsulfurării, prin care metionina se transformă în cisteină (vezi figura 349-2). Celelalte forme sunt rezultatul conversiei diminuate a homocisteinei în metionină, o reacție catalizată de homocisteină: metiltetrahidrofolat-metiltransferaza și doi cofactori esențiali, metiltetrahidrofolatul și metilcobalamina (metil-vitamina B_{12}). În funcție de tulburările subiacente, unii pacienți prezintă ameliorări chimice și, în unele cazuri, clinice după administrarea de suplimente de vitamine specifice (piridoxină, folați sau cobalamină). În homocistinuria clasică, crește nivelul de homocistină liberă în plasmă și apare hemocistinuria. Hiperhomocisteinemia se referă la creșterea concentrațiilor plasmatice totale de homocisteină și homocistină, libere sau legate de proteine. Hiperhomocisteinemia în absența unei homocistinurii semnificative apare la heterozigoți și la homozigoții pentru formele variate care implică alterarea metabolismului folaților sau al vitaminei B_{12} și în deficitul de cistationinsintetază. Creșterile nivelului plasmatic total de hemocisteină reprezintă un factor de risc independent pentru boala vasculară precoce.

DEFICIENȚA DE CISTATIONIN-β SINTETAZĂ **Definiție** Deficiența acestei enzime duce la creșterea concentrației de metionină și homocistină în fluidele organismului și la descreșterea concentrației de cisteină și cistină. Caracterele clinice majore includ dislocarea cristalinului (inferioară și medială, cel mai frecvent), retardare mentală, habitus marfanoid, osteoporoză și boală vasculară trombotică.

Etiologie și patogeneză Atomul sulf al aminoacidului esențial metionină se transferă în cele din urmă la cisteină prin calea de transsulfurare (figura 349-2). În una din aceste etape, homocisteina se condensează cu serina pentru a forma cistationina. Această reacție este catalizată de enzima cistationin β-sintetaza dependentă de piridoxal fosfat. Gena pentru această enzimă homodimerică a fost localizată în cromozomul 21q 22.3. Mutațiile heterogene ale acestei gene sunt prezente în diferite familii. Mutația G307S este asociată cu lipsa răspunsului la piridoxină, în timp ce mutația I278T se corelează cu responsivitate la piridoxină și un fenotip clinic ușor. Homocistinuria este relativ frecventă în Irlanda (1 din 60.000 de nou-născuți), dar rară în alte zone (mai puțin de 1 din 200.000 de nou-născuți).

Homocisteina și metionina se acumulează în celule și în lichidele organismului; sinteza cisteinei este diminuată, rezultând concentrații reduse ale acestui aminoacid și a formei sale disulfidice, cistina. La aproximativ jumătate din pacienți, activitatea sintetazei în ficat, creier, leucocite și în culturile de fibroblaștii este nedetectabilă. La ceilalți pacienți, țesuturile rețin de la 1 la 5% din cantitatea normală, iar cea reziduală poate fi adesea stimulată prin suplimentare cu piridoxină. Heterozigoția pentru deficitul de cistationin β-sintază este o cauză pentru hiperhomocist(e)inemie, cu creșterea riscului pentru boala vasculară trombotică.

Homocisteina interferă cu legătura încrucișată a colagenului, un efect care joacă probabil un rol important în complicațiile oculare, scheletice și vasculare. Colagenul alterat din ligamentul suspensor al cristalinului și al matricei osoase poate duce la dislocări ale cristalinului și la osteoporoză. În mod similar, interferența cu metabolismul normal al substanței de bază din pereții vasculari poate predispune la diateze trombotice, arteriale și venoase. O creștere a adezivității plachetare poate rezulta din acumularea de homocisteină, contribuind astfel la boala trombotică ocluzivă, atât de des observată. Accidente cerebrovasculare repetate, secundare afecțiunilor trombotice pot duce la retardare mentală, dar nu au fost excluse nici efectele chimice directe în metabolismul celulei cerebrale.

Manifestări clinice Mai mult de 80% din homozigoții cu deficiențe complete prezintă dislocări ale cristalinului. Această anomalie apare de obicei la vârsta de 3-4 ani și adesea duce la glaucom și diminuarea acuității vizuale. Retardarea mentală apare la aproximativ jumătate din acești pacienți, adesea însoțită de boli definite ca tulburări de comportament. Osteoporoza este o constatare radiologică obișnuită (găsită la două treimi din pacienții de 15 ani), dar rar cauzatoare de tulburări clinice. Complicațiile vasculare amenințătoare pentru viață, probabil inițiate de deteriorarea endoteliului vascular, sunt principala cauză a mortalității și morbidității. Ocluzia coronară, renală și a arterelor cerebrale cu infarctizarea țesuturilor poate apărea în timpul primei decade a vieții. Aproape o pătrime din pacienți mor datorită unor tulburări vasculare înaintea vârstei de 30 de ani. Aceste complicații vasculare par a fi exacerbate de procedurile de investigație angiografice. În mod obișnuit, pacienții care răspund la piridoxină au manifestări clinice mai puțin pregnante în toate privințele și scapă screening-ului neonatal, prezentându-se apoi cu ectopie a cristalinului sau cu ocluzie vasculară precoce. Purtătorii heterozigoți de deficit al sintazei (aproximativ 1 din 70, în populația generală) și alții cu concentrații mari de homocisteină plasmatică pot prezenta un risc crescut pentru tulburările vasculare premature coronariene, periferice și cerebrale.

Diagnostic Testul cu cianid-nitroprusiat este un mod simplu de a demonstra excreția crescută a componenților urinari ce conțin sulfhidril. Diagnosticul este confirmat prin măsurarea metioninei plasmatice libere și a homocistinei. Metionina plasmatică tinde să crească la pacienții cu deficit de sintază și să fie normală sau scăzută la cei cu alte cauze de homocistinurie și scăderea formării de metionină (vezi mai jos). Confirmarea diagnosticului depinde de măsurările activității cistationin β-sintazei în extracte tisulare sau culturi celulare de la pacienți. Heterozigoții pot fi identificați prin măsurarea vârfului seric de homocistină după administrarea orală a unei încărcări cu metionină și prin măsurarea activității sintazei tisulare.

℞ TRATAMENT

Ca și în fenilcetonuria clasică, tratamentul eficient depinde de un diagnostic precoce. Un număr de copii diagnosticați în perioada postnatală precoce au fost tratați cu succes cu diete cu restricție de metionină și cu supliment de cistină. Evoluția lor clinică este benignă în comparație cu cei netratați. La aproximativ jumătate din pacienți, piridoxina orală (25-500 mg/zi) produce o scădere în metionina și homocistina plasmatică și urinară și o creștere a concentrației de cistină în lichidele organismului. Acest efect reflectă probabil o creștere modestă a activității β-sintazei în celulele pacienților la care deficitul este caracterizat ori prin afinitate redusă a cofactorului, ori prin degradare accelerată a enzimei mutante. Întrucât o astfel de suplimentare cu vitamine aparent nu dăunează, ar trebui încercată la toți pacienții. Nu există nici un raport asupra efectului inițierii tratamentului cu

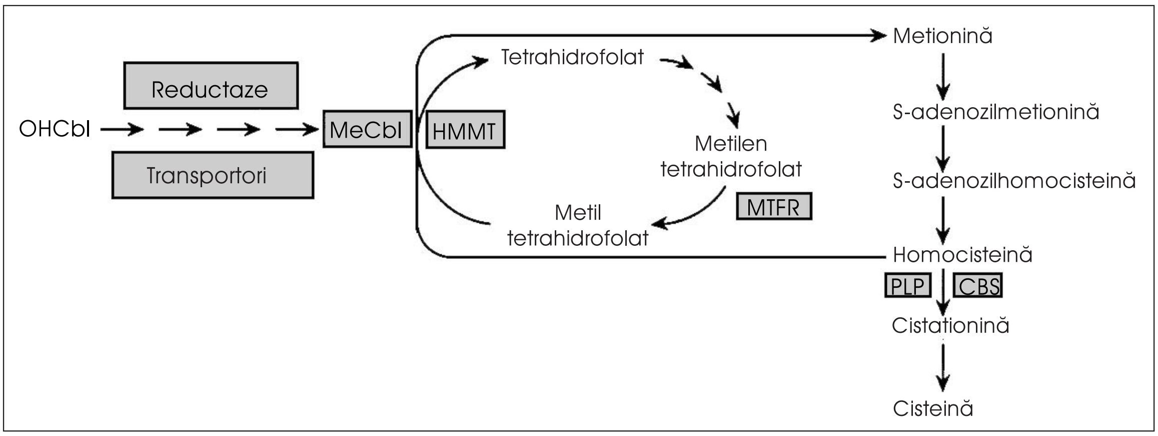


FIGURA 349-2 Căile, enzimele și coenzimele implicate în homocistinurii. În căsuțe sunt specificate mijloacele particulare cu semnificație etiologică sau terapeutică ale variatelor defecte genetice subiacente. Abrevieri: OHCbl, hidroxocobalamină (hidroxo B_{12}); MeCbl, metilcobalamină; MTFR, metilen-tetrahidrofolat-reductaza; PLP, piridoxalfosfat; CBS, cistationin-β-sintetaza.

suplimentare de piridoxină imediat după naștere. În mod similar, nu există nici o informație referitoare la suplimentele de piridoxină administrate purtătorilor heterozigoți.

DEFICIENȚA DE 5,10-METILENTETRAHIDROFOLAT-REDUCTAZĂ **Definiție** În această formă a homocistinuriei, concentrațiile de metionină din lichidele corpului sunt normale sau în scădere deoarece deficiența de 5,10-metilentetrahidrofolat-reductază duce la o sinteză diminuată a 5-metiltetrahidrofolatului, un cofactor în formarea enzimatică a metioninei din homocisteină (vezi figura 349-2). Disfuncția sistemului nervos central apare la cei mai mulți pacienți.

Etiologia și patogeneza 5-metiltetrahidrofolat: homocistein metiltransferaza catalizează conversia homocisteinei în metionină. Grupul metil transferat în acestă reacție provine din 5-metiltetrahidrofolat care este transformat în tetrahidrofolat. În schimb, 5-metiltetrahidrofolatul este sintetizat enzimatic din 5,10-metilentetrahidrofolat de 5,10-metilentetrahidrofolat-reductază. Astfel, activitatea reductazei controlează atât sinteza metioninei, cât și producția de tetrahidrofolat. Această serie de reacții este critică pentru sinteza normală de ADN și ARN. Un defect primar în activitatea reductazei produce secundar activitate deficitară a metiltransferazei și conversie diminuată a homocisteinei în metionină. Deficitul de metionină și sinteza diminuată a acizilor nucleici pot contribui la disfuncția sistemului nervos central, în timp ce acumularea de homocistină poate predispune la tromboză. Tulburarea pare să fie moștenită autosomal recesiv. Gena pentru metilentetrahidrofolat reductază se află pe cromozomul 1p36.3 și au fost identificate mutații la pacienții cu hiperhomocisteinemie datorată defectului prezent la nivelul acestei gene. O variantă termolabilă a acestei enzime are activitate redusă și poate fi o cauză obișnuită de hiperhomocisteinemie asociată cu risc crescut de boală vasculară la adultul tânăr.

Manifestări clinice S-au raportat mai mult de 25 de cazuri de copii cu hiperhomocisteinemie datorată deficitului de reductază. Cei mai sever afectați prezintă de timpuriu retardare în dezvoltare și atrofie cerebrală. Alții au tulburări de comportament (catatonie) în timpul decadei a doua de viață sau prezintă o ușoară retardare. Probabil că severitatea manifestărilor clinice reflectă severitatea deficitului de reductază.

Diagnostic Combinația dintre concentrațiile crescute de homocisteină în lichidele corpului și concentrațiile normale sau scăzute de metionină ar trebui să sugereze această boală. Nivelul plasmatic al homocisteinei totale este ușor crescută față de limita normală, sugerând o disfuncție ușoară a acestei enzime. Concentrațiile de folați serici sunt mici la unii pacienți. Confirmarea necesită un test cu reductază efectuat pe biopsii de țesuturi (creier, ficat, culturi de fibroblaști).

Rx TRATAMENT

Experiența terapeutică este limitată. Suplimentarea cu folați, metionină sau betaină scade excreția urinară de homocistină și ameliorează manifestările clinice la unii pacienți.

DEFICIENȚA SINTEZEI COENZIMEI COBALAMINEI (VITAMINA B_{12}) **Definiție** Alte cinci forme de homocistinurie reflectă, de asemenea, conversia diminuată a homocisteinei în metionină. Deficitele primare ale acestora sunt totuși în sinteza metilcobalaminei, o coenzimă a cobalaminei (vitamina B_{12}), necesară metil-tetrahidrofolat-homocistein-metiltransferazei (vezi figura 349-2). Uneori, acidul metilmalonic se acumulează în fluidele corpului datorită sintezei diminuate a celei de-a doua coenzime, adenozilcobalamina, necesară izomerizării metilmalonil coenzimei A (CoA) în succinil CoA. Aceste tulburări sunt denumite cblC, -D, -E, -F și -G.

Etiologie și patogeneză Similar deficienței de 5,10 metilen-tetrahidrofolat-reductază, fiecare tulburare diminuă remetilarea homocisteinei. Întrucât metilcobalamina este necesară pentru transferul grupului metil din metilen-tetrahidrofolat în homocisteină, deficitul metabolic al cobalaminei duce la o activitate deficitară a metiltransferazei. Defectele responsabile pentru sinteza diminuată a metilcobalaminei implică una din cele câteva etape din activitatea lizozomală sau citosolică a precursorului vitaminei (vezi figura 349-2). În defectul cblF, transportul cobalaminei din lizozomi este diminuat. În cblC și -D, reductaza necesară pentru formarea atât a metilcobalaminei, cât și a adenozilcobalaminei este deficitară. La cblE și -G sunt afectate unele componente necesare menținerii unei forme reduse de cobalamină pe apoenzima metiltransferază. Studii genetice pe celule somatice arată că fiecare din aceste anomalii sunt distincte și implică faptul că sunt moștenite ca trăsături autosomal recesive.

Manifestări clinice Au fost descriși mai mult de 45 de pacienți – majoritatea copii – cu aceste defecte în metabolismul cobalaminei. Deși manifestările clinice variază, anomaliile includ dezvoltare întârziată, demență, spasticitate, anemie megaloblastică și pancitopenie. Nu este posibilă definirea unui sindrom clinic specific pentru fiecare din defectele metabolismului cobalaminei.

Diagnostic Homocistinuria, homocistinemia și hipometioninemia sunt amprente clinice. Și acidemia metilmalonică a fost notată printre acele defecte produse de sinteza defectuoasă a celor două coenzime cobalaminice. Aceste constatări sunt valabile și în anemia pernicioasă întâlnită la adulții sau copiii la care absorbția intestinală a cobalaminei este diminuată. Măsurarea concentrațiilor cobalaminei serice relevă un nivel scăzut în anemia pernicioasă și un nivel normal la pacienții cu conversia slabă a vitaminei cobalamină în coenzime ajută la diferențierea diagnosticului. Diagnosticul definitiv se pune după demonstrarea diminuării sintezei coenzimei în celulele de cultură.

Rx TRATAMENT

Tratamentul copiilor afectați cu suplimente de cobalamină (de la 1 la 2 mg/zi) determină excreția scăzută a homocisteinei și metilmalonatului până la valori aproape normale; deficitele hematologice și neurologice au scăzut într-un grad variabil la unii pacienți. Intervenția făcută la începutul vieții pare să ofere cel mai bun prognostic pe termen lung.

ALCAPTONURIA

DEFINIȚIE Alcaptonuria este o tulburare rară a catabolismului tirozinei caracterizată prin deficiența de oxidază a acidului homogentizic și prin prezența masivă a acidului homogentizic (alcaptonă) în urină și acumularea acidului pigmentului oxidat al acidului homogentizic în țesutul conjunctiv (*ocronoza*). După mulți ani, ocronoza produce o formă distinctă de artroză degenerativă.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Acidul homogentizic este un intermediar în catabolismul tirozinei. Activitatea oxidazei acidului homogentizic, enzima care catalizează deschiderea inelului fenolic care produce acidul maleilacetoacetic, este deficitară în ficatul și rinichii pacienților cu alcaptonurie, iar acidul homogentizic se acumulează în celulele și în lichidele organismului. Gena implicată a fost localizată pe cromozomul 3q2. Pacienții au concentrații minim crescute de acid homogentizic în sânge deoarece el este rapid excretat de rinichi. Excreția acidului homogentizic (cel mult între 3 și 7 g în urină zilnic) este de importanță nesemnificativă fiziopatologic. Totuși, acidul homogentizic și polimerii săi oxidați se leagă de colagen, ducând la depunerea progresivă a unui pigment de culoare gri până la negru-albăstrui. Mecanismul prin care acest depozit produce schimbări degenerative în cartilaje, în discul interver-

tebral și în alte țesuturi este necunoscut, dar poate implica iritații chimice directe, deficite ale legăturilor încrucișate colagenice, dereglarea metabolismului condrocitelor sau o combinație a acestor factori.

Alcaptonuria a fost prima tulburare umană despre care s-a demonstrat că este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Homozigoții afectați apar cu o frecvență de 1 la 200.000. Purtătorii heterozigoți sunt clinic sănătoși și nu elimină acid homogentizic în urină chiar după administrarea unor doze mari de tirozină.

MANIFESTĂRI CLINICE Alcaptonuria poate să nu fie aparentă până la mijlocul vieții, când se dezvoltă și apar tulburări articulare degenerative. Înaintea acestei perioade, tendința urinei pacientului de a se înnegri poate trece neobservată, ca și decolorarea ușoară a sclerelor și a urechilor. Cele mai timpurii indicii ale tulburări se dezvoltă după vârsta de 20 până la 30 de ani și constau în colorarea brună a pigmentului scleral și întunecarea generalizată observată la concă și antehelix și apoi la nivelul helixului urechii, care sunt tipice. Cartilajele urechii sunt neregulate și îngroșate. *Artrozele ocronotice* sunt anunțate de dureri, rigiditate și limitarea mișcărilor șoldurilor, genunchilor și umerilor. Artritele acute sunt asemănătoare cu cele reumatice, dar anumite articulații sunt evitate de obicei. Ultimele manifestări apărute sunt limitarea mișcărilor și anchiloza coloanei lombosacrate. Apar pigmentări ale valvelor inimii, laringelui, membranelor timpanice și pielii, iar anumiți pacienți prezintă calculi pigmentari renali și prostatici. La pacienții în vârstă pot apărea tulburări degenerative cardiovasculare.

DIAGNOSTIC Un pacient a cărui urină recoltată devine întunecată, chiar neagră, este suspect de alcaptonurie, dar acest lucru trece adesea neobservat. Diagnosticul este dat în general de triada artroză degenerativă, pigmentare ocronotică și urina care se înnegrește după alcalinizare. Acidul homogentizic din urină poate fi identificat prin anumite teste: prin adăugarea de clorură ferică se observă o culoare neagră-roșiatică; tratarea cu reactiv Benedict produce o culoare maro; adăugarea de soluție saturată de nitrat de argint produce imediat o culoare neagră. Aceste teste pot fi confirmate prin determinări cromatografice, enzimatice sau spectrofotometrice ale acidului homogentizic. Radiografia coloanei lombare este patognomonică, arătând degenerarea și calcifierea densă a discurilor intervertebrale și spațiile intervertebrale înguste.

Rx TRATAMENT

Nu există un tratament specific al artrozei ocronotice. Manifestările articulare pot fi controlate printr-o restricție de fenilalanină și tirozină în dietă, dar durata lungă a bolii descurajează astfel de încercări terapeutice. Acidul ascorbic împiedică oxidarea și polimerizarea acidului homogentizic in vitro, dar eficacitatea acestei forme de tratament nu a fost stabilită. Tratamentul simptomatic este similar celui pentru osteoartroză (capitolul 322).

CISTINOZA

DEFINIȚIE Cistinoza este o tulburare rară, caracterizată prin acumularea intralizozomală a cistinei libere în țesuturile oganismului. Aceasta determină apariția cristalelor de cistină în cornee, în conjunctive, în măduva osoasă, în ganglionii limfatici, în leucocite și organele interne. Există trei tipuri: o formă infantilă (nefropatică) ducând la sindromul Fanconi și la insuficiență renală în prima decadă; o formă juvenilă (intermediară) în care tulburarea renală se manifestă de-a lungul decadei a doua și o formă adultă (benignă) caracterizată prin depunerea cistinei în cornee, dar nu și în rinichi.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Defectele de bază implică mai degrabă fluxul diminuat al cistinei din lizozomi decât o anomalie în catabolismul cistinei. Efluxul cistinei lizozomale este un proces activ, dependent de ATP. Conținutul de cistină al țesuturilor poate fi de o sută de ori mai mare decât nivelul normal în forma infantilă și de 30 de ori mai mare față de nivelul normal în forma adultă. Nu există schimburi între cistina intracitoplasmatică din lizozomi și alte rezerve de aminoacizi, intra- sau extracelulare. Concentrația plasmatică și urinară a cistinei nu sunt crescute în mod caracteristic.

Cantitatea de cristal depusă variază de la pacient la pacient, în funcție de forma tulburării și de metodele folosite în prepararea probelor patologice. Acumularea de cistină în rinichi produce insuficiență renală în formele infantile și juvenile. Rinichii sunt palizi și micșorați, capsula este aderentă și joncțiunea corticomedulară devine dificil de observat. Din punct de vedere microscopic, organizarea nefronului este întreruptă, glomerulii sunt hialinizați, țesuturile conjunctive sunt inflamate, iar epiteliul normal al vaselor este înlocuit de celule cuboidale. Îngustarea și scurtarea vaselor proximale produce diformitatea numită „gât de lebădă" care este caracteristică, dar nu specifică pentru cistinoză. Depigmentarea în pete și degenerarea retinei periferice apar în formele infantile și juvenile. Cristalele de cistină pot fi de asemenea depozitate în cornee, conjunctiva oculară sau uvee.

Se pare că toate formele sunt moștenite ca o trăsătură autosomal recesivă. În 24 de familii cu forme infantile și juvenile de cistinoză, gena mutantă a fost localizată pe cromozomul 17p. Heterozigoții au concentrații de cistină intracelulară intermediare între cele ale persoanelor normale și ale pacienților afectați, dar nu prezintă manifestări clinice.

MANIFESTĂRI CLINICE În forma infantilă, anomaliile devin aparente de obicei între lunile a 4-a și a 6-a de viață. Retardarea în creștere, voma, febra, rahitismul rezistent la vitamina D, poliuria, deshidratarea și acidoza metabolică sunt pronunțate. Disfuncția generalizată a tubilor proximale (sindromul Fanconi) duce la hiperfosfaturie și hipofosfatemie, glicozurie renală, aminoacidurie generalizată, hipouricemie și adesea hipopotasemie. Pielonefrita poate contribui împreună cu fibroza intestinală la insuficiența glomerulară progresivă. Moartea datorată uremiei sau infecțiilor intercurente survine de obicei înaintea vârstei de zece ani. Manifestările oculare sunt proeminente. Fotofobia se evidențiază de obicei în primii câțiva ani de viață datorită depozitelor de cistină din cornee, iar degenerarea retinei poate apărea chiar mai devreme.

În contrast, pacienții cu forma adultă prezintă doar tulburări oculare. Cele mai importante acuze sunt fotofobia, durerea de cap, senzația de arsură sau înțepătură la nivelul ochiului. Funcția glomerulară și tubulară și integritatea retinei sunt conservate. În forma juvenilă, manifestările oculare și renale nu devin semnificative până în a doua decadă de viață. Manifestările renale, mai puțin pronunțate decât în forma infantilă, duc în final la insuficiență renală.

DIAGNOSTIC Cistinoza trebuie luată în considerare la orice copil cu rahitism rezistent la vitamina D, cu sindrom Fanconi sau insuficiență glomerulară. Cristalele de cistină hexagonale sau rectangulare pot fi detectate în cornee (prin examinare cu un oftalmoscop), în leucocitele din sângele periferic sau măduva osoasă sau în biopsiile efectuate din mucoasa rectală. Diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea nivelului cistinei în leucocitele sângelui periferic sau în fibroblaștii de cultură. Forma infantilă a fost diagnosticată prenatal în celulele lichidului amniotic.

Rx TRATAMENT

Forma adultă este benignă și nu necesită nici un tratament. Tratamentul simptomatic al tulburării renale în forma infantilă sau juvenilă nu diferă de acela din alte forme de insuficiență renală cronică: ingestia masivă de lichide pentru a preveni deshidratarea; corectarea acidozei metabolice; ingestia supli-

mentară de calciu, fosfat și vitamina D pentru a corecta rahitismul. Astfel de măsuri terapeutice sunt eficiente pentru asigurarea creșterii și dezvoltării la copiii afectați temporar. O terapie specifică a fost utilă. Administrarea de tiol cisteamină liberă încetinește progresia disfuncției renale, ameliorează creșterea și dizolvă cristalele de cistină corneană. Acest compus acționează în lizozomi prin formarea unui compus disulfidic cu cisteina care poate fi eliminată din organite printr-un transportor diferit de cel deficitar, caracteristic acestei afecțiuni. Deși cisteamina determină o ameliorare definitivă în primii ani, pierderea gradată a funcției renale continuă.

Tratamentul de elecție pentru cistinoza nefropatică este transplantul renal; copiii afectați de tulburarea renală în ultima fază au fost tratați astfel. La acei pacienți care au tolerat intervenția și nu au avut probleme imunologice, funcția rinichiului a ajuns să fie aproape normală. Rinichii transplantați nu au dezvoltat anomaliile funcționale tipice cistinozei (vezi sindromul Fanconi sau insuficiența glomerulară). Pacienții pot continua să acumuleze cistină în cornee și în alte țesuturi oculare. Deoarece durata medie a vieții unui rinichi transplantat este în mod obișnuit de la 15 la 20 ani, unii pacienți cu forma infantilă de cistinoză au primit doi sau mai mulți rinichi transplantați.

HIPEROXALURIA PRIMARĂ

DEFINIȚIE Hiperoxaluria primară este denumirea pentru două boli rare, caracterizate prin excreția urinară cronică excesivă a acidului oxalic și prin nefrolitiază cu oxalat de calciu și nefrocalcinoză. În mod tipic, pacienții cu ambele forme prezintă insuficiență renală de timpuriu și mor în uremie. La examenul anatomopatologic, depozitele de oxalat de calciu sunt distribuite în țesuturile renale și extrarenale, o afecțiune care se numește *oxaloză*.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Bazele metabolice ale hiperoxaluriei primare afectează căile metabolismului glioxilatului. În hiperoxaluria tip I, excreția urinară a oxalatului și a formelor reduse și oxidate ale glioxilatului sunt crescute. Sinteza excesivă a acestor substanțe rezultă dintr-un blocaj la nivelul metabolismului glioxilatului. Defectul primar la cei mai mulți pacienți este deficiența enzimei hepatice peroxizomale alanin-glioxilat-amino transferaza. Gena pentru această enzimă este situată pe cromozomul 2q36→37 și au fost identificate câteva mutații distincte la pacienții cu hiperoxalurie tip I. Unele din aceste mutații direcționează greșit enzima spre mitocondrii și astfel ea devine nefuncțională. Creșterea nivelului de glioxalat conduce la oxidarea crescută a glioxalatului la oxalat și la creșterea reducerii glioxalatului la glicolat. Fiecare din acești acizi cu 2 carboni sunt apoi excretați în exces prin urină. În tipul II de hiperoxalurie, acidul L-gliceric este excretat în exces împreună cu oxalatul. În această afecțiune, activitatea dehidrogenazei acidului D-gliceric care catalizează reducerea hidroxipiruvatului în acid D-gliceric în calea catabolică a metabolismului serinelor este absentă în leucocite (și probabil și în alte țesuturi). Hidroxipiruvatul acumulat este, în schimb, redus de lacticdehidrogenază în L-izomer al gliceratului, care este excretat în urină. Aceeași enzimă are activitate de glioxilat reductază, iar deficitul ei promovează oxidarea glioxilatului la oxalat, ducând la formarea crescută de oxalat. Ambele tulburări par a fi moștenite ca trăsături autosomal recesive. Heterozigoții sunt asimptomatici.

Formarea de calculi, nefrocalcinoza și oxaloza sunt datorate insolubilității oxalatului de calciu. Depozitele extrarenale de oxalat sunt pronunțate la nivelul inimii, pereții arterelor și venelor, tractului urogenital feminin și oaselor, în special în tipul I de boală.

MANIFESTĂRI CLINICE Nefrolitiaza și oxaloza se pot manifesta în timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți fac colici renale sau prezintă hematurie între vârsta de 2 și 10 ani și sucombă prin uremie înaintea vârstei de 20 de ani. După instalarea uremiei, pacienții pot face spasme periferice severe și necroze având ca rezultat insuficiența vasculară. Excreția de oxalat scade pe măsură ce se înrăutățește insuficiența renală. La pacienții cu instalare tardivă a simptomelor s-au raportat rate de supraviețuire până la vârsta de 50 sau 60 de ani, în ciuda nefrolitiazelor repetate. Hiperoxaluria tip II este o afecțiune ușoară, cu o implicare mai redusă a organelor extrarenale și cu afectarea tardivă a funcției renale.

DIAGNOSTIC Excreția de oxalat la copiii normali sau la adulți este mai mică de 0,5 mmol (60 mg) pe 1,73 m^2 de suprafață, pe zi. Pacienții cu hiperoxalurie tip I sau tip II în general excretă de două sau de patru ori mai mult. Diferența dintre cele două tipuri depinde de măsurarea nivelului celorlalți acizi organici care le definesc: acidul glicolic la tipul I și acidul L-gliceric la tipul II. Întrucât pacienții cu deficiență de piridoxină sau tulburări cronice ileale pot excreta cantități mari de oxalați, aceste afecțiuni trebuie excluse.

TRATAMENT

Nu există nici un tratament satisfăcător. Concentrația de oxalați urinari poate fi redusă temporar prin creșterea diurezei. Doze mari de piridoxină (100 mg/zi) pot reduce nivelul oxalatului urinar, dar efectele pe termen lung nu sunt impresionante. O dietă cu conținut ridicat de fosfat pare să reducă frecvența incidenței colicilor renale, dar excreția de oxalat este neafectată. Efectele benefice ale transplantului combinat ficat-rinichi pot corecta deficitul enzimatic înlocuind organele afectate; necesită mai multe studii.

BIBLIOGRAFIE

Boushley CJ et al: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefit of increasing folic acid intakes. JAMA 274:1049, 1995

Danpure CJ, Purdue PE: Primary hyperoxaluria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 2385

Elsas LJ, Acosta PB: Nutritional support of inherited metabolic diseases, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed, ME Shils et al (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p 1147

Fenton WA, Rosenberg LE: Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3129

Frosst P et al: A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature (Genetics) 10:111, 1995

Gahl WA et al: Lysosomal transport disorders: Cystinosis and sialic acid storage disorders, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3763

La Du BN: Alkaptonuria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 1371

Mudd SH et al: Disorders of transsulfuration, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 1279

Rosenberg LE, Scriver CR: Disorders of amino acid metabolism, in *Metabolic Control and Disease*, 8th ed, PK Bondy, LE Rosenberg (eds). Philadelphia, Saunders, 1980, p 583

Rosenblatt DS: Inherited disorders of folate transport and metabolism, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3111

Scriver CR et al: The hyperphenylalaninemias, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 1015

350 ANOMALII EREDITARE ÎN TRANSPORTUL MEMBRANAR

Louis J. Elsas, Nicola Longo, Leon E. Rosenberg

Trecerea multor molecule de-a lungul membranelor plasmatice celulare depinde de sisteme de transport specifice care își datorează specificitatea unor receptori membranari și proteine „transportoare“. Acești constituenți ai membranei recunosc moleculele individuale sau substanțele structurale și catalizează mișcarea transmembranară. Tulburările prezentate în acest capitol au trei trăsături comune: fiecare este caracterizată printr-o lipsă specifică în transportul uneia sau mai multor componente; fiecare este moștenită dominant sau recesiv, implicând faptul că variația la nivelul unui singur locus genetic este implicată; în plus, se presupune că fiecare reflectă o afectare primară a unei proteine membranare specifice. Unele din aceste defecte au fost bine definite fiziologic și genetic și au fost identificate genele și/sau ADNc-ul care codifică o serie din acești transportatori.

S-au descris mai mult de 20 de tulburări ereditare ale transportului membranar (tabelul 350-1). Cele mai multe afectează doar intestinele și/sau rinichii. Clasele de substraturi reprezentate includ aminoacizii, glucidele, cationii, anionii, vitaminele și apa. Unele sunt discutate în alte subcapitole. Acelea care afectează transportul aminoacizilor, hexozelor, urațiilor și clorurilor sunt prezentate în acest capitol ca exemple ale defectelor enumerate.

TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI AMINOACIZILOR

Așa cum este prezentat în tabelul 350-1, au fost descrise 10 tulburări ale transportului aminoacizilor. Cinci dintre ele (cistinuria, dibazicaminoaciduria, boala Hartnup, iminoglicinuria și dicarboxilicaminoaciduria) prezintă tulburări de transport pentru aminoacizii structurali, implicând astfel existența unor receptori membranari sau transportori. Cu excepția iminoglicinuriei și dicarboxilicaminoaciduriei, aceste defecte au consecințe clinice importante. Cele cinci tulburări rămase afectează transportul doar al unui aminoacid, implicând existența sistemelor de transport cu substraturi specifice. Toate aceste boli afectează transportul la nivelul rinichilor, intestinelor sau la nivelul ambelor; nici una nu afectează transportul în alte țesuturi.

CISTINURIA Definiție Cistinuria, cea mai obișnuită disfuncție congenitală a transportului aminoacizilor, este caracterizată de reabsorbția tubulară diminuată și excreția urinară excesivă a aminoacizilor dibazici: lizină, arginină, ornitină și cistină. Un defect similar de transport există în mucoasa intestinală. Deoarece cistina este cea mai puțin solubilă dintre aminoacizii naturali, excreția ei mărită predispune la formarea de calculi renali, ureterali și biliari. Acești calculi sunt responsabili pentru semnele și simptomele acestei afecțiuni.

Etiologie și patogeneză Excreția masivă a cistinei și a altor aminoacizi dibazici apare numai la homozigoții pentru cistinuria clasică. Tulburarea, moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă, rezultă din defectele proteinei transportoare membranare esențiale pentru transportul acestui grup de aminoacizi, proteină situată la limita apicală a „marginii în perie“ a segmentului proximal al tubului renal și celulele intestinale mici. Deși excreția renală a celor patru aminoacizi este crescută la homozigoți, prezența unei anumite capacități de transport rezidual pentru aceste componente plus existența altor trei tulburări caracterizate prin excreția selectivă a componentelor acestui grup (dibazicaminoaciduria, hipercistinuria, lizinuria) argumentează existența a cel puțin trei sisteme de transport renale pentru acești aminoacizi, câte unul pentru fiecare aminoacid; un sistem de transport este destinat lizinei, argininei și ornitinei și unul este pentru toți cei patru aminoacizi.

Întrucât în mod normal excreția urinară și anomaliile clearance-ului renal la toți homozigoții sunt similare, dovada existenței celor trei variante apare din studii efectuate asupra transportului intestinal la homozigoți și din excreția urinară la heterozigoți. Tipul I de homozigoți nu prezintă transportul mediat intestinal al cistinei, lizinei și ornitinei; heterozigoții au excreția urinară de aminoacizi normală. Tipul II de homozigoți nu prezintă transportul de lizină, intestinal mediat dar păstrează o anumită capacitate pentru transportul cistinei; heterozigoții au excreția urinară crescută moderat pentru fiecare din cei patru aminoacizi. Tipul III de homozigoți păstrează o anumită capacitate pentru transportul intestinal indirect al celor patru substraturi implicate; heterozigoții au nivelul lizinei și cistinei urinare ușor crescut. Gena pentru tipul I de cistinurie, familia 3 de transportori în soluție (SLC3A1), a fost localizată pe 2p16.3. Mutațiile heterogene în această genă determină tipul I de boală. Virtual, unele mutații suprimă transportul de cistină când ADNc-ul mutant este exprimat în celule reporter.

Manifestări clinice Cistinuria este printre cele mai obișnuite defecte congenitale, cu o frecvență de 1 la 10 000 și 1 la 15 000 de nașteri, în multe grupuri etnice. Două treimi din adulții cu cistinurie homozigoți sunt tipul I. Calculii produși de cistină reprezintă de la 1 la 2 procente din totalitatea calculilor urinari, dar reprezintă cauza cea mai frecventă de calculoză la copii. Solubilitatea maximă a cistinei, apreciată în limita pH-ului fiziologic urinar de 4,5 la 7,0, este de aproximativ 1200 μmol/l (300 mg/l). Întrucât homozigoții afectați în mod normal excretă între 2400 și 7200 μmol (de la 600 la 1800 mg) zilnic, cristaluria și formarea de calculi sunt o amenințare permanentă. Formarea calculilor de obicei se manifestă în a doua sau a treia decadă, dar poate apărea în primul an de viață sau se poate manifesta ca litiază biliară la nou-născut. Simptomele și semnele sunt cele tipice litiazei urinare: hematuria, dureri în flancuri, colici renale, uropatie obstructivă și infecție (vezi capitolul 279). Urolitiaza recurentă poate duce la insuficiență renală progresivă.

Diagnostic Prezența cistinei în calculii traiectului urinar este patognomonică pentru cistinurie. Totuși, întrucât jumătate din calculii prezentați de pacienții cistinurici sunt de compoziție mixtă și întrucât 10% din ei pot să nu conțină un miez de cistină detectabil, un test urinar cu nitroprusiat trebuie făcut la toți pacienții cu litiază urinară, pentru a exclude acest diagnostic. Acest test cu nitroprusiat este pozitiv (apariția unei colorații roșii ca cireașa) la unii heterozigoți pentru cistinurie, la pacienții cu hipercistinurie, homocistinurie și cistin mercaptolactat disulfidurie. Când conținutul de cistină din urină depășește 1000 μmol/l (250 mg/l), cristalele de cistină se pot vedea în sedimentul urinar acidifiat, concentrat și răcit. Aceste cristale hexagonale sunt patognomonice excesului de cistină la pacienții care nu iau sulfonamide.

Confirmarea diagnosticului de cistinurie depinde de demonstrarea excreției standard a aminoacidului caracteristic în urină. Excreția selectivă a cistinei, lizinei, argininei și ornitinei poate fi demonstrată prin cromatografie cantitativă și calitativă. Cantitatea este importantă pentru diferențierea câtorva heterozigoți de homozigoți și pentru supravegherea excreției de cistină liberă în timpul terapiei.

Rx TRATAMENT

Abordarea terapeutică are ca scop prevenirea formării cristalelor de cistină prin reducerea concentrației de cistină în urină. Acest obiectiv este realizat prin creșterea volumului urinar și prin menținerea unui pH urinar alcalin. Ingerarea în exces de 4 l/zi lichide este esențială, iar între 5 și 7 l/zi este optimă. Excreția de cistină urinară ar trebui să măsoare mai puțin de 1000 la 1200 μmol/l (250 la 300 mg/l). Aportul

Tabelul 350-1

Tulburări genetice ale transportului membranar

Tipul substanței și tulburarea	Substraturi individuale	Țesuturi care manifestă defectul de transport	Baza moleculară propusă a defectului	Manifestări clinice majore	Transmiterea ereditară	Locul discuției
AMINOACIZI						
Cistinuria clasică	Cistina, lizina, arginina, ornitina	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport pentru dibazic-cistină	Nefrolitiaza produsă de cistină	Autosomal recisivă	Capitolul 350
Dibazicaminoaciduria	Lizina, arginina, ornitina	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport dibazice	Tipul I: benign, tipul II: intoleranță proteică, hiperamoniemia, retardare	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Hipercistinuria	Cistina	Tubul renal proximal	Mutația proteinei de transport a cistinei	Risc de nefrolitiază produsă de cistină	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Lizinuria	Lizina	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a lizinei	Convulsii, retardare fizică și mentală	Posibil autosomal recesivă	Capitolul 350
Boala Hartnup	Aminoacizi neutri	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a aminoacizilor neutri	Aminoacidurie neutră constantă, simptome intermitente de pelagră	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Malabsorbția triptofanului	Triptofan	Mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a triptofanului	Indoluria, ? hipercalcemia, ? nefrocalcinoza	Probabil autosomal recesivă	Capitolul 350
Malabsorbția metioninei	Metionina	Mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a metioninei	α-hidroxi-butiric-aciduria, păr alb, retardare mentală, convulsii, atacuri hiperpneice, edem	Probabil autosomal recesivă	Capitolul 350
Histidinuria	Histidina	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a histidinei	Retardare mentală	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport de glicină și iminoacizi	Nici una	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Dicarboxilic-aminoaciduria	Acid glutamic, acid aspartic	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutația proteinei de transport a aminoacizilor dicarboxilici	Nici una	Probabil autosomal recesivă	Capitolul 350
Cistinoza	Cistina	Membranele lizozomale	Mutația proteinei de transport a cistinei	Insuficiență renală, hipotiroidism, orbire	Autosomal recisivă	Capitolul 349
HEXOZE						
Glicozuria renală	D-Glucoza	Tubul renal proximal	Mutația proteinei de transport a D-glucozei	Glicozurie cu glicemie normală	Autosomal recesivă	Capitolul 350
Malabsorbția glucozei-galactozei	D-Glucoza D-Galactoza	Mucoasa jejunală, tubul renal proximal	Mutația proteinei de transport a glucozei-galactozei dependente de Na^+	Diaree apoasă la administrarea de glucoză, lactoză, sucroză sau galactoză	Autosomal recesivă	Capitolele 285, 350
LIPIDE						
Hipercolesterolemia familială	Colesterol	Fibroblaști, linii limfoide, leucocite	Mutația proteinei receptorului de LDL-colesterol membranar	Hipercolesterolemie, xantoame tendinoase, arc cornean, ateroscleroza arterelor coronare	Autosomal dominantă	Capitolul 341
URAȚI						
Hipouricemia	Acid uric	Tubul renal proximal	Mutația proteinei de transport a uratului	Hipouricemia, hiperuricozuria, ? hipercalcinuria	Autozomal recesivă	Capitolul 350
ANIONI						
Rahitism hipofosfatemic familial	Fosfat anorganic	Tubul renal proximal, mucoasa jejunală	Mutație în proteina de transport a fosfatului anorganic	Hipofosfatemia, fosfaturia, rahitism/osteomalacia fosfatopenic(ă)	X-lincată dominantă	Capitolul 355
Cloridoreea congenitală	Cloruri	Mucoasa ileală și colonică	Mutația proteinei de transport a pompei Cl^-/H^+ schimbătoare de Cl^-/HCO_3	Hidramnios, diaree apoasă, cloruri fecale crescute, aclorurie, alcaloza metabolică cu depleție de volum, hiperaldosteronism	Autosomal recesivă	Capitolele 285, 350

(continuare)

Tabelul 350-1 *(Continuare)*

Tulburări genetice ale transportului membranar

Tipul substanței și tulburarea	Substraturi individuale	Țesuturi care manifestă defectul de transport	Baza moleculară propusă a defectului	Manifestări clinice majore	Transmiterea ereditară	Locul discuției
ANIONI *(continuare)*						
Fibroza chistică	Cloruri	Plămân, pancreas, glandele sudoripare	Mutația proteinei canalelor ionice	Distrugere pancreatică și pulmonară	Autosomal recesivă	Capitolul 257
Gușă familială	Iodură anorganică	Glanda tiroidă, glanda salivară, mucoasa gastrică	Mutația proteinei de transport pentru ioduri	Hipotiroidism congenital (cretinism), gușă	Probabil autosomal recesivă	Capitolul 331
CATIONI						
Acidoza tubulară renală distală (gradient tipul I)	Ion de hidrogen	Tubul renal distal	Mutația proteinei transportoare a pompei de H^+ din tubul distal	Acidoza hipercloremică, hipocalcemia, nefrocalcinoza și hipercalcinuria dobândite	Autosomal dominantă	Capitolul 278
Acidoza tubulară renală proximală (tipul II cu pierdere de HCO_3^-)	Ion de hidrogen	Tubul renal proximal	Mutația proteinei transportoare a pompei de H^+ din tubul proximal	Acidoza hipercloremică, pierderi de bicarbonat	Probabil autosomal recesivă	Capitolul 278
Boala lui Menkes	Cupru	Majoritatea țesuturilor, cu excepția ficatului	Mutații în ATP-aza de transport a cuprului (ATP7B)	Retardare mentală severă, păr creț, facies tipic, anomalii arteriale, instabilitate termică	X-linkată recesivă	Capitolul 80
Boala Wilson	Cupru	Ficat și rinichi	Mutații în ATP-aza de transport a cuprului (ATP7B)	Tulburări motorii și psihiatrice, degenerare hepatolenticulară	Autosomal recesiv	Capitolul 345
Diareea letală	Ion de sodiu	Celulele intestinale jejunale	Mutație a pompei de schimb de protoni Na^+/H^+	Diaree apoasă, eliminare crescută de sodiu și acidoză	Recesivă?	Capitolul 285
APĂ						
Diabet insipid nefrogen (rezistent la AVP)	Apă	Tubul renal distal	Lipsa activării adenilat ciclazei AVP responsivă din membrana luminală, posibil defect în receptor sau proteina enzimatică	Poliuria, polidipsia, hipostenuria	X-lincată recesivă	Capitolul 278
VITAMINE						
Anemia pernicioasă juvenilă	Cobalamină (vitamina B_{12})	Mucoasa ileală	Mutația receptorului pentru complexul factor intrinsec-cobalamină	Anemia megaloblastică	Autosomal recesivă	Capitolul 108
Malabsorbția de folați	Acid folic	Intestin subțire	Mutație a proteinei de transport pentru folați	Anemia megaloblastică	Autosomal recesivă	Capitolul 108
ALTELE						
Stocarea acidului sialic	Acid sialic (monozaharid)	Lizozomi	Mutația proteinei de transport pentru acidul sialic	Retardare	Autosomal recesivă	Capitolul 346
Transport de carnitină	Carnitină	Mușchi, rinichi, leucocite, fibroblaști	Mutații ale transportorului cu afinitate înaltă pentru carnitină	Hipoglicemie hipocetozică, cardiomiopatie, hipotonie	Autosomal recesivă	Capitolul 335

de lichid necesar zilnic pentru menținerea acestei diluții a cistinei excretate ar trebui repartizat pe parcursul a 24 ore, cu ingerarea unei treimi din volumul total între ora culcării și ora 2-3 (noaptea). Calculii pot fi preveniți sau chiar dizolvați printr-o astfel de hidratare. Trebuie să fie clar pentru cel care suferă de cistinurie că apa este un medicament. Solubilitatea cistinei în urină se ridică mult un pH de la peste 7,5, iar alcalinizarea urinei poate fi în unele situații terapeutică. Administrarea viguroasă de bicarbonat de sodiu, acetazolamidă și policitrați este necesară pentru menținerea unui pH alcalin persistent, dar această măsură prezintă pericolul formării calculilor de oxalat de calciu, fosfat calcic și a calculilor fosfatici amoniaco-magnezieni și a producerii nefrocalcinozei.

Un alt tratament implică administrarea de penicilamină care suportă un schimb de sulfhidril-disulfat cu cistina pentru a forma disulfitul mixt de penicilamină și cisteină. Întrucât acest disulfit este de 50 de ori mai solubil decât cistina, penicilamina (în doze de 1 la 3 g/zi) reduce marcat excreția de cistină liberă, prevenind astfel formarea de noi calculi și producând dizolvarea calculilor existenți. Din păcate, efectele secundare includ boli acute serice, agranulocitoză,

pancitopenie, glomerulită imună și sindrom Goodpasture. Astfel, folosirea sa ar trebui rezervată pentru pacienții care nu reușesc să răspundă doar la hidratare sau care sunt într-o categorie mare de risc (rinichi unic, insuficiență renală). Acei pacienți care nu pot tolera penicilamina pot beneficia de α-mercaptopropionilglicină, un medicament aflat în fază experimentală al cărui mecanism de acțiune este similar cu al penicilaminei, dar a cărui structură și deci toxicitate este diferită. Două treimi din pacienții care nu pot tolera penicilamina pot lua α-mercaptopropionilglicină fără efecte adverse. Captoprilul, un agent antihipertensiv ce conține grupări sulfhidril, nu este eficace în reducerea excreției urinare a cistinei. Când tratamentul medical eșuează, este necesară chirurgia urologică, dar aceasta trebuie considerată ca ultimă măsură de vreme ce calculii se refac mai ușor în epiteliul lezat. Litotripsia nu este utilă și poate produce apariția de fragmente mici care determină colici severe. Ocazional, pacienții pot necesita transplant renal.

DIBAZICAMINOACIDURIA Această tulburare este caracterizată printr-un defect în reabsorbția tubulară renală a lizinei, argininei și ornitinei, dar *nu* a cisteinei. Tulburarea reflectă aproape sigur o mutație în codul genetic pentru o proteină de transport folosită numai de cei trei aminoacizi dibazici. Două variante sunt moștenite, aparent ca trăsături autosomal recesive. Manifestările sunt legate de pierderile de ornitină, arginină și, probabil, lizină.

În forma obișnuită a dibazicaminoaciduriei (tipul II), cunoscută, de asemenea, ca *intoleranța lizinurică la proteine* și mai frecventă în Finlanda (1 la 60.000), homozigoții prezintă deficiența transportului aminoacizilor dibazici la nivel intestinal și pierderi renale exagerate. Defectul de transport afectează membrana bazolaterală mai mult decât pe cea luminală și se asociază cu alterarea ciclului ureei. Pacienții afectați prezintă în copilărie hepatosplenomegalie, intoleranță proteică și intoxicație amoniacală episodică. Pacienții mai vârstnici pot prezenta osteoporoză severă, alterarea funcției renale sau modificări interstițiale la nivelul plămânului. Concentrațiile plasmatice ale lizinei, argininei și ornitinei sunt reduse, iar excreția urinară a lizinei este crescută. Hiperamoniemia poate să apară după ingestia unei cantități mari de proteină sau odată cu stările infecțioase și se crede că este rezultatul unor cantități insuficiente de arginină și ornitină, care ar fi necesare pentru menținerea unei funcții adecvate a ciclului ureei. Caracteristicile clinice s-au atribuit hiperamoniemiei și cantităților insuficiente de lizină necesare pentru suportul sintezei proteinelor și carnitinei în timpul creșterii. Heterozigoții sunt sănătoși și nu prezintă creșteri urinare excesive ale aminoacizilor dibazici.

Dibazicaminoaciduria tip I a fost descrisă pe larg la copiii francezi-canadieni. Acești pacienți prezintă retardare mentală profundă fără hiperamoniemie sau intoleranță la proteine. Ea diferă de tipul II prin prezența unui ușor exces de aminoacizi dibazici în urină la heterozigoții asimptomatici. Boala de tip I poate implica același sistem deficitar de transport ca acela din tulburarea obișnuită de tip II.

TRATAMENT

Tratamentul include restricție dietetică proteică și suplimentarea cu citrulină, un aminoacid neutru al cărui transport intestinal și hepatic este neafectat și care, când este metabolizat în arginină și ornitină, aprovizionează ciclul ureei. Odată cu administrarea a 2-8g de citrulină per os, zilnic, ingestia alimentară de proteine poate fi crescută și poate fi ameliorată creșterea la copii. Suplimentările cu carnitină pot îmbunătăți creșterea prin crutarea lizinei și prin creșterea oxidării acizilor grași.

BOALA HARTNUP Leziunile de piele de tip pelagră, manifestările neurologice variabile și aminoaciduria cu aminoacizi neutri sau aromatici caracterizează această boală. Alanina, serina, treonina, valina, leucina, izoleucina, fenilalanina, tirozina, triptofanul, glutamina, asparagina și histidina sunt excretate în urină în cantități de 5 pînă la de 10 ori mai mari decât normal, iar transportul intestinal pentru acești aminoacizi este deficitar. Manifestările clinice rezultă din deficiența nutritivă a aminoacidului esențial triptofan, cauzată de combinarea malabsorției intestinale cu pierderile prin urină. Manifestările sunt episodice, legate cel puțin în parte de cererile metabolice pentru triptofan. Numai o mică parte din pacienții cu caracteristici chimice ale acestei tulburări prezintă un sindrom cum e pelagra, implicând faptul că manifestările depind de factori implicați suplimentari față de defectul sistemului de transport.

Principala cale a metabolismului triptofanului duce la sinteza de niacin și nicotinamid-adenin dinucleotidă (NAD). Această cale suplinește aproape jumătate din nevoile zilnice de niacin. La pacienții cu boala Hartnup, defectul sistemului de transport renal și intestinal pentru triptofan duce la deficiență de niacină. Această deficiență de transport reflectă cel mai probabil anomaliile unui sistem de grup specific pentru aminoacizii neutri. Persistă o capacitate de reabsorbție reziduală pentru fiecare aminoacid implicat. Aceasta sugerează că ei sunt transportați printr-un alt sistem de transport, concluzie dată de identificarea pacienților cu defecte în transportul specific de substraturi pentru triptofan, metionină și histidină.

Boala Hartnup este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Homozigoții apar cu o frecvență de aproximativ 1 la 24 000 de nașteri. Heterozigoții nu prezintă o anomalie clinică sau chimică.

Pelagra este sindromul clinic produs de deficiența de niacin din dietă și trăsăturile ei sunt acelea ale bolii Hartnup (vezi capitolul 79). Diagnosticul bolii Hartnup ar trebui suspectat la orice pacient cu pelagră ce nu are un istoric al deficienței dietetice de niacină. Manifestările neurologice și psihiatrice se întind de la atacuri de ataxie cerebeloasă și o ușoară stare de labilitate emoțională până la delir și este acompaniat de obicei de exacerbarea erupțiilor eritematoase, eczematoide ale pielii. Febra, expunerea solară, stresul și terapia cu sulfonamide provoacă recăderi clinice. Diagnosticul este pus prin detectarea aminoaciduriei neutre, care nu apare în deficiența dietetică de niacină. Tratamentul este îndreptat spre aprovizionarea organismului cu niacină și include o dietă cu multe proteine și suplimentare zilnică de nicotinamidă (de la 50 la 250 mg). Esterii etil-triptofan pot, de asemenea, să suplinească lipsa absorbției.

IMINOGLICINURIA Entitatea aceasta benignă, autosomal recesivă, este caracterizată prin excreție urinară excesivă a glicinei și a aminoacizilor prolină și hidroxiprolină. Homozigoții apar cu o frecvență de aproximativ 1 la 16 000. Excreția mărită de glicină, prolină și hidroxiprolină reflectă un defect în sistemul tubular de transport împărțit între acești trei compuși. Poate fi prezent un defect de transport la nivel intestinal. Aceasta sugerează faptul că mai mult de o mutație poate duce la iminoglicinurie, o ipoteză confirmată de demonstrarea faptului că heterozigoții din unele familii prezintă glicinurie. Nu s-au raportat anomalii clinice consistente la homozigoți care sunt depistați de obicei prin screening-ul aminoacizilor urinari.

DICARBOXILICAMINOACIDURIA Pierderea urinară selectivă și clearance-ul urinar endogen crescut al acizilor glutamic și aspartic a fost descrisă la doi copii neînrudiți. Absorbția intestinală a acestor aminoacizi dicarboxilici a fost diminuată la unul dintre pacienți. Acest pacient suferea de hipoglicemie recurentă; celălalt era asimptomatic.

DEFECTE ALE SUBSTRATURILOR SPECIFICE ÎN TRANSPORTUL AMINOACIZILOR Cazurile în care indivizii au reabsorbție renală tubulară deficitară și/sau absorbție intestinală diminuată a unui singur aminoacid liber sunt rare. Aceste tulburări, fiecare moștenite aparent ca trăsături autosomal

recesive, sugerează că transportul aminoacizilor este catalizat de mecanismele de transport ale unui substrat sau grup specific.

Hipercistinuria Doi subiecți înrudiți au manifestat cistinurie fără excreție urinară excesivă de lizină, arginină sau ornitină. Reabsorbția tubulară fracționată de cistină s-a redus la aproximativ 80% din încărcătura filtrată și până la 250 mg/zi a fost excretată în urină. Absorbția intestinală de cistină era normală. Amândoi pacienții erau sănătoși clinic, deși excreția de cistină îi plasează în rândul pacienților cu risc de a face urolitiază datorată cistinei. Excreția cistinei la părinți era normală.

Lizinuria A fost descris un copil cu tulburare selectivă a reabsorbției tubulare renale a lizinei. Clearance-ul endogen al lizinei a fost crescut, sistemul de transport intestinal prezenta defecte; lizina plasmatică a fost redusă. Retardarea mentală și a creșterii și convulsiile au fost prezente. O dietă suplimentată cu lizină a stimulat creșterea. Carnitina necesită lizină pentru biosinteză și poate fi deficitară în această condiție.

Histidinuria Doi subiecți înrudiți, fiecare prezentând retardare mentală, au manifestat un transport renal deficitar pentru histidină. Pierderea urinară a histidinei ajungea la 40 până la 50% din încărcătura filtrată, iar transportul intestinal al histidinei a fost de asemenea deficitar. Părinții normali clinic aveau excreție urinară normală, dar un mic defect în absorbția intestinală a histidinei. În două cazuri izolate de histidinurie au apărut crize mioclonice.

Malabsorbția metioninei Unii copii din două familii au prezentat un defect al sistemului de transport intestinal pentru metionină. Unul prezenta probabil un defect al transportului renal. Această tulburare a fost detectată datorită excreției urinare de acid α-hidroxibutiric, un produs de degradare bacteriană intestinală a metioninei neabsorbite. Această componentă, care dă un miros ca de malț sau de țelină uscată urinei, se pare că e responsabilă de părul alb, atacuri de hiperpnee, convulsii, edeme și de retardare mentală. Tratamentul unuia din acești copii cu dietă restrictivă în metionină a adus îmbunătățiri în toate manifestările clinice. Metioninuria tranzitorie în copilăria precoce a fost asociată cu colici abdominale care s-au ameliorat odată cu restricția dietetică de metionină.

Malabsorbția triptofanului Un defect izolat în malabsorția intestinală a triptofanului a fost descris la doi subiecți înrudiți. Reabsorbția tubulară renală a triptofanului era normală. Un număr de indoli a fost excretat în scaun și urină. Aceste componente rezultă din degradarea chimică a triptofanului neabsorbit de către bacteriile intestinale și pot fi prezente și la pacienții cu boala Hartnup. Datorită bolii renale concomitente, enzimele hidrolitice erau eliminate prin urină, iar acestea acționează pe indoli, ducând la formarea unui pigment albastru-indigo. Aceasta a determinat numirea acestei tulburări ca „sindromul scutecului albastru". Nu au fost descrise simptome de pelagră. Mama a excretat de asemenea componente de indoli, sugerând faptul că era purtătoarea acestei trăsături.

PERTURBĂRI ALE TRANSPORTULUI HEXOZELOR

Glicozuria nondiabetică apare într-un număr de afecțiuni. Pentozele, hexozele, heptozele și dizaharidele au fost identificate în urină; toate, exceptând sucroza, produc un test pozitiv pentru substanțele reducătoare. Unele meliturii se datorează unor leziuni renale difuze, alteori ingerării zaharurilor nemetabolizabil. În altele, zaharul se acumulează în sânge datorită activității deficitare a sistemului enzimatic catabolic și este excretat în urină. Numai printre hexoze s-au identificat tulburări specifice, moștenite, ale transportului de zahar. Existența glicozuriei renale și malabsorbției de glucoză-galactoză intestinală ca tulburări moștenite autosomal recesive arată existența a cel puțin două proteine transportoare specifice pentru hexoză la nivelul „marginilor în perie" jejunale și renale, una pentru glucoză și una împărțită de glucoză și galactoză.

GLICOZURIA RENALĂ Glicozuria renală se caracterizează prin excreția urinară de glucoză în prezența unei concentrații normale de glucoză sangvină. Este specifică malabsorbția tubulară renală de glucoză. Față de disfuncțiile tubulare generalizate, alți compuși cum ar fi fosfatul și aminoacizii sunt transportați normal. Afecțiunea este benignă, dar, ocazional, glicozuria poate fi atât de pronunțată, încât să cauzeze poliuria și polidipsia. Chiar mai rar, deshidratarea sau cetoza se pot dezvolta în condiții de stress ca sarcină sau inaniție.

La persoanele normale, glucoza este prezentă în filtratul glomerular într-o concentrație egală cu cea din plasmă și este reabsorbită prin tubul renal proximal printr-un proces de transport dependent de sodiu, inhibat de florizină. Capacitatea de reabsorbție depășește concentrația normală de glucoză plasmatică. Astfel, glucoza nu apare în urină până când nu s-a atins pragul de reabsorbție. Concentrația plasmei la care glucoza filtrată începe să ocolească reabsorbția tubulară proximală este de obicei în jurul valorii de 10 mmol/l (200 mg/dl). Capacitatea maximală de reabsorbție este depășită la o încărcătură filtrată în jurul valorii de 2 mmol (325 mg/min.) per 1,73 m^2 suprafață corporală și această valoare este definită ca maximum tubular pentru glucoză (TmG).

Se regăsesc două tipuri de glicozurie: tipul A, caracterizat printr-o capacitate redusă de reabsorbție maximă tubulară, și tipul B, arătând un prag redus pentru glicozurie, o lărgire crescută în curba de titrare și un TmG normal. Glicozuria renală apare la homozigoți datorită acestor mutații recesive moștenite, iar la heterozigoți datorită unor presupuse mutații alelice. Reducerea modestă în pragul renal sau TmG este prezentă la heterozigoții din anumite familii; glicozuria modestă apare la membrii acelor familii la care nivelul glucozei plasmatice este crescut. La puțini dintre pacienții examinați, glicozuria renală nu s-a asociat cu afectarea transportului intestinal.

MALABSORBȚIA GLUCOZĂ-GALACTOZĂ În această afecțiune, copiii dezvoltă o diaree severă, apoasă când sunt hrăniți cu lapte sau hrană care conține lactoză, sucroză, glucoză sau galactoză. Formulele fără fructoză și carbohidrați sunt bine tolerate. Un defect specific în absorbția intestinală a glucozei și galactozei poate fi demonstrat prin teste de toleranță orală care produc o creștere ușoară sau chiar inaparentă a nivelului glucozei sau galactozei plasmatice. Defectul primar presupune cotransportorul sodiului/hexozei la nivelul „marginii în perie" intestinale și renale. Transportul activ de D-glucoză și D-galactoză este absent la copiii afectați și capacitatea de transport intermediar este prezentă la părinții lor. Aceste caracteristici confirmă specificitatea și moștenirea autosomal recesivă a tulburării. Administarea de hrană fără glucoză și galactoză duce la remisiunea simptomelor în copilărie. Deși defectul transportului de bază este prezent pe tot parcursul vieții, mulți pacienți prezintă după un timp o toleranță îmbunătățită pentru glucoză și galactoză.

Unii pacienți au glicozurie renală la concentrații normale de glucoză plasmatică. Studiile de titrare renală demonstrează un prag redus pentru reabsorbția glucozei (tipul B de glicozurie renală) și un TmG normal. Pierderea urinară a glucozei nu este atât de severă ca la glicozuria renală izolată. Aceste caracteristici sugerează prezența sistemelor multiple de transport a glucozei în rinichi. Unul, a cărui genă rămâne să fie identificată, este responsabil pentru cantitatea de glucoză reabsorbită, este localizat în tubul contort proximal și se presupune că este anormal în glicozuria renală. Un alt sistem de transport (SGLT1) este împărțit de glucoză și galactoză și este resposabil pentru reabsorbția ultimelor resturi de glucoză în ultima porțiune a tubului proximal. SGLT1 este anormal în malabsorbția de glucoză-galactoză și au fost evidențiate mutații heterogene în gena de codificare situată pe cromozomul 22q. Atât în

malabsorbția de glucoză-galactoză, cât și în glicozuria renală, transportul de zaharuri în alte țesuturi este normal, reflectând multiplicitatea și specificitatea tisulară în transportul hexozelor.

ALTERAREA TRANSPORTULUI DE URAȚI: HIPOURICEMIA

Indivizii cu un defect selectiv în reabsorbția tubulară renală a uratului de sodiu au hipouricemie cu un nivel de urat seric de la 12 la 110 μmol/l (0,2 la 1,8 mg/dl). Uricozuria moderată este prezentă, iar 25% din pacienți au calculi renali, care reprezintă singura manifestare adversă a acestei afecțiuni.

Excreția uratului renal atinge în mod normal un procent de 15% din rata de filtrare glomerulară, iar uratul excretat este compus atât din uratul filtrat care nu a fost reabsorbit, cât și din uratul secretat. Subiecții cu hipouricemie izolată prezintă un clearance al uratului de la 33 la 85% din rata de filtrare; uneori, clearance-ul uratului depășește rata de filtrare glomerulară. Studiile cu probenecid, care blochează reabsorbția tubulară de urat, și cu pirazinamidă, care blochează secreția tubulară, relevă că 11 din cele 16 familii descrise prezintă un defect presecretor al reabsorbției de urat și 5 familii au transport deficitar care afectează întregul tub renal. La 4 familii hipercalciuria determinată de creșterea reabsorbției intestinale de calciu este de asemenea prezentă, dar la alții a fost demonstrată uricozuria. Deficiența este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Transportul uratului pare a fi normal în țesuturile extrarenale. Heterozigoții au o rată de clearance a uraților moderat crescută. Deficiența pare că reflectă mutația uneia sau ambelor proteine proximale ale membranei tubulare renale care transportă uratul de sodiu. Rezultatele analizelor efectuate la aceste familii susțin ipoteza că reabsorbția renală a uratului este controlată de mai mult de o singură proteină de transport.

DEFECTUL DE TRANSPORT AL ANIONILOR: CLORIDOREEA

Această tulburare rară, autosomal recesivă, rezultă din diminuarea transportului activ al clorului în ileon și colon. Absența pompei de schimb de ioni clor-bicarbonat produce simptome severe, chiar și înainte de naștere (polihidramnios și absența meconiului). Diareea apoasă severă este evidentă din primele zile de viață. Această pierdere de lichid asociată cu alterarea homeostazei electroliților este un pericol pentru viață. O alcaloză metabolică hipokaliemică, hipocloremică, hiponatremică se dezvoltă cu deshidratare și hiperaldosteronism secundar. Lichidul fecal conține un exces de ioni de clor mai mare decât suma dintre cationii de sodiu și potasiu. Concentrația de clor în fecale depășește totdeauna 90 mmol/l când sunt corectate tulburările de volum și electroliți serici, iar acestă clororee este diagnostică. Transportul clorului la nivel renal este normal. Scăderea nivelului clorului în urină se datorează încercărilor rinichiului de a conserva sarea și apa. Gena pentru această afecțiune este localizată pe cromozomul 7q și este diferită de gena care este mutantă în fibroza chistică.

℞ TRATAMENT

Tratamentul necesită înlocuirea adecvată a electroliților și a pierderilor de lichid de-a lungul întregii vieții. Înlocuirea apei, a clorurii de sodiu și a clorurii de potasiu poate preveni creșterea și retardarea psihomotorie și dezvoltarea progresivă a insuficienței renale. Leziunea renală cu glomeruli hialinizați, hiperplazie juxtaglomerulară, calcificări și leziuni arteriolare sunt, probabil, rezultate ale depleției volemice. Tratamentul hiperreninemiei și hipokalemiei cu inhibitori prostaglandinici poate reduce insuficiența renală, dar nu influențează simptomele renale sau nevoia de a înlocui cronică a clorurii de sodiu.

BIBLIOGRAFIE

Desjeux JF: Congenital selective Na^+ D-glucose cotransport defects leading to renal glycosuria and congenital selective intestinal malabsorption of glucose and galactose, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3563

Elsas LJ, Rosenberg LE: Renal glycosuria, in *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 3d ed, LE Earley, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 1979, pp 1021-1028

Elsas LJ, Longo N: Glucose transporters: Human disorders and insulin receptor regulation. Int Pediatr l0:57,1995

Gasparini P et al: Molecular genetics of cystinuria: Identification of four new mutations and seven polymorphisms and evidence for genetic heterogeneity. Am J Hum Genet 57:781, 1995

Levy HL: Hartnup disorder, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3629

Segal S, Thier SO: Cystinuria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3581

Short EM, Rosenberg LE: Renal aminoaciduria, in *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 3d ed, LE Earley, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 1979, pp 975-1020

Simell O: Lysinuric protein intolerance and other cationic aminoacidurias, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3603

Sperling O: Hereditary renal hypouricemia, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3747

351

Kurt J. Isselbacher

GALACTOZEMIA, DEFICIENȚA GALACTOKINAZEI ȘI ALTE TULBURĂRI RARE ALE METABOLISMULUI CARBOHIDRAȚILOR

DEFINIȚIE *Galactozemia* se referă la oricare dintre cele trei deficite enzimatice congenitale ale metabolismului galactozei. *Galactozemia clasică* se datorează deficitului de galactoz-1-fosfat uridil transferază (GALT) și este asociată în mod tipic cu formarea cataractei, retardarea mentală și ciroza. A doua tulburare, *deficiența galactokinazei,* duce în primul rând la formarea cataractei. A treia, *deficiența* UDP-*galactoz-4-epimerazei*, este cea mai rară din grup; au fost descrise câteva cazuri, iar probabilitatea apariției altor cazuri este incertă.

PATOGENEZĂ Lactoza, cel mai important carbohidrat din lapte, este un dizaharid care conține glucoză și galactoză; după ingerare este hidrolizată de lactaza intestinală. Normal, galactoza absorbită este transformată în glucoză în ficat. Prima reacție în această cale este fosforilarea galactozei în galactoză-1-fosfat de către galactokinază (specificată de o genă situată pe cromozomul 17):

$$\text{Galactoză + ATP} \xrightarrow{\text{galactokinază}} \text{galactoză-1-fosfat}$$

Următoarea etapă implică transformarea galactozei-1-fosfat în glucoză-1-fosfat de către GALT (gena este pe cromozomul 9):

$$\text{Galactoză-1-fosfat + UDP-glucoză} \xrightarrow{\text{GALT}} \text{UDP-galactoză + glucoză-1-fosfat}$$

Zaharurile uridin-difosfatului (UDP) pot fi interconvertite de către epimerază printr-o reacție reversibilă (UDP-galactoz-4-epimeraza):

$$\text{UDP-galactoză} \leftrightarrow \text{UDP-glucoză}$$

Galactoza poate fi metabolizată prin căi alternative. Ea poate fi transformată (redusă) în prezența NADPH (sau NADH) în

galactitol (dulcitol) de aldoz-reductază. Poate fi, de asemenea, oxidată până la o anumită limită de galactoz-dehidrogenază, ducând la formarea acidului galactonic, xiulozei și CO_2. Aceste căi reprezintă metabolismul limitat al galactozei la pacienții cu galactozemie.

În deficitul galactokinazei, galactoza se acumulează în sânge și țesuturi. În retină, galactoza este transformată de aldoz-reductază în galactitol, un zahar la care cristalinul este impermeabil. Ca o consecință, hidratarea excesivă care apare împreună cu o descreștere a glutationului din cristalin duce la formarea cataractei.

În galactozemia clasică, deficiența GALT duce la acumulare de galactoz-1-fosfat și galactoză în țesuturi. Ca și în deficiența galactokinazei, cataractele se dezvoltă secundar acumulării de galactitol în cristalin. Se presupune că ciroza și retardarea mentală induse de galactozemia clasică sunt în legătură cu cantitatea crescută de galactoză-1-fosfat din aceste țesuturi. Niveluri sanguine crescute de galactoză pot duce la o eliminare redusă a glucozei hepatice și astfel la hipoglicemie. În rinichi și intestine, acumularea de galactoză și galactoză-1-fosfat par a duce la inhibarea transportului aminoacizilor. La homozigoții de sex feminin există o incidență crescută a hipogonadismului hipergonadotrofic în care insuficiența ovariană se dezvoltă la o vârstă timpurie și această complicație poate persista în ciuda tratamentului dietetic.

Ambele deficiențe, atât a galactokinazei, cât și a și GALT, sunt transmise ca trăsături autosomal recesive. Heterozigoții au niveluri enzimatice înjumătățite față de nivelul normal și sunt asimptomatici. Deficiența maternă a galactokinazei împreună cu lactoza administrată în timpul sarcinii pot contribui la formarea cataractei în timpul dezvoltării fetale. Totuși, nu toate persoanele ce prezintă reducerea activității enzimei GALT în celulele lor sunt purtătoare de galactozemie clasică. Activitatea enzimei GALT în celulele acestor persoane semnifică statusul de purtător al galactozemiei clasice. GALT este o enzimă polimorfică și cea mai frecventă variantă, numită *varianta Duarte* (D), prezintă activitatea redusă a acestei enzime. În plus, alelele D prezintă numeroase izoforme.

Cea mai frecventă mutație în gena GALT determină galactozemia clasică prin substituția Q 188 R (G); formele homozigote pentru această afecțiune (GG) prezintă o frecvență de aproximativ 1/40 000 de nașteri în populația de culoare albă. Fenotipurile Duarte (D/H; D/D și D/G) prezintă aproximativ 75, 50 și 25% din activitatea GALT și apar cu o prevalență totală de aproximativ 6% la populația albă. Acești indivizi sunt clinic asimptomatici.

TRĂSĂTURI CLINICE Simptomele galactozemiei clasice apar de obicei la câteva zile sau săptămâni după naștere. Nou-născutul de obicei nu poate ingera laptele matern sau laptele praf, prezintă vomă, nu se poate alimenta și are dificultăți la mers. Se pot dezvolta icter, hepatomegalie și tulburări hepatice. Cataracta de obicei nu este prezentă la naștere, dar se dezvoltă treptat, în câteva săptămâni până la câteva luni. Retardarea mentală devine evidentă după 6-12 luni și de obicei este ireversibilă. Nou-născuții cu galactozemie clasică sunt susceptibili să facă stări septice bacteriene (în special cu *Escherichia coli*) și aceasta poate fi cauza care duce la moarte în perioada neonatală. Singura trăsătură constantă a deficienței de galactokinază este formarea cataractei.

DIAGNOSTIC Defectul galactokinazei trebuie suspectat la nou-născuții sau copiii cu formare de cataractă care prezintă substanțe reducătoare diferite de glucoză în urină. Diagnosticul este pus după demonstrarea deficienței de galactokinază în eritrocite.

Diagnosticul de galactozemie clasică trebuie luat în considerare când sunt găsite una sau mai multe din trăsăturile clinice descrise mai sus. Când pacientul ingeră lapte, în urină este prezent zaharul reducător cu o reacție negativă de oxidare a glucozei și este identificat ca galactoză prin alte tehnici, cum ar fi cromatografia. Dacă copilul vomită, mănâncă puțin sau

Tabelul 351-1

Alte tulburări ale metabolismului carbohidraților

Deficit metabolic	Manifestări
INTOLERANȚA EREDITARĂ LA FRUCTOZĂ	
Deficiența fructozo-1-fosfat aldolază duce la acumularea fructozei-1-PO_4 în țesuturi	Boală hepatică, leziuni renale tubulare și hipoglicemie
DEFICIT DE FRUCTOZO-1,6-DIFOSFATAZĂ	
Deficitul enzimei previne gluconeogeneza din precursorii ei normali, lactatul, glicerolul și alanina. Astfel, menținerea glicemiei normale este dependentă de glucoza exogenă.	Acidoza lactică duce la hiperventilație, somnolență și comă, de obicei cu hipoglicemie și cetoză.

este alimentat cu glucoză intravenos, galactoza poate să nu fie prezentă în urină. Diagnosticul definitiv este dat de demonstrarea unei lipse sau deficiențe de GALT în hematii prin una din numeroasele tehnici disponibile. Boala poate fi, de asemenea, diagnosticată prenatal prin studiul enzimelor, pe cultură de celule obținute prin amniocenteză sau prin demonstrarea galactitolului crescut în lichidul amniotic. O glicozilare nonenzimatică a hemoglobinei, analogă cu cea din diabetul zaharat, poate fi găsită la pacienții cu galactozemie, întrucât se manifestă prin concentrații crescute în sânge a Hb A_{lab} mai mult decât Hb A_{lc}.

În perioada neonatală, galactozemia trebuie să fie diferențiată de boala primară de ficat. Când ficatul este bolnav, eliminarea galactozei din sânge este perturbată și pot fi prezente niveluri ridicate de galactoză în sânge și galactozurie. Totuși, nivelurile GALT sunt normale la pacienții cu boli hepatice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul galactozemiei constă în eliminarea din dietă a alimentelor ce conțin galactoză, în special laptele. Surogate de lapte cum ar fi Nutramigen sunt adesea folosite. Deși preparatele de soia conțin polizaharide legate de galactoză, ele par a fi bine tolerate deoarece legătura de galactoză nu este încă eliberată. În general, nivelurile din eritrocite ale galactozei-1-fosfat nu sunt crescute la copiii afectați care sunt hrăniți cu preparate de soia.

Instituirea unei diete fără galactoză duce de obicei la o îmbunătățire a tuturor trăsăturilor clinice, în afară de retardarea mentală. Pacienții ar trebui ținuți pe diete fără galactoză toată viața sau cel puțin până au atins un nivel adecvat de dezvoltare fizică și neurologică.

ALTE TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI CARBOHIDRAȚILOR Trăsături ale intoleranței ereditare a fructozei și deficiența de fructoză 1,6-difosfatază, două tulburări autosomal recesive ale metabolismului care duc la hipoglicemie, sunt prezentate sumar în tabelul 351-1 (vezi și capitolul 335 și 347).

BIBLIOGRAFIE

Beutler E: Galactosemia: Screening and diagnosis. Clin Biochem 24:293, 1991

Elias LJ et al: A common mutation associated with the Duarte galactosemia allele. Am J Hum Genet 54:1030, 1994

Gitzelmann R et al: Disorders of fructose metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 905

Kaufman FR et al: Correlation of ovarian function with galactose-1-phosphate uridyl transferase levels in galactosemia. J Pediatr 112:754, 1988

Ng WG et al: Biochemical and molecular studies of 132 patients with galactosemia. Hum Genet 94:359, 1994

REICHARDT JKV, WOO SLC: Molecular basis of galactosemia: Mutations and polymorphisms in the gene encoding human galactose-1-phosphate uridyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 88:2633, 1991
SEGAL S, BERRY GT: Disorders of galactose metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 967
WAGGONER D et al: Long-term prognosis in galactosemia: Results of a survey of 350 cases. J Inherited Metab Dis 13:802, 1990

352

Daniel W. Foster

LIPODISTROFIILE ȘI ALTE BOLI RARE ALE ȚESUTULUI ADIPOS

Capitolul se referă la anomaliile țesutului adipos. Tulburările sunt rare și fiziopatologia de obicei nu este clară.

LIPODISTROFIILE

Lipodistrofiile sunt caracterizate prin pierderi generalizate sau parțiale ale stratului adipos subcutanat și prin anomalii metabolice, incluzând rezistența la insulină, hiperglicemia și hipertrigliceridemia. În tabelul 352-1 este prezentată clasificarea lipodistrofiilor. În *lipodistrofia generalizată* se pierde toată grăsimea corporală, în timp ce în *lipodistrofia parțială* atrofia grăsimii este limitată. Cea mai comună formă de lipodistrofie dobândită parțial în mod obișnuit implică doar jumătate de trunchi, de obicei partea superioară. Transmisă autosomal dominant, lipodistrofia parțială are tendința de a se limita la față. O variantă este asociată cu malformații dentare și oculare, anomalia Rieger. *Lipodistrofia localizată* poate fi inflamatorie sau neinflamatorie. Cel mai studiat sindrom este *lipodistrofia centrifugă*, la care atrofia grăsimii începe la pelvis sau axile la copiii sub vârsta de 3 ani și se distribuie apoi la nivel central, pentru a implica întreg abdomenul. Uneori debutul este în afara regiunii abdominale. Marginea leziunii este roșie și infiltratul inflamator este demonstrabil la o examinare histologică. Atrofia grăsimii de obicei dispare spontan în jurul vârstei de 13 ani.

LIPODISTROFIA GENERALIZATĂ Lipodistrofia generalizată (denumită și *diabet lipotrofic*) poate fi congenitală ori dobândită. Forma congenitală este transmisă ca o trăsătură autosomală recesivă. Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal. Rata consangvinității parentale este ridicată. Pierderea grăsimii este de obicei evidentă la naștere, dar manifestările care întregesc tabloul clinic pot să nu apară decât mai târziu (până la 30 de ani). Tulburările dobândite se dezvoltă adesea după alte boli. Pojarul, sifilisul, tusea convulsivă și mononucleoza infecțioasă sunt factori care precipită apariția bolii, dar au fost implicate și hipotiroidismul, hipertiroidismul și sarcina. Unele cazuri se manifestă cu apariția unor noduli dureroși de țesut adipos care seamănă cu paniculita acută (vezi mai jos). Formele congenitale și dobândite sunt similare în ceea ce privește manifestările clinice (tabelul 352-2).

Tabelul 352-1

Lipodistrofiile

I. Lipodistrofia generalizată
  A. Congenitală (familială sau sporadică)
  B. Dobândită (sporadică)
II. Lipodistrofia parțială
  A. Comună (sporadică)
  B. Dominantă (familială)
    1. Membre și trunchi
    2. Cu anomalia Rieger
III. Lipodistrofia localizată
  A. Inflamatorie
  B. Neinflamatorie

Atrofia stratului adipos Pierderea grăsimii corporale este trăsătura principală. În cazurile congenitale, pielea feței este bine întinsă peste osatură și întreg corpul apare ca fiind deposedat de țesutul adipos la examinarea fizică. Totuși, prin rezonanța magnetică nucleară (RMN) a întregului corp se evidențiază conservarea unor grăsimi la nivelul orbitelor, palmelor, tălpilor și în regiunile juxtaarticulare și epidurale, unde funcțiile de suport ale țesutului adipos sunt primare. Astfel, grăsimea cu rol mecanic este conservată, în timp ce adipozitatea metabolică a dispărut. În formele dobândite fața poate fi cruțată. În ariile atrofice, celulele țesutului adipos pot fi identificate microscopic, dar ele nu conțin depozite trigliceridice. Paradoxal, ficatul este înconjurat de grăsime și sistemul reticuloendotelial conține macrofage lipidice („celule spumoase“). Cauza atrofiei grase nu este cunoscută. Polipeptide cu rol de a mobiliza grăsimea au fost semnalate în urina pacienților cu lipodistrofie generalizată, dar rolul lor în această tulburare este nesigur.

O moleculă candidată pentru inducerea lipodistrofiei ar fi o componentă similară factorului alfa de necroză tumorală (TNF-α), un inhibitor puternic al lipoprotein-lipazei, care cauzează depleția grăsimii și hipertrigliceridemia când este injectat la animale. Activitatea lipoprotein-lipazei este scăzută în lipodistrofia generalizată, așa cum ar fi dacă TNF-α sau o citokină similară ar fi fost cauza. Totuși, nivelurile TNF plasmatic au fost normale la unii pacienți. Lipaza hepatică nu este diminuată. Întrucât conținutul de trigliceride al adipocitelor este rezultatul unei balanțe între sinteza și pierderea grăsimii, un mecanism alternativ ar putea implica activarea lipazei sensibilă la hormoni care catalizează hidroliza trigliceridelor

Tabelul 352-2

Caracteristicile lipodistrofiei

Parametru	General congenital	General dobândit	Parțial dobândit	Parțial dominant
Moștenire	Autosomal recesiv	Sporadic	De obicei sporadic	Autosomal dominant
Vârsta debutului bolii	Copilărie	Din copilărie la vârsta adultă	Din copilărie la vârsta adultă	Pubertate
Incidența pe sexe	Bărbați și femei: egal	Preponderență la femei	Preponderență la femei	Preponderență la femei
Lipoatrofia	Față, trunchi, membre	Față, trunchi, membre	Față, bust, antebrațe	Trunchi și membre
Afectarea ficatului	+	++	Rar	0
Boală renală	+	+	++	0
Insulino-rezistența	+	+	+	+
Hiperglicemia	+	+	+	+
Hipertrigliceridemia	+	+	+	+
Acanthosis nigracans	+	+	Rar	+
Hipertrofia genitală	+	+	Rar	+
Vârsta osoasă	Accelerat	De la normal la accelerat	Normal	Normal

din celulele adipoase. De exemplu, un deficit al unui inhibitor natural al lipazei, cum ar fi adenozina, ar putea avea ca efect intensificarea răspunsului la concentrațiile fiziologice (normale) ale hormonilor lipolitici. Lipoliza ridicată ar putea fi datorată activității sistemului nervos simpatic. Eliberarea de acizi grași liberi în plasmă urmată de infuzia diminuată a norepinefrinei ar putea să reflecte golirea depozitelor trigliceridice.

Mutația sau deleția unei gene implicate în dezvoltarea adipocitului poate fi, de asemenea, implicată. De exemplu, transcripția factorului PPAR $\gamma 2$ (receptorul activat al proliferării peroxizomilor – $\gamma 2$) poate transforma fibroblaștii în celule adipoase în culturile tisulare și, dacă este mutant, se poate opune dezvoltării adipocitelor. În forma dobândită, un alt mecanism postulat care poate cauza dediferențierea adipocitului este acela a unui efect indirect al unei infecții virale sau al unei alte insulte.

Creșterea și maturarea Creșterea liniară este accelerată în primii câțiva ani de viață în tulburarea congenitală, dar și în tulburarea dobândită care începe devreme în copilărie. Epifizele se închid devreme; totuși, greutatea finală este de obicei normală. Hipertrofia musculară adevărată este prezentă și pacienții pot fi acromegalici, cu trăsături faciale grosolane și mâini și picioare mari. În forma congenitală urechile sunt mari și proeminente. Multe viscere sunt mărite, iar limfadenopatia generalizată poate fi prezentă. Cauza tulburării de creștere nu este cunoscută. Nivelurile hormonului de creștere (GH) și factorul I de creștere similar insulinei (IGF-I, somatomedina C) sunt normale sau mici. Factorul II de creștere similar insulinei nu a fost abordat în mod sistematic. Se spune că pseudoacromegalia și creșterea anormală se datorează concentrațiilor mari de insulină din plasmă, secundare rezistenței la insulină (vezi mai jos). Insulina se leagă de receptorul IGF-I și, la concentrații mari, ar putea imita secvența acromegalică (GH $\rightarrow$ IGF-I $\rightarrow$ creștere) activând receptorul IGF-I.

Ficatul Mărirea ficatului (hepatomegalia) produce perturbări abdominale. Ficatul gras poate duce la ciroză, în special în tulburarea dobândită. Hipertensiunea portală poate duce la splenomegalie și la sângerări ale varicelor esofagiene.

Rinichii Rinichii de obicei sunt măriți. Subiecții cu tulburare dobândită pot prezenta proteinurie și sindrom nefrotic, deși nu atât de frecvent ca în lipodistrofia parțială. Hipertensiunea moderată este frecventă.

Organele genitale Penisul și testiculele la bărbați, clitorisul și labiile mari la femei sunt de obicei hipertrofiate la copiii cu tulburare congenitală. La femei, ovarele polichistice sunt frecvente – tabloul clinic al sindromului Stein-Leventhal. Cauza anomaliilor genitale nu este cunoscută.

Pielea Acanthosis nigricans este prezentă la cei mai mulți. Hipertricoza feței, gâtului, corpului și membrelor este frecventă. Părul scalpului este de obicei gros și creț, în special la începutul vieții.

Sistemul nervos central Retardarea psihică este prezentă în aproximativ jumătate din cazurile de anomalii congenitale. Pare a fi mai puțin frecventă în forma dobândită. Studiile inițiale care sugerau că în creier sunt prezente anomalii structurale nu au fost confirmate de studiile TC sau scanarea RMN.

Alte anomalii Leziuni osteolitice determinând chisturi osoase pot fi prezente și, ocazional, scheletul apare sclerotic. Leziunile chistice osoase se văd, de asemenea, în lipodistrofia membranelor (boala Nasu) care este asociată cu demența presenilă. În ciuda numelui său, lipodistrofia membranelor pare a fi asociată cu necroza stratului adipos și este mai curând clasificată ca paniculită (vezi mai jos). Cardiomegalia este obișnuită, dar insuficiența cardiacă pare să fie rară. Gușa este frecventă. Anomaliile asociate în lipodistrofia generalizată sunt prezentate sumar în tabelul 352-3.

Tabelul 352-3

Anomalii asociate lipodistrofiei

Oase	Scleroza, angiomatoza chistică
Creier	Retardare mentală, dilatația celui de-al treilea ventricul
Genital	Clitormegalie, ovare polichistice, hipertrofie a penisului
Inimă	Cardiomegalia
Rinichi	Hipertrofie fără insuficiență renală
Ficat	Hepatomegalie, ficat gras, ciroză, insuficiență hepatică
Noduli limfatici	Limfadenopatia generalizată
Piele	Acanthosis nigricans, hipertricoza
Tiroidă	Gușă, status eutiroidian

Tulburări metabolice și endocrine Trei tulburări majore metabolice sunt caracteristice.

1. *Diabetul zaharat insulino-rezistent (diabetul lipoatrofic)* Rezistența la insulină poate fi ușoară sau severă și, când este severă, diabetul poate fi dificil de controlat. Concentrațiile de insulină și peptid C sunt crescute relativ sau absolut, iar răspunsul la insulina exogenă este alterat. Cauza rezistenței la insulină nu este cunoscută, dar au fost excluse mutațiile în gena receptorului insulinic. Este posibil ca nivelurile crescute ale acizilor grași liberi să inducă rezistența la insulină în mușchi și țesutul adipos și să stimuleze secreția de insulină; turnover-ul accelerat al acizilor grași liberi se presupune că determină rezistența la insulină prin alterarea transportului de glucoză în celule. Insulina plasmatică a indivizilor afectați este biologic activă. Deși nivelurile de glucagon sunt mari (indicând rezistența la insulină în celulele α ale insulelor Langerhans) și concentrațiile de acizi grași liberi sunt crescute, cetoacidoza nu este obișnuită.

Adevărata cetoacidoză poate să nu fie frecventă deoarece insulinorezistanța este mai puțin severă la nivelul ficatului și mușchiului scheletic decât în țesutul adipos. Nivelurile de glicogen hepatic sunt mari (insulina stimulează sinteza de glicogen) și aminoacizii cu lanț ramificat scad la nivel normal sau aproape normal la injectarea de insulină. Nivelurile crescute de insulină în vena portă vor contracara acțiunea glucagonului în hepatocitele ce răspund la administrarea de insulină (vezi capitolul 335). Acesta ar putea preveni activarea sintezei corpilor cetonici în ficat și asigurarea utilizării acizilor grași pentru sinteza trigliceride/VLDL. Nivelul crescut al acizilor grași cu lanț lung plasmatici se datorează ingestiei lor prin dietă și scade spre normal la restricția de grăsimi. Diabetul zaharat însoțit de lipodistrofie pare să fie tipic diferit de insulinrezistență, incluzând capacitatea de a dezvolta complicații degenerative tardive. Nivelurile crescute de insulină plasmatică și rezistența la cetoacidoză diferențiază această afecțiune de diabetul zaharat tip I insulino-dependent (autoimun), deși ambele boli apar în copilărie sau timpuriu în viața de adult.

2. *Hipertrigliceridemia cu acumulare de chilomicroni și de lipoproteine cu densitate scăzută (VLDL) în sânge.* Pot apărea xantoame eruptive, lipemie retiniană și pancreatită recurentă. Deși lipoprotein-lipaza este scăzută cum s-a menționat și există un defect în dispunerea trigliceridelor din țesutul gras atrofiat, cauza majoră pentru hipertrigliceridemie este supraproducția de VLDL din ficat. Această supraproducție este determinată probabil de acizii grași liberi crescuți din sânge, întrucât restricția de grăsimi aduce nivelul VDLD spre normal. Hiperinsulinemia poate contribui prin creșterea sintezei hepatice de grăsime.

3. *O stare hipermetabolică cu funcție tiroidiană normală.* Ratele metabolice de bază sunt de obicei ridicate, deși valorile hormonilor tiroidieni (tiroxina, triiodotironina) sunt normale. Pacienții nu câștigă în greutate prin aport caloric excesiv, indicând o capacitate ușoară de a pierde calorii sub formă de căldură. Aportul de alimente până la 21000 kJ (5000 kcal/zi) nu este neobișnuit. Un copil de 16 luni mănâncă 10 000 kJ (2 400 kcal) zilnic. După tiroidectomie, metabolismul bazal se reduce, dar nu revine la normal; simptomele și semnele

de hipotiroidism necesită tratament cu hormoni tiroidieni în ciuda ratei metabolice crescute în continuare. Astfel, este clar că hipermetabolismul nu se datorează hipertiroidismului. De asemenea, nu există o dovadă a bolilor mitocondriale. Cea mai probabilă explicație pentru rata metabolică crescută este stimularea ciclurilor „ineficiente“, cu pierdere de ATP. Activitatea crescută a sistemului nervos simpatic poate juca un rol. Nu există nici o dovadă a disfuncției medulare suprarenaliene.

Evoluție Pacienții cu lipodistrofie generalizată pot muri la o vârstă fragedă. Insuficiența hepatică, hemoragia produsă de ruperea varicelor esofagiene și insuficiența renală sunt cauze obișnuite ale morții. În ciuda hipertrigliceridemiei aproape constante, boala arterială coronariană este rară.

TRATAMENT

Nu există un tratament specific pentru lipodistrofie, deși restricția de grăsimi alimentare este recomandată în general. Suplimentarea de trigliceride cu lanț mediu s-a dovedit a fi benefică. Din cauza insulinorezistenței, adesea sunt necesare mari cantități de insulină pentru a controla glucoza plasmatică. Gemfibrozilul este prescris de obicei pentru scăderea nivelului trigliceridelor, dar adesea este ineficace. La pacienții cu pancreatită recurentă, acidul nicotinic poate fi prescris pentru scăderea nivelului trigliceridelor.

LIPODISTROFIA PARȚIALĂ DOBÂNDITĂ Aceasta este cea mai obișnuită dintre lipodistrofii și de obicei afectează femeile. Cauza nu este cunoscută. Transplantul de țesut din zone atrofice în zone neafectate se spune că restaurează retenția de trigliceride, în timp ce transplantul de țesut normal în zone atrofice determină atrofia adipocitelor, sugerând o leziune locală care produce atrofia grăsimii. Atrofia grăsimii apare în partea superioară a corpului, incluzând fața, dar cruțând extremitățile. Rar, este afectată partea inferioară a corpului, lăsând partea superioară a trunchiului intactă. Ocazional, leziunile sunt unilaterale. Celelalte trăsături anatomice ale lipodistrofiei generalizate sunt de obicei absente și tulburările hepatice sunt neobișnuite. Proteinuria, cu sau fără sindrom nefrotic, apare mai frecvent decât la alte forme. Sistemul complementului este anormal și nivelurile C3 tind să fie joase. Factorul nefritic C3, o imunoglobulină policlonală IgG care interacționează cu convertaza căii alternative (*C3bBb*) pentru a crește C3, este prezent în ser. Nivelurile C3 pot fi joase la rudele de gradul întâi, dar factorul nefritic C3 este absent. Anomaliile complementului au dispărut după transplantul renal efectuat unui pacient. Pot apărea dermatomiozita și sindromul Sjögren. Rar, lipodistrofia parțială progresează spre forma generalizată a bolii.

O formă neobișnuită a lipodistrofiei parțiale este displazia mandibulară, un sindrom cu trăsături tipice de lipodistrofie, incluzând insulinorezistența, hipermetabolismul și producția crescută de glucoză. Alte trăsături includ hipoplazia mandibulei și claviculelor, cu leziuni osoase litice, piele zbârcită și contracturi articulare. Unii pacienți au hipogonadism, statură mică și alopecie.

LIPODISTROFIA CU TRANSMITERE DOMINANTĂ Această variantă este caracterizată de atrofia grăsimii membrelor și trunchiului, dar cruțarea feței, care poate fi rotundă. Gâtul poate fi afectat. Tulburarea începe de obicei la pubertate, dar poate să nu apară până la vârsta mijlocie. Bărbații sunt rar afectați. În familiile cu anomalia Rieger, boala tinde să apară la copiii mici. Insulinorezistența și hiperglicemia sunt obișnuite și poate apărea hipertrigliceridemia severă cu xantoame eruptive. Labiile mari sunt hipertrofiate și pot exista ovare polichistice. De obicei este prezentă și acanthosis nigricans. Bolile hepatice și renale de obicei nu apar.

LIPODISTROFIA LOCALIZATĂ Lipodistrofia localizată prezintă câteva particularități. *Lipodistrofia centrifugă abdominală infantilă* a fost deja menționată. Lipodistrofia inelară are o dispoziție circulară a zonelor de atrofie a grăsimii, înconjurând un membru sau gleznele. Ocazional, numai jumătate de membru este implicată, în care caz termenul folosit adesea este *lipoatrofia semicirculară*. La biopsie, sunt prezente de obicei infiltrate inflamatorii în zona atrofiei stratului adipos, sugerând că boala este o formă de paniculită. Lipodistrofia localizată poate, de asemenea, să apară secundar injecției cu insulină, dextrani ferici, triamcinolon și vaccinului diftero/tetano/pertussis.

DIAGNOSTIC Diagnosticul lipodistrofiilor este clinic. Întinderea pielii pe față poate sugera sclerodermia. Mușchii hipertrofiați apar „demarcați“ ca la culturiști datorită absenței grăsimii obișnuite dintre mușchi. Constatarea atrofiei grăsoase cu acanthosis nigricans, xantoame eruptive și a semnelor de laborator orientează clar diagnosticul.

LIPOMATOZA SIMETRICĂ MULTIPLĂ

Lipomatoza simetrică multiplă, o tulburare prezentă predominant la bărbați, este caracterizată de formarea unor lipoame necapsulate în diferite zone. În *tipul I*, lipoamele sunt localizate primar în regiunea nucală și în regiunile supraclaviculară și deltoidiană, apărând așa-numitul „gât de taur“ (*gulerul Madelung*). Extensia în mediastin poate produce obstrucția traheei sau a venei cave. În celelalte zone ale corpului, distribuția grăsimii este normală. În *tipul II*, lipoamele nu sunt localizate la nivelul gâtului, dar se extind în jos pe corp, dând aparența unei simple obezități. Diagnosticul corect se bazează pe distribuția simetrică a masei de grăsime și pe faptul că brațele și picioarele nu prezintă zone de lipodistrofie. Lipomatoza profundă este absentă în tulburarea de tip II și compresiunea traheei și a venei cave nu apar.

Lipomatoza simetrică multiplă poate apărea sporadic sau poate fi familială. Transmiterea autosomal dominantă s-a constat la cei din urmă. Alcoolismul este obișnuit. Coexistența deficienței de folat, anemiei macrocitară în condițiile funcției anormale a ficatului pot fi datorate alcoolului și nu lipomatozei. Neuropatia, care poate fi senzorială, motorie sau vegetativă, este pronunțată și poate fi prezent ulcerul neuropatic. Dovada histologică furnizată de biopsia nervului sural sugerează că neuropatia este datorată integral bolii și nu alcoolului. Leziunea este o atrofie cronică, distală, fără degenerare axonală și demielinizare, caracteristice leziunilor produse de alcool.

Anomaliile metabolice includ hiperuricemia, hipertrigliceridemia (VLDL, chilomicroni) și, paradoxal, o creștere a lipoproteinelor cu densitate crescută (HDL). Diabetul zaharat nu a fost raportat, deși poate fi prezent hiperinsulinismul. Câțiva pacienți au prezentat acidoză renală tubulară.

Cauza lipomatozei simetrice multiple nu este cunoscută. Lipoamele nu conțin țesut adipos brun; celulele adipoase sunt mai curând mici decât normale, sugerând hiperplazia. Adipocitele izolate par a avea crescută activitatea lipoprotein lipazei și au un defect în lipoliza adrenergică. Răspunsul lipolitic la AMP ciclic este intact, sugerând o anomalie la nivelul unității receptor hormonal/adenilat-ciclază. Anomaliile biochimice nu sunt prezente în toate cazurile.

Nu există alt tratament în afară de excizia chirurgicală a lipoamelor care produc compresia. Acestea pot fi excizate și din motive cosmetice.

ALTE LIPOMATOZE

MEDIASTINOABDOMINALĂ Această lipomatoză poate fi o variantă a lipomatozei simetrice. Acest sindrom cuprinde (1) dispnee de efort datorată compresiei căilor aeriene de lipoamele mediastinale; (2) mărirea abdomenului (pseudoascita), datorată grăsimii intraperitonale și retroperitoneale

și (3) toleranța anormală la glucoză sau diabetul zaharat. Anomaliile metabolice și schimbările enzimatice în adipocite sunt identice cu cele din lipomatoza simetrică multiplă, exceptând faptul că nivelurile HDL nu sunt crescute.

PELVINĂ Lipomatoza pelvină este caracterizată prin creșterea pronunțată, benignă a grăsimii dense, necapsulate în spațiile pelvice, învelind viscerele pelvine. Tulburarea este aproape totdeauna prezentă la bărbați, incidența față de femei fiind 8:1. Simptomele sunt disfuncția vezicii urinare (polakiuria, disuria, hematuria), constipația și durerile abdominale difuze. Grăsimea pelvină poate produce obstrucția bilaterală ureterală, cu hidronefroză și insuficiență renală. Hipertensiunea este obișnuită. Studiile radiografice arată o vezică deformată, devierea ureterelor, dislocarea legăturii rectosigmoidiene și hidronefroza în cazuri avansate. Examinarea RMN sau scanarea TC relevă grăsimea compresivă. Cauza este necunoscută. Nu există alt tratament în afara exciziei chirurgicale a grăsimii și a eliberării tractului urinar superior.

EPIDURALĂ Lipomatoza epidurală este un sindrom de compresie a măduvei spinării datorat acumulării țesutului adipos. Produce durere de spate, durere radiculară sau compresia măduvei. Sindromul apare cel mai adesea în terapia cronică glucocorticoidă și poate apărea în sindromul Cushing. Compresia măduvei spinării necesită laminectomie sau, eventual, administrarea unor doze mai mici de steroizi.

PANICULITA ACUTĂ (NECROZĂ GRASĂ NODULARĂ)

Apariția unui singur nodul sau unui grup de noduli moi în grăsimea subcutanată, cu un tablou de necroză a celulelor adipoase, infiltrare cu celule inflamatorii și dezvoltarea macrofagelor pline de grăsime (celule spumoase) este semnul paniculitei acute. Nodulii pot avea dimensiuni de la 0,5 la 10 cm și pot fi fermi sau mobili. Ei sunt de obicei, dar nu întotdeauna, sensibili. Câteodată elimină o substanță uleioasă și poate apărea supurația. Leziunile individuale țin de la 1 la 8 săptămâni înainte de a se remite și în locul respectiv poate rămâne o suprafață pigmentată. În timp ce unii pacienți au doar paniculită nodulară care poate fi sau nu recurentă, alții fac febră, au disfuncții hepatice, afectarea măduvei osoase cu răspuns leucemoid, tendință de sângerare, leziuni nodulare pulmonare și dovada unor afecțiuni pancreatice cu nivel crescut al amilazei și lipazei plasmatice. În trecut, această constelație de simptome era numită *boala Weber-Christian*. Totuși, întrucât paniculita dureroasă sau nedureroasă poate rezulta dintr-o varietate de afecțiuni, boala Weber-Christian nu este o afecțiune specifică și termenul ar trebui abandonat.

Este imposibilă o unică clasificare a paniculitei deoarece leziunile pot apărea în mod sporadic în mai multe boli. Un sistem de clasificare este dat în tabelul 352-4.

Paniculita în absența bolilor sistemice este datorată de obicei traumelor sau frigului. De exemplu, în paniculita ecvestră de frig, leziunile apar la persoanele care călăresc mai multe ore la o temperatură scăzută. O variantă, necroza grasă subcutanată, poate fi datorată unei combinații de traumă obstetricală și hipotermie.

Tabelul 352-4

Cauzele paniculitei
Paniculita fără tulburări sistemice
Traume
Frig
Necroza grasă subcutanată a nou-născuților
Paniculita cu tulburări sistemice
Tulburări ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos, sclerodermie)
Boli limfoproliferative (limfome, histiocitoza)
Deficitul de α_1- antitripsină
Boli pancreatice (cancer, pancreatită)
Lipodistrofia generalizată
Paraproteinemia cu deficiența inhibitorului C_1
Alte cauze (vezi text)

Paniculita asociată cu boli sistemice poate fi împărțită în câteva categorii mari. Boala vasculară de colagen (cum ar fi lupusul sau sclerodermia) este o cauză frecventă, deși puțini pacienți cu boli ale țesutului conjunctiv dezvoltă această complicație. Lupusul este probabil cea mai obișnuită, iar sclerodermia este a doua ca frecvență. Necroza grasă nodulară apare la aproximativ 2-3% din pacienții cu lupus și este mai obișnuită în lupusul discoid decât în lupusul sistemic. Limfoamele și histiocitoza reprezintă o a doua categorie. Paniculita citofagică histiocitică (PCH) este caracterizată prin febră, serozită (sufuziuni pleurale), hepatosplenomegalie, paniculite, anemie, leucopenie, trombocitopenie și tulburări de coagulare. Leziunea caracteristică este histiocitul în formă de păstaie conținând limfocite ingerate, hematii și trombocite. Deși la unii pacienți evoluția este benignă, majoritatea mor datorită complicațiilor hemoragice. Limfomul malign cu celule T implică ocazional direct țesutul subcutanat și poate imita PCH. Limfocitele T infiltate din PCH sunt de origine clonală, sugerând că limfoamele T subcutanate sunt o fază tardivă de transformare malignă a PCH. Paniculita cu simptome sistemice apare și în limfomul limfoplasmatic cu histiocite încărcate cu cristale. Deficiențele α1-antitripsinei au fost găsite la un număr de pacienți cu paniculită acută. Se spune că deficiența de α1-antitripsina predispune la paniculită secundar traumei și induce un răspuns hiperactiv imun. Paniculita cu simptome sistemice incluzând febra și hepatita a fost asociată cu paraproteinemia și deficiența dobândită de inhibitor de C1 în secvența clasică generatoare de complement. Tulburarea pancreatică severă poate cauza paniculita acută. Un sindrom distinct a fost numit *necroza grasă diseminată* și este descris mai jos. Paniculita poate fi asociată rar cu lipodistrofia generalizată, în special cu tipul dobândit. Rare cazuri de paniculită includ guta, febra familială mediteraneană, boala Nasu (vezi mai sus), medicamentele (glucocorticoizi, aspartam), insuficiența renală, embolia ateromatoasă și infecția. Paniculita eozinofilică se asociază cu vasculita, infecțiile parazitare, limfoame și dermatita atopică. Paniculita eozinofilică poate fi și o variantă a sindromului fasciită-paniculită caracterizată de inflamație cronică, indurația pielii și fasciită eozinofilică cu evoluție spre fibroză subcutanată și a septurilor musculare, putând fi urmată de sindromul Sweet.

Paniculita acută poate fi diagnosticată numai histologic. Odată ce leziunea a fost identificată, trebuie făcută o anamneză a cauzei. Dacă simptomele sistemice sunt prezente și boala evoluează, diagnosticul diferențial primar se face cu bolile vasculare de colagen, boala limfoproliferativă și pancreatita sau cancerul de pancreas. Cazurile mai ușoare ridică posibilitatea deficienței α_1-antitripsinei.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este adesea nesatisfăcător. Unii pacienți cu paniculită citofagică histiocitică răspund la chimioterapia combinată cu ciclofosfamide, bleomicină și prednison. Pacienții cu deficiență de α_1-antitripsină pot răspunde la dapsonă, dar pot fi administrate concentrate de α_1-antiprotează (60 mg/kg corp săptămânal) dacă aceasta eșuează.

NECROZA GRASĂ DISEMINATĂ

Necroza grasă diseminată (numită *necroza grasă metastatică*) este un sindrom în care pacienții cu pancreatită (două treimi), sau carcinom al pancreasului (o treime) dezvoltă leziuni care par a fi asemănătoare sau identice cu cele din paniculita nodulară. Această afecțiune se întâlnește cu predilecție la nivel periarticular.

Febra este aproape invariabil prezentă. Artrita apare în aproape 60% din cazuri și poate fi distructivă. Adesea se întâlnesc traiecte care pleacă din locul necrozei grase subcutanate la nivel articular, ducând la depunerea materialului necrotic. Leziuni osoase litice pot apărea în locurile necrozei grase. Poliserozita și vasculita pot fi prezente. Întrucât nivelurile complementului sunt joase și imunofluorescența arată depozite de complement și de IgG, sindromul seamănă cu paniculita asociată cu lupus. Studii serologice pentru lupus nu au fost făcute sistematic. Totuși, anticorpii antinucleari (ANA) și factorul reumatoid sunt nedetectabili la unii pacienți.

Necroza grasă diseminată poate fi datorată eliberării enzimelor pancreatice în sânge sau limfă, acestea putând iniția necroza grăsimii în locuri situate la distanță. Se pare că acizii grași liberi eliberați de lipaza pancreatică și fosfolipaza A_2, al căror nivel seric poate fi ridicat, induc necroza țesutului, tripsina jucând, de asemenea, un rol important. Experimental, necroza poate fi indusă în stratul adipos pericardic, subpleural și subcutanat prin legarea ductelor pancreatice. Nivelurile amilazei și lipazei pot fi crescute în fluidul pleural, pericardic și lichidul ascitic. Aceste enzime au fost găsite în aspiratele din nodulii subcutanați. Posibilitatea ca eliberarea enzimei pancreatice în sânge să fie cauza este susținută de apariția necrozei grase diseminate la pacienții cu fistule pancreas-venă portă. Pe de altă parte, un mecanism autoimun nu poate fi ignorat. Mecanismul de apariție al eozinofiliei care adesea însoțește necroza grasă diseminată nu este cunoscut.

Ratele de mortalitate sunt înalte (chiar în absența carcinomului pancreatic) și moartea poate surveni în câteva săptămâni, până la câteva luni. Nu este cunoscut nici un tratament. Infuzia unui inhibitor de protează, aprotinin, a avut efecte benefice la un pacient.

ADIPOSIS DOLOROSA

Adiposis dolorosa (boala Dercum) este caracterizată prin apariția de depozite tisulare adipoase dureroase, circumscrise în țesuturile subcutanate ale extremităților și ale altor părți ale corpului. Ariile periarticulare, în special genunchii, sunt frecvent afectate. Dimensiunile leziunilor variază de la 0,5 la 5,0 cm. Durerea și parestezia pot apărea spontan sau pot fi rezultate prin presiune. Subiecții afectați sunt frecvent femei (30:1). De obicei sunt obeze. Sindromul este asociat cu slăbiciune, oboseală, instabilitate emoțională și, ocazional, demență. Boala debutează rar înainte de menopauză. Cele mai multe cazuri sunt sporadice, dar caracterul ei familial a fost notat ca o moștenire prezumtiv dominantă. S-au raportat asociații multiple, dar ele sunt probabil fenomene aleatorii. Rapoarte vechi ale necropsiilor sugerează anomaliile glandei pituitare și ale altor glande endocrine, dar nu au fost realizate evaluări endocrinologice moderne.

Biopsia zonelor afectate poate fi normală, dar de obicei pot fi văzute granuloame cu formare de celule gigante. Necroza adipoasă este rară, distingând această afecțiune de paniculita acută.

Tratamentul este nesatisfăcător, deși au fost încercate administrarea intravenoasă de lidocaină, glucocorticoizi, dar și excizia chirurgicală și liposucțiunea.

BIBLIOGRAFIE

LIPODISTROFIA

CHANDALIA M et al: Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 80:3077, 1995

CHUN SI et al: Membranous lipodystrophy: Primary idiopathic type. J Am Acad Dermatol 24:844, 1991

CUTLER DL et al: Insulin-resistant diabetes mellitus and hypermetabolism in mandibulo-acral dysplasia: A newly recognized form of partial lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 73:1056, 1991

DESBOIS-MOUTHOU C et al: Lipoatrophic diabetes: Genetic exclusion of the insulin receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 80:314, 1995

GARG A et al: Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 75:358, 1991

KLEIN S et al: Generalized lipodystrophy: In vivo evidence for hypermetabolism and insulin-resistant lipid, glucose, and amino acid kinetics. Metabolism 41:893, 1992

MORISON IM et al: Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II. Nature Med 2:321, 1996

SEIP M: Generalized lipodystrophy, in *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, P Frick et al (eds). Berlin, Springer-Verlag, 1971, pp 59-95

LIPOMATOZA SIMETRICĂ MULTIPLĂ

ENZI G: Multiple symmetric lipomatosis: An updated clinical report. Medicine 63:56, 1984

KAZUMI T et al: Failure to detect brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). Endocr J 41:315, 1994

NAUMANN M et al: Neurological multisystem manifestation in multiple symmetric lipomatosis: A clinical and electrophysiological study. Muscle Nerve 18:693, 1995

LIPOMATOZA MEDIASTINOABDOMINALĂ, PELVIANĂ ȘI EPIDURALĂ

FESSLER RG et al: Epidural lipomatosis in steroid-treated patients. Spine 17:183, 1992

HEYNS CF: Pelvic lipomatosis: A review of its diagnosis and management. J Urol 146:267, 1991

PANICULITA ACUTĂ

ALEGRE VA, WINKELMANN RK: Histiocytic cytophagic panniculitis. J Am Acad Dermatol 20:177, 1989

ATTIAS D et al: Acute neutrophilic myositis in Sweet's syndrome: Late transformation into fibrosing myositis and panniculitis. Hum Pathol 26:687, 1995

HARADA M et al: Crystal-storing histiocytosis associated with lymphoplasmacytic lymphoma mimicking Weber-Christian disease: Immunohistochemical, ultrastructural and gene-rearrangement studies. Hum Pathol 27:84, 1996

HYTIROGLOU P et al: Histiocytic cytophagic panniculitis: Molecular evidence for a clonal T-cell disorder. J Am Acad Dermatol 27:333, 1992

NASCHITZ JE et al: The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathologic features. Medicine 75:6, 1996

PETERS MS, SU WPD: Panniculitis. Dermatol Clin 10:37, 1992

SMITH KC et al: Panniculitis associated with severe a_1-antitrypsin deficiency: Treatment and review of the literature. Arch Dermatol 123:1655, 1987

NECROZA GRASĂ DISEMINATĂ

POTTS JR: Pancreatic-portal vein fistula with disseminated fat necrosis treated by pancreaticoduodenectomy. South Med J 84:632, 1991

WILSON HA et al: Pancreatitis with arthropathy and subcutaneous fat necrosis. Evidence for the pathogenicity of lipolytic enzymes. Arthritis Rheum 26:121, 1983

ADIPOSIS DOLOROSA

BRODOVSKY J et al: Adiposis dolorosa (Dercum's disease): 10 year follow-up. Ann Plast Surg 33:664, 1994

SECȚIUNEA 3

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI OSOS ȘI MINERAL

353 *Michael F. Holick, Stephen M. Krane, John T. Potts, Jr.*

CALCIUL, FOSFORUL ȘI METABOLISMUL OSOS; HORMONII REGLATORI AI CALCIULUI

STRUCTURA ȘI METABOLISMUL OASELOR (vezi și capitolul 355) Osul este un țesut dinamic, în continuă remodelare, pe tot parcursul vieții. Structura particulară a osului compact și spongios îi conferă rezistența și consistența necesară exercitării funcției sale mecanice. În plus, osul constituie un rezervor de calciu, magneziu, fosfor, sodiu și alți ioni necesari pentru menținerea funcțiilor homeostatice. Scheletul osos este bogat vascularizat, primind aproximativ 10% din debitul cardiac.

Proprietățile osului sunt legate de componentele sale extracelulare. Structura constă dintr-o fază minerală solidă, în strânsă asociere cu o matrice organică, formată în proporție de 90-95% din colagen de tip I (vezi capitolul 348). Partea noncolagenică din această matrice organică conține proteine derivate din cele serice (albumină și α_2-HS glicoproteine), proteine conținând acid α-carboxiglutamic (GLA) [*proteina osoasă GLA* (*BGP*), *osteocalcina* și proteina GLA matricială], o glicoproteină numită *osteonectină*, o fosfoproteină numită *osteopontină*, sialoproteine, *trombospondina*, precum și alte proteine mai puțin cunoscute. Unele dintre aceste proteine joacă un rol în inițierea mineralizării osoase și în asocierea dintre faza minerală și matricea organică. Faza minerală constă din calciu și fosfor și poate fi caracterizată cel mai bine ca o hidroxiapatită slab cristalizată, deși raportul molar calciu/fosfor este mai mic de 1,67, caracteristic hidroxiapatitei [cu formula empirică $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Sunt prezenți și alți ioni, mai ales în straturile superficiale ale osului. Faza minerală a osului se depozitează inițial în relație strânsă cu fibrilele de colagen și este localizată în mod specific în „găurile“ dintre fibrilele de colagen. Aranjamentul arhitectural al celor două faze, minerală și organică, conferă acestui material o rezistență excepțională la solicitările mecanice. Formarea și localizarea părții minerale sunt determinate în parte de matricea organică.

Matricea organică este sintetizată și secretată de celule de origine mezenchimală – *osteoblastele*. Mineralizarea matricei, care se realizează cu precădere în sistemele haversiene (osteoni), începe rapid după secreția sa (mineralizare primară), dar nu este completă decât după câteva săptămâni (mineralizarea secundară). Osteoblastele sunt caracterizate prin localizarea și morfologia lor, prezența unei forme osoase specifice de fosfatază alcalină, prezența receptorilor pentru hormonul paratiroidian (PTH) și 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$], și prin capacitatea lor de a sintetiza proteine specifice ale matricei osoase, cum sunt colagenul de tip I, osteocalcina și osteopontina. Pe măsură ce osteoblastul secretă matricea care apoi se mineralizează, celula se înconjoară progresiv de matrice și devine *osteocit*, celulă care rămâne conectată la sistemul sanguin printr-un sistem de canalicule. Resorbția osoasă se datorează în principal *osteoclastelor*, celule multinucleate formate prin fuziunea celulelor stem ale măduvei hematopoietice, înrudite cu seria mononuclearelor de tip fagocite. Resorbția osoasă are loc în spații speciale (lacunele Howship), unde osteoclastele sunt atașate prin intermediul unei integrine specifice ($\alpha v\beta 3$) la componente ale matricei osoase, cum ar fi osteopontina. Această zonă (zona clară) conține proteine contractile. Polul celular destinat resorbției osoase formează o margine în perie, specializată. În acest spațiu, unde marginea în perie este în contact intim cu țesutul osos, cele două fracțiuni – minerală și organică – sunt resorbite. Marginea în perie conține proteine, inclusiv o pompă de protoni ATP-azică, specializată, care contribuie la formarea unui mediu extracelular acid, ce va determina solubilizarea fazei minerale osoase. Această zonă este bogată de asemenea în proteina codificată de oncogena c-*src*, precum și în substratul p80/85 al fosforilării Src. În afara pompei de protoni, pentru menținerea unui pH acid este necesară și anhidraza carbonică (tipul II de izoenzimă). Alte caracteristici ale osteoclastelor includ prezența unei fosfataze acide tartrat-rezistente, a receptorilor membranari pentru calcitonină, a pompelor de sodiu de tip renal, a unui schimbător bicarbonat/clor aparținând familiei benzii 3, precum și capacitatea de a resorbi os mineralizat. După solubilizarea substanței minerale osoase, matricea organică este resorbită în mediul acid adiacent marginii în perie sub acțiunea unor enzime hidrolitice acide. Mai mulți liganzi solubili, dintre care se remarcă factorii de stimulare a coloniilor și interleukinele (IL) 6 și 11, modulează diferențierea osteoblastelor și osteoclastelor pornind de la celulele precursoare, precum și funcționarea celulelor diferențiate. Țesutul osos este un veritabil depozit de factori de reglare a creșterii. Printre cei care acționează asupra funcției osteoblastelor se află: factorii de creștere și transformare (TGF) β, tipurile I și II, factorul fibroblastic acid de creștere (aFGF) și factorul fibroblastic de creștere bazic (bFGF), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) și factorii de creștere insulin-like (IGF_S) – I și II. În plus, mai multe proteine au capacitatea de a induce osteogeneza ectopică și ar putea avea un rol în remanierea osoasă: factorul de osteoinducție, osteogenina și proteinele morfoformatoare osoase. Alte citokine modulează resorbția osoasă acționând asupra funcției osteoclastelor, cum sunt IL-1, factorul de necroză tumorală (TNF), interferonul-γ și factorii de creștere a coloniilor

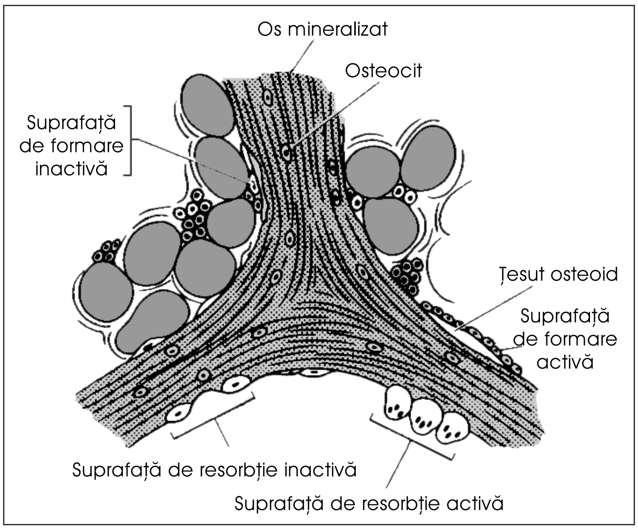


FIGURA 353-1 Reprezentare schematică a suprafețelor de remaniere osoasă a osului trabecular. La adult, cea mai mare parte a suprafețelor osoase nu este implicată în formarea sau resorbția de os. Asemenea suprafețe sunt de obicei netede, fără bordură osteoidă, pot să nu fie acoperite în mod vizibil de celule, sau să fie acoperite de celule aplatizate. Suprafețele care sunt sediul unei osteoformări active sunt netede, acoperite de osteoblaste care posedă bordură osteoidă *(clară)*, în mod normal nu mai groasă de 12 mm. Frontul de calcificare este localizat la joncțiunea dintre bordura osteoidă și osul mineralizat *(punctat)*. Suprafețele de formare inactive nu sunt acoperite de osteoblaste, ci doar de câteva celule aplatizate. Suprafețele de resorbție activă sunt neregulate sau festonate și conțin osteoclaste multinucleate. Acestea sunt absente pe suprafețele de resorbție inactive.

(CSF). Unele din aceste efecte asupra osteoclastelor sunt mediate de osteoblastele și fibroblaștii din stroma adiacentă a măduvei. De exemplu, PTH, pentru care nu s-au evidențiat receptori pe osteoclastele mature, crește resorbția osoasă osteoclastică prin acțiunea asupra osteoblastelor și fibroblaștilor stromali. Receptorii pentru $1,25(OH)_2D$ sunt conținuți de celulele precursoare, care se pot diferenția în monocite sau osteoclaste, $1,25(OH)_2D$ stimulând diferențierea pe linia osteoclastelor. Anumite citokine, cum sunt IL-1 și TGF-α, pot induce producția locală de prostaglandine, citokine ca IL-6 și CSF. Ceea ce a fost inițial descris sub numele de *factorul de activare al osteoclastelor* traduce de fapt prezența diverselor citokine, cum sunt IL-1, TGFα, TNFβ (limfotoxină) și probabil și alte citokine.

La embrion și la copilul în perioada de creștere, osul se dezvoltă prin remodelare și înlocuire a cartilajului calcificat anterior (osificare encondrală) sau se formează fără o matrice cartilaginoasă (osificare endomembranoasă). Osul nou format în timpul creșterii sau, la adult, după o fractură, prezintă un raport celule/matrice relativ ridicat și se caracterizează prin existența unor fascicule de fibre de colagen grosiere, care sunt întrețesute și dispuse anarhic, formând un os „țesut“. La adult, osul matur este bine organizat, cu fascicule de fibre dispuse regulat, în straturi paralele sau concentrice (os lamelar). În oasele lungi, dispoziția concentrică a lamelelor osoase în jurul vaselor sanguine constituie sistemele haversiene. Creșterea în lungime a oaselor este dependentă de proliferarea celulelor cartilaginoase și de maturarea după un model endocondral a cartilajului de conjugare. Creșterea în lățime și grosime se realizează prin formarea de os la suprafața periostului și prin resorbția pe de altă parte la nivelul endostului, viteza osteogenezei depășind-o pe cea a resorbției. La adult, după închiderea epifizelor, creșterea în lungime și osificarea endocondrală încetează, cu excepția unei anumite activități a celulelor cartilaginoase situate sub suprafața articulară. Totuși, chiar la adulți, remanierea osului (remanierea sistemelor haversiene, ca și a osului trabecular) continuă pe parcursul vieții. Suprafețele osoase nou formate sunt acoperite de osteoblaste active și se caracterizează prin aspectul lor neted, prin captarea de tetraciclină și printr-o densitate minerală relativ scăzută. Bordura osteoidă care rezultă din întârzierea mineralizării matricei organice nou formate are o lățime de aproximativ 12 mm. Un indice al vitezei de formare a osului poate fi obținut prin examinarea unor secțiuni nedemineralizate dintr-o biopsie osoasă obținută de la un subiect care a primit tetraciclină în două perioade separate printr-un interval liber. Distanța dintre cele două benzi fluorescente pe secțiunile osoase reprezintă cantitatea de os nou format. Suprafețele de resorbție sunt caracterizate prin configurația lor neregulată și prin prezența osteoclastelor (figura 353-1). Resorbția osoasă precedă osteoformarea și este mai intensă, dar durează mai puțin decât formarea de os. La adult, aproximativ 4% din suprafețele de os trabecular (cum este creasta iliacă) sunt implicate în resorbția activă, în timp ce 10-15% din suprafețele trabeculare sunt acoperite de țesut osteoid. Studiile radioizotopice arată că aproape 18% din totalul de calciu din schelet se depune și se mobilizează anual. Osul este deci un țesut metabolic activ, care necesită un aport sanguin corespunzător. Remanierea osului este într-o anumită măsură legată de solicitările mecanice care se exercită asupra lui. Osul este de asemenea un important rezervor de ioni minerali, cum este calciul, care joacă un rol esențial în variate procese biologice.

Răspunsul osului la diverse agresiuni – fracturi, infecții, întreruperea irigării sanguine sau leziuni expansive – este relativ limitat. Osul devitalizat trebuie resorbit și un os nou trebuie să se formeze, proces care se realizează în asociere cu creșterea unor noi vase sanguine în aria afectată. În leziunile care distrug organizarea țesutului, ca de exemplu în fracturile cu apoziție slabă a fragmentelor și deplasare în focarul fracturii, precursorii celulelor stromale se diferențiază în celule cu capacități funcționale diferite de cele ale osteoblastelor, formându-se cantități variabile de țesut fibros și cartilaginos. Când există o bună apoziție a fragmentelor, cu fixare și mobilizare redusă în focarul fracturii, reparația se face în principal prin neoformare osoasă, fără alt țesut cicatriceal. Remodelarea acestui os se face de-a lungul liniilor de forță determinate de solicitările mecanice care generează un răspuns biologic.

Leziunile osoase expansive, cum sunt tumorile, induc resorbția osoasă la suprafața în contact cu tumora. Deformarea curburii unui os produce intensificarea osteoformării la nivelul suprafeței concave și osteoresorbție la nivelul suprafeței convexe, ceea ce tinde să realizeze structura mecanică cea mai solidă. Chiar într-o afectare determinând o dezorganizare arhitecturală atât de importantă ca cea produsă de maladia Paget, remodelarea osoasă este dictată de forțele mecanice. Astfel, plasticitatea osului se datorează interacțiunii dintre celulele osoase și a celei dintre acestea și mediul înconjurător.

Mecanismele formării și resorbției osoase Formarea osului este un proces programat, în cursul căruia depozitarea substanței minerale este controlată de o matrice organică. Faza minerală este compusă din calciu și fosfor, iar concentrația acestor ioni în plasmă și lichidul extracelular (LEC) influențează viteza mineralizării. In vitro, mineralizarea poate începe, iar cristalele de hidroxiapatită pot crește pentru concentrații ale calciului și fosforului similare celor dintr-un ultrafiltrat plasmatic. Totuși, concentrația acestor ioni în situsurile de mineralizare nu este cunoscută, iar celulele implicate (osteoblaste, osteocite) pot influența concentrațiile ionilor locali. Diferitele tipuri de colagen din variate surse pot cataliza procesul de cristalizare a fazei minerale a calciului și fosforului pornind de la soluțiile acestor ioni, iar faza minerală inițială este depozitată în situsuri specifice, în „găurile“ determinate de aranjarea particulară periodică a moleculelor de colagen. Organizarea colagenului influențează probabil cantitatea și structura substanței minerale formate în os. Structurile primare ale colagenului de tip I din piele și oase sunt similare. Există totuși diferențe în modificările post-translație ale tipului I de colagen, cum sunt hidroxilarea, glicozilarea, precum și în tipul, numărul și distribuția legăturilor intermoleculare. În plus, „găurile“ create de structura periodică a colagenului sunt mai mari în colagenul mineralizat al osului și dentinei decât în colagenul nemineralizat al tendonului, de exemplu. Importanța acestei matrice organice fibrilare în structura osului este bine ilustrată de exemplul osteogenezei imperfecte, maladie în care structura țesutului osos este modificată prin substituirea unui singur aminoacid al porțiunii helicoidale a unuia din lanțurile $\alpha 1$ sau $\alpha 2$ ale colagenului de tip I, anomalii legate de mutații situate la nivelul genelor *COL*1A1 sau *COL*1A2 (vezi și capitolul 348). Componentele noncolagenice ale matricei organice, cum sunt osteocalcina, osteonectina sau osteopontina, ar putea de asemenea să joace un rol în mineralizarea osului. Fosfataza alcalină este un marker al activității osteoblastelor, iar nivelul său intracelular este corelat cu potențialul de mineralizare a osteoblastului. Chiar dacă se pot observa defecte de mineralizare la subiecți prezentând mutații ale genei fosfatazei alcaline, cu scăderea consecutivă a activității sale enzimatice (hipofosfatazie), funcția fosfatazei alcaline în procesul de mineralizare nu este complet înțeleasă. Pirofosfatul anorganic este un puternic inhibitor al mineralizării, chiar la concentrații inferioare celor necesare legării ionilor de calciu. Deoarece fosfataza alcalină poate cataliza în osteoblaste și alte celule hidroliza pirofosfatului anorganic la un pH neutru, această enzimă ar putea regla mineralizarea prin controlul concentrației pirofosfatului. În plus, inhibitori macromoleculari, cum sunt agregatele de proteoglicani, pot de asemenea să influențeze mineralizarea. În cartilajul pe cale de calcificare, mineralizarea poate fi inițiată în veziculele extracelulare legate de membrana celulară.

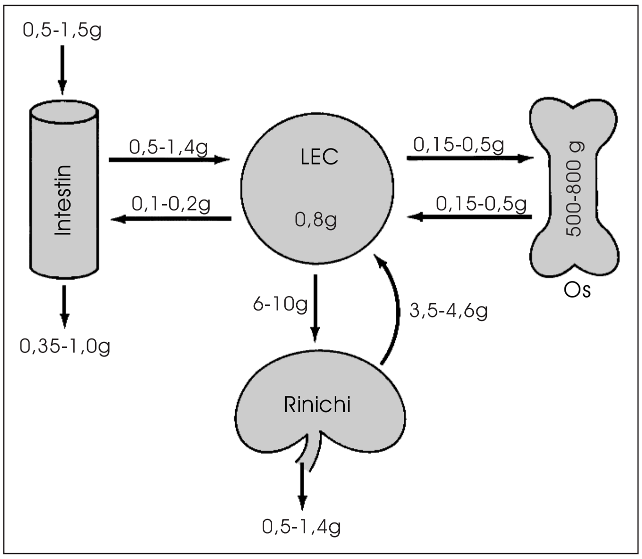


FIGURA 353-2 Homeostazia calciului. Ilustrare schematică a conținutului în calciu a lichidelor extracelulare (LEC) și osului, precum și din aportul alimentar și fecale; valorile fluxului zilnic de calciu, calculat prin diferite metode, sunt indicate la fiecare loc de transport: la nivel intestinal, renal și osos. Diferențele de valoare sunt aproximative și au fost alese pentru a ilustra anumite date expuse în text. În intestin, eficiența absorbției variază invers proporțional cu rația de calciu (adaptare cronică). Aceasta se reflectă în cantitățile absorbite și cele excretate în fecale; la un aport de 0,5 g, procentul de absorbție este de 50% (adică 0,25 g absorbite), dar pentru o rație de 1,5 g, absorbția este de numai 30% (0,5 g absorbite). Calciul fecal endogen, adică 0,1-0,2 g, secretat zilnic în lumenul intestinal, rămâne constant și nu variază cu aportul sau absorbția. Cantitățile de calciu indicate în figură ca fiind filtrate, resorbite sau excretate la nivel renal au fost alese arbitrar, pentru a evidenția faptul că în caz de scădere a ratei de filtrare a calciului (legată de o scădere a ratei de filtrare glomerulare), cea mai mare parte din calciu este reabsorbit (aprox. 5,85-6 g), ducând la o excreție urinară de 150 mg; la rate mai mari ale filtrării (aport alimentar crescut de calciu), reabsorbția este modestă (aprox. 9,7–10 g) ceea ce duce la o excreție urinară crescută, de circa 300 mg. În toate situațiile, concentrația de calciu reabsorbită depășește 95% din cantitatea filtrată. Excreția urinară a calciului nu crește astfel decât cu 150 mg, în ciuda creșterii aportului alimentar cu 1 g. În condiții de echilibru a balanței calciului, cantitățile de calciu eliberate și fixate de os sunt echivalente.

În stadiul inițial al mineralizării osoase, faza solidă fosfocalcică este reprezentată de brușit ($CaHPO_4 . 2H_2O$). Pe măsură ce mineralizarea progresează, se formează ca fază solidă o hidroxiapatită slab cristalizată, cu un raport molar calciu/fosfor relativ scăzut, de aproximativ 1,2. O dată cu înaintarea în vârstă și maturarea, perfecțiunea cristalului și raportul calciu/fosfor se îmbunătățesc. Ionii de fluor, prin încorporarea în faza minerală scad proporția de fosfat calcic amorf și accentuează structura cristalină.

Există un prag pentru concentrația calciului și fosforului în lichidele extracelulare, sub nivelul căruia mineralizarea nu se poate realiza. Este dificil de calculat „produsul de solubilitate" pentru partea minerală a osului, deoarece și faza minerală are o compoziție variabilă, iar diferitele componente din lichidele extracelulare care controlează acest produs de solubilitate nu sunt cunoscute. Totuși, atunci când concentrațiile calciului și fosforului în lichidele extracelulare sunt excesive, faza minerală poate apărea și în zone care în mod normal nu sunt mineralizate.

În cursul resorbției osoase, ionii de calciu și fosfor sunt eliberați în lichidele extracelulare, apoi și matricea organică este resorbită. Faptul că resorbția osoasă se desfășoară în regiunea unde osteoclastele sunt adiacente suprafeței osoase, unde pH-ul extracelular este scăzut, sugerează că este necesar un mediu acid pentru solubilizarea substanței minerale osoase. Fosfataza alcalină a celulelor osoase este o ectoenzimă eliberată în mediul extracelular. Creșterea nivelului circulant al fosfatazei alcaline de origine osoasă este corelată cu rata de osteoformare.

Alți markeri circulanți ai osteoformării includ osteocalcina și peptidele extremității carboxiterminale a procolagenului de tip I. Markerii urinari ai resorbției osoase sunt hidroxiprolina, hidroxilizina și glicozidele sale, precum și hidroxipiridine colagenice cu legături încrucișate, specifice osului.

METABOLISMUL CALCIULUI În medie, organismul adult conține 1-2 kg de calciu, din care 98% este deținut de schelet. Calciul substanței minerale osoase situat la suprafața cristalelor este în echilibru cu cel din lichidele extracelulare, dar numai o mică parte din calciul total (aproximativ 0,5%) este destinat schimbului. Concentrația calciului în lichidele extracelulare este esențială pentru variate funcții biologice și se menține constantă. La adultul normal, concentrația plasmatică a calciului este de 2,2-2,6 mmol/l (8,8-10,4 mg/dl). În plasmă, calciul este prezent sub trei forme: ca ioni liberi (calciu ionizat), ioni legați de proteinele plasmatice și, în mică parte, sub formă de complexe ultrafiltrabile solubile. Concentrația de ioni liberi de calciu, care este, în medie, de 1,2 mmol/l (4,8 mg/dl), influențează numeroase funcții celulare și este supusă unei reglări hormonale stricte, în special prin parathormon (PTH), cum se va descrie mai departe. Concentrația serică a proteinelor este un factor determinant important pentru concentrația ionilor de calciu (calcemie), din care mare parte sunt legați de albumină. Calciul ionizat poate fi măsurat direct, folosind electrozi specifici pentru calciu. În cazul în care calciul ionizat nu poate fi măsurat, anumite aproximări pot fi folosite pentru diferențierea părții fixate de proteine de fracția ionizată. Una din formulele care aproximează cantitatea de calciu legată de proteine este următoarea:

$$\text{Ca legat de proteine (\%)} = 0{,}8 \times \text{albumina (g/l)} + 0{,}2 \times \text{globuline (g/l)} + 3$$

În caz de hipoproteinemie, este folosită uneori o formulă simplificată pentru a stabili dacă valoarea concentrației calciului total seric este anormală. Corecția constă în a adăuga 1 mg/dl la calciul seric pentru fiecare g/dl cu care albumina este sub nivelul de 4 g/dl. De exemplu, dacă calciul seric este de 7,8 mg/dl (valoare inferioară normalului), iar albumina serică este de numai 3 mg/dl, atunci se adună 1 mg/dl la valoarea calculată a calciului seric; valoarea corectată este de 8,8 mg/dl, adică în limite normale. Aceste aproximări brute sunt în general în acord cu măsurătorile calciului ionizat la pacienții cu valori ale proteinelor serice sub normal.

Ionii de calciu intracelulari mediază variate funcții celulare. Cea mai mare parte a calciului intracelular se găsește sub formă de complexe insolubile. Concentrația intracelulară a calciului liber, care este esențială pentru reglarea funcțiilor biologice, este joasă, de aproximativ 0,1 mmol/l; astfel, gradientul dintre calciul liber plasmatic și cel intracelular este de aproximativ 10.000 la 1. Acest gradient este controlat strict. Concentrația ionilor de calciu în lichidele extracelulare este menținută constantă prin procese care în permanență furnizează sau sustrag calciu din lichidul extracelular. Conținutul de calciu din plasmă provine din absorbția intestinală și din resorbția ionilor din substanța minerală osoasă. Calciul părăsește lichidul extracelular prin secreția în tubul digestiv (aproximativ 100-200 mg/zi), prin excreția urinară (aprox. 50-300 mg/zi), prin încorporarea în substanța minerală osoasă și prin pierderile în sudoare (până la 100 mg/zi). Resorbția și formarea osului sunt strâns corelate, aproximativ 12 mmol (500 mg) de calciu fixându-se și părăsind zilnic scheletul (figura 353-2).

Aportul mediu de calciu din dietă pentru majoritatea populației adulte din Statele Unite este de aproximativ 15-20 mmol/zi (0,6-0,8 g/zi). Totuși, datorită conștientizării mai largi a rolului unui aport adecvat de calciu pentru prevenirea osteoporozei, numeroși adulți primesc suplimentar calciu, având un aport de 20-37 mmol/zi (0,8-1,5 g/zi). La adult, mai puțin

de jumătate din calciul ingerat este absorbit. Absorbția calciului se mărește în timpul perioadelor de creștere rapidă la copii, în sarcină și lactație și scade cu avansarea în vârstă. Cea mai mare parte a calciului se absoarbe în partea proximală a intestinului subțire, iar eficiența absorbției scade în segmentele distale. Sunt implicate concomitent procese de transport activ și de difuziune pasivă limitată; primul predomină în partea proximală a intestinului, iar ultimul în partea distală. Ambele procese de absorbție sunt influențate de vitamina D. Este posibil ca nu toate formele de calciu din alimentație să fie absorbite în mod egal; clorura de calciu ar fi probabil absorbită mai eficient decât alte preparate de calciu.

Calciul este de asemenea secretat în lumenul tubului digestiv. După administrarea intravenoasă de calciu radioactiv, acesta se poate regăsi în fecale, ceea ce face posibilă calcularea *calciului fecal endogen* (vezi figura 353-2). Estimări superioare asupra pierderilor calcice în secrețiile intestinale au fost realizate și prin alte tehnici. Secreția de calciu în lumenul intestinal este constantă și independentă de absorbție. În cazul unei disponibilități scăzute în calciu a dietei (sub 12 mmol/zi sau 500 mg/zi), menținerea unei balanțe calcice pozitive necesită un procent de absorbție ce depășește 30-40%.

La adulții sănătoși, primind un aport mediu de calciu, excreția urinară de calciu se situează între 2,5 și 10 mmol/zi (100-400 mg/zi). Când rația de calciu este sub 5 mmol/zi (200 mg/zi), excreția urinară de calciu este de regulă sub 5 mmol/zi (200 mg/zi). Totuși, la majoritatea indivizilor sănătoși, variațiile mari ale aportului de calciu au un efect relativ redus asupra excreției urinare de calciu. Astfel, când dieta este săracă în calciu, această relativă ineficiență a rinichiului de a conserva calciul determină o negativare a balanței calciului, dacă procentul de absorbție a calciului nu este maxim (vezi figura 353-2).

Datorită ratei înalte de reabsorbție a calciului filtrat, cantitatea de calciu excretat în urină este redusă în comparație cu cantitatea care se filtrează prin glomerulul renal (aproximativ 150-250 mmol/zi, adică 6-10 g/zi). Reabsorbția se realizează predominant în tubul renal proximal (aproximativ 60%) și în ansa Henle (aproximativ 25%), iar în mică măsură în tubul distal. Nu se știe exact dacă formele de calciu nelegate de proteine sau cele neionizate, cum este de exemplu citratul de calciu, sunt excretate în rate diferite. Excreția altor electroliți influențează excreția urinară a calciului. De exemplu, calciul urinar este de obicei proporțional cu sodiul urinar; ionii sulfat cresc, de asemenea, excreția de calciu.

Menținerea balanței calciului (vezi figura 353-2) depinde de eficiența absorbției intestinale. Un deficit de PTH sau de vitamină D, o afecțiune intestinală sau o carență severă de aport de calciu sunt situații care produc tulburări ale homeostaziei calciului, ce nu mai pot fi compensate adecvat prin mecanismele renale de conservare a calciului, având ca rezultat o balanță calcică negativă. Creșterea resorbției osoase poate evita depleția de calciu a lichidelor extracelulare, chiar în stări cronice cu bilanț calcic negativ, dar numai cu prețul unei pierderi osoase progresive.

Fiziopatologie Scăderea concentrației plasmatice a calciului ionizat are ca rezultat o hiperexcitabilitate neuromusculară și tetanie. Acest sindrom se caracterizează prin parestezii periferice și periorale, spasm carpopedal, anxietate, convulsii, bronhospasm, laringospasm, semnele Chvostek, Trousseau și Erb prezente, alungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. La sugari, tetania se poate manifesta numai prin iritabilitate și letargie. Nivelul calcemiei la care apar diferitele manifestări de tetanie variază individual. Tetania este influențată și de concentrația altor componente din lichidele extracelulare. De exemplu, hipomagnezemia și alcaloza scad pragul de apariție a tetaniei, iar hipopotasemia și acidoza îl cresc.

Creșterea nivelului calciului seric total este însoțită de obicei de creșterea nivelurilor calciului liber ionizat și se

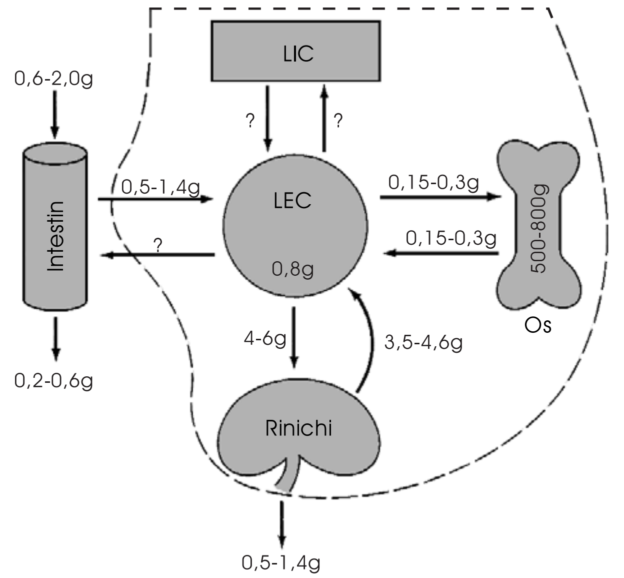


FIGURA 353-3 Homeostazia fosforului. Ilustrare schematică a conținutului de fosfor anorganic (numit aici *fosfat*) din lichidele extracelulare (LEC) și os, precum și în aportul alimentar și fecale; mărimea fluxurilor de fosfor zilnice, măsurate prin diferite metode, este reprezentată la nivelul zonelor de transport, care sunt intestinul, rinichiul și osul. Media valorilor figurate ilustrează anumite caracteristici ale metabolismului fosforului, discutate în text. Nivelul absorbției intestinale a fosforului este ridicat, 85% la un aport mai scăzut (0,5-0,6 g) și 70% la un aport mai mare (1,4-2 g). Pierderile fecale endogene de fosfor sunt mai puțin exact determinate decât cele de calciu. Acestea se estimează la cel puțin 0,15 g, care se adaugă la fosforul neabsorbit, însumându-se un total de 0,2 g fosfor în fecale, în condițiile unui aport redus. Pentru dietele bogate în fosfor nu se calculează corecții pentru fosfatul endogen fecal. Indiferent de mărimea aportului, cantitatea de fosfor excretată în urină este mai importantă decât cea excretată în aceleași condiții în cadrul metabolismului calciului; cantitățile de fosfor excretate urinar sunt corelate strâns cu cantitățile absorbite, menținându-se astfel echilibrul balanței fosforului (în ilustrație nu s-au făcut corecții pentru fosforul fecal endogen). De notat că reabsorbția renală a fosforului, în contrast cu reabsorbția renală mare și relativ fixă a calciului, variază de la mai puțin de 75% din sarcina filtrată, până la peste 85%. Compartimentul numit LIC reprezintă compartimentul lichidelor intracelulare, conținând atât fosfor organic, cât și anorganic; intrări rapide ale fosforului în celule (și, corespunzător, probabil, și efluxuri mai lente) contribuie la modificările fosforului extracelular. Aceste schimburi între LEC și LIC și transferurile de fosfor spre și dinspre os sunt similare în condițiile menținerii unui echilibru al balanței fosforului.

poate asocia cu anorexie, greață, vomismente, constipație, hipotonie, depresie și, ocazional, cu stări letargice și comă. O hipercalcemie persistentă, mai ales când se asociază cu niveluri serice normale sau crescute ale fosfatului, poate determina depuneri ectopice ale calciului și fosforului, sub formă de fază solidă, în pereții vasculari, țesutul conjunctiv periarticular, mucoasa gastrică și parenchimul renal. Hipercalcemia afectează prin ea însăși funcția renală, în plus față de efectele patologice ale depunerilor fosfocalcice.

METABOLISMUL FOSFORULUI Fosforul este un component major al osului și al celorlalte țesuturi și participă sub diferite forme în aproape toate procesele metabolice. Cantitatea totală de fosfor la un adult sănătos este de aproximativ 32 moli (1 kg), din care aproximativ 85% se află în schelet.

În plasmă, în perioadele de repaus alimentar, cea mai mare parte a fosforului plasmatic se află sub formă de ortofosfat anorganic, în concentrație de aproximativ 0,9-1,3 mmol/l (2,8-4 mg/dl). În contrast cu calciul, din care aproximativ 50% se găsește sub formă legată, numai aproximativ 12% din fosforul plasmatic este legat de proteine. Ionii liberi, HPO_4^{2-} și $NaHPO_4^-$ reprezintă de obicei aproximativ 75% din fosforul total, în timp ce ionul liber $H_2PO^-_4$ reprezintă 10%. Datorită multiplelor forme chimice, dependente de pH și alți factori, prin convenție, concentrațiile se exprimă în termeni de masă de fosfor elemental, de exemplu, în mmol/l sau în mg/dl.

Nivelurile fosforului total sunt mai ridicate la copii și la femei după menopauză. Există variații circadiene ale nivelurilor fosforului, chiar și în condiții de post de 24 de ore, datorate, în parte, corticosuprarenalei. Nivelul cel mai scăzut este între orele 9-12 a.m., urmat de o creștere în cursul după-amiezii, cu stabilizare în platou, apoi cu un nou vârf mai mic după miezul nopții. Amplitudinea variațiilor depinde de aportul de fosfor, dar acestea apar indiferent dacă rația alimentară este mare sau mică. Restricția aportului de fosfor nu diminuează decât în mică măsură nivelul matinal à jeun, dar poate anula creșterea nivelului fosforului din cursul după-amiezii. În ciuda variațiilor nivelului seric al fosforului de până la două ori, nivelul seric al calciului ionizat nu variază semnificativ.

În cursul unei depleții fosfatice, diminuarea fosfaturiei precedă diminuarea fosforului seric. Acest răspuns adaptativ de creștere a transportului tubular când concentrațiile luminale scad este o proprietate intrinsecă a celulelor tubulare. Există, de asemenea, o heterogenitate în transportul fosforului de-a lungul diferitelor segmente ale tubului renal proximal. Fluxurile tubulare ale fosforului, mai mult decât hipofosfatemia în sine, joacă un rol esențial în modularea efectelor hipofosfatemiei, cum ar fi stimularea 25(OH)D-1α-hidroxilazei. Invers, creșterea aportului de fosfor și a fluxului de fosfor tubular renal are ca efect scăderea reabsorbției tubulare renale, o creștere a clearance-ului fosforat și o inhibiție a activității 25(OH)D-1α-hidroxilazei (vezi mai departe). Ingestia de carbohidrați scade brutal fosforul seric cu 0,3-0,5 mmol/l (1-1,5 mg/dl), probabil prin favorizarea captării celulare și prin formarea de esteri de fosfat. Ingestia de fosfor crește direct nivelurile fosforului seric. De aceea, interpretarea nivelurilor serice și a clearance-urilor urinare ale fosforului necesită prelevarea probelor à jeun. Diminuarea fosforului plasmatic se observă, de asemenea, în perioada instalării unei alcaloze.

Atunci când calciul din dietă este absorbit ineficient din intestin, absorbția fosforului este deosebit de eficientă. Pentru niveluri ale aportului sub 2 mg/kgcorp/zi, 80-90% din fosforul ingerat este absorbit. Chiar la niveluri ale aportului mai mari de 10 mg/kgcorp/zi, sub formă de lactate, cereale, ouă sau carne, absorbția rămâne în jur de aproximativ 70%. Hipofosfatemia datorată unei absorbții intestinale deficitare este rară, cu excepția cazului administrării de antiacide neresorbabile; acestea leagă fosforul și împiedică absorbția sa din lumenul intestinal.

Controlul major asupra homeostaziei fosforului se exercită la nivelul rinichiului. Fosforul filtrat prin glomerul este în mare parte reabsorbit în tubul proximal (există și o reabsorbție distală cu rol homeostatic important), astfel încât numai aproximativ 10-15% din cantitatea filtrată este în mod normal excretată în urină. Când cantitatea filtrată de fosfor scade, reabsorbția proximală tubulară crește. Invers, când sarcina filtrată se mărește, reabsorbția tubulară scade, iar clearance-ul crește. Astfel, excreția urinară a fosforului reflectă în mod normal aportul de fosfor din dietă, iar conservarea sau eliminarea unor cantități excesive depind de o prelucrare renală adecvată (figura 353-3). Nu există dovezi clare pentru existența unei secreții tubulare renale de fosfat. Reabsorbția proximală a fosforului este dependentă de reabsorbția concomitentă de sodiu, dar, în timp ce sodiul neabsorbit în tubul proximal poate fi reasorbit distal, fosforul nu se reabsoarbe distal. Astfel, expansiunea volemică și diminuarea reabsorbției sodiului măresc clearance-ul fosforului; similar, diureticele care activează la nivel proximal, cum este acetazolamida, măresc fosfaturia, în paralel cu gradul în care măresc și natriureza.

Fiziopatologie Hiperfosfatemia nu determină simptome în mod direct. Totuși, când nivelurile serice înalte se mențin timp îndelungat, mineralizarea este stimulată și pot apărea depozite fosfocalcice ectopice. Calcificări de acest tip se observă în insuficiența renală cronică netratată, asociată cu hipercalcemie severă și în intoxicația cu vitamina D. *Calcinoza tumorală* este o boală ereditară rară, în care calcificările ectopice se asociază cu hiperfosfatemie și o rată de filtrare glomerulară normală (RFG). Boala se caracterizează printr-o creștere a raportului dintre transferul tubular maxim al fosforului (TmP) și RFG, și o creștere a nivelului seric a 1,25$(OH)_2$D. Aceasta din urmă este o constatare paradoxală și se datorează, probabil, anomaliilor în fluxurile tubulare renale ale fosforului. În contrast, hipofosfatemia acută severă poate provoca anorexie, amețeală, dureri osoase, slăbiciune musculară proximală și „mers de rață" (legănat). O hipofosfatemie semnificativă poate fi observată la marii alcoolici, la care aceasta poate fi agravată de nutriția parenterală, în cursul tratamentului unei cetoacidoze diabetice și, prin contribuția unor factori variați, la pacienții în vârstă, spitalizați pentru afecțiuni grave (vezi și capitolul 356). Miopatia din hipofosfatemie se poate însoți de creșteri ale nivelului seric de creatinkinază și de rabdomioliză. O hipofosfatemie cronică poate fi cauza unei cardiomiopatii congestive severe, rapid reversibilă dacă se corectează deficitul de fosfor. Slăbiciunea musculaturii respiratorii observată în hipofosfatemia severă se poate ameliora și ea după suplinirea deficitului de fosfor. Durerile osoase și „mersul de rață" sunt atribuite osteomalaciei ce apare ca rezultat al depleției de fosfați. Slăbiciunea musculară se poate datora efectelor directe ale hipofosfatemiei asupra nervilor și mușchiului sau, în unele cazuri, efectelor hiperparatiroidismului (primar sau secundar), ce poate juca un rol în etiologia hipofosfatemiei. La copii, depleția de fosfor poate afecta creșterea. Hipofosfatemia scade nivelurile de acid 2,3-difosfogliceric și de ATP în eritrocite, ceea ce afectează disocierea oxihemoglobinei, scăzând astfel cantitatea de oxigen eliberată spre țesuturi. O anemie hemolitică poate apărea drept consecință a alterării capacității eritrocitelor de a se deforma în vasele mici.

VITAMINA D

Vitamina D este de fapt un hormon, nu o vitamină. În cazul unei expuneri adecvate la soare, nu mai este necesară suplimentarea ei prin dietă. Forma activă a vitaminei D este sintetizată sub control metabolic pe calea unor hidroxilări succesive în ficat și rinichi și este transportată pe cale sanguină la țesuturile țintă (intestinul subțire și os), unde reglează homeostazia calciului. Metabolismul renal al vitaminei D este reglat de ionii de calciu și fosfați, parathormon și, probabil, de alte peptide, precum și de hormoni steroizi. Studiul tulburărilor ereditare și dobândite ale acestor căi metabolice a permis progrese în cunoașterea fiziopatologiei mai multor afecțiuni interesând metabolismul calciului, al fosforului și al osului. Aceste descoperiri au permis sinteza chimică a derivaților activi ai vitaminei D și analogilor acestora, utilizarea terapeutică a 1,25-dihidroxivitaminei D [1,25$(OH)_2$D] (calcitriol) în numeroase afecțiuni vitamino-D-rezistente, și punerea la punct a metodelor de măsurare a metaboliților vitaminei D în sânge, permițând caracterizarea anomaliilor de metabolism a vitaminei D.

FOTOBIOGENEZA VITAMINEI D Vitamina D_3 derivă din 7-dehidrocolesterol (provitamina D_3), care este precursorul imediat al colesterolului. Când pielea este expusă la soare sau la anumite surse de radiații artificiale, razele ultraviolete străbat epiderma și produc transformarea 7-dehidrocolesterolului în vitamina D_3. Radiațiile cu lungimea de undă între 290 nm și 315 nm sunt absorbite de dublele legături conjugate în pozițiile C_5 și C_7 ale 7-dehidrocolesterolului și fragmentează inelul B dintre C_9 și C_{10}, ducând la formarea unui 9,10-secosterol (*seco* înseamnă „ruptură"), care este previtamina D_3 (vezi figura 353-4). Previtamina D_3, biologic inactivă, suferă un rearanjament molecular spontan, termodependent, al sistemului conjugat de triene (trei duble legături), ducând la formarea unui 9,10-secosterol termostabil, care este vitamina D_3 (vezi figura 353-4). La temperatura corpului, transformarea completă a previtaminei D_3 în vitamina D_3 durează în jur de 24 de ore.

Variațiile de temperatură ale suprafeței cutanate nu afectează rata acestei transformări, deoarece procesul se desfășoară în straturile epidermice cu creștere activă, unde temperatura este relativ constantă; de asemenea, modificările temperaturii corporale centrale influențează puțin această reacție. Odată sintetizată, vitamina D_3 este transportată din epiderm în circulația sanguină prin intermediul proteinei specifice de transport a vitaminei D. Astfel, vitamina D_3 se formează în piele din previtamina D_3, timp de multe ore după o expunere solară unică (vezi figura 353-4). Deși melanina din piele intră în competiție cu 7-dehidrocolesterolul pentru utilizarea fotonilor din ultraviolete și astfel poate limita sinteza previtaminei D_3, prevenirea unei formări în exces de previtamină D_3 și de vitamină D_3 în timpul unei expuneri prelungite la soare pare să depindă mai degrabă de izomerizarea fotochimică a previtaminei D_3 și vitaminei D_3 în produși inactivi biologic.

Înaintarea în vârstă diminuează capacitatea pielii de a sintetiza vitamina D_3; după vârsta de 70 de ani, aceste capacități se reduc cu mai mult de un sfert. Cremele solare ecran pot reduce sau împiedica producția cutanată de vitamina D_3, prin absorbția radiațiilor solare responsabile de sinteza cutanată a previtaminei D_3. Alți factori care afectează sinteza cutanată a vitaminei D_3 sunt altitudinea, zona geografică, perioada din zi și aria cutanată expusă. Latitudinea are o influență importantă asupra sintezei cutanate de vitamina D_3. Pe măsură ce unghiul de zenit al soarelui crește cu apropierea iernii, o mai mare parte a fotonilor de înaltă energie din radiațiile ultraviolete responsabili pentru formarea previtaminei D_3 este absorbită de stratul de ozon. Astfel, în Boston (42^0N) și Edmonton (52^0N), absorbția acestor fotoni este atât de importantă, încât practic nu se sintetizează cutanat vitamina D_3 între lunile noiembrie și februarie și, respectiv, octombrie-martie. Dacă întregul corp este expus la o radiație solară suficientă pentru a produce un eritem moderat, creșterea nivelului seric de vitamină D este aproape egală cu cea observată după consumul unei doze orale de 10.000 până la 25.000 de unități internaționale (1 UI = 0,025 μg) de vitamină D. Numai când iradierea cutanată este insuficientă pentru a produce cantitățile cerute de vitamina D_3 devine necesară suplimentarea aportului prin dietă pentru prevenirea defectelor de mineralizare a scheletului. Uleiurile de ficat de pește, care constituie o sursă naturală de vitamina D, au fost larg utilizate la începutul secolului pentru tratarea rahitismului. Tratarea laptelui și a unor cereale cu vitamina D_2 cristalină (vezi figura 353-4) sau cu vitamina D_3 previne rahitismul și osteomalacia. Totuși, un studiu al conținutului în vitamina D al laptelui în Statele Unite și Canada vestică a arătat că, în 71% din cazuri, laptele conținea mai puțin de 80-120% din cantitatea de vitamină D notată pe etichetă, iar în 15% din eșantioanele de lapte degresat nu s-a putut decela vitamina D. Deși National Research Council (Consiliul de Cercetare Națională) al Statelor Unite recomandă un aport zilnic de 200 UI pentru adulți, această cantitate poate fi insuficientă în cazul unei producții cutanate insuficiente de vitamină D_3. În absența unei expuneri solare, necesitățile zilnice de vitamină D sunt estimate la 400-600 UI.

METABOLISMUL VITAMINEI D Odată intrată în circulația sanguină, fie prin absorbție intestinală din alimente, fie prin sinteza cutanată, vitamina D este transportată la ficat legată de o alfa$_1$ globulină specifică (proteina de transport a vitaminei D). În ficat, vitamina D este metabolizată în 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] de către enzime de origine mitocondrială și/sau microzomală (vezi figura 353-4). 25(OH)D este

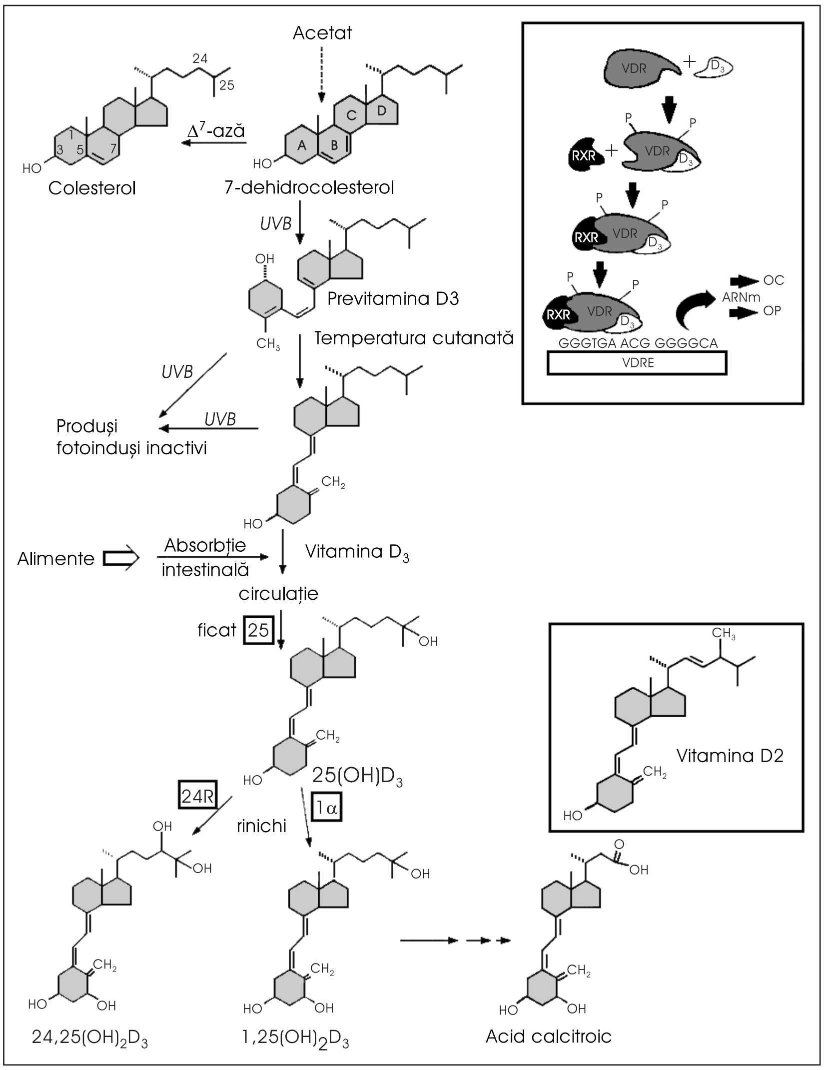


FIGURA 353-4 Fotobiogeneza și metabolismul vitaminei D. 7-dehidrocolesterolul suferă fie o reducere de către 7-dehidrocolesterol reductază (Δ^7-ază) la colesterol, fie este fotolizat în piele de către radiația solară ultravioletă B (UVB) în previtamină D_3. Odată formată, previtamina D_3 suferă o izomerizare termodependentă, care o transformă în vitamina D_3. Expunerea previtaminei D_3 și a vitaminei D_3 la radiațiile UVB duce la formarea unei varietăți de fotoproduși biologic inactivi. Vitamina D_3 intră în circulație, apoi este hidroxilată de vitamina D-25-hidroxilaza hepatică (etapa 25) la 25-hidroxivitamina D_3, notată cu 25(OH)D_3. 25-Hidroxivitamina D_3 poate fi metabolizată de o 25(OH)D-24-hidroxilază (etapa 24R) în 24,25-dihidroxivitamina D_3, notată 24,25(OH)$_2$D$_3$. 25-hidroxivitamina D_3 este transformată în rinichi de 25-OH-D-1α hidroxilaza renală (etapa 1α) în forma sa biologic activă, 1,25-dihidroxivitamina D_3, notată 1,25(OH)$_2$D$_3$. Această formă intră în circulație și va fi recunoscută de țesuturile țintă, care posedă un receptor nuclear specific (VDR) pentru ea.

Cum se arată în cele două imagini încadrate sus, VDR-ul, care face parte din marea familie a receptorilor steroidici, se cuplează cu 1,25(OH)$_2$D$_3$ (notată cu D_3), ducând la fosforilarea complexului 1,25(OH)$_2$D$_3$-VDR. Acest complex interacționează cu receptorul X al acidului retinoic (RXR) pentru a forma un heterodimer care, la rândul său, interacționează cu factorul de răspuns la vitamina D (VDRE), prezent în nucleul celulelor țintă. În os, această interacțiune mărește expresia ARNm pentru osteocalcină (OC) și osteopontină (OP).

1,25-dihidroxivitamina D_3 poate suferi multiple hidroxilări ale lanțului său lateral, ducând la formarea acidului calcitroic, hidrosolubil, biologic inactiv.

A doua imagine încadrată în dreapta sus indică structura vitaminei D_2, diferită de cea a vitaminei D_3 prin existența unei duble legături între C_{22} și C_{23} și a unei grupări metil la C_{24}.

Tabelul 353-1

Concentrațiile serice ale 25(OH)D în tulburările de metabolism ale calciului, fosforului și osului

Afecțiune	25(OH)D seric
Deficit de vitamină D	↓
Sindroame de malabsorbție intestinală	↓
Hepatopatii (cronice, severe)	↓
Sindrom nefrotic	↓
Osteopenie senilă	N sau ↓
Intoxicație cu vitamina D	↑

NOTĂ: ↓ = scăzut; N = normal; ↑ = crescut

unul din principalii metaboliți circulanți, iar timpul său de înjumătățire serică este de aproximativ 21 de zile. Măsurarea concentrațiilor serice de 25(OH)D și a unora din metaboliții săi utilizează metode de legare competitivă. Concentrația serică normală a 25(OH)D variază, după diferite laboratoare, de la 20 la 200 nmoli/l (8-80 ng/ml). La subiecții expuși excesiv la soare, nivelul seric de 25(OH)D poate atinge 250 nmol/l (100 ng/ml), fără consecințe nefaste asupra metabolismului calcic. Valorile normale sunt mai mici în Marea Britanie decât în Statele Unite, datorită nesuplimentării sistematice cu vitamina D a alimentelor și a expunerii la soare mai reduse. Nivelurile serice ale 25(OH)D reflectă în mod obișnuit atât nivelul 25-hidroxivitaminei D_2 (25(OH)D_2), cât și al 25-hidroxivitaminei D_3 [25(OH)D_3]. Raportul între acești derivați 25-hidroxilați depinde atât de cantitățile respective de vitamină D_2 și D_3 prezente în alimentație, cât și de cantitatea de previtamină D_3 formată prin expunerea la soare.

25-Hidroxilarea hepatică a vitaminei D este controlată printr-un mecanism de feedback. Această reglare nu este totuși strictă; o creștere a aportului alimentar sau a producției endogene de vitamină D_3 produce creșteri ale nivelului seric de 25(OH)D. Nivelul poate crește peste 1200 nmoli/l (500 ng/ml), când aportul de vitamină D este excesiv. Nivelul seric al 25(OH)D se reduce în cazul unor boli hepatice cronice severe (tabelul 353-1).

25(OH)D nu este biologic activă in vivo la nivelurile fiziologice, dar este activă in vitro la concentrații mari. După formarea în ficat, 25(OH)D este legată de proteina transportoare a vitaminei D și dusă la rinichi, unde suferă o hidroxilare suplimentară stereospecifică cu sediul la C_1 sau C_{24} (vezi figura 353-4). Rinichiul joacă un rol central în transformarea 25(OH)D ce duce la formarea metaboliților săi biologic activi. Activitatea 25(OH)D-1-hidroxilazei mitocondriale renale este stimulată de hipocalcemie, având drept consecință creșterea vitezei de conversie a 25(OH)D în 1,25(OH)$_2$D. Totuși, se pare că hipocalcemia nu controlează această hidroxilare în mod direct. Orice scădere a concentrației serice de calciu sub nivelul normal reprezintă un stimul pentru creșterea secreției de PTH, care determină creșterea sintezei de 1,25(OH)$_2$D în tubul contort proximal renal. Producția renală de 1,25(OH)$_2$D amplifică efectele PTH de scădere a concentrațiilor de fosfat circulant (și probabil și a concentrațiilor intracelulare renale) (figura 353-5). 1,25(OH)$_2$D influențează, de asemenea, metabolismul renal al 25(OH)D prin diminuarea activității 25(OH)D-1α-hidroxilazei și prin stimularea metabolizării 25(OH)D în 24*R*, 25-dihidroxivitamină D [24,25(OH)$_2$D].

24,25(OH)$_2$D este prezent în ser în mod normal în concentrații cuprinse între 1-10 nmoli/l (0,5-5 ng/ml). 24,25(OH)$_2$D este de asemenea un substrat pentru 25(OH)D-1α-hidroxilaza renală și este convertit la 1α, 24*R*, 25-trihidroxivitamina D [1,24,25-(OH)$_3$D] care este, la rândul său, metabolizat în acid calcitroic, biologic inactiv (vezi figura 353-4). Celulele din culturi care posedă receptori nucleari pentru 1,25(OH)$_2$D, cum sunt condrocitele, keratinocitele și fibroblaștii cutanați, celulele intestinale și cele din melanoame, pot metaboliza de asemenea 25(OH)D în 24,25(OH)$_2$D. Deși 24,25(OH)$_2$D poate juca un rol în expresia acțiunii vitaminei D, pare mai probabil că hidroxilarea la C_{24} constituie prima etapă a degradării 25(OH)D și a 1,25(OH)$_2$D

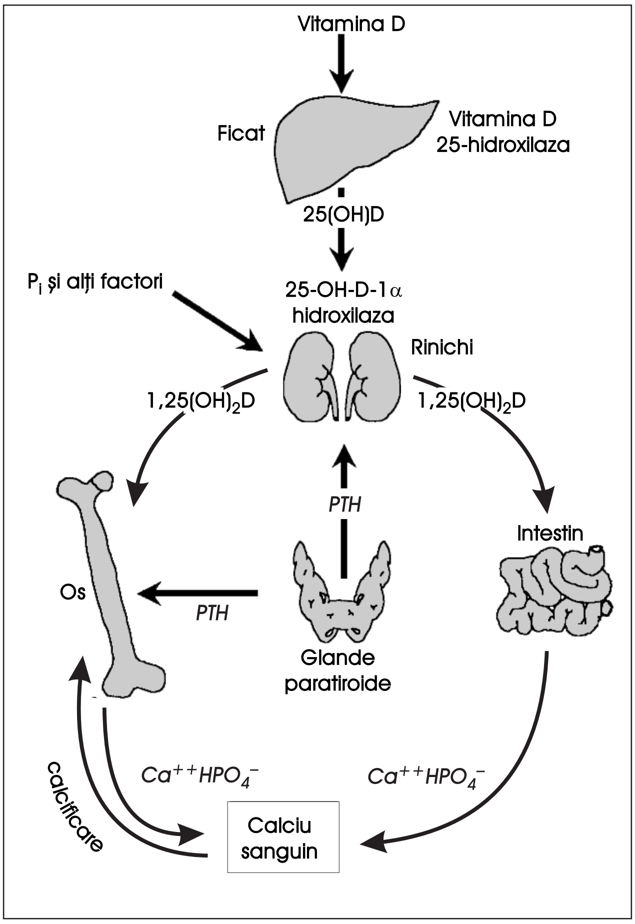


FIGURA 353-5 Reprezentare schematică a buclei de control hormonal al metabolismului și funcției vitaminei D. O scădere a calciului seric sub aproximativ 2,2 mmol/l (8,8 mg/dl) determină o creștere proporțională a secreției de PTH, cu mobilizarea suplimentară de calciu din os. PTH promovează sinteza de 1,25(OH)$_2$D în rinichi care, la rândul său, stimulează mobilizarea de calciu din os și din intestin, reglând sinteza de PTH prin feedback negativ.

în metaboliți hidrosolubili inactivi, incluzând acidul calcitroic; mai mult de 35 de metaboliți își au originea în 25(OH)D sau 1,25(OH)$_2$D, cei mai mulți dintre ei fiind produși de degradare.

FIZIOLOGIA VITAMINEI D 1,25(OH)$_2$D produs de rinichi și de placentă este singurul metabolit cu importanță cunoscută al vitaminei D; rolul potențial al altor metaboliți nu a fost elucidat. 1,25(OH)$_2$D legat de proteina transportoare a vitaminei D ajunge la intestin, unde forma liberă este captată de celule și transportată spre un receptor nuclear protein-specific. Acest receptor al 1,25(OH)$_2$D aparține marii familii a factorilor reglatori ai transcripției grupului steroid-retinoid-vitamină D (vezi capitolul 327). Complexul 1,25(OH)$_2$D-receptor interacționează cu receptorul X al acidului retinoic, formând un complex heterodimeric, care se cuplează cu secvențe de ADN specific, numite factori de răspuns la vitamina D (VDRE). În urma acestei interacțiuni, se modifică transcripția genelor; astfel, în intestin se sintetizează proteina transportoare a calciului, iar în os se produc osteocalcina, osteopontina și fosfataza alcalină. 1,25(OH)$_2$D poate avea, de asemenea, efecte extranucleare asupra țesuturilor țintă; 1,25(OH)$_2$D crește transportul calciului din spațiul extracelular în cel intracelular, poate mobiliza calciul din depozitele de calciu intracelular și stimulează metabolismul fosfatidil-inozitolului. La nivel intestinal, efectul principal al 1,25(OH)$_2$D este de a stimula transportul calciului și fosforului, din lumenul intestinului subțire în circulație (vezi figura 353-5). Efectul 1,25(OH)$_2$D de creștere a resorbției osoase pare a fi sinergic cu cel al PTH-ului. Osteoclastele mature nu posedă receptori pentru PTH sau pentru 1,25(OH)$_2$D,

Tabelul 353-2

Concentrațiile serice ale 1,25(OH)$_2$D în tulburările de metabolism ale calciului, fosforului și osului

Afecțiune	1,25(OH)$_2$D seric
Deficit de vitamină D	↓*
Insuficiență renală:	
RFG > 30 ml/min / 1,7 m^2	↓ sau N
RFG < 30 ml/min / 1,7 m^2	↓
Hipoparatiroidism	↓ sau N
Pseudohipoparatiroidism	↓ sau N
Rahitism vitamino-D-dependent	
Tip I	↓
Tip II	↑
Rahitism vitamino-D-rezistent X-lincat	↓ sau N
Osteomalacie indusă tumoral	↓
Hipercalcemie malignă	↓
Diverse limfoame	↑
Hiperparatiroidism	↑
Sarcoidoză, tuberculoză, silicoză	↑
Hipercalciurie idiopatică	N sau ↑
Sindrom Williams	↑
Intoxicația cu vitamina D	N sau ↑

* Concentrațiile serice de 1,25(OH)$_2$D sunt normale sau crescute la unii pacienți cu osteomalacie dovedită biopsic și concentrații de 1,25(OH)D reduse sau nedetectabile. Acești pacienți au și un hiperparatiroidism secundar și ar putea reprezenta un stadiu parțial tratat; de fapt, dacă o cantitate mică de vitamină D este adusă prin aport alimentar sau este produsă în pielea acestor pacienți, vitamina este convertită eficient în 1,25(OH)$_2$D. Rezultatul este un nivel redus sau nedetectabil de 25(OH)D, asociat cu niveluri normale sau crescute de 1,25(OH)$_2$D. Totuși, în deficitul major de vitamină D, concentrațiile serice de 1,25(OH)$_2$D sunt reduse sau nedetectabile.

NOTĂ: ↓ = scăzut, N = normal, ↑ = crescut, RFG = rată de filtrare glomerulară.

cei doi hormoni putând crește resorbția osoasă prin stimularea precursorilor osteoclastici imaturi, care prezintă receptori pentru ambele substanțe, sub acțiunea cărora vor deveni osteoclaste mature, și/sau prin interacțiunea cu osteoblastele și cu celulele stromale ale măduvei osoase, cu producerea citokinelor care stimulează activitatea osteoclastelor mature. Rolul 1,25(OH)$_2$D în controlul renal asupra calciului și fosforului rămâne nesigur.

Receptorii pentru 1,25(OH)$_2$D sunt prezenți în intestin, os, rinichi, precum și în celule care nu aparțin clasic organelor țintă pentru acest hormon, cum sunt pielea, sânul, hipofiza, paratiroidele, celulele beta ale insulelor pancreatice, gonadele, creierul, mușchii scheletici, monocitele circulante, limfocitele B și T activate. Deși rolul său fiziologic asupra acestor celule rămâne să fie determinat, in vitro, 1,25(OH)$_2$D are numeroase efecte: inhibă proliferarea keratinocitelor și fibroblaștilor, stimulează faza finală de diferențiere a keratinocitelor, stimulează producția de IL-1 de către monocite, diferențierea monocitelor în macrofage și în celule de tip osteoclaste, inhibă producția de PTH, inhibă producția de IL-2 și imunoglobuline de către limfocitele T și respectiv B activate.

În plus, diferite tipuri de linii celulare tumorale posedă receptori pentru 1,25(OH)$_2$D, spre exemplu linii derivate din carcinoame de sân, melanoame, promieloblaști. Liniile celulare tumorale care au receptori pentru 1,25(OH)$_2$D răspund la acțiunea hormonului prin scăderea ratei de proliferare și prin stimularea diferențierii celulare. De exemplu, dacă promielocitele maligne umane ce posedă acești receptori (HL-60) sunt expuse la 1,25(OH)$_2$D, celulele se diferențiază în macrofage funcționale într-o săptămână. Deși mecanismul inducției acestei maturații nu este cunoscut, 1,25(OH)$_2$D scade expresia oncogenei c-*myc,* în paralel cu efectul de scădere a replicării. Acest efect, totuși, nu este unul de durată; când metabolitul este îndepărtat de pe promielocitele HL-60 în curs de maturare, celulele își regăsesc originea tumorală inițială și expresia oncogenei c-*myc* nu mai este supresată.

Rolul 1,25(OH)$_2$D în reglarea diferențierii celulare și a răspunsurilor imune nu este cunoscut. Totuși, se pare că ar putea regla sinteza de PTH prin feedback negativ (vezi figura 353-5). Această posibilitate justifică administrarea intravenoasă de 1,25(OH)$_2$D$_3$ pentru supresia secreției de PTH la pacienții cu insuficiență renală cronică. Pacienții cu rahitism vitamino-D dependent tip II, care sunt incapabili să reacționeze la concentrații fiziologice de 1,25(OH)$_2$D (datorită mutațiilor ce afectează funcția VDR), par să nu aibă in vivo defecte demonstrabile ale răspunsului imun celular, nici tulburări de creștere a pielii (cu excepția unei alopecii asociate) sau a altor țesuturi. Afectarea metabolică osoasă la acești pacienți regresează după administrarea intravenoasă de calciu. Deși utilizarea calcitriolului [1,25(OH)$_2$D] nu este eficace în tratamentul leucemiei, activitatea antiproliferativă a calcitriolului și a analogului său – calcipotriena – justifică utilizarea acestora în tratamentul psoriazisului.

Cele mai multe măsurători ale 1,25(OH)$_2$D circulant în diferite stări fiziologice și patologice utilizează o metodă de fixare competitivă a receptorului (tabelul 353-2). Concentrațiile serice de vitamină D și de 25(OH)D variază în funcție de anotimp și de aportul de vitamină D. În schimb, concentrația serică de 1,25(OH)$_2$D nu pare să fie influențată nici de anotimp, nici de creșterea aportului alimentar de vitamină D, nici de expunerea la soare (tabelul 353-2); atâta timp cât aportul de vitamină D și concentrațiile circulante de 25(OH)D sunt suficiente, mecanismele de reglare metabolică ce controlează 25(OH)D-1α-hidroxilaza renală asigură menținerea unui nivel seric stabil al 1,25(OH)$_2$D. Nivelul seric al 1,25(OH)$_2$D variază între 40 și 160 pmol/l (16-65 pg/ml), iar timpul de înjumătățire serică se situează între 3 și 6 ore.

Principalul mecanism fiziologic de reglare a secreției de 1,25(OH)$_2$D pare să implice variații ale concentrațiilor de calciu seric extracelular, antrenând modificări reciproce ale secreției de PTH. Aceasta controlează nivelul producției de 1,25(OH)$_2$D, probabil prin acțiunea asupra concentrațiilor serice sau tisulare de fosfor. Alți factori care stimulează producția de 1,25(OH)$_2$D sunt estrogenii, prolactina și hormonul de creștere. Pentru specia umană, adaptarea la creșterea nevoilor de calciu în timpul creșterii, sarcinii și lactației se realizează prin mărirea eficienței absorbției intestinale a calciului, probabil prin intensificarea activității 25(OH)-1α-hidroxilazei. În cursul primelor două trimestre de sarcină, creșterea nivelurilor de 1,25(OH)$_2$D este proporțională cu creșterea concentrației proteinei transportoare de vitamină D; concentrațiile de 1,25(OH)$_2$D sub formă liberă nu variază. În timpul ultimului trimestru, nevoia de calciu pentru mineralizarea scheletului fetal este satisfăcută prin creșterea concentrației formei libere de 1,25(OH)$_2$D, ceea ce determină creșterea absorbției intestinale a calciului la gravide.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE APORT ȘI DE METABOLISM ALE VITAMINEI D *Hipovitaminoza D* poate rezulta dintr-un deficit al producției cutanate endogene de vitamină D$_3$, dintr-o insuficiență de aport alimentar și/sau dintr-un deficit de absorbție a vitaminei D din alimente în intestinul subțire. Rezistența la efectele vitaminei D se poate datora: (1) utilizării de medicamente care antagonizează acțiunea vitaminei D; (2) tulburărilor în metabolismul vitaminei D; (3) unui deficit sau unor anomalii ale receptorilor pentru 1,25(OH)$_2$D. Consecințele hipovitaminozei D ar fi: (1) tulburări ale metabolismului ionilor minerali și ale secreției PTH și (2) deficiențe în mineralizarea scheletului (antrenând rahitismul la copii și osteomalacia la adulți). Modificările scheletului sunt descrise în capitolul 355. În ce privește metabolismul calciului, deficitul de vitamină D conduce la absorbția intestinală insuficientă a calciului și hipocalcemie. Aceasta stimulează secreția de PTH (hiperparatiroidism secundar), care stimulează eliberarea de calciu din oase și scade excreția renală de calciu, tinzând să corecteze hipocalcemia; în consecință, cei mai mulți pacienți au o calcemie normală sau la limita inferioară. (În stadii avansate de hipovitaminoză D netratată poate apărea o hipocalcemie severă). Hipofosfatemia este mai marcată decât hipocalcemia, mai ales în stadiile incipiente ale deficitului

de vitamină D. Eficiența absorbției intestinale a fosfatului este de asemenea scăzută. Creșterea secreției de PTH, deși parțial eficientă în atenuarea hipocalcemiei, duce la pierderi urinare de fosfat prin scăderea reabsorbției tubulare renale. Acest efect este factorul cel mai semnificativ în producerea hipofosfatemiei. Dacă filtrarea glomerulară (RFG) este normală, principalele anomalii sunt hipofosfatemia, niveluri serice ale calciului normale sau ușor scăzute, niveluri crescute de PTH și niveluri scăzute de 25(OH)D (vezi tabelul 353-1). Cum se va discuta în capitolul 355, aceste tulburări în metabolismul ionilor minerali se pot asocia cu defecte de mineralizare osoasă.

Deși transformarea vitaminei D în 25(OH)D este afectată în cursul bolilor hepatice cronice severe, nu se observă o corelație strictă între scăderea nivelului seric de 25(OH)D și osteopenie. Pacienții cu sindrom nefrotic cu proteinurie mai mare de 4 g/zi pot avea niveluri scăzute de 25(OH)D, datorită pierderii prin urină a proteinei transportoare a vitaminei D, strâns legată de 25(OH)D. Nivelurile circulante de 25(OH)D pot fi de asemenea scăzute în cazul creșterii catabolismului său în $1,25(OH)_2D$, cum poate fi observat în sarcoidoză și hiperparatiroidism. Terapia anticonvulsivantă cronică poate și ea să determine osteomalacie sau rahitism; defectele de mineralizare sunt mai grave la pacienții cu terapie medicamentoasă multiplă, având un aport de vitamină D sau expunere la soare insuficiente. Medicamentele anticonvulsivante au efecte multiple asupra metabolismului calciului. Fenobarbitalul produce inducția enzimelor microzomale hepatice, afectează cinetica 25hidroxilazei vitaminei D și stimulează secreția biliară, ceea ce conduce la reducerea concentrațiilor serice de vitamină D și 25(OH)D. Fenitoinul și fenobarbitalul inhibă transportul intestinal al calciului și mobilizarea ionilor minerali din os, independent de efectele lor asupra metabolismului vitaminei D.

Glucocorticoizii în doze mari conduc la osteoporoză, dar nu produc osteomalacie sau rahitism. Glucocorticoizii inhibă direct absorbția intestinală a calciului mediată de vitamina D și mobilizarea mineralelor din oase, și stimulează sensibilitatea celulelor osoase la $1,25(OH)_2D$, prin stabilizarea receptorului pentru $1,25(OH)_2D$ sau prin creșterea afinității sau numărului de receptori. Pacienții care primesc cronic glucocorticoizi pot avea niveluri serice scăzute de $1,25(OH)_2D$, printr-un mecanism necunoscut.

Nu s-a descris un defect genetic al 25-hidroxilării hepatice a vitaminei D, dar există o afecțiune ereditară a metabolismului calciului și oaselor, în cursul căreia producția renală de $1,25(OH)_2D$ este deficitară. În sindromul rahitismului pseudocarențial (cunoscut și ca rahitism vitamino-D-dependent de tip I, vezi capitolul 355), secreția renală de $1,25(OH)_2D$ este afectată, nivelurile circulante de $1,25(OH)_2D$ sunt scăzute, dar răspunsul terapeutic la doze fiziologice de calcitriol (0,25-1 µg/zi) este normal. Aceste tulburări sunt atribuite unei deficiențe în activitatea 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale. La pacienții cu un fenotip similar de rahitism pseudocarențial vitaminoD-rezistent (rahitism vitamino-D-dependent tip II), mutațiile afectează funcția receptorului pentru $1,25(OH)_2D$, prin alterarea legării hormonului de receptor sau a legării complexului hormon-heterodimer de ADN. Indivizii ce prezintă această tulburare au niveluri circulante ridicate de $1,25(OH)_2D$; administrarea unor doze mari de vitamină D produce creșteri și mai mari ale acestor niveluri.

La pacienții cu rahitism hipofosfatemic X-linkat, concentrațiile serice de $1,25(OH)_2D$ sunt normale sau reduse. Deoarece hipofosfatemia este un puternic stimulator al 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale, nivelurile de $1,25(OH)_2D$ ar trebui să fie înalte. În acest sindrom există un defect funcțional al 25(OH)D-1α-hidroxilazei. De aceea, asocierea de calcitriol concomitent cu suplimentarea fosforului este mai eficace decât tratamentul numai cu suplimente de fosfor (capitolul 355). La pacienții cu insuficiență renală cronică ușoară sau moderată (RFG > 0,5 ml/s sau RFG > 30 ml/min) și cu un clearance al fosforului diminuat, hiperfosfatemia și acidoza joacă un rol important în supresia producției renale de $1,25(OH)_2D$, în ciuda nivelurilor circulante înalte de PTH. Odată cu distrugerea progresivă a cortexului renal, rezervele de 25(OH)D-1α-hidroxilază diminuează până la punctul în care rinichiul nu mai este capabil să producă suficient $1,25(OH)_2D$ pentru menținerea homeostaziei calciului, chiar dacă nivelurile fosforului seric sunt normale. În aceste condiții, tratamentul de substituție cu calcitriol este cel mai eficient (capitolul 355). Cu vârsta, receptivitatea 25(OH)D-1α-hidroxilazei la PTH scade, ceea ce duce la diminuarea ușoară a nivelurilor circulante de $1,25(OH)_2D$ și poate contribui la scăderea absorbției calciului la vârstnici.

Pacienții cu hipocalcemie datorată unui hipoparatiroidism sau pseudohipoparatiroidism prezintă o diminuare a nivelului seric mediu de $1,25(OH)_2D$, deși la unii se observă valori normale. La acești pacienți, doze substitutive mici de calcitriol (0,25-1 µg/zi, vezi cpitolul 354) sunt eficace, chiar dacă concentrațiile serice de 25(OH)D sunt ridicate. Aceste observații sugerează că absența sau insuficiența activității PTH-ului diminuează activitatea 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale. Nu se știe în ce măsură concentrațiile serice de $1,25(OH)_2D$ s-ar normaliza dacă hiperfosfatemia ar putea fi controlată adecvat.

Pacienții cu osteomalacie indusă tumoral (oncogenică) au niveluri serice diminuate de fosfor și $1,25(OH)_2D$. Aceste tumori secretă probabil una sau mai multe substanțe care produc pierderi renale de fosfor și o inhibiție a sintezei de $1,25(OH)_2D$; după îndepărtarea tumorii, fosforul seric și nivelurile de $1,25(OH)_2D$ se normalizează.

În afecțiuni cum sunt sarcoidoza (și alte boli granulomatoase cronice), limfoame, hipercalciuria idiopatică și sindromul Williams există o creștere a sintezei de $1,25(OH)_2D$ din 25(OH)D (vezi tabelul 353-2). Hipercalcemia și hipercalciuria din sarcoidoză sunt asociate cu creșteri ale concentrațiilor circulante de $1,25(OH)_2D$, sintetizat de granuloamele și macrofagele alveolare pulmonare ale pacienților. In vitro, este posibilă inducerea transformării 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$ de către macrofagele pulmonare normale, venite în contact cu lipozaharide provenite din peretele bacteriilor gram-negative sau cu interferon-γ. Cei mai mulți pacienți cu hipercalcemie indusă tumoral au concentrații circulante joase de $1,25(OH)_2D$ (vezi tabelul 353-2). Excepții sunt pacienții cu limfoame cu diferite tipuri histologice (limfoame cu celule T, limfoame mixte cu histiocite și limfocite și limfoame cu celule B imunoblastice), la care hipercalcemia se însoțește de creșteri ale concentrațiilor de $1,25(OH)_2D$. S-a raportat un caz la care excizia chirurgicală a unui limfom splenic solitar a adus la normalizarea atât a nivelului seric al $1,25(OH)_2D$, cât și al calciului, sugerând că limfomul metaboliza excesiv 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$. Pacienții cu hipercalcemie și niveluri sanguine ridicate ale $1,25(OH)_2D$ datorate unei producții extrarenale excesive a hormonului răspund bine la glucocorticoizi, cu descreșterea concentrațiilor circulante ale $1,25(OH)_2D$ și calciului. Pacienții cu hiperparatiroidism primar, hipercalciurie și calculi renali au, de obicei, niveluri circulante ridicate de $1,25\ (OH)_2D$. Similar, în unele cazuri de hipercalciurie idiopatică, absorbția intestinală a calciului crește într-un mod anormal. Aproximativ o treime din acești pacienți au $1,25(OH)_2D$ circulant la limita superioară a normalului sau crescut. Aceste constatări sunt în acord cu ipoteza potrivit cărei o producție excesivă de $1,25(OH)_2D$ ar fi responsabilă pentru creșterea excesivă a absorbției calciului din intestinul subțire. Sugarii care au hipercalcemie asociată cu stenoză aortică supravalvulară, retard mental și facies elfin (*sindromul Williams*) au, de asemenea, și o creștere a concentrației serice de $1,25(OH)_2D$. Nu este clar dacă aceste niveluri crescute sunt rezultatul sintezei sau al degradării anormale a $1,25(OH)_2D$.

S-a sugerat că alterarea nivelurilor receptorilor vitaminei D în țesuturile țintă (de exemplu intestinul) ar putea afecta

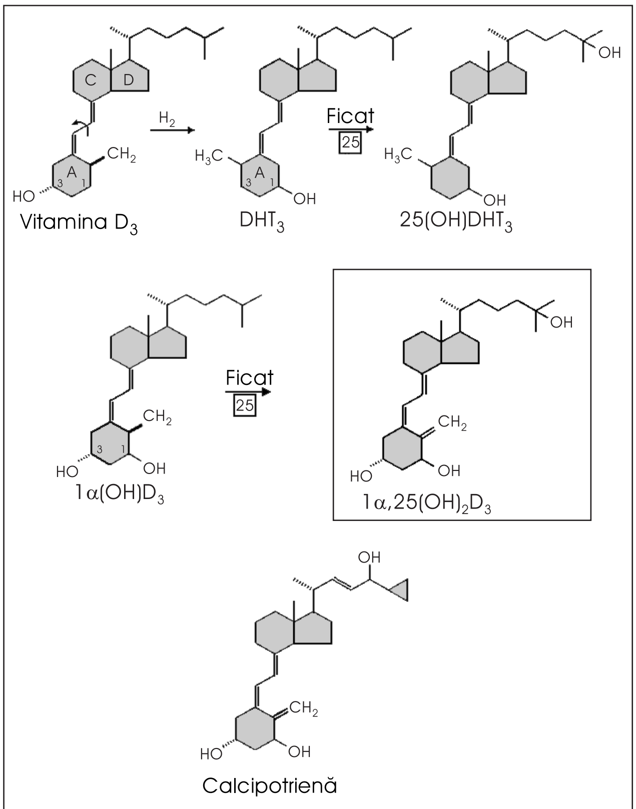


FIGURA 353-6 Structura 1,25-dihidroxivitaminei D_3 sau 1α, $25(OH)_2D_3$ și a unora din analogii săi cu importanță clinică. Când vitamina D_3 este hidrogenată, inelul său A suferă o rotație de 180^{0,} care plasează gruparea 3β-OH într-o configurație spațială pseudo 1α. Acest analog dihidrotahisterolul (DHT3) este metabolizat de o 25-hidroxilază hepatică (etapa 25) în 25-hidroxidihidrotahisterol sau 25(OH) DHT_3. Aceasta pare a fi forma biologic activă care mimează acțiunea $1,25(OH)_2D_3$. Cei doi analogi cu importanță clinică ai 1α, $25(OH)_2D_3$ sunt derivatul 25-deoxi 1α-hidroxivitamina D_3, notat $1\alpha(OH)D_3$, și calcipotriena. $1\alpha(OH)D_3$ este metabolizat în ficat de 25-hidroxilază în 1α, 25(OH) D_3. Calcipotriena este un analog folosit curent în Europa pentru tratamentul topic al psoriazisului.

metabolismul calciului și osului, iar densitatea minerală a osului pare a fi asociată cu un polimorfism specific al genei VDR. Aceste polimorfisme interesează secvențele de ADN necodificatoare (introni), sau secvența codificatoare într-o manieră care nu modifică secvența de aminoacizi ai VDR; în mod specific, polimorfismele care interesează endonucleazele Bsm-I și Taq I (bb, TT) au fost asociate cu densități minerale osoase mai mari.

FARMACOLOGIA ȘI SURSELE VITAMINEI D ȘI ALE METABOLIȚILOR SĂI Expunerea obișnuită la soare furnizează, în cele mai multe cazuri, cantitățile necesare de vitamină D. Pentru persoanele în vârstă care doresc să utilizeze la maximum această sursă naturală de vitamină D, expunerea la soare a mâinilor, feței și brațelor de două-trei ori pe săptămână, până la obținerea unui suberitem este, de obicei, suficientă. Dacă o persoană dorește să continue expunerea la soare și după expunerea inițială, i se recomandă să aplice o cremă-ecran cu un factor de protecție solară de minim 15 (SPF-15), pentru a preveni efectele nefaste ale unei supraexpuneri cronice la radiația solară. Numeroase preparate vitaminice ce se găsesc pe piață conțin 400 UI de vitamină D_2 sau D_3. Preparatele cele mai puternice de vitamină D (calciferol) sunt disponibile sub formă de capsule și tablete (50.000 UI), soluții uleioase (500.000 UI/ml) sau soluții orale (8.000 UI/ml). O doză unică orală de 50.000 UI de vitamină D_2 crește concentrațiile serice de vitamină D de la mai puțin de 25 nmoli/l (10 ng/ml), la 130-260 nmoli/l (50-100 ng/ml) în 12-24 de ore; timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 zile. Concentrațiile serice de 25(OH)D și $1,25(OH)_2D$ nu sunt modificate de aceste doze de vitamină D. Pentru tratamentul carenței de vitamină D, o doză de 50.000 UI de vitamină D o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni, normalizează nivelul seric al 25(OH)D; în prezența unui hiperparatiroidism secundar, concentrația circulantă de $1,25(OH)_2D$ poate crește peste limita superioară a normalului (peste 600 pmol/l sau 250 pg/ml). $25(OH)D_2$ (calcifediol) este disponibil în capsule care conțin 20 sau 50 μg. Acest preparat poate fi util în tratamentul carenței de vitamină D (cu concentrații scăzute de 25(OH)D), la pacienții cu disfuncție hepatică severă. Doze farmacologice sunt folosite pentru tratamentul tulburărilor de metabolism al 25(OH)D; în doze farmacologice, se presupune că $25(OH)D_3$ acționează prin intermediul interacțiunii sale cu VDR. Calcitriolul este disponibil în capsule conținând 0,25 sau 0,5 μg sau ca soluție de uz intravenos (1 sau 2 μg/ml). Calcitriolul este eficace în diverse afecțiuni (vezi capitolul 354). 1α-hidroxivitamina D_3 [$1(OH)D_3$] este un agonist puternic al $1,25(OH)_2D_3$, utilizat în Europa și Japonia. Structura acestui analog este identică cu cea a hormonului renal natural, cu excepția lipsei unui radical OH la C_{25} (figura 353-6). La oameni, acest analog este rapid metabolizat de ficat în $1,25(OH)_2D_3$. În Europa sunt disponibile calcitriolul (3 μg/g) și calcipotriena (50 μg/g – în Europa și Statele Unite) ca preparate topice cutanate pentru tratamentul psoriazisului. Când sunt folosite pe suprafețe cutanate mari, ambele produse pot cauza hipercalcemie și hipercalciurie. Calcitriolul per os este eficace, de asemenea, în psoriazis și artrita psoriazică.

După manipulări chimice ale vitaminei D, care supun inelul A unei rotații de 180°, radicalul OH de la poziția β-C3 ia o poziție geometrică care o imită pe cea a radicalului OH situat în poziția C_1-α (vezi figura 353-6). Printre acești compuși, numiți *analogi ai pseudo-1α-hidroxivitaminei D* se află dihidrotahisterolul (DHT), utilizat pentru tratament. Acest analog este mai puțin eficace decât vitamina D sau $1,25(OH)_2D$ în stimularea absorbției intestinale a calciului, dar, deoarece nu necesită 1-hidroxilarea pentru a fi activ în transportul calciului intestinal, este de 3-10 ori mai puternic decât vitamina D în afecțiuni care perturbă funcția 25(OH)D-1-hidroxilazei renale, cum sunt hipoparatiroidismul și insuficiența renală cronică. Dihidrotahisterolul este metabolizat eficient în ficat în 25-hidroxi-DHT, care este forma biologic activă.

PARATHORMONUL Fiziologie Funcția PTH este de a menține concentrația calciului în lichidele extracelulare. Acest hormon acționează direct asupra osului și rinichiului și indirect asupra intestinului, prin intermediul efectelor sale asupra sintezei de $1,25(OH)_2D$, pentru creșterea concentrației serice a calciului; la rândul său, producția de PTH este strâns reglată de concentrația serică a calciului ionizat. Acest sistem de feedback este principalul mecanism homeostatic de control al calciului extracelular. Orice tendință la hipocalcemie, cum este cea indusă de un aport de calciu insuficient, este compensată printr-o creștere a secreției de PTH. Aceasta, la rândul său: (1) crește rata resorbției minerale osoase și deci fluxul de calciu din oase spre sânge, (2) reduce clearance-ul renal al calciului returnând o proporție mai mare din calciul filtrat prin glomerul spre lichidele extracelulare; și (3) crește eficiența absorbției calciului din intestin. Importanța fiziologică relativă a stimulării transportului de calciu din os, rinichi și intestin în controlul homeostazei calciului pe termen scurt nu este stabilită, dar controlul imediat al calciului sanguin se datorează probabil efectelor hormonului asupra osului și, în mai mică măsură, reglării clearance-lui renal al calciului. Pe de altă parte, menținerea unei balanțe echilibrate a calciului este, probabil, o consecință a efectului PTH asupra nivelurilor $1,25(OH)_2D$ și deci asupra eficienței absorbției intestinale a calciului. PTH joacă un rol major în transferul de calciu între os și lichidele extracelulare, care atinge valori de 12 mmoli/zi (500 mg), ceea ce reprezintă o cantitate importantă în raport

cu rezerva de calciu a lichidelor extracelulare. Funcția homeostatică a hormonului constă în menținerea constantă a concentrației calciului în sânge, realizată cu prețul distrucției osoase. Acțiunea PTH asupra rinichiului, de creștere a reabsorbției calciului filtrat poate, de asemenea, să contribuie la reglarea rapidă a concentrației sanguine a calciului.

PTH are multiple acțiuni asupra țesutului osos, unele directe, altele indirecte. După administrarea de PTH, se observă o creștere a vitezei de eliberare a calciului din oase spre sânge, timpul necesar apariției acestui efect variind cu doza de PTH și cu statusul metabolic general (influențat de vârstă, regim etc.). În mod obișnuit, este necesar un timp de 30 de minute până la o oră pentru a detecta o creștere semnificativă a calciului din sânge, dar, utilizând radioizotopii, decelarea modificărilor eliberării de calciu din oase se realizează în câteva minute. Studii efectuate atent au arătat că această eliberare a calciului din oase este precedată de un eflux rapid al calciului dinspre sânge spre os, probabil în celulele osoase. Efectele pe termen lung ale PTH sunt reprezentate de creșterea numărului de celule osoase, în special osteoclaste, și de creșterea remanierii osului; aceste efecte apar după mai multe ore de la administrarea hormonului și persistă mai multe ore după ce aceasta încetează. Stimularea continuă prin niveluri crescute de PTH (ca în hiperparatiroidism sau în administrările prelungite la animale) conduce la resorbția osoasă mediată de osteoclaste. La animale, administrarea de PTH intermitent, timp de mai multe zile, determină mai degrabă o stimulare netă a osteoformării decât o distrucție osoasă. Studii efectuate la om confirmă că administrarea *intermitentă,* prelungită, de PTH poate conduce la un efect anabolic global asupra osului, mai degrabă decât la un simplu turnover osos crescut. Această acțiune anabolizantă a PTH asupra scheletului este în curs de studiu clinic (vezi capitolul 355). Osteoblastele sunt considerate a fi cruciale pentru acest efect de osteoformare al PTH-ului, iar osteoclastele par a media distrucția osoasă. Osteoblastele, care posedă receptori pentru PTH, stimulează indirect osteoclastele. Osteoclastele se pare că nu au receptori pentru PTH.

Acțiunea PTH asupra osteoclastelor pare a fi indirectă, prin intermediul citokinelor eliberate de osteoblaste pentru activarea osteoclastelor; în studii experimentale ale resorbției osoase in vitro, osteoblastele trebuie să fie prezente alături de osteoclaste, pentru a permite activarea de către PTH a osteoclastelor în scopul resorbției osoase. Natura citokinelor care stimulează osteoclastele este un subiect de interes major. Principalii candidați sunt IGF-1, interleukina-6, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF) și posibil și alți agenți, dar mesagerul (sau mesagerii) definitiv nu s-a determinat încă.

Biochimie Secvența completă de aminoacizi ai PTH a fost determinată la unele animale (vaca, porcul și șobolanul), precum și la om. Peptidele au o structură compusă dintr-un singur lanț de 84 de aminoacizi. Moleculele nu conțin nici cisteină, nici cistină; secvența aminoacizilor nu diferă pentru cele 4 specii. Secvența PTH-ului la pui a fost dedusă plecând de la secvența nucleotidelor din ADNc clonat și diferă de cea a hormonului mamiferelor. Există o deleție largă în mijlocul moleculei și o adiție mai largă la capătul carboxi-terminal, având drept rezultat o moleculă de 88 de aminoacizi, în loc de 84. Totuși, partea amino-terminală, responsabilă de activitatea biologică a moleculei, este foarte bine conservată.

Au fost determinate anumite părți ale structurii, necesare fixării hormonului de receptorii săi, și deci indispensabile activității sale biologice. Fragmentele de sinteză conținând secvența reziduurilor 1-34 ale capătului amino-terminal (sau chiar secvențe mai scurte, secvența 2-26 părând să fie minimul necesar pentru activitate) posedă acțiunile biologice cunoscute ale hormonului asupra transportului ionilor minerali la nivelul rinichiului și osului și, prin intermediul stimulării 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilazei renale, stimulează și absorbția intestinală a calciului. Rolul biologic al regiunii carboxi-terminale a PTH-ului este în curs de evaluare; ar putea exista un receptor separat pentru această zonă a moleculei.

Fragmentele amputate la extremitatea lor amino-terminală păstrează afinitatea de legare de receptorii pentru PTH, dar pierd capacitatea de a induce un răspuns biologic. Peptidul compus din secvențele 7-34 este un inhibitor competitiv al fixării hormonului activ de receptori in vitro, dar este doar un inhibitor slab in vivo.

Biosinteză, secreție, metabolism și mod de acțiune Câteva forme moleculare mai mari au fost identificate în secvența biosintetică ce pornește de la transcripția genei și, trecând prin traducere, ajunge la formarea peptidului final de 84 de aminoacizi, stocat în granule secretorii, înaintea secreției sale extracelulare. Primul precursor detectabil, numit *prepropa-rathormon*, este constituit din 115 aminoacizi; această formă moleculară este convertită la un intermediar de 90 de aminoacizi numit *proparathormon*, care apoi se transformă în parathormon (PTH) cu 84 de aminoacizi, care va fi secretat. Astfel, PTH suferă, ca și alte polipeptide și proteine destinate secreției extracelulare, un proces complex, de sinteză inițială a unei molecule mai mari, care apoi se va reduce în mărime prin clivaje succesive, înainte de secreție; există analogii strânse cu etapele de reglare a biosintezei, transportului și stocării altor molecule proteice destinate secreției. Regiunile hidrofobe ale preproparathormonului sunt similare cu regiuni specifice preproteice ale altor proteine secretate de celule și joacă un rol în orientarea transportului polipeptidului de la locul de sinteză la poliribozomi, trecând prin reticulul endoplasmic, apoi la granulele secretorii. Gradul și natura reglării acestor etape secvențiale în biosinteza PTH-ului sunt puțin înțelese. În cazul unor persoane înrudite afectate de hipoparatiroidism, s-a identificat o mutație în regiunea preproteică a genei, care întrerupe secvența critică hidrofobă, interferând astfel secreția hormonului.

Genele ce codifică PTH au fost clonate pentru bovine, șobolani și om, găsindu-se că structurile genelor pentru aceste trei specii au o importantă asemănare. Studii de clonare in vitro și expresie genică a moleculei de PTH au demonstrat existența unor regiuni destinate controlului expresiei genice la nivel transcripțional. S-a demonstrat astfel existența unor locusuri de interacțiune și reglare de către $1,25(OH)_2D$ și receptorul său, locusuri reglatoare situate în amonte și situsuri ce permit reglarea transcripției de către concentrația de calciu din mediu. Intervenția acestor mecanisme puse în evidență in vitro nu este clarificată din punct de vedere al reglării fiziologice a biosintezei PTH și secreției acestuia; este posibil ca viteza transformării precursorilor hormonali, degradarea proteolitică și turnover-ul propriu al hormonului (în general fenomenul de reglare posttraducțională a producției hormonale) să fie mai importante pentru biodisponibilitatea hormonală decât modificările de la nivelul ratei transcripției. S-ar părea că, în cazul unei variații în limite fiziologice a valorilor calciului și nivelurilor de $1,25(OH)_2$ D din sânge sau a unor solicitări de mediu de scurtă durată (de exemplu post de 24 de ore), modificările activității transcripționale a genei PTH-ului nu ar avea importanță pentru controlul nivelului sanguin al hormonului. Controlul asupra depozitelor hormonale este exercitat de variația ratei de degradare proteolitică a prehormonului, care, la rândul său, este sub controlul calciului din mediul extracelular; concentrații mari de calciu stimulează degradarea proteolitică a depozitelor hormonale, în timp ce calciul scăzut o inhibă.

Secreția de PTH este controlată de concentrația calciului sanguin, care poate varia în limite largi; fracția ionizată din calciul sanguin este cea cu rol determinant în reglarea secreției hormonului. Când concentrația calciului scade de la valoarea normală până la 1,9-2 mmol/l (7,5-8 mg/dl) (calciu total),

secreția hormonală crește rapid până la o valoare maximă, de cinci ori mai mare față de nivelul bazal al secreției. Agoniștii beta-adrenergici ca epinefrina și agoniștii H-2 pot, de asemenea, să crească secreția hormonală, fără a se fi stabilit semnificația fiziologică a acestei stimulări secretorii. În plus, medicamente ca propranololul și cimetidina nu determină reduceri ulterior reproductibile ale nivelurilor circulante ale PTH.

Magneziul poate influența secreția hormonală în același sens ca și calciul, dar efectul său prosecretor este mai puțin important. Este puțin probabil ca variațiile fiziologice ale concentrației magneziului să afecteze secreția de PTH, dar un deficit intracelular sever de magneziu poate modifica secreția de PTH.

Nivelul calciului din lichidele extracelulare controlează secreția de PTH prin interacțiunea cu un senzor pentru calciu, un receptor legat de proteina G, pentru care ionii de Ca^{2+} acționează ca liganzi. Stimularea receptorului prin niveluri crescute de calciu duce la încetinirea ratei de secreție a PTH-ului, datorată unor semnale intracelulare, generate de receptorul activat. Semnalele intracelulare ar putea fi reprezentate de inozitol-trifosfat și diacilglicerol, formate prin activarea unei fosfolipaze de către senzorul pentru calciu. Acest receptor este un membru al unei subfamilii aparținând marii familii a receptorilor proteinei G, ce se caracterizează printr-un larg domeniu extracelular, adecvat pentru „agățarea“ unor liganzi cu moleculă mică. Receptorul este regăsit în glandele paratiroide și în celulele secretoare de calcitonină (celule C) din tiroidă, creier și rinichi. Rolul biologic al receptorului în alte țesuturi decât glandele paratiroide nu este cunoscut. Cum se va discuta în capitolul 354, rolul fiziologic al senzorului pentru calciu ca mediator al răspunsului glandular a fost documentat prin demonstrarea faptului că mutații punctiforme care afectează funcția receptorului conduc la fenotipuri distincte, cu hiperparatiroidism sau hipoparatiroidism.

Hormonul secretat in vivo de către glandele paratiroide normale, umane sau bovine, sau de adenoame paratiroidiene are aceleași caracteristici imunologice și aceeași mărime moleculară ca și peptidul de 84 de aminoacizi (cu greutate moleculară 9500), extras din glandă. Totuși, cea mai mare parte a materialului hormonal imunoreactiv găsit în circulație, atât la om, cât și la animale (vacă, câine), are masa moleculară mai mică decât hormonul extras sau secretat. Fragmentele imunoreactive circulante principale (cu greutate moleculară de aproximativ 7000) sunt lipsite de o porțiune din secvența amino-terminală, indispensabilă activității biologice, și sunt deci fragmente biologic inactive (așa numitele fragmente intermediare și carboxi-terminale). Studiul acestor fragmente sugerează că o endopeptidază clivează molecula în cel puțin două tipuri de fragmente. Cea mai mare parte a acestei proteolize hormonale se petrece în ficat și rinichi.

Procesul proteolitic ar trebui să determine formarea unui al doilea fragment (cu greutate moleculară de 2000 sau 3000), reprezentând porțiunea amino-terminală, biologic activă, a hormonului. Glanda eliberează atât hormonul integral, cât și fragmentele hormonale. Totuși, până în prezent, numai fragmente ce corespund porțiunilor mijlocii și carboxi-terminale au fost detectate în sângele venos la ieșirea din glandă. Dacă s-ar conserva într-adevăr fragmente biologic active în urma proteolizei hormonale în glandă sau în zonele periferice, asemenea fragmente amino-terminale ar putea constitui forme hormonale active alternative. După multe studii, se pot trage câteva concluzii. Nu există nici o dovadă convingătoare pentru existența fragmentelor amino-terminale circulante. De asemenea, nu se detectează fragmente circulante, biologic active, la analiza produșilor rezultați din metabolismul periferic. Metabolismul periferic al PTH nu pare să fie controlat de situații fiziologice (nivel de calciu ridicat sau coborât etc.); în consecință, metabolismul periferic al hormonului, deși responsabil pentru clearance-ul rapid al hormonului secretat, pare să fie un proces catabolic cu capacitate mare, cu variații metabolice nesemnificative.

Rata clearance-ului sanguin al peptidului secretat, cu 84 de aminoacizi, este mai rapidă decât cea a fragmentelor biologic inactive, ce corespund regiunilor mijlocii și carboxi-terminale ale moleculelor rezultate din metabolismul periferic sau din secreția glandulară. Din acest motiv, măsurarea PTH-ului din sânge prin metode imunologice mai vechi furnizau numai un index global al activității glandelor paratiroide, mai degrabă decât o măsurare directă a hormonului biologic activ. Variații ale ratei producției sau clearance-ului fragmentelor pot modifica concentrația hormonului imunoreactiv, fără a influența rata secreției hormonale. Discordanțe de acest fel între concentrațiile hormonului imunoreactiv și cele ale peptidului biologic activ se observă, de exemplu, în insuficiența renală, rinichiul fiind principala cale de eliminare a fragmentelor biologic inactive. Dificultățile de măsurare cu acuratețe a PTH-ului sanguin datorate heterogenității formelor circulante ale moleculei de hormon sunt acum rezolvate prin utilizarea metodelor cu anticorpi dubli, care detectează specific numai molecula integrală. (*Vezi discuția în capitolul 354*).

Proteina înrudită cu parathormonul (PTHrP) Hormonul cunoscut sub numele de proteina înrudită cu parathormonul (PTHrP) este responsabil pentru hipercalcemia pacienților cu cancer, în cadrul unui sindrom asemănător hiperparatiroidismului. Această proteină, recunoscută acum în principal ca factor paracrin sau autocrin, joacă un rol atât în dezvoltarea fetală, cât și un rol fiziologic la adult. Mai multe tipuri diferite de celule și țesuturi produc PTHrP: creierul, pancreasul, inima, plămânul, glanda mamară, placenta, celulele endoteliale și mușchiul neted.

PTH-ul și PTHrP, chiar dacă sunt două proteine diferite, produse ale unor gene distincte, au o asemănare structurală și funcțională considerabilă (vezi figura 353-7) și ar putea

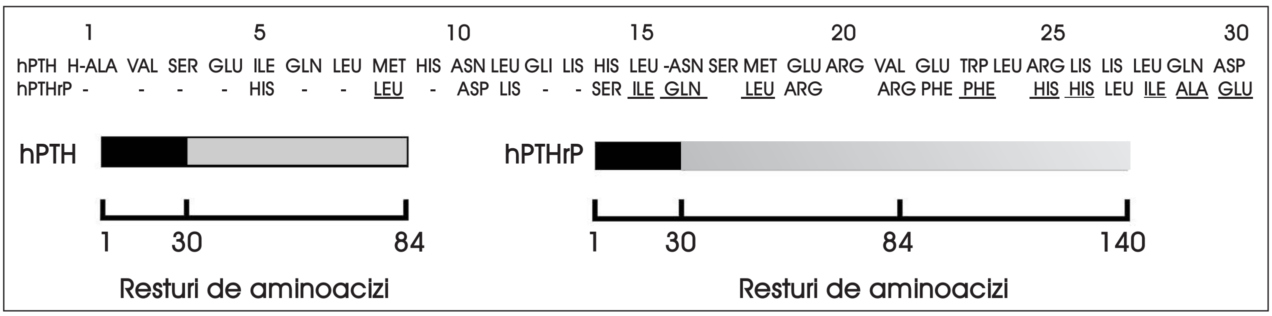


FIGURA 353-7 Reprezentare schematică ce ilustrează similitudinile și diferențele de structură ale PTH-ului uman și a PTHrP uman. Există o strânsă omologie structurală (și funcțională) între primii 30 de aminoacizi ai PTH și PTHrP. Lungimea secvenței nucleotidice de PTHrP este de 144 de resturi de aminoacizi sau mai mult. Cea a PTH este de numai 84 de resturi de aminoacizi; după restul 30, rămâne numai o omologie redusă între structurile celor două molecule. Liniile punctate din secvența PTHrP indică zonele de omologie strictă; resturile de aminoacizi subliniate, deși diferite de cele ale PTH, reprezintă totuși modificări conservatoare (menținând încărcarea sau polaritatea). Există unsprezece aminoacizi identici și, în total, 21 din 30 de aminoacizi sunt omologi.

proveni dintr-o genă ancestrală comună. La om, structura genei pentru PTHrP este totuși mai complexă decât pentru PTH, conținând numeroși exoni și multe situsuri, permițând diferite tipuri de îmbinare în cursul formării ARN mesager. Se formează astfel proteine cu 141, 139 și 173 de aminoacizi. Formele moleculare variabile au multiple zone cu potențial de clivaj intern, iar rolurile biologice ale acestor specii moleculare diferite și natura formelor circulante de PTHrP sunt neclare. Procedurile de dozare folosite în prezent se bazează pe o varietate de metode imunologice. În plus, sunt sintetizate mai multe forme de PTHrP, iar alte forme moleculare pot rezulta din degradarea tisulară specifică, la nivelul zonelor de clivaj intern accesibile. De fapt, nu se știe sigur dacă există PTHrP circulant la adulții sănătoși; ca factor paracrin, PTHrP poate fi produs, poate acționa local și poate fi distrus local la nivelul țesuturilor.

La adulți, PTHrP ar putea interfera în mică măsură cu homeostazia calciului, cu excepția stărilor patologice (Cap. 354), în care tumori mari, mai ales cu celule de tip scuamos, duc la formarea unor cantități masive de PTHrP, care apoi trec în circulație. PTHrP (vezi figura 353-7) prezintă o importantă omologie cu PTH în regiunea esențială aminoterminală, ceea ce permite PTHrP să se fixeze de receptorul pentru PTH; moleculele de sinteză ce corespund primilor 34 de aminoacizi ai PTHrP se fixează și activează receptorul pentru PTH într-o manieră identică cu PTH.

În cursul dezvoltării, PTHrP exercită importante influențe asupra fiziologiei calciului și osului. Pe parcursul studiilor de deleție genică la șoareci, s-a observat că deleția genei pentru PTHrP în stare homozigotă determină o malformație letală, cu prezența, la naștere, a unei deformări scheletice severe, de tip condrodisplazic. La fetusul animal, PTHrP dirijează transferul transplacentar de calciu, iar mari cantități de PTHrP sunt produse de țesutul mamar și secretate în lapte. Laptele uman și cel de vacă, de exemplu, conțin concentrații înalte de hormon, fără a se cunoaște semnificația biologică a acestui fapt. PTHrP ar putea, de asemenea, să joace un rol în contracția uterină.

Mecanismul de acțiune a hormonului Acțiunea PTH la nivel biochimic implică efecte induse prin fixarea de un receptor asupra mesagerilor secunzi prezenți în celulele țintă. Stimularea activității unor enzime (adenilciclază, fosfolipaza C) în timpul interacțiunii dintre hormon și receptorul membranar al celulei țintă conduce la creșterea mesagerilor secunzi, printre care AMP ciclic intracelular, a produșilor metabolismului polifosfoinozitolului și fluxurilor de calciu, transmembranare și intracelulare. PTH interacționează cu un complex receptor specific/adenilat ciclază de pe membrana plasmatică a celulelor țintă, alcătuit din receptorul hormonal, din unitatea de cataliză enzimatică (adenilat-ciclază) și dintr-o proteină reglatoare (proteina G), ce fixează nucleotide guanilice (GTP sau GDP). Această proteină constă din subunități α care leagă GTP, și apoi se disociază de restul complexului proteinei G. Subunitatea α, având fixat GTP formează un complex cu adenilat-ciclaza, pe care o activează, crescând astfel rata producției de AMPc plecând de la ATP. Hidroliza GTP în GDP pe subunitatea α conduce la regruparea unităților proteinei G și diminuarea activității adenilat-ciclazei. Activarea receptorului, prin fixarea hormonului, dirijează ciclul proteinei G prin legarea porțiunii de subunitate α și prin catalizarea transformării GDP/GTP. Alte proteine G corelează acțiunea hormonală cu fosfolipaza C; modificări rapide ale concentrațiilor intracelulare de calciu pot fi independente de stimularea prin fosfolipaza C.

Numeroasele acțiuni ale PTH asupra celulelor țintă din rinichi și os și diversitatea mesagerilor secunzi – AMP ciclic, inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3), diacilglicerol (DAG) și Ca^{++} – ridică problema mecanismului prin care sunt declanșate răspunsurile specifice. Ca în multe sisteme hormonale, diferitele subtipuri de receptori sunt cele care modulează răspunsuri hormonale diferite.

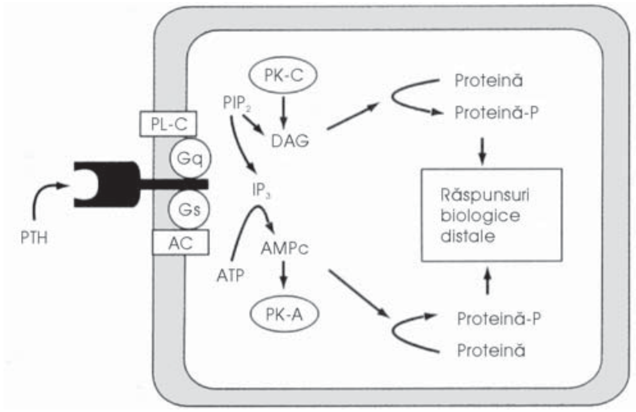


FIGURA 353-8 Model schematic al acțiunii PTH. S-a identificat un singur receptor pentru PTH în os și rinichi. Diferite proteine G – G_S, G_q, etc. – activează calea unui mesager celular secund implicând fie un efect asupra adenil-ciclazei (AC) cu stimularea AMP ciclic (cAMC), fie activarea prin fosfolipaza C a diacilglicerolului (DAG) și inozitol trifosfatului (IP_3). Acești mesageri secunzi activează apoi protein-kinaza A (PK-A) sau protein-kinaza C (PK-C). Fosforilarea unor proteine specifice, cele mai multe încă neidentificate, duce la răspunsuri biologice distale. Specificitatea celulară sau alți factori cum ar fi nivelurile hormonului și nivelurile de expresie a receptorului vor determina o anumită cale activată preferențial pentru un anumit tip celular în raport cu altul. Deși s-ar părea că în rinichi și os este prezent un singur tip de receptor, s-a identificat în creier și un alt receptor (receptorul PTH2) și ar putea exista, de asemenea, și alții.

Totuși, un singur tip molecular de receptor pentru PTH (receptorul PTH1) a putut fi detectat până în prezent pe celulele țintă pentru PTH din rinichi și os la om, șobolan și alte specii animale; studii efectuate cu clone de receptor PTH arată că un singur tip de receptor (figura 353-8) se poate cupla cu mai multe căi de interacțiune proteină G-mesager secund-kinază. Receptorii pentru PTH și calcitonină (cei doi receptori prezintă o strânsă omologie) sunt peptide cu 500 până la 600 de aminoacizi. Acești receptori aparțin unei familii de receptori înrudiți structural, incluzând receptorii pentru glucagon, secretină și peptidul vasoactiv intestinal. Receptorii de acest tip prezintă o omologie limitată a secvenței de aminoacizi (vezi figura 353-9), fără alte omologii cu alți receptori membranari. Secvența primară de aminoacizi determină structura reprezentată în figura 353-9, care comportă un domeniu extracelular, șapte domenii transmembranare hidrofobe, legate între ele prin trei bucle extracelulare și trei bucle intracelulare, și un domeniu intracelular la extremitatea carboxi-terminală. Regiunile extracelulare intervin în fixarea hormonului, iar regiunile intracelulare, după activarea hormonului, leagă subunitățile proteinei G, permițând traducerea semnalului hormonal în răspuns celular, prin intermediul stimulării mesagerilor secunzi de către subunitățile activate ale proteinei G.

Un al doilea tip de receptor (receptorul PTH2) este descris în creier. Secvența sa de aminoacizi și modul său de legare și răspuns la stimularea cu PTH și PTHrP arată că are o structură diferită de receptorul PTH1. Distribuția tisulară a receptorului PTH2 este, de asemenea, diferită. Liganzii endogeni și semnificația fiziologică a acestui receptor nu sunt stabilite.

Nu se cunosc detaliile etapelor biochimice prin care o creștere a concentrației intracelulare de AMP ciclic, IP_3 sau DAG conduce la modificări ale transportului ionilor de calciu și fosfor. Stimularea proteinkinazelor (proteinkinaza A, AMP ciclic; proteinkinaza C, DAG) și a canalelor de transport al calciului este asociată cu variate răspunsuri tisulare hormonale specifice, dintre care unele sunt dependente de AMPc, iar altele independente. Printre aceste răspunsuri, la nivelul rinichiului are loc inhibiția transportului de fosfat și bicarbonat și stimularea transportului de calciu și a 1α-hidroxilazei. La

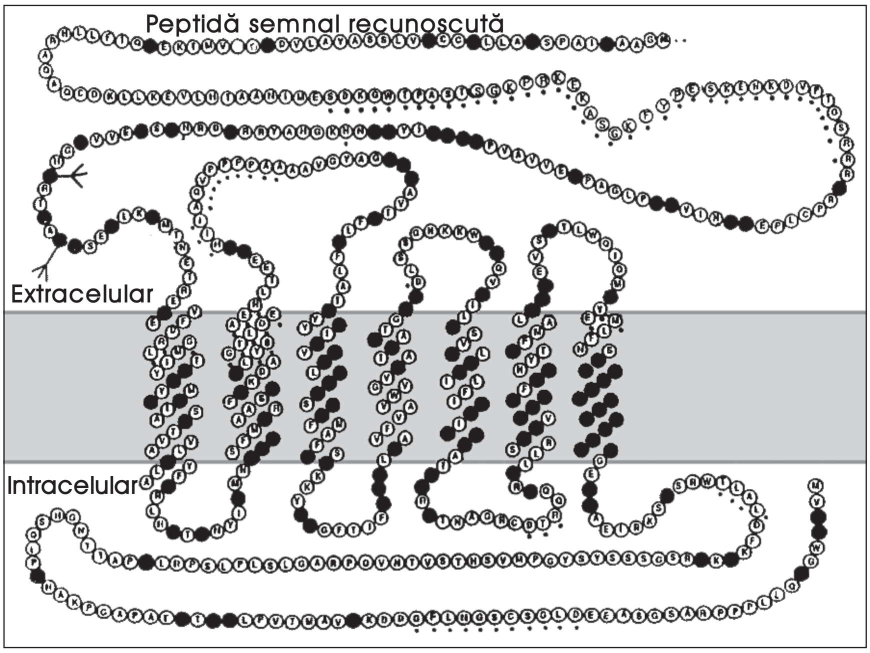


FIGURA 353-9 Reprezentare schematică a structurii prezise a receptorilor pentru PTH și calcitonină. Se observă un vast domeniu extracelular, șapte domenii transmembranare, trei bucle extracelulare ce conectează aceste domenii transmembranare la suprafața celulară, un vast domeniu intracelular, și trei bucle intracelulare. Structura centrală (albă) este cea a receptorului pentru PTH. Resturile (cu negru) sunt comune receptorului pentru PTH și al celui pentru calcitonină.

nivelul osului, răspunsurile la acțiunea hormonului sunt variate, incluzând efecte asupra sintezei de colagen, activității fosfatazei alcaline, ornitin-decarboxilazei, citrat-decarboxilazei și a glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei, asupra sintezei de ADN, proteine și fosfolipide, ca și asupra transportului de calciu și fosfor. În final, aceste evenimente biochimice intracelulare conduc la un răspuns hormonal integrat din punct de vedere al turnover-ului osos și a homeostaziei calciului.

Fiziopatologie În hiperparatiroidism, PTH este secretat în exces de tumori ale paratiroidei sau printr-o hiperplazie globală a glandelor. Excesul de hormon determină hipercalcemie secundară creșterii absorbției intestinale de calciu [sinteză crescută de $1,25(OH)_2D$], diminuării clearance-ului renal al calciului și creșterii eliberării de calciu din os. Turnover-ul osos este mărit la toți pacienții, la mulți dintre aceștia resorbția depășind osteoformarea. Fiecare individ reacționează diferit la acest exces hormonal la nivelul zonelor țintă intestinale, renale și osoase; factorii care influențează acest răspuns, variabili de la pacient la altul, nu sunt cunoscuți.

Hipofosfatemia este rezultatul acțiunii PTH în exces asupra reabsorbției tubulare renale a fosforului. Hipofosfatemia, la rândul său, agravează hipercalcemia prin creșterea sintezei de $1,25(OH)_2D$ și prin creșterea sensibilității țesutului osos la PTH. Hipofosfatemia poate, de asemenea, să interfere cu mineralizarea normală a osului, conducând la juxtapunerea unor fenomene de hiperresorbție și de mineralizare deficitară în zone de schelet adiacente.

Hipoparatiroidismul determină hipocalcemie și hiperfosfatemie, tablou invers decât cel văzut în cazul excesului hormonal (vezi capitolul 354 pentru detaliile sindroamelor clinice).

CALCITONINA (vezi și capitolul 340) Calcitonina este un hormon peptidic hipocalcemiant, care acționează pe mai multe căi, ca un antagonist fiziologic al parathormonului. Efectul hipocalcemiant al calcitoninei se datorează, în primul rând, inhibării resorbției osoase mediate de osteoclaste și, în al doilea rând, stimulării clearance-ului renal al calciului. Aceste efecte sunt mediate de receptori prezenți pe osteoclaste și celulele tubulare renale. Calcitonina exercită și alte efecte suplimentare, probabil prin legarea de receptori prezenți în creier, tub digestiv și sistemul imun (figura 353-9). De exemplu, hormonul are efecte analgezice, prin acțiune directă asupra celulelor din hipotalamus și structurile adiacente, probabil datorită interacțiunii cu receptori pentru hormoni peptidici înrudiți, cum este peptidul înrudit genetic cu calcitonina (CGRP) sau amilina. Acești liganzi prezintă receptori specifici, cu afinitate înaltă, dar pot să se fixeze și să stimuleze receptorii calcitoninei. Receptorii pentru calcitonină, a căror structură este dedusă din secvențele nucleotidice ale ADNc, conțin șapte domenii transmembranare cu structură α-elicoidală, similar cu receptorii cuplați cu proteina G. Receptorii pentru calcitonină, PTH și PTHrP prezintă suficiente deosebiri față de alți receptori cuplați cu proteina G pentru a constitui o subfamilie distinctă. Alți membri ai acestei subfamilii sunt receptorii pentru secretină, peptidul vasoactiv intestinal, hormonul eliberator al hormonului de creștere și peptidul inhibitor al secreției gastrice. Interacțiunea calcitoninei cu receptorii săi acționează căile de transmitere a semnalului, care, ca și pentru PTH, produc intervenția diferitelor proteine G. Astfel, calcitonina poate stimula adenilciclaza, proteinkinaza A, și proteinkinaza C și poate induce transportul de calciu. Aceste interacțiuni specifice ale proteinei G implică, probabil, secvențe diferite de aminoacizi aparținând aceluiași receptor proteinic.

Tiroida constituie sursa principală de calcitonină, care este sintetizată de celule provenite din țesutul crestei neurale. În cursul embriogenezei, aceste celule migrează în interiorul corpului ultimobranhial, derivat din ultima pungă branhială. La vertebratele inferioare, corpul ultimobranhial reprezintă un organ nesemnificativ, independent anatomic de glanda tiroidă, dar, la mamifere, glanda ultimobranhială fuzionează cu glanda tiroidă, în interiorul căreia se încorporează.

Calcitoninele de origine naturală sunt formate dintr-un lanț peptidic de 32 de aminoacizi. Există o mare variabilitate în succesiunea acestora la diferite specii. Toți cei 32 de aminoacizi ai lanțului par a fi necesari pentru activitatea biologică la animalul sănătos, deși in vitro pot fi funcționale și unele fragmente. Calcitonina de somon are o potență hipocalcemiantă de 10 până la 100 de ori mai mare decât calcitonina mamiferelor; calcitonina anghilelor are, de asemenea, o potență ridicată. Turnover-ul scăzut poate explica parțial potența deosebită a calcitoninei de somon, dar, în același timp, hormonul se fixează mai strâns de zonele receptoare. Calcitonina este sintetizată mai întâi ca moleculă precursoare, de patru ori mai mare decât calcitonina însăși. Analiza secvențelor porțiunilor codificatoare ale genei pentru calcitonina de șobolan arată că există cel puțin două peptide în flancurile moleculei de calcitonină, separate de hormon prin resturi bazice. Probabil (prin analogie cu precursorul comun al ACTH și endorfinelor), aceste peptide sunt eliberate în același timp cu calcitonina. Nu se cunoaște o funcție biologică anume pentru aceste peptide.

Există două gene pentru calcitonină, α și β localizate pe cromozomul 11, în regiunea ce conține genele pentru parathormon și β-globuline. Aceste două gene sunt numite uneori calcitonin/CGRP-1 și /CGRP-2. Transcripția acestor gene este complexă. Transcripția genei α formează două molecule de ARN mesager diferite; una este tradusă în precursorul calcitoninei, cealaltă într-un produs alternativ, numit CGRP. CGRP este sintetizat întotdeauna împreună cu calcitonina, ca, de exemplu, în carcinomul medular al tiroidei. La animal, gena β sau CGRP-2 suferă transcrierea în ARNm pentru CGRP în sistemul nervos central (SNC); această genă este silențioasă

din punct de vedere al producției de calcitonină. CGRP are efecte cardiovasculare și poate interveni în SNC ca neurotransmițător sau cu rol în dezvoltarea acestuia.

Secreția de calcitonină se află sub controlul direct al calcemiei. Creșterea acesteia produce creșterea nivelurilor de calcitonină, iar scăderea calcemiei reduce aceste niveluri. Odată secretată, calcitonina dispare din circulație, având un timp de înjumătățire de 2 până la 15 minute.

La omul sănătos, concentrația de calcitonină în sângele periferic este mai scăzută decât la multe alte specii. Nivelurile de calcitonină imunoreactivă, în stare bazală și după stimulare, sunt mai scăzute la femei decât la bărbați și tind să se diminueze cu vârsta, mai pregnant la femei.

La animale, calcitonina scade atât concentrația calciului, cât și a fosforului, prin inhibarea resorbției osoase și prin creșterea clearance-urilor urinare ale calciului și fosforului. Efectele renale și osoase ale calcitoninei sunt, la rândul lor, modulate prin reglarea producției de calcitonină de către calciul seric. Ipoteza potrivit căreia calcitonina are un rol în protecția împotriva hipercalcemiei se sprijină pe efectul hipocalcemiant al calcitoninei, declanșat ca răspuns la o hipercalcemie.

La om nu se observă modificări ale metabolismului calciului și fosforului, în ciuda importantelor variații ale secreției hormonale; nu se pot atribui efecte deosebite deficitului de calcitonină (observată la pacienții cu tiroidectomie totală ce primesc substitutiv numai tiroxină) sau excesului său (la pacienții cu tumori secretante de calcitonină, în carcinomul medular al tiroidei) (vezi capitolul 340). Deși nu se observă anomalii evidente ale metabolismului calciului, remanierea osoasă suferă o inhibiție cronică la pacienții cu niveluri crescute de calcitonină. Calcitonina este un agent farmacologic util pentru inhibarea resorbției osoase în maladia Paget (capitolul 358) și în osteoporoză (capitolul 355).

BIBLIOGRAFIE

CALCIUL, FOSFORUL ȘI METABOLISMUL OSOS

Anderson JB: Nutritional biochemistry of calcium and phosphorus. J Nutr Biochem 2:300, 1991

Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1990

Bringhurst FR: Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1015

Canalis E et al: Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. Annu Rev Med 42:17, 1991

Cohn DV et al (eds): *Calcium Regulating Hormones and Bone Metabolism: Bone and Clinical Aspects*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1992

Delmas PD: Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. Bone 13:S17, 1992

Heaney RP: Thinking straight about calcium. N Engl J Med 328:503, 1993

Horowitz MC: Cytokines and estrogen in bone: Anti-osteoporotic effects. Science 260:626, 1993

Matkovic V: Calcium intake and peak bone mass. N Engl J Med 327:119, 1992

Portale AA et al: Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. J Clin Invest 83:1494, 1989

Roodman GD: Interleukin-6: An osteotropic factor? J Bone Miner Res 7:474, 1992

Sage EH, Bornstein P: Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions. SPARC, tenascin, and thrombospondin. J Biol Chem 266:14831, 1991

Slavkin H, Price P (eds): *Chemistry and Biology of Mineralized Tissues*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1992

Soriano P et al: Targeted disruption of the c-*src* proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. Cell 64:693, 1991

Suda T et al: Modulation of osteoclast differentiation. Endocr Rev 13:66, 1992

Uebelhart D et al: Urinary excretion of pyridinium crosslinks: A new marker of bone resorption in metabolic bone disease. Bone Miner 8:87, 1990

VITAMINA D

Darwin H, DeLuca H: Vitamin D-regulated gene expression. Crit Rev Eukaryotic Gene Expr 3:89, 1993

Demay M: Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1173

Holick MF: McCollum Award Lecture 1994: Vitamin D ¾new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 60:617, 1994

Holick MF: Vitamin D: Biosynthesis, metabolism, and mode of action, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995 p 990

Pike JW: Vitamin D_3 receptors: Structure and function in transcription. Annu Rev Nutr 11:189, 1991

Tilyard MW et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 326:356, 1992

PARATHORMONUL ȘI CALCITONINA

Abou-Samra AB et al: Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: A single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol triphosphates and increases intracellular free calcium. Proc Natl Acad Sci USA 89:2732, 1992

Arnold A et al: Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. J Clin Invest 86:1094, 1990

Demay MB et al: Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D_2 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D_3. Proc Natl Acad Sci USA 89:8097, 1992

Fitzpatrick LA, Arnold A: Hypoparathyroidism, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1123

Gorn AH et al: The cloning characterization and expression of a human calcitonin receptor from an ovarian carcinoma cell line. J Clin Invest 90:1726, 1992

Karaplis AC et al: Disruption of parathyroid hormone-related peptide gene leads to a multitude of skeletal abnormalities and perinatal mortality. J Bone Miner Res 7(Suppl 1):abst 1, 1992

Levine MA, Spiegel AM: Pseudohypoparathyroidism, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1136

MacIntyre I: Calcitonin: Physiology, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1123

Martin TJ, Moseley JM: Parathyroid hormone-related protein, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 967

Miric A et al: Heterogenous mutations in the gene encoding the alpha subunit of the stimulating G protein of adenylyl cyclase in Albright hereditary osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 76:1560, 1993

Potts JT JR et al: Parathyroid hormone: Physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action, in *Endocrinology*, 3d ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 920

Schipani E et al: Identical complementary deoxyribonucleic acids encode a human renal and bone parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor. Endocrinology 132:2157, 1993

Usdin TB et al: Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. J Biol Chem 270:15455, 1995

354

John T. Potts, Jr

BOLILE GLANDEI PARATIROIDE ȘI ALTE TULBURĂRI HIPER- SAU HIPOCALCEMICE

HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia poate apărea ca manifestare a unei boli grave, cum este o malignitate, sau poate fi descoperită incidental, în cursul examenelor de laborator, la pacienți asimptomatici. Numărul pacienților ce prezintă hipercalcemie asimptomatică a crescut considerabil în ultimii 25 de ani, iar conduita ce trebuie urmată reprezintă o problemă deosebită la pacientul asimptomatic.

Întotdeauna când hipercalcemia este confirmată, trebuie stabilit un diagnostic definitiv. Deși hiperparatiroidismul, cauză frecventă a hipercalcemiei asimptomatice, este o afecțiune cronică în cursul căreia manifestările, dacă survin, se pot exprima numai după luni sau ani, hipercalcemia poate fi de asemenea și semnul cel mai precoce al unei neoplazii, a doua cauză frecventă de hipercalcemie la adult. Cauzele de hipercalcemie sunt numeroase (tabelul 354-1), dar hiperparatiroidismul și cancerul sunt incriminate în 90% din cazuri. În general, se poate stabili un diagnostic; totuși, conduita optimă în cazul hipercalcemiei este uneori neclară. Neexistând o recomandare fermă privind corecția chirurgicală a oricărui hiperparatiroidism asimptomatic, s-a ajuns în prezent la un consens, în sensul că pentru pacienții de peste 50 de ani cu un status osos și renal satisfăcător este suficientă simpla supraveghere medicală.

Înainte de începerea explorării unei hipercalcemii, este esențial să ne asigurăm că este vorba de o hipercalcemie reală și nu de un rezultat de laborator fals-pozitiv. Hipercalcemia este o problemă cronică, de aceea pentru un raport cost-eficacitate bun sunt necesare mai multe determinări ale calciului seric. Nu este necesară recoltarea à jeun a sângelui. Rezultatele fals-pozitive se datorează obișnuit unei hemoconcentrări necorespunzătoare în timpul recoltării sângelui sau unei creșteri a proteinelor serice, în special a albuminei. Măsurarea calciului ionizat, cu excepția unor aplicații în cercetare, nu prezintă însă avantaje față de măsurarea calciului total.

Semnele clinice izolate sunt utile pentru diagnosticul diferențial. Hipercalcemia la un adult asimptomatic se datorează obișnuit hiperparatiroidismului primar. În majoritatea cazurilor de hipercalcemie asociate unei malignități, boala nu mai este ocultă; în general, simptomele cancerului subiacent conduc bolnavul la medic, iar hipercalcemia este descoperită în cursul explorărilor. La pacienții canceroși, perioada dintre detectarea hipercalcemiei și deces este de obicei mai mică de 6 luni. În consecință, dacă un pacient asimptomatic a avut hipercalcemie sau o manifestare a acesteia, de exemplu calculi renali, datând de mai mult de 1-2 ani, este puțin probabil ca o neoplazie să fie cauza hipercalcemiei. Totuși, așa cum se va discuta mai departe, diferențierea între un hiperparatiroidism primar și un cancer *ocult* poate constitui ocazional o problemă, făcând necesară o explorare minuțioasă a pacienților, mai ales când durata de evoluție a hipercalcemiei nu se cunoaște.

Hipercalcemia care nu recunoaște drept cauze hiperparatiroidismul sau cancerul se poate datora unei activități excesive a vitaminei D, unui turnover osos crescut din diferite cauze sau unei insuficiențe renale (tabelul 354-1). Sensibilitatea și specificitatea diferitelor teste pentru diagnosticul diferențial nu au fost optimizate, dar metodele imunologice mai recente de dozare a parathormonului (PTH), bazate pe tehnici cu anticorpi dubli, sunt fiabile. Anamneza asupra dietei și date despre ingestia de vitamine și medicamente sunt frecvent utile pentru recunoașterea unor etiologii mai puțin întâlnite. Cu excepția hipercalcemiei neoplazice, în cazurile acute se inițiază mai întâi corectarea hipercalcemiei, înainte de instituirea unui tratament complet. Tipul de tratament ales depinde de severitatea hipercalcemiei și de simptomele asociate.

Indiferent de etiologie, hipercalcemia poate determina oboseală, depresie, confuzie mentală, anorexie, greață, vomismente, constipație, anomalii tubulare renale reversibile, creșterea eliminărilor de urină, scurtarea intervalului QT pe electrocardiogramă și, la unii pacienți, aritmii cardiace. În funcție de pacient, există o relație variabilă între severitatea hipercalcemiei și prezența sau absența simptomelor. În general, simptomele sunt mai frecvente la niveluri ale calciului ce depășesc 2,9-3 mmol/l (11,5-12 mg/dl), dar există pacienți care, chiar la aceste valori, sunt asimptomatici. Când calcemia depășește 3,2 mmol/l (13 mg/dl), pot surveni calcificări renale, cutanate, vasculare, pulmonare, cardiace, gastrice, precum și insuficiență renală, mai ales dacă nivelurile de fosfat în sânge sunt normale sau crescute, datorită afectării funcției renale. Hipercalcemia severă, definită obișnuit printr-o valoare de 3,7 mmol/l (15 mg/dl) sau mai mare este o urgență medicală. Când calciul seric e cuprins între 3,7-4,5 mmol/l (15-18 mg/dl) sau mai mult, pot surveni coma și stopul cardiac.

HIPERCALCEMIA LEGATĂ DE GLANDA PARATIROIDĂ **Hiperparatiroidismul primar** *Istorie naturală și incidență* Hiperparatiroidismul primar este o tulburare generalizată a metabolismului calciului, fosforului și osului, rezultată dintr-o secreție crescută de hormon paratiroidian. Concentrația în exces de hormon circulant conduce în mod obișnuit la hipercalcemie și hipofosfatemie. Prezentarea clinică este foarte variată. Pacienții pot avea multiple semne și simptome, printre care litiază renală recidivantă, ulcere peptice, tulburări psihice și, mai puțin frecvent, creșterea resorbției osoase. Totuși, cunoașterea aprofundată a bolii și utilizarea mai largă a testelor de screening multifazice, ce comportă și dozări ale calcemiei, fac ca diagnosticul să fie pus unor pacienți care nu au nici un simptom sau doar unele semne minore de boală, exceptând hipercalcemia și nivelurile mari ale parathormonului. Incidența anuală a bolii este estimată la aproximativ 0,2% din pacienții peste 60 de ani, iar prevalența este estimată la 1% sau mai mult, datorită pacienților asimptomatici nediagnosticați. Manifestările clinice pot fi discrete, iar boala poate evolua într-o manieră benignă timp de mai mulți ani sau chiar toată viața. Rar, boala poate debuta sau se poate agrava brusc, iar pacienții pot prezenta complicații severe, cum ar fi deshidratarea marcată și coma, așa-numita criză paratiroidiană hipercalcemică. Boala este mai frecvent întâlnită la adulți, cu un vârf al incidenței între decadele trei și cinci, dar poate apărea și la copii sau la vârstnici.

Etiologie și patogenie ADENOAMELE SOLITARE Cauza hiperparatiroidismului este hiperfuncția uneia sau mai multor glande paratiroide. Ipoteza clasică era că afectarea unei singure glande ar fi cauza bolii la aproximativ 80% din pacienți; această glandă anormală este în mod obișnuit o tumoră benignă sau un adenom și, mai rar, un carcinom paratiroidian. Într-un al doilea grup, reprezentând aproximativ 15% din bolnavi, se observă hiperfuncția tuturor glandelor paratiroide, constituind entitatea numită *hiperplazie paratiroidiană a celulelor principale*. Majoritatea, dar nu toate afecțiunile din acest al doilea grup, sunt ereditare și se asociază și cu alte anomalii endocrine. Unii chirurgi și anatomopatologi relatează că mărirea în volum a mai multor glande este obișnuită.

Tabelul 354-1

Clasificarea cauzelor de hipercalcemie

I. Datorate glandelor paratiroide:
- A. Hiperparatiroidism primar
  - 1. Adenoame solitare;
  - 2. Neoplazie endocrină multiplă
- B. Tratament cu litiu
- C. Hipercalcemia hipocalciurică familială

II. Datorate unei malignități:
- A. Tumori solide cu metastaze (sân)
- B. Tumori solide cu hipercalcemie mediată umoral (plămâni, rinichi)
- C. Hemopatii maligne (mielom multiplu, limfom, leucemie)

III. Legate de vitamina D:
- A. Intoxicația cu vitamina D
- B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidoza și alte boli granulomatoase
- C. Hipercalcemia idiopatică în copilărie

IV. Asociate cu turnover osos crescut:
- A. Hipertiroidism
- B. Imobilizare
- C. Tiazide
- D. Intoxicație cu vitamina A

V. Asociate cu insuficiență renală:
- A. Hipertiroidism sever secundar
- B. Intoxicație cu aluminiu
- C. Sindrom lapte-alcaline

NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ Hiperparatiroidismul ereditar poate apărea fără altă tulburare endocrină; mai frecvent însă, hiperparatiroidismul ereditar face parte dintr-o endocrinopatie multiglandulară (multiple endocrine neoplasia – MEN) (vezi capitolul 340). Sindromul de tip 1 (MEN 1, sindrom Wermer) constă din hiperparatiroidism asociat cu tumori hipofizare și pancreatice, frecvent însoțite de ulcer peptic și hipersecreție gastrică (sindrom Zollinger-Ellison). Sindromul MEN 2A constă în hiperparatiroidism asociat cu feocromocitom și carcinom medular al tiroidei. Modul de transmitere al ambelor sindroame este autozomal dominant. Cum dezvoltarea acestor variate tumori endocrine poate fi spațiată la intervale variabile de timp, conduita în cazul acestor pacienți reprezintă o problemă considerabilă; pentru sindroamele MEN 2A există o tehnică de screening care face posibilă identificarea (sau excluderea) rudelor de gradul întâi expuse riscului de a face boala.

DEFECTE MOLECULARE ÎN HIPERPARATIROIDISM Analizele familiilor cu sindroame MEN 1 și MEN 2A și studiile citogenetice ale țesutului tumoral provenit de la pacienți cu adenoame solitare au demonstrat că în statusul hiperparatiroidian sunt implicate cel puțin două defecte moleculare, și anume creșterea activității unei protooncogene sau genei promotoare a creșterii și pierderea funcționalității unei gene de control a creșterii sau antioncogenă.

Pentru sindromul MEN 1 pare a fi responsabilă o genă a cărui locus se află pe cromozomul 11, iar alela normală a acestei gene ar putea fi o antioncogenă. Pierderea unei alele este transmisă ca o trăsătură autozomală, iar pierderea celeilalte alele printr-o mutație celulară somatică conduce la expansiune monoclonală și dezvoltare tumorală în țesuturi cum ar fi paratiroidele. În cazul a aproximativ 25% din adenoamele paratiroidiene sporadice, se constată că pare a se fi pierdut același locus de pe cromozomul 11, de unde s-ar putea deduce că același defect responsabil pentru sindromul MEN 1 poate produce și boala comună. La cei cu sindrom MEN 1 există un defect al unei alele la naștere, iar la bolnavii cu adenoame sporadice, o copie a genei se pierde printr-o mutație somatică silențioasă; în ambele afecțiuni, a doua alelă suferă o mutație sau o deleție într-o celulă glandulară, rezultând o proliferare monoclonală anormală (figura 354-1*A*).

În alte adenoame paratiroidiene intervine un al doilea mecanism de creștere celulară anormală, și anume activarea unei protooncogene (figura 354-1*B*). Sinteza parathormonului se află sub controlul unui promotor care, în prezența unei translocații reciproce afectând cromozomul 11, poate conduce și la expresia unui produs al genei numit PRAD-1, o proteină de tip ciclină D, care joacă un rol în diviziunea celulară. Când suferă o supraexpresie (sau o mutație), ciclinele contribuie la replicarea celulară anormală. Această translocație a fost găsită la mai mult de 5% din adenoamele paratiroidiene, de obicei în glandele voluminoase. Aceste constatări explică, de asemenea, de ce hiperparatiroidismul se manifestă mai devreme în sindroamele MEN (defect al liniei germinale) decât în cazul adenoamelor paratiroidiene (când sunt necesare două mutații somatice). Proliferarea celulelor paratiroidiene poate favoriza asemenea mutații somatice, deoarece mai mult de 60% dintre pacienții operați pentru hiperparatiroidism secundar în cadrul unei insuficiențe renale par să prezinte o proliferare monoclonală asociată cu pierderea unei porțiuni a cromozomului X.

Probabil că și alte anomalii genetice sunt implicate în etiologia hiperparatiroidismului; o dovadă este că pentru 40% din adenoamele paratiroidiene se identifică pierderea alelică unei porțiuni a cromozomului 1. Totuși, în carcinomul paratiroidian par să intervină mecanisme diferite, și anume pierderea ambelor copii ale genei retinoblastomului. Astfel, spre deosebire de cazul unor cancere în care pare să existe o trecere progresivă de la o proliferare benignă la una malignă, pe măsură ce se acumulează defecte genetice celulare, adenoamele paratiroidiene nu par să fie precursorii carcinomului paratiroidian.

Frecvența hiperparatiroidismului în sindroamele MEN 2A este mai puțin semnificativă decât în sindroamele MEN 1 și variază în cadrul aceleiași familii și de la o familie la alta. Mutația prezentă în sindromul MEN 2A este una din mutațiile activatoare ce pot afecta protooncogena RET de tip tirozin-kinază (vezi capitolul 340). Mutația este transmisă tuturor celulelor ca defect al liniei germinale și poate fi depistată prin tehnici de diagnostic genetic. Principala utilitate practică a acestei metode este aceea că permite stabilirea diagnosticului și intervenția operatorie precoce în vederea prevenirii dezvoltării unui cancer tiroidian medular.

Adenoamele sunt localizate mai frecvent în glanda paratiroidă inferioară, dar, la 6-10% din pacienți, adenoamele paratiroidiene pot fi localizate în timus, tiroidă, pericard sau posterior de esofag. De obicei, adenoamele cântăresc 0,5-5 g, dar pot atinge și 10-20 g (în medie, greutatea glandelor normale este de 25 mg). Celulele principale predomină atât în cazul hiperplaziei, cât și în adenoame. Adenomul este uneori încapsulat de o coroană de țesut normal. În cazul hiperplaziei celulelor principale, creșterea dimensiunilor glandei se poate face asimetric, în așa fel încât unele glande pot părea normale la prima vedere. În prezența hiperplaziei, examenul histologic arată un aspect normal al celulelor principale și o dispariție a țesutului adipos, chiar în absența creșterii masei glandulare. De aceea, examenul microscopic al probelor biopsice din mai multe glande este esențial pentru interpretarea constatărilor preoperatorii. În cazul prezenței unui adenom, celelalte glande sunt în mod obișnuit normale, cu o distribuție normală a tuturor tipurilor de celule (nu numai celule principale) și cu conținut normal de grăsimi.

Carcinomul paratiroidian este în mod obișnuit puțin agresiv. Supraviețuirea îndelungată fără recidive este obișnuită dacă intervenția inițială înlătură integral glanda, fără ruptura capsulei. Chiar în cazul unei recidive, carcinomul paratiroidian are o creștere lentă, cu extensie locală la gât; tratamentul chirurgical al bolii recurente rămâne posibil. Totuși, ocazional, carcinomul paratiroidian are un caracter mai agresiv, cu metastaze la distanță (plămân, ficat și oase), descoperite chiar la intervenția inițială. Poate fi dificil de apreciat la prima vedere dacă o tumoră primară este un carcinom. Creșterea numărului de imagini mitotice și a gradului de fibroză a stromei glandulare pot preceda caracterul invaziv. Diagnosticul de carcinom este frecvent retrospectiv. Hiperparatiroidismul cauzat de un carcinom paratiroidian nu se deosebește clinic de alte forme de hiperparatiroidism primar; totuși, gradul creșterii calcemiei poate orienta corect diagnosticul. Valori ale acesteia de 3,5-3,7 mmol/l (14-15 mg/dl) sunt frecvent întâlnite în carcinom; această constatare trebuie să alerteze chirurgul pentru a îndepărta glanda bolnavă, evitând cu grijă ruptura capsulei.

SEMNE ȘI SIMPTOME Mai mult de jumătate din pacienții cu hiperparatiroidism sunt asimptomatici. În seriile de pacienți urmăriți, fără intervenție operatorie, aproape 80% dintre ei pot fi considerați ca asimptomatici; acest procent se poate micșora dacă sunt luate în considerație manifestări minore, ca afectarea osoasă silențioasă sau o diminuare a funcției renale. Manifestările hiperparatiroidismului se referă în principal la afectarea renală și scheletică. Înainte de 1970, la 60-70% din pacienți se întâlnea afectarea renală datorată atât depunerilor de calciu în parenchimul renal, cât și litiazei renale recurente. Prin identificarea precoce a persoanelor asimptomatice, în prezent complicațiile renale sunt mai puțin frecvente.

Calculii renali sunt compuși obișnuit din oxalat de calciu sau fosfat de calciu. Episoade repetate de litiază renală sau formarea unor calculi voluminoși pot conduce la obstrucții de tract urinar, la infecții și la pierderea funcției renale. Nefrocalcinoza poate, la rândul său, să determine diminuarea funcției renale și retenție fosfatică.

Singura manifestare la nivelul țesutului osos în hiperparatiroidism este osteita fibrochistică, care în trecut se întâlnea la 10-25% din bolnavii cu hiperparatiroidism. Histologic, caracteristicile sale patognomonice sunt reducerea numărului de trabecule osoase, creșterea osteoclastelor gigante multinucleate în ariile festonate de pe suprafața osului (lacunele Howship) și înlocuirea celulelor și elementelor normale ale măduvei cu țesut fibros. Alte modificări osoase ar fi resorbția vârfurilor falangelor și înlocuirea obișnuitei linii corticale exterioare nete a osului degetelor cu un aspect neregulat al acesteia (resorbție subperiostală). Pierderea laminei dure a dinților este mai puțin specifică. La nivelul craniului, aceste leziuni dau așa-numitul aspect de „sare și piper".

În prezent, osteita fibrochistică se întâlnește rar, chiar în cazurile în care boala evoluează de mult timp. Scăderea frecvenței sale nu și-a găsit explicația. Totuși, alte tulburări osoase sunt frecvente. Rata turnover-ului osos mineral este crescută la majoritatea pacienților, chiar și la cei care nu prezintă o diminuare progresivă a masei osoase totale; la asemenea pacienți, rata osteoformării și osteoresorbției poate fi crescută, dar este echilibrată. La unii pacienți, rata osteoformării nu este în echilibru cu cea a resorbției, astfel încât pierderea progresivă de masă minerală osoasă duce la osteopenie. Nu există un criteriu patognomonic de deosebire netă a osteopeniei dependente de paratiroide de o osteoporoză cu „turnover înalt", ca cea care apare la pacienții fără hiperparatiroidism.

Densitatea minerală osoasă poate fi monitorizată în prezent prin tehnici fiabile. Tomografia computerizată și radiografia cantitativă digitală (DEXA) a coloanei vertebrale furnizează estimări cantitative reproductibile (cu aproximații de câteva procente) a densității osoase vertebrale. Similar, o măsurare înalt reproductibilă este, de asemenea, posibilă prin densitometria monofotonică, ce poate măsura densitatea corticală osoasă a extremităților. Măsurători repetate cu aceste tehnici pot furniza date precoce asupra caracterului progresiv al osteopeniei. Cele mai multe studii arată că hiperparatiroidismul se însoțește de o pierdere selectivă mai degrabă a masei osoase corticale decât a osului trabecular.

La pacienții simptomatici pot surveni disfuncții ale sistemului nervos central, nervilor periferici și mușchilor, ale tubului digestiv și articulațiilor. Cunoașterea semnelor și simptomelor prezente în hiperparatiroidism poate orienta corect diagnosticul din primul moment. În unele cazuri, manifestările neuropsihice severe sunt reversibile după paratiroidectomie; totuși, în absența unor studii controlate, nu este sigur că această ameliorare se află în relație cauză-efect cu ablația. Faptul că, în general, hiperparatiroidismul este mai întâlnit la pacienții vârstnici, care sunt afectați și de alte boli, sugerează că afecțiuni ca hipertensiunea, deteriorarea renală și depresia pot să nu fie cauzate de hiperparatiroidism și impune precauții în recomandarea intervenției chirurgicale ca mijloc de tratament al complicațiilor la acești pacienți. Nu există o explicație a faptului că, în prezența unor acelorași anomalii biochimice, unii pacienți sunt asimptomatici, în timp ce alții dezvoltă boala clinică.

Manifestările neuromusculare constau în slăbiciunea musculaturii proximale, fatigabilitate precoce și atrofie musculară. Simptomele clinice la acești pacienți pot fi atât de marcate, încât să sugereze o boală neuromusculară primară. Trăsătura distinctivă principală este regresia completă a tulburărilor neuromusculare după corecția chirurgicală a hiperparatiroidismului.

Manifestările gastrointestinale ale hiperparatiroidismului sunt uneori discrete și constau în vagi acuze abdominale și tulburări gastrice și pancreatice. Relația cauză-efect este neclară, cu excepția anumitor situații, cum ar fi sindroamele endocrine multiple. La pacienții cu MEN 1 având hiperparatiroidism, ulcerul duodenal este datorat unei tumori pancreatice asociate, care secretă cantități excesive de gastrină (sindromul Zollinger-Ellison). Au fost raportate cazuri de pancreatită asociate hiperparatiroidismului, dar incidența și mecanismul nu sunt cunoscute.

Condrocalcinoza și pseudoguta sunt considerate suficient de frecvente în hiperparatiroidism pentru a justifica screening-ul lor la acești pacienți. Uneori, pseudoguta poate fi manifestarea inițială a bolii.

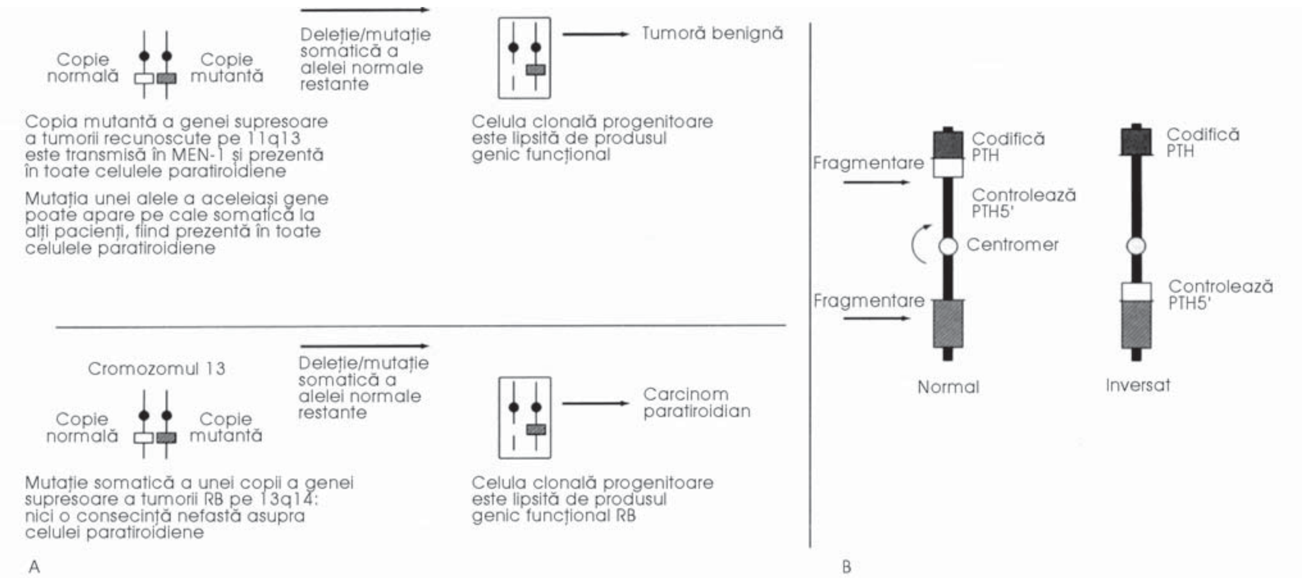


FIGURA 354-1 *A*. Reprezentare schematică arătând conceptul de transmitere autosomal recesivă, mai degrabă decât autosomal dominantă, în susceptibilitatea tumorală. Pacientul cu anomalii ereditare (neoplazie endocrină multiplă, sau MEN) ar putea avea o genă defectivă (receptor mutant) moștenită de la părintele afectat, genă situată pe cromozomul 11, dar o copie a genei normale este adusă de celălalt părinte. În tumorile monoclonale (tumori benigne), un eveniment somatic, cum ar fi aici o deleție cromozomială parțială, a dus la dispariția din celulă a genei normale. Celula, lipsită de influența reglatoare creșterii controlată de această genă, are o creștere necontrolată, devenind tumoră. În patogenia carcinomului paratiroidian este incriminat un locus genetic diferit, afectat, de asemenea, de pierderea unei antioncogene sau a genei ce controlează creșterea, situat pe cromozomul 13. *B*. Ilustrarea schematică a mecanismului și consecințelor rearanjării genelor și supraexpresiei protooncogenei PRAD 1 (inversiunea pericentromerică a cromozomului 11), în cazul adenoamelor paratiroidiene. Exprimarea în exces a genei PRAD 1 în celula paratiroidiană, generând o proteină de control a ciclului celular, sub acțiunea genei promotoare a PTH-ului, puternic activată, contribuie la proliferarea celulară excesivă, activând astfel receptorul și mărind activitatea PLC prin intermediul Gq. (*din Habener et al, cu permisiunea autorilor*).

Diagnostic Diagnosticul se stabilește în principal pe baze clinice. Metodele noi, radioimunologice, de dozare a PTH-ului sunt fiabile și au un bun raport eficacitate-preț. Deoarece hipercalcemia poate fi manifestarea inițială a unei malignități sau a altor boli grave, se impune efectuarea unui bilanț etiologic cât mai complex posibil, inclusiv cercetarea unui hiperparatiroidism, chiar la subiecții asimptomatici.

Hipercalcemia este manifestarea cea mai frecventă, fie că este cronică, fie intermitentă. În absența ei, e necesară o solidă justificare pentru o explorare chirurgicală. Așa-numitul hiperparatiroidism normocalcemic, adică hiperparatiroidismul demonstrat chirurgical, însoțit de calcemie normală, dar cu valori crescute ale PTH-ului imunoreactiv (PTHi), este rar în absența insuficienței renale sau a unui deficit de vitamină D. La acești pacienți, efectul hipercalcemiant al PTH-ului poate fi mascat de afecțiunile asociate, cum ar fi insuficiența renală cronică, malabsorbția severă sau deficitul de vitamină D; absența hipercalcemiei nu exclude absența unui hiperparatiroidism veritabil. Situații neclare pot surveni, de exemplu, la pacienții cu calculi renali recidivanți, suspectați de hiperparatiroidism datorită nivelurilor crescute de PTHi, concomitent cu valori normale ale calciului seric. Acești pacienți pot avea această formă de hiperparatiroidism normocalcemic. În situațiile în care simptomele impun stabilirea unui diagnostic de certitudine precoce, ar putea fi utilă cercetarea unei hipercalcemii postabsorbție (detectabilă la unii pacienți când hipercalcemia à jeun este absentă) sau utilizarea unui test de provocare cu benzotiadiazide (vezi mai jos).

Hipercalciuria este frecventă în hiperparatiroidism. Totuși, PTH scade clearance-ul calciului, iar excreția urinară zilnică de calciu este mai redusă decât la pacienții cu o hipercalcemie comparabilă ca valoare, dar de altă etiologie decât paratiroidiană.

Fosfatul seric este de obicei diminuat, dar poate fi și normal, mai ales în cazul apariției unei insuficiențe renale. Hipofosfatemia este un element diagnostic mai puțin specific decât hipercalcemia, din două motive. Mai întâi, nivelurile fosfatului sunt influențate de aportul alimentar, variațiile circadiene și alți factori; pentru a fi utile, probele trebuie obținute dimineața, à jeun. În al doilea rând, pacienții cu hipercalcemie severă de orice etiologie pot avea un nivel scăzut al fosfatului seric.

În trecut au fost utilizate numeroase teste bazate pe răspunsul renal la exces de hormon paratiroidian (clearance-ul renal al calciului și fosfatului, nivelul sanguin al fosfatului, clorului și magneziului; AMPc urinar sau nefrogenic). Aceste teste au o slabă specificitate pentru hiperparatiroidism, nu au un raport corespunzător eficacitate-preț și au fost înlocuite cu măsurători imunologice ale PTH-ului.

℞ TRATAMENT

Tratamentul medical Tratamentul hiperparatiroidismului are două finalități distincte. Principala decizie ce trebuie luată este cea a necesității unei intervenții chirurgicale (vezi mai jos). Dacă există indicație chirurgicală, înaintea intervenției va fi necesară scăderea calcemiei. Totuși, deoarece cea mai rapidă metodă de scădere a calciului seric în hiperparatiroidism este cea chirurgicală, se va recurge rapid la aceasta dacă hipercalcemia este severă. De obicei, hipercalcemia este asimptomatică la majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism, iar controlul său în mod normal nu este dificil. Simpla hidratare va fi adesea suficientă pentru scăderea concentrației calciului sub 2,9 mmol/l (11,5 mg/dl). În trecut au avut loc discuții privind oportunitatea administrării orale cronice de fosfat în tratarea hipercalcemiei din hiperparatiroidism. Scăderea concentrației de calciu prin administrare de fosfat se însoțește de creșterea nivelului PTHi în sânge; nu s-a stabilit dacă nivelurile mărite de PTH determină mai mult sau mai puțin leziuni organice. Nu s-au efectuat experimente sistematice pentru evaluarea efectelor tratamentului medical al hipercalcemiei, dar la femeile în post-menopauză, cu hiperparatiroidism, care nu doresc sau au o contraindicație pentru o intervenție chirurgicală pe glandele paratiroide, tratamentul cu estrogeni poate întârzia demineralizarea scheletului și poate reduce nivelurile calciului din sânge și urină.

Câteva sute de pacienți au fost urmăriți pentru a defini evoluția naturală a bolii și beneficiile chirurgiei în raport cu riscurile unei simple supravegheri medicale. Totuși nu au fost întreprinse studii clinice prospective, randomizate, pe scară largă. Efectele pe termen lung ale hiperparatiroidismului au fost evaluate la pacienți care nu prezentau litiază renală, osteită fibrochistică sau alte simptome bine definite. Principala problemă este posibilitatea unei diminuări progresive a densității minerale osoase, problemă supărătoare mai ales la femeile care sunt deja confruntate cu pierderea osoasă legată de vârstă și de carența de estrogeni, în absența hiperparatiroidismului. De aici, preocuparea că acești pacienți, chiar asimptomatici, vor suferi o pierdere osoasă datorită excesului de PTH, suficientă în a îi face mai vulnerabili pentru dezvoltarea unei osteoporoze simptomatice.

Institutul Național pentru Sănătate (National Institutes of Health) din S.U.A. a ținut în 1991 o Conferință de consens privind conduita în cazul hiperparatiroidismului asimptomatic. *Hiperparatiroidismul asimptomatic* a fost definit ca un hiperparatiroidism documentat (prezumtiv), fără semne și simptome ce ar putea fi atribuite bolii. S-a stabilit că tratamentul chirurgical care permite corectarea hiperparatiroidismului reprezintă întotdeauna o conduită acceptabilă în absența unor contraindicații, dar că supravegherea medicală ar putea fi justificată la pacienții în vârstă de peste 50 de ani, în cazul unei creșteri moderate a calcemiei, cu funcție renală și masă osoasă apropiate de normal și staționare pe parcursul unei monitorizări riguroase.

Recomandarea a constat în fundamentarea diagnosticului de hiperparatiroidism în principal prin evidențierea unei hipercalcemii permanente (o mărire a calcemiei prin artefacte trebuie eliminată) și a creșterii concentrației serice de PTHi. Comisia a fost de acord că dozarea PTH este o metodă sensibilă, specifică și fiabilă și că alte teste nu sunt în mod obișnuit necesare.

În privința alegerii pacienților asimptomatici, care trebuie urmăriți medical, recomandarea se îndreaptă spre subgrupul de pacienți de peste 50 de ani, care îndeplinesc anumite criterii pentru monitorizarea medicală și doresc să evite intervenția chirurgicală.

La vârste sub 50 de ani, pacienții au indicație operatorie sistematică datorită duratei lungi a supravegherii medicale necesare în lipsa intervenției. Alte criterii pentru recomandarea intervenției chirurgicale la pacienții cu hiperparatiroidism asimptomatic sunt următoarele:

1. Creșterea calcemiei cu mai mult de 0,25-0,4 mmol/l (1,0-1,6 mg/dl) peste limita superioară a normalului pentru laborator.
2. Prezența în istoric a unui episod de hipercalcemie ce pune în pericol viața, cum ar fi un episod declanșat de o deshidratare sau o afecțiune intercurentă.
3. Scăderea clearance-ului creatininei cu mai mult de 30% față de subiecții martori de aceeași vârstă (autorul crede că este dificilă folosirea acestui criteriu ca unul absolut, dată fiind multitudinea factorilor care afectează clearance-ul creatininei proporțional cu vârsta).
4. Prezența calculilor renali evidențiați prin radiografie abdominală pe gol, chiar dacă sunt asimptomatici.
5. Creșterea excreției urinare de calciu pe 24 de ore la mai mult de 400 mg.
6. Diminuarea masei osoase cu mai mult de două deviații standard sub normal, prin una sau mai multe metode neinvazive de măsurare a masei osoase.

Considerațiile practice în favoarea tratamentului chirurgical ar fi dificultățile de supraveghere medicală sau coexistența altei afecțiuni ce ar putea complica conduita terapeutică. Pacienții asimptomatici trebuie monitorizați cu regularitate. Corecția chirurgicală a hiperparatiroidismului se poate realiza oricând apare indicația respectivă, deoarece prezintă o rată mare de reușită (mai mare de 90%), mortalitate joasă, morbiditate minimă, iar vindecarea este frecventă. Scopurile supravegherii medicale sunt detectarea precoce a unei hipercalcemii ce amenință să se agraveze, deteriorarea statusului renal sau osos sau a altor complicații ale hiperparatiroidismului. Riscul unui hiperparatiroidism primitiv netratat privește în principal masa osoasă corticală. Anumite rezultate atestă că există de asemenea un risc crescut de fracturi vertebrale la pacienții cu hiperparatiroidism netratat, pierderea de os trabecular constituind o problemă numai când aportul de vitamina D și calciu este scăzut.

Cu toate că pacienții prezintă deja o diminuare a masei osoase în momentul diagnosticului, pierderea osoasă poate fi puțin importantă în anii ulteriori, pe parcursul supravegherii. Utilizarea absorbimetriei monofotonice pentru evaluarea osului cortical este relativ simplă și puțin costisitoare; creșterea pierderilor de os trabecular și a riscului de fractură vertebrală nu sunt obișnuite, iar monitorizarea masei osoase vertebrale prin absorbimetrie bifotonică cu raze X nu este necesară sistematic. Comisia de specialitate nu a făcut recomandări în ceea ce privește tratamentul cu estrogeni la pacientele la care tratamentul chirurgical nu este indicat, deoarece experiența acumulată cu un asemenea tratament este insuficientă. S-a semnalat că hiperparatiroidismul netratat constituie un factor de risc pentru creșterea mortalității cardiovasculare, ceea ce i-a determinat pe unii să recomande tratamentul chirurgical la toți pacienții. Punctul de vedere al majorității este că supravegherea medicală este justificată până când datele despre riscul cardiovascular crescut sunt documentate retrospectiv.

Tratamentul chirurgical Explorarea paratiroidelor se face cel mai bine prin colaborarea dintre un chirurg experimentat și un anatomopatolog antrenat. Anumite elemente permit anticiparea rezultatului anatomopatologic; de exemplu, în cazurile familiale sunt de așteptat multiple anomalii glandulare. Totuși, anumite decizii critice privind conduita pot fi luate numai în cursul operației. Examinarea secțiunilor de țesut prelevat în timpul operației va dicta direct cursul ce trebuie urmat în timpul intervenției.

Cum s-a discutat la „Etiologie și patogenie", tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului pune multe probleme încă nesoluționate. Abordarea chirurgicală cea mai conservatoare se bazează pe ipoteza că o singură glandă (adenomul) este anormală. Dacă se observă o glandă de talie mare, se va căuta și o glandă normală. Dacă biopsia celei de-a doua glande de dimensiuni normale este din punct de vedere histologic (și, se presupune, și funcțional), normală, nici o altă explorare, biopsie sau excizie, nu mai este necesară. Ipoteza opusă, în minoritate, este nu numai că cele patru glande trebuie suspectate și cercetate, dar că cea mai mare parte din țesutul paratiroidian trebuie îndepărtat.

Prima abordare are drept inconvenient o rată uneori mare de recidivă a hiperparatiroidismului, dacă a fost ignorată o a doua glandă anormală; cealaltă abordare implică o intervenție chirurgicală inutilă și un procent inacceptabil de hipoparatiroidism.

Punctul de vedere al majorității specialiștilor, expus în revistele chirurgicale, este în favoarea unei chirurgii conservatoare, și anume îndepărtarea singurei glande identificate de obicei ca mărită, dar numai după explorarea tuturor celor patru glande, pentru eliminarea posibilității unei alte localizări. Când se constată asocierea unor glande normale cu o glandă hipertrofică, excizia adenomului solitar conduce, la majoritatea pacienților, la vindecare sau la o formă de boală asimptomatică, deși studiile de urmărire pe termen lung sunt limitate.

Hiperplazia multiglandulară, cum este cea previzibilă în formele familiale, pune mai multe probleme dificile pentru conduita chirurgicală. Odată stabilit diagnosticul de hiperplazie, este necesară identificarea tuturor glandelor, fiind propuse două scheme diferite pentru conduita chirurgicală. În prima, trei glande sunt excizate integral, iar a patra parțial; o grijă deosebită trebuie acordată conservării unei bune vascularizări a glandei restante. Alți chirurgi optează pentru paratiroidectomie totală, cu transplantarea imediată a unui fragment de glandă paratiroidă excizată în mușchii antebrațului, în ideea că, dacă apare o recidivă cu hiperfuncție a glandei reziduale, excizia chirurgicală este mai ușor de realizat în zona ectopică a antebrațului. În prezența unui cancer paratiroidian, țesutul trebuie larg excizat; trebuie luate toate precauțiile pentru evitarea unei rupturi capsulare și prevenirea diseminării tumorale locale.

În absența anomaliilor glandulare cervicale, trebuie întreprinse alte explorări. S-au raportat cazuri cu 5-6 glande paratiroide și deci cu localizări neobișnuite ale adenoamelor. Numeroase tehnici au fost perfecționate pentru localizarea preoperatorie a țesutului paratiroidian anormal. Tehnicile neinvazive sau puțin invazive cuprind ecografia, tomografia computerizată a zonei cervicale și mediastinului și scanări diferențiate după administrarea de technețiu-sestamibi. Aceste tehnici sunt de obicei utilizate numai la pacienții la care explorările cervicale sunt fără succes, dat fiind că tehnicile de localizare nu sunt mai performante în descoperirea de țesut anormal decât explorarea de primă intenție, realizată de un chirurg experimentat.

Când există o indicație pentru o a doua explorare a paratiroidelor, tehnici puțin invazive cum sunt ecografia, tomografia computerizată și scanarea radioizotopică trebuie, probabil, combinate cu arteriografia digitală selectivă, în centre specializate pentru asemenea tehnici. Într-un asemenea centru, vindecări pe termen lung au fost raportate după embolizarea selectivă sau injectarea unor cantități mari de substanță de contrast radiologic în circulația arterială terminală, ce vascularizează tumora paratiroidiană.

Când intervenția operatorie a reușit, scăderea calciului seric survine în 24 de ore; calcemia scade în mod obișnuit la valori normale-joase timp de 3-5 zile, până când țesutul paratiroidian restant asigură secreția hormonală. Monitorizarea intraoperatorie a PTH-ului prin dozări imunologice rapide poate fi utilă pentru ghidarea chirurgului, în special la pacienții care sunt explorați din nou, după o intervenție inițială nereușită. Hipocalcemiile severe postoperatorii sunt posibile numai în cazul osteitei chistice sau dacă tot ansamblul glandelor paratiroide a fost lezat în cursul operației.

În general, există puține cazuri de hipocalcemie postoperatorie la pacienții cu funcție renală și gastrointestinală normală, fără afectare osoasă simptomatică sau deficit important al mineralizării osoase. Gradul hipocalcemiei postoperatorii depinde și de tipul de abord chirurgical. Dacă se intervine pentru biopsie pe toate glandele, hipocalcemia poate fi prelungită și, tranzitoriu, simptomatică. Hipocalcemia simptomatică este mai frecventă după o a doua explorare pe paratiroide, când țesutul paratiroidian normal a fost îndepărtat la operația inițială nereușită și când manipularea și/sau biopsia glandelor normale restante a fost mai extinsă în cursul căutării nereușite a adenomului. Pacienții cu hiperparatiroidism prezintă o bună absorbție intestinală a calciului, datorită nivelurilor crescute de 1,25-dihidroxivitamină D [$1,25(OH)_2D$], stimulate de excesul parathormon. După ce hipocalcemia a confirmat reușita intervenției, pacienții pot primi cantități mari de calciu pe cale parenterală sau orală. În ciuda manifestărilor minore de hipocalcemie, cei mai mulți pacienți nu necesită tratament parenteral. Dacă nivelul

calciului scade sub 2 mmol/l (8 mg/dl), *în special dacă nivelul fosfatului crește simultan*, trebuie avută în vedere posibilitatea unui hipoparatiroidism indus chirurgical. Coexistența unei hipomagnezemii trebuie verificată, deoarece ea interferă cu secreția de PTH și determină un hipoparatiroidism relativ. Dacă survine hipocalcemia simptomatică, trebuie instituită substituția pe cale paranterală cu calciu în doze mici. Indicațiile acesteia sunt starea de anxietate generalizată, asociată cu semnele Chvostek și Trousseau pozitive, împreună cu un nivel al calciului ce se menține constant sub 2 mmol/l (8 mg/dl). Pentru tratamentul parenteral se prepară soluții de calciu (gluconic sau cloruri), cu o concentrație de 1 mg/ml în soluții de 5% dextroză în apă. Ritmul și durata tratamentului intravenos depinde de severitatea simptomelor și de răspunsul calcemiei. Un ritm al perfuziei de 0,5-2 (mg/kg)/h sau 30-100 ml/h dintr-o soluție de 1 mg/ml este suficient de obicei pentru dispariția simptomelor. În general, terapia parenterală este necesară numai câteva zile. Dacă simptomele se agravează sau dacă este necesară menținerea tratamentului parenteral mai mult de 2-3 zile, trebuie început un tratament substitutiv cu un analog al vitaminei D și/sau cu calciu oral (2-4 g/zi) (vezi mai departe). Cu un bun raport eficacitate/preț, se utilizează calcitriolul (doze de 0,5-1 μg/zi), datorită debutului rapid al acțiunii sale, ca și încetării la fel de rapide a efectului său, prin comparație cu vitamina D (vezi mai jos). O creștere bruscă a nivelului sanguin al calciului, după mai multe luni de tratament substitutiv cu vitamina D, poate indica revenirea funcției paratiroidelor la normal. Este indicată supravegherea regulată a nivelului seric de PTH, pentru evaluarea funcției glandulare la acești pacienți.

Perioada postoperatorie poate fi complicată, de asemenea, de un deficit de magneziu. Deficitul de magneziu afectează secreția de PTH, de aceea hipomagnezemia trebuie corectată atunci când este depistată. Clorura de magneziu este eficace pe cale orală, dar acest compus nu este disponibil întotdeauna. De aceea, repleția se realizează obișnuit pe cale parenterală. Deoarece efectul inhibitor al magneziului asupra funcțiilor nervoase centrale și periferice nu survine sub 2 mmol/l (valori normale: 0,8-1,2 mmol/l), substituția parenterală poate fi administrată rapid. O doză cumulată totală de 0,5-1 mmol/kgcorp se poate administra în cazul unei hipomagnezemii severe; totuși, mai frecvent, o doză totală de 20-40 mmol este suficientă. Magneziul este administrat pe cale intravenoasă în 8-12 ore sau în doze divizate, pe cale intramusculară (ca sulfat de magneziu, USP).

Terapia cu litiu Litiul, folosit în tratamentul depresiei bipolare și al altor tulburări psihice, determină hipercalcemie la aproximativ 10% din pacienți. Paratiroidele sunt și ele implicate în medierea hipercalcemiei, iar nivelurile de PTH pot fi crescute. Hipercalcemia este dependentă de caracterul continuu al tratamentului cu litiu, dispărând și apărând din nou, după cum administrarea de litiu este întreruptă sau reluată. La câtiva pacienți s-au găsit adenoame paratiroidiene. La acești pacienți nu au fost descrise observații histologice asupra glandelor paratiroide remanente, dar se pare că tulburările sunt produse de o singură glandă anormală.

Prezența hipercalcemiei nu se corelează cu nivelul plasmatic al litiului, dar frecvența cu care survine hipercalcemia este suficient de ridicată pentru a susține o relație cauză-efect între litiu și hipercalcemie și, în mod deosebit, dependența hipercalcemiei de continuitatea tratamentului cu litiu. Se bănuiește că, în cele mai multe cazuri, nu ar exista nici un adenom, ci doar o hiperfuncție glandulară. S-a arătat că litiul, la concentrațiile atinse în sângele pacienților tratați, permite in vitro deplasarea spre dreapta a curbei ce descrie secreția paratiroidiană de PTH în funcție de nivelul calciului; astfel, sunt necesare niveluri mai ridicate ale calciului pentru scăderea secreției de PTH. Este logic deci de imaginat că acest efect poate determina niveluri crescute de PTH și, în consecință, să favorizeze hipercalcemia la persoane altfel sănătoase. Dacă s-ar efectua studii amănunțite, niveluri crescute de PTH s-ar putea depista la mai mult de 10% din pacienții tratați cu litiu, la care hipercalcemia este simptomatică. Adenoamele raportate la unii pacienți cu hipercalcemie tratați cu litiu pot reflecta prezența unei tumori paratiroidiene apărute independent; nu pare a fi implicat un efect permanent al litiului de creștere a glandelor paratiroide, dat fiind că hipercalcemia este complet reversibilă la majoritatea pacienților după oprirea administrării litiului. Pe de altă parte, stimularea prelungită a replicării celulelor paratiroidiene poate predispune la dezvoltarea unor adenoame comparabile cu cele văzute în hiperparatiroidismul primar, și este posibil ca stimularea cronică a paratiroidelor cu litiu să fie un factor de risc pentru formarea de adenoame. Unii pacienți cu hipercalcemie primesc în continuare litiu datorită indicațiilor psihiatrice. Acești pacienți sunt probabil cel mai bine îngrijiți după principiile utilizate în hipercalcemia asimptomatică, independent de administrarea litiului. Dacă apar simptome sau semne supărătoare, ca o creștere a calciului sanguin, demineralizare osoasă progresivă sau calculi renali, poate fi necesară alegerea unei alte variante de tratament psihotrop. Tratamentul chirurgical al paratiroidelor nu trebuie recomandat decât dacă hipercalcemia și nivelul ridicat de PTH se mențin și după oprirea litiului.

Hipercalcemia hipocalciurică familială (HHF) HHF (numită și hipercalcemia familială benignă) este transmisă autosomal dominant. Indivizii afectați sunt frecvent descoperiți datorită unei hipercalcemii asimptomatice. Această tulburare, împreună cu boala Jansen (discutată mai jos), constituie variante de hiperparatiroidism. În HHF este incriminată o secreție excesivă de parathormon, iar în boala Jansen, un exces al activității biologice a receptorului pentru parathormon în țesuturile țintă. Niciuna din cele două boli nu presupune însă vreo tulburare primară de creștere a glandelor paratiroide, astfel încât paratiroidectomia nu reprezintă o soluție de tratament.

Fiziopatologia HHF este acum înțeleasă. Defectul primar îl constituie o sensibilitate anormală a glandelor paratiroide și tubului renal pentru concentrația sangvină a calciului, având ca efect secreția inadecvată de parathormon și o reabsorbție renală excesivă a calciului (figura 354-2*A*). După cum s-a discutat în capitolul 353, senzorul pentru calciu este o proteină receptoare aparținând familiei proteinei G, strâns cuplată cu un canal transmembranar pentru calciu. La pacienții cu HHF au fost identificate mai mult de douăsprezece mutații punctiforme diferite în structura receptorului de detecție a calciului (figura 354-2*B*). Aceste mutații scad capacitatea senzorului de a lega calciul, iar receptorii astfel modificați funcționează ca și cum calcemia ar fi scăzută; apare astfel secreția excesivă de parathormon dintr-o glandă altfel normală. Mutațiile acționează într-o manieră dominant negativă, astfel încât copia anormală a receptorului alterează funcția alelei normale. Alți indivizi sau familii afectate nu par să aibă mutații în secvența codificatoare a acestei gene, dar ar putea avea mutații în afara secvenței codificatoare, sau la nivelul altor componente ale senzorului pentru calciu.

Înaintea elucidării fiziopatologiei, numeroase date clinice au servit la delimitarea HHF de hiperparatiroidismul primar. Majoritatea pacienților afectați de hiperparatiroidism primar au o reabsorbție renală de calciu sub 99%, în timp, la cei mai mulți din pacienții cu HHF reabsorbția depășește 99%. Hipercalcemia poate fi depistată la membrii afectați ai familiei în timpul primului deceniu de viață, în timp ce hipercalcemia din hiperparatiroidismul primar și sindroamele MEN survine rar înaintea vârstei de 10 ani. Valorile PTHi în HHF pot fi crescute, dar de obicei sunt normale sau mai joase pentru același grad de creștere a calcemiei, față de pacienții cu hiperparatiroidism primar. Intervenții chirurgicale repetate

la câțiva pacienți au condus la hipoparatiroidism permanent, dar hipocalciuria a persistat totuși; hipocalciuria este deci independentă de PTH și se datorează sensibilității renale anormale pentru calciu. Nivelurile de magneziu sunt, în medie, mai ridicate în HHF decât în hiperparatiroidismul primar.

La pacienții cu HHF sunt prezente câteva semne clinice și simptome. Contrar sindroamelor MEN, HHF nu se asociază cu alte anomalii endocrine. Majoritatea pacienților sunt depistați în urma screening-ului familial întreprins după diagnosticarea hiperparatiroidismului la un membru al familiei. Destul de frecvent încă, pacientul depistat inițial este operat fără ca rezecția lărgită de țesut paratiroidian să ducă la dispariția hipercalcemiei. În cursul operației, glandele paratiroide apar normale sau cu un grad moderat de hiperplazie. La nici un pacient hipercalcemia nu s-a corectat după actul chirurgical, în afara cazului când a avut loc îndepărtarea accidentală a întregului țesut paratiroidian, cu hipoparatiroidism consecutiv, un rezultat cu totul indezirabil. Evoluția naturală a acestei afecțiuni nu este clarificată, dar, deoarece glandele paratiroide au mai mult un rol permisiv și nu unul cauzal pentru acest sindrom, chirurgia paratiroidiană nu este justificată, iar, pe de altă parte, în absența simptomelor nu este necesar tratamentul medical pentru diminuarea calcemiei. Sunt în studiu compuși organici care se cuplează sau activează senzorul pentru calciu (agenți calcimimetici).

Creșterea moderată, caracteristică, a calcemiei reflectă un exces moderat al nivelurilor de PTH; hormonul acționează asupra celulelor țintă osoase și din alte țesuturi în sensul creșterii calcemiei, până în momentul stabilirii unui nou echilibru între nivelul calcemiei și secreția de PTH. Într-o familie cu HHF a fost identificat un descendent homozigot provenit dintr-un cuplu consanguin, iar acesta prezenta un hiperparatiroidism neonatal sever.

Boala Jansen Copiii cu această boală rară nu supraviețuiesc în general până la vârsta adultă. Există defecte multiple de dezvoltare a scheletului, cum sunt statura mică, oasele membrelor inferioare curbe și numeroase zone de resorbție chistică în oase, asociate cu hipercalcemie și hipofosfatemie. Nivelurile de PTH sunt nedetectabile, afecțiunea datorându-se mutațiilor ce produc activarea morfologică a receptorului pentru PTH; două mutații principale au fost identificate la acești pacienți (figura 354-3). Când acești receptori mutanți sunt exprimați in vitro, ei manifestă niveluri înalte ale activității, independent de PTH, indicând că boala se datorează unor efecte biologice excesive, asemănătoare celor proprii hormonului însuși.

HIPERCALCEMIA DIN AFECȚIUNILE MALIGNE

Sindroame clinice și mecanisme ale hipercalcemiei Hipercalcemia datorată unei afecțiuni maligne este frecventă (apărând în 10-15% din cazuri pentru anumite tipuri de tumori, cum ar fi cancerul pulmonar), destul de des severă și dificil de tratat, cu un mecanism etiologic confuz, uneori greu de diferențiat de un hiperparatiroidism primar. Clasic, se consideră că hipercalcemia întâlnită în cancere se datorează invaziei locale și distrucției osoase de către celulele tumorale; în numeroase cazuri, se cunoaște că mediatorii umorali ai hipercalcemiei sunt elaborați de celulele maligne.

Deși prezența afecțiunii maligne este de multe ori evidentă clinic, hipercalcemia se poate datora ocazional unei tumori nedepistate. În cazul unei malignități oculte, diagnosticul și tratamentul radical trebuie realizate rapid, pentru a proteja pacientul de complicațiile cancerului subiacent.

Hipercalcemia umorală malignă survine la pacienți cu anumite tipuri de cancer pulmonar și renal, ale căror metastaze sunt absente, minime sau inaparente clinic. Tabloul clinic seamănă cu cel din hiperparatiroidismul primar (hipercalcemia e însoțită de hipofosfatemie), iar eliminarea sau regresiunea tumorii primare duce la dispariția hipercalcemiei. Tulburarea umorală se datorează secreției tumorale de factori parathormon-like, distincți chimic de PTH.

Numeroși pacienți cu hipercalcemie umorală malignă au o excreție urinară crescută de AMP ciclic nefrogen, hipofosfatemie și clearance urinar crescut al fosfatului, tulburări compatibile cu acțiunea unui agent umoral care simulează secreția de PTH. Totuși, utilizând metodele de dozare imunologică de generația a doua, se constată că pacienții cu hipercalcemie umorală malignă au niveluri nedetectabile sau supresate de PTH imunoreactiv, făcând diagnosticul diferențial mai ușor. Alte trăsături ale sindromului diferă de cele ale hiperparatiroidismului adevărat. Pacienții pot avea un clearance renal al calciului mai frecvent crescut decât diminuat (raportat la calciul seric, în comparație cu hiperparatiroidismul primar), niveluri ale clorului seric < 103 mmol/l și concentrații joase sau normale de $1,25(OH)_2D$, rezultate care sunt în favoarea medierii hipercalcemiei prin factori umorali diferiți de PTH. Motivele pentru care sindromul umoral diferă de hiperparatiroidism la acești parametri sunt neclare, dat fiind că acțiunile biologice ale PTH și mediatorilor umorali ai hipercalcemiei din cancer sunt similare.

Existența hipercalcemiei depinde mai mult de caracterul histologic al tumorii, decât de extinderea metastazelor scheletice. Cancerul cu celule mici (în bob de orez) și adenocarcinoamele plămânului, deși sunt tumorile cel mai des asociate cu metastaze osoase, produc rar hipercalcemie. Din contră, aproape 10% din pacienții cu cancer pulmonar cu celule scuamoase dezvoltă o hipercalcemie. Studii histologice ale osului la pacienții cu cancer pulmonar cu celule scuamoase (cancer epidermoid) din zone invadate de tumoră precum și în zone indemne evidențiază remodelarea osoasă, incluzând activitatea osteoclastică și osteoblastică. În contrast, există puține dovezi care să ateste activarea metabolismului osos în cancerul cu celule mici, în ciuda metastazelor scheletice extensive.

Sunt incriminate cel puțin două mecanisme generale ale hipercalcemiei, care devin operative în hipercalcemia din malignități. Multe tumori solide asociate cu hipercalcemie, în particular cancerele cu celule scuamoase și cele renale, produc și secretă factori umorali care produc resorbție osoasă crescută și mediază hipercalcemia prin acțiuni sistemice asupra întregului schelet. Pe de altă parte, invazia directă a măduvei osoase este posibilă în cazul altor tumori, cum ar fi cele hematologice, ca leucemia, limfomul, mielomul multiplu, sau tumori solide, cum este cancerul de sân. Limfokinele și citokinele produse de celulele implicate în răspunsul măduvei la acțiunea tumorilor favorizează resorbția osoasă prin distrucție locală.

Afecțiunile din a doua categorie includ mielomul multiplu și alte boli maligne hematologice cu atingerea măduvei osoase, cauzând distrucție osoasă și hipercalcemie datorită unor mecanisme locale, prin invazia spațiilor medulare de către celulele maligne. Dintre tumorile solide, cancerul de sân este tipic pentru producerea unei hipercalcemii prin *distrucție osteolitică localizată*, probabil mediată de produși tumorali secretați local, care pot fi diferiți de cei implicați în mielomul multiplu și limfoame.

La unii pacienți cu hipercalcemie umorală malignă, resorbția osteoclastică nu se însoțește de răspuns osteoblastic sau osteoformare ca răspuns la resorbția osoasă, ceea ce implică o anumită inhibiție a cuplajului normal dintre formarea și resorbția osoasă. Astfel, interacțiunea a mai multor factori va decide dacă hipercalcemia va surveni sau nu la un anumit pacient.

Mai mulți hormoni, analogi hormonali, citokine sau factori de creștere au fost implicați în urma studiilor clinice, testelor in vitro sau izolării lor chimice. În unele limfoame, tipic în limfoamele cu celule B, se poate observa o creștere a nivelului seric de $1,25(OH)_2D$, produs probabil de limfocite. Factorul etiologic produs de limfocitele activate normal și de celulele limfomatoase și mielomatoase, numit *factorul de activare*

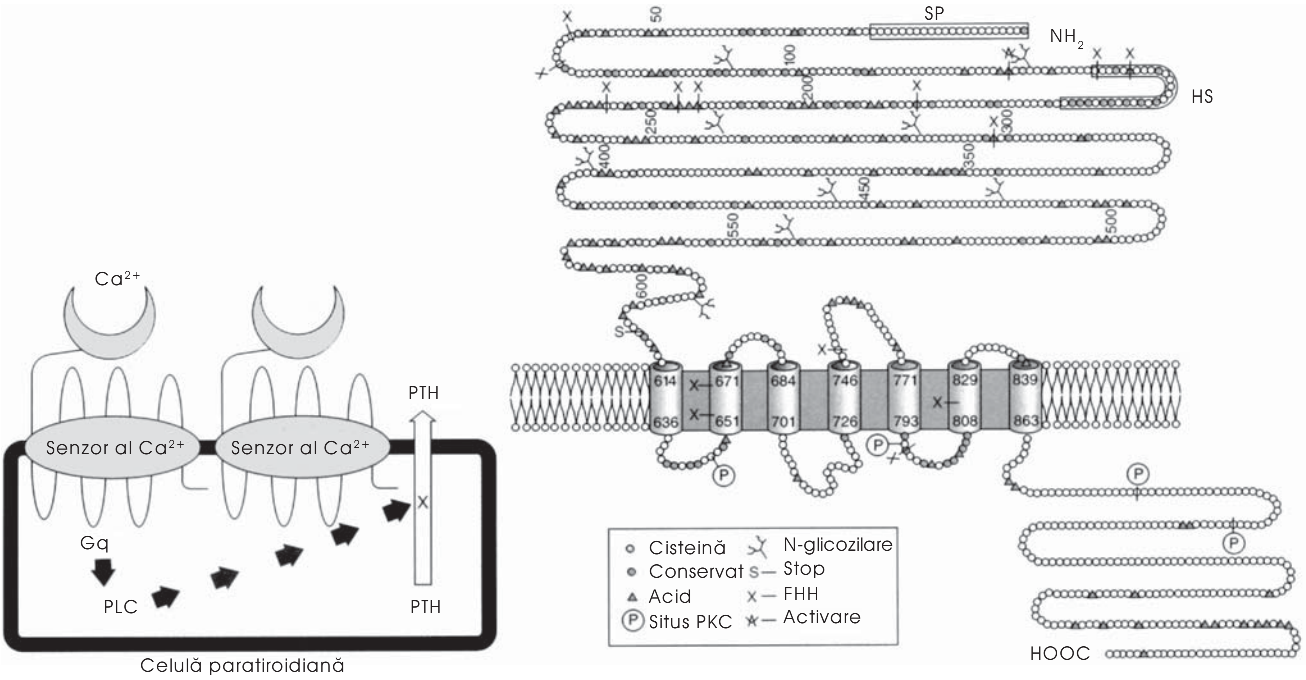


FIGURA 354-2 *A*. Rolul senzorului pentru calciu în secreția de PTH și homeostazia calciului. Domeniul extracelular este simbolizat în cursul interacțiunii sale cu ionii de Ca; PLC reprezintă fosfolipaza C; proteina G este notată Gq (subclasa proteinei G presupusă a activa PLC). Când calciul sangvin este scăzut, senzorul este mai puțin activ și supresia secreției de PTH este scăzută (în consecință, se secretă mai mult PTH). (*După Conklin și Bourne, cu permisiunea autorilor*). *B*. Diagramă bidimensională schematică, ilustrând puncte multiple în secvența aminoacidă a senzorului (receptorului) pentru calciu, datorate mutațiilor punctiforme în genă. Secvențele în care s-au identificat alterări (X) au ca rezultat pierderea funcției și o supresie inadecvată a eliberării de PTH, conducând la hipercalcemie moderată (HHF); ∀ – mutație „cu câștig de funcție", ce produce hipocalcemie; S – un codon de stop reprezentând o mutație cu „pierdere de funcție"; ●, resturi conservate; ▲, – resturi acide. (*După Brown și colab. cu permisiunea autorilor*).

osteoclastică, pare acum să reprezinte efectul biologic al diferitelor citokine, probabil interleukina 1 și limfotoxina sau factorul de necroză tumorală.

Cum s-a discutat în capitolul 353, *proteina asociată hormonului paratiroidian* (PTH-rP), asemănătoare, dar distinctă de PTH, îndeplinește criteriile necesare pentru a fi agentul umoral al sindromului hipercalcemic. Acest factor se fixează de receptorul pentru PTH pe care îl activează într-un mod similar cu PTH-ul. După cum s-a discutat și în capitolul 353, dozările radioimunologice ale PTH-rP sunt complicate de eterogenitatea formelor circulante ale acestui peptid. Cu toate acestea, niveluri crescute de PTH-rP sunt prezente la pacienții cu sindrom caracteristic de hipercalcemie umorală malignă. Complexitatea mecanismelor etiologice în hipercalcemia malignă este ilustrată de constatarea că unele celule în cancerele de sân și un tip distinct de limfom/leucemie cu celule T datorat infecției cu virusul limfotropic T uman tip I produc PTH-rP, astfel încât aceste tumori pot produce hipercalcemie prin mecanisme atât umorale, cât și locale. Celulele cancerului de sân produc și secretă prostaglandine din seria E, care sunt stimulatori puternici pe plan local ai osteoresorbției.

Mai multe aspecte al hipercalcemiei maligne rămân neclare. Concentrațiile de AMPc urinar cresc la animalele de experiență tratate cu PTH-rP sintetic, iar nivelurile de 1,25$(OH)_2$D cresc de asemenea, ceea ce nu concordă cu faptul că numeroși pacienți cu sindrom umoral hipercalcemic au niveluri normale sau diminuate de 1,25$(OH)_2$D. Factorii de creștere derivați din tumoră, despre care se crede că acționează ca reglatori autocrini pentru întreținerea transformării și creșterii celulelor tumorale, ca și factorii de creștere celulară, produși de celulele netumorale, sunt agenți cu potență de resorbție osoasă in vitro. Mai mulți dintre acești factori stimulează producția de prostaglandine de tip E_2.

Metodele de dozare a PTH-rP prin diferite procedee (anticorpi unici, anticorpi dubli, diferiți epitopi) dau rezultate similare. Cele mai multe rezultate indică niveluri nedetectabile (sau joase) la indivizii normali, niveluri ridicate la pacienți canceroși cu sindrom umoral și niveluri ridicate în laptele uman. Astfel, identificarea PTH-rP reprezintă un progres semnificativ.

Probleme de diagnostic De obicei, diagnosticul hipercalcemiei secundare unei tumori nu este dificil, deoarece simptomele tumorale se află pe prim plan în momentul depistării hipercalcemiei. Uneori, hipercalcemia poate fi descoperită întâmplător în cursul explorării unui pacient cunoscut sau suspectat cu cancer. Pacienții cu afecțiuni maligne și hipercalcemie pot avea un adenom paratiroidian concomitent.

Examenele de laborator devin esențiale în cazul unei ipoteze de cancer ocult. Nivelurile de PTHi în hipercalcemia tumorală sunt nedetectabile sau extrem de joase prin măsurarea cu tehnicile recente cu anticorpi dubli, cum este și de așteptat în cazul unei hipercalcemii mediate de un agent non-paratiroidian (hipercalcemia având un efect inhibitor asupra glandelor paratiroide normale). Această perfecționare a dozării PTH-ului constituie un progres semnificativ în diagnosticul de laborator (metodele mai vechi dădeau rezultate echivoce). Dozările PTH-rP ar trebui să fie utile; niveluri joase sau nedetectabile de PTH, împreună cu niveluri crescute de PTH-rP, trebuie să atragă atenția în direcția prezenței unui cancer ocult.

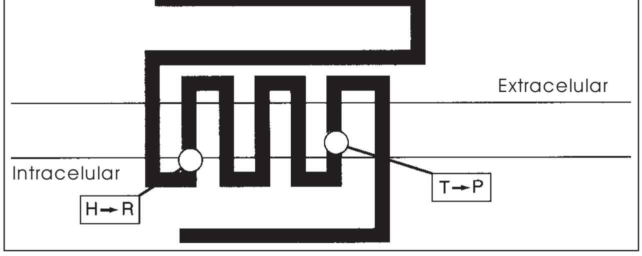


FIGURA 354-3 Patogenia hipercalcemiei din boala Jansen își are originea în mutațiile de la nivelul a două situsuri din receptorul pentru PTH, ilustrat schematic prin șapte domenii transmembranare. Histidina (H), prezentă invariabil la toți membrii familiei de receptori căreia îi aparține și receptorul pentru PTH, este înlocuită într-un locus cu arginină (R); în alt locus, treonina (T) este înlocuită de prolină (P). Receptorul mutant rezultat este activat permanent (prin morfologie), fără a necesita pentru aceasta stimularea prin PTH, ceea ce are drept consecință hipercalcemia și o afecțiune ce simulează hiperparatiroidismul (*După Schipani și colab., cu permisiunea acestora*).

Existenţa anumitor simptome asociate sindroamelor neoplazice, ca scădere ponderală, oboseală, astenie musculară, o erupţie cutanată inexplicabilă, sau simptomele specifice ale unei anumite tumori întăresc suspiciunea clinică a unei afecţiuni maligne ca sursă a hipercalcemiei. Tumorile cu celule scuamoase sunt cel mai frecvent asociate cu hipercalcemie şi, dintre acestea, sunt mai frecvente cele pulmonare, renale şi de tract urogenital. În absenţa unor dovezi clinice, sunt utile examenele radiologice ţintite spre aceste organe. Pentru depistarea metastazelor osteolitice, este utilă scintigrafia osoasă cu difosfonat marcat cu techneţiu; metoda are sensibilitate mare, dar specificitate mică. Rezultatele trebuie confirmate prin radiografii convenţionale pentru a şti cu certitudine dacă zonele de hiperfixare se datorează direct metastazelor osteolitice. Biopsii ale măduvei osoase sunt utile la pacienţii cu anemie şi anomalii ale frotiului de sânge periferic.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipercalcemiei maligne este orientat spre controlul tumorii, reducerea masei tumorale fiind de obicei urmată de corectarea hipercalcemiei. În cazul unui pacient cu hipercalcemie severă şi şanse bune pentru un tratament antitumoral eficace, tratamentul hipercalcemiei se va face intensiv în intervalul de instalare a rezultatelor terapiei definitive. Din contră, dacă hipercalcemia însoţeşte o tumoră în stadiu avansat şi rezistentă la tratamentul general, terapia hipercalcemiei nu trebuie făcută intensiv, deoarece hipercalcemia are un efect sedativ moderat. Tratamentul standard al hipercalcemiei (discutat în continuare) este aplicabil la toţi pacienţii cu afecţiuni maligne.

HIPERCALCEMIA LEGATĂ DE VITAMINA D Hipercalcemia secundară unei anomalii a activităţii vitaminei D se poate datora unei *ingestii excesive* de vitamină D sau unei *tulburări în metabolismul* său. Anomaliile metabolismului vitaminei D sunt de obicei dobândite în asociere cu o afecţiune granulomatoasă diseminată; totuşi, a fost descrisă o formă ereditară rară de hipersensibilitate la vitamina D la nou-născuţi, asociată cu alte anomalii de dezvoltare. Cum s-a discutat în capitolul 353, metabolismul vitaminei D este reglat strict, în special prin activitatea 1α-hidroxilazei renale, responsabilă de producţia de $1,25(OH)_2D$. Reglarea 1α-hidroxilazei şi mecanismul de feedback normal de supresie a enzimei renale de către $1,25(OH)_2D$ par să fie mai puţin eficace la copil decât la adult şi acţionează slab, dacă totuşi acţionează, în zone ectopice, în afara tubului renal. Aceste constatări explică apariţia hipercalcemiei secundare unei producţii excesive de $1,25(OH)_2D$ la unii copii cu sindrom Williams şi la adulţii cu sarcoidoză sau anumite limfoame.

Intoxicaţia cu vitamina D La indivizii sănătoşi, pentru apariţia unei hipercalcemii este necesară ingestia cronică a unor doze mari de vitamină D, de obicei de cel puţin 50-100 de ori mai mari decât necesarul fiziologic (doze suplimentare de 50.000-100.000 unităţi/zi). La animale, intoxicaţia cu vitamina D produce atât creşterea resorbţiei osoase, cât şi creşterea absorbţiei intestinale a calciului. La om, excesul de vitamină D conduce la creşterea resorbţiei intestinale a calciului, dar nu se ştie dacă apare şi o mărire a resorbţiei osoase.

La baza mecanismului hipercalcemiei stă producţia excesivă de $1,25(OH)_2D$, consecinţă a creşterii substratului pentru 1α-hidroxilaza renală, şi anume a 25(OH)D-ului. Producţia de 25(OH)D este reglată mai puţin strict decât producţia de $1,25(OH)_2D$. Din acest motiv, concentraţiile de 25(OH)D depăşesc în medie de 5-10 ori normalul la pacienţii cu doze mari de vitamină D. 25(OH)D are o acţiune biologică netă, deşi slabă, asupra intestinului şi osului; de aceea, o contribuţie la intoxicaţia cu vitamină D revine şi concentraţiilor înalte de 25(OH)D, alături de nivelurile crescute de $1,25(OH)_2D$.

Diagnosticul este susţinut prin evidenţierea nivelurilor ridicate de 25(OH)D. Hipercalcemia este controlată obişnuit prin restricţia aportului de calciu din dietă şi printr-o atenţie deosebită acordată stării de hidratare. Aceste măsuri, alături de întreruperea administrării de vitamină D, duc de obicei la corectarea hipercalcemiei. Totuşi, acumularea de vitamină D în ţesutul gras poate fi substanţială, iar intoxicaţia cu vitamină D poate persista mai multe săptămâni după oprirea ingestiei de vitamină D. Aceşti pacienţi sunt responsivi la glucocorticoizi care permit, în doze de 100 mg hidrocortizon pe zi (sau un echivalent), normalizarea calcemiei în câteva zile; intoxicaţia severă poate necesita terapie intensivă.

Sarcoidoza şi alte boli granulomatoase La pacienţii cu sarcoidoză, sediul sintezei de $1,25(OH)_2D$ pare a fi în macrofage sau alte celule din depozitele granulomatoase. Ca dovadă, hipercalcemia asociată cu niveluri crescute de $1,25(OH)_2D$ a fost semnalată la un pacient nefrectomizat cu sarcoidoză. Macrofagele provenite din ţesutul granulomatos sintetizează $1,25(OH)_2D$ din 25(OH)D într-o rată crescută. La pacienţii cu sarcoidoză există o corelaţie pozitivă între nivelurile de 25(OH)D (care reflectă aportul de vitamină D) şi concentraţiile circulante de $1,25(OH)_2D$; în mod normal, nu se înregistrează creşteri ale $1,25(OH)_2D$ în cazul creşterii nivelurilor 25(OH)D, datorită multiplelor mecanisme de feedback ce controlează activitatea 1α-hidroxilazei renale (vezi capitolul 353). Reglarea obişnuită a producţiei de metaboliţi activi de către calciu sau PTH lipseşte la aceşti pacienţi; hipercalcemia nu conduce la diminuarea nivelurilor sanguine de $1,25(OH)_2D$ la bolnavii cu sarcoidoză. O sinteză de $1,25(OH)_2D$ independentă de PTH a fost semnalată prin evidenţierea unei producţii normale de $1,25(OH)_2D$ la un pacient cu sarcoidoză şi hipoparatiroidism. De asemenea, clearance-ul $1,25(OH)_2D$ plasmatic poate fi diminuat în sarcoidoză.

În sarcoidoză, chiar pacienţii normocalcemici au o producţie excesivă de $1,25(OH)_2D$, ca răspuns la încărcarea cu vitamină D. Expunerea solară sau administrarea de vitamină D în doze mici, de 9000 unităţi/zi, sunt urmate de creşterea nivelurilor de metaboliţi activi. Administrarea unor doze moderate de glucocorticosteroizi conduce la normalizarea calcemiei, ca şi în alte situaţii în care activitatea vitaminei D este în exces, de exemplu în intoxicaţia cu vitamină D, şi reduce răspunsul anormal al nivelurilor de $1,25(OH)_2D$ la încărcarea cu vitamina D. Se presupune că administrarea de glucocorticoizi are multiple efecte asupra bolii şi atât producţia excesivă de metabolit, cât şi răspunsul organelor-ţintă la acesta sunt blocate.

Frecvenţa cu care se semnalează hipercalcemia în sarcoidoză este variabilă (sub 10% în publicaţiile recente, mai mult de 60% în cele mai vechi), ceea ce se explică probabil parţial prin utilizarea frecventă a glucocorticoizilor pentru tratarea complicaţiilor pulmonare şi a altor manifestări în boala granulomatoasă. Pot surveni şi leziuni litice osoase, astfel încât creşterea resorbţiei osoase ar putea juca un rol în unele cazuri. Totuşi, în majoritatea cazurilor, hipercalcemia este legată direct de creşterea absorbţiei intestinale de calciu. Clinic, hipercalcemia este în mod obişnuit o manifestare de boală generalizată. Afectarea pulmonară este deci obişnuită; radiografia toracică poate arăta un infiltrat fibronodular difuz şi/sau adenopatii hilare voluminoase. Nivelurile enzimei de conversie ale angiotensinei sunt crescute; gamaglobulinele din sânge pot fi de asemenea crescute. Procedeul diagnostic cel mai util este evidenţierea unui granulom necazeos la biopsia hepatică sau ganglionară. Hipercalcemia din sarcoidoză poate fi înşelătoare în situaţiile când multe din manifestările tipice ale bolii lipsesc (vezi „Diagnosticul diferenţial: teste speciale“).

Tratamentul hipercalcemiei la aceşti pacienţi se realizează prin evitarea expunerii intense la soare şi prin limitarea aportului de vitamină D şi calciu. Glucocorticoizii, în doze echivalente de până la 100 mg hidrocortizon, administraţi zilnic, sunt

de obicei suficienți pentru a controla hipercalcemia. Totuși, se presupune că atât timp cât boala este activă, persistă sensibilitatea anormală la vitamina D, ca și perturbările în reglarea sintezei de 1,25$(OH)_2$D. Concentrațiile de PTH sunt de obicei scăzute, iar cele de 1,25 $(OH)_2$D sunt crescute, dar la unii pacienți sarcoidoza poate coexista cu un hiperparatiroidism primar.

Hipercalcemia idiopatică a copilăriei Această afecțiune rară, numită și *sindrom Williams*, se caracterizează prin multiple defecte congenitale de dezvoltare, incluzând stenoză aortică supravalvulară, retardare mentală și facies elfin, în asociere cu hipercalcemie datorată sensibilității anormale la vitamina D. Sindromul a fost recunoscut pentru prima dată în Anglia, după începerea suplimentării cu vitamină D a laptelui. Hipercalcemia survine la aporturi mici de vitamină D, de ordinul a 2000-4000 unități/zi. Nivelurile de 1,25$(OH)_2$D sunt crescute, variind între 46-120 nmoli/l (150-500 pg/ml). Mecanismul acestei sensibilități anormale la vitamina D și cel al creșterii nivelurilor circulante de 1,25$(OH)_2$D sunt neelucidate. Hipercalcemia se datorează absorbției intestinale excesive de calciu. Tulburarea în metabolismul vitaminei D și creșterea sensibilității la aportul de vitamină D dispar după primul an de viață. Tratamentul constă în restricția aportului de calciu. Când hipercalcemia e severă, tratamentul cu glucocorticoizi, în dozele utilizate pentru intoxicația cu vitamină D sau în sarcoidoză, adaptate la greutatea corporală, este eficient.

HIPERCALCEMIA ASOCIATĂ CU TURNOVER OSOS CRESCUT **Hipertiroidismul** Aproape 20% din pacienții hipertiroidieni prezintă valori ale calcemiei serice la limita superioară a normalului sau moderat crescute; hipercalciuria este chiar mai frecventă. Hipercalcemia se datorează unui turnover osos crescut, cu o rată a resorbției osoase ce depășește osteoformarea. Creșteri severe ale calcemiei nu sunt frecvente totuși, iar, dacă acestea apar, sugerează mai degrabă o afecțiune concomitentă, cum este hiperparatiroidismul. În realitate, pacienții cu tireotoxicoză au o sensibilitate mai mare la efectele hipercalcemice ale PTH. De obicei, diagnosticul este evident, dar semnele de hipertiroidism pot fi uneori discrete, mai ales la vârstnici. Hipercalcemia este controlată prin tratamentul specific al hipertiroidismului.

Imobilizarea La adult, imobilizarea constituie rar o cauză de hipercalcemie, în absența unei boli asociate, dar poate determina o hipercalcemie la copii și adolescenți, mai ales după leziuni medulare și paraplegie sau tetraplegie. La copii, după reluarea parțială a mersului, în general hipercalcemia se normalizează spontan.

Mecanismul pare să implice un dezechilibru între rata de osteoformare și osteoresorbție. O hipercalciurie și creșterea mobilizării calciului scheletic se pot observa la subiecții voluntari normali, supuși repausului prelungit la pat, fără apariția obligatorie a hipercalcemiei. La adultul afectat de o boală asociată care se caracterizează prin turnover osos crescut, cum este maladia Paget, imobilizarea poate cauza o hipercalcemie.

Tiazide Administrarea de benzotiadiazine (tiazide) poate produce hipercalcemie la pacienții cu rate înalte ale turnover-ului osos, cum sunt cei cu hipoparatiroidism tratat cu doze mari de vitamină D. Clasic, tiazidele se asociază cu agravarea hipercalcemiei din hiperparatiroidismul primar, dar acest efect poate fi văzut și în alte stări cu turnover osos crescut. Mecanismul de acțiune al acestor medicamente este complex, dar în general tinde să modifice homeostazia calciului, prin acțiuni asupra excreției renale a calciului, mobilizării calciului de origine osoasă și prin efecte asupra glandelor paratiroide. Administrarea de tiazide la persoanele sănătoase produce o creștere trecătoare a calciului sanguin (de obicei la limita superioară a normalului), care revine la nivelurile anterioare după o săptămână sau mai mult de administrare continuă. Dacă funcția hormonală și metabolismul calciului și osului sunt normale, mecanismele homeostatice se reglează pentru a contrabalansa efectul hipercalcemiant al tiazidelor. În prezența hiperparatiroidismului sau a unui turnover osos crescut din alte cauze, aceste mecanisme homeostatice sunt insuficiente. Efectele perturbatoare ale tiazidelor asupra metabolismului calciului dispar în câteva zile după întreruperea administrării.

Numeroase aspecte ale acțiunii tiazidelor asupra metabolismului calciului rămân neclarificate. Medicamentul crește net responsivitatea la PTH a celulelor-țintă din os și tubii renali. Administrarea cronică a tiazidelor conduce la o diminuare a excreției urinare a calciului; efectul hipocalciuric al medicamentului pare să reflecte creșterea resorbției tubulare proximale a calciului și sodiului, ca răspuns la depleția sodică. O parte a acestor efecte renale reflectă creșterea acțiunii PTH, mai pronunțată la subiecții cu secreție paratiroidiană normală. Totuși, tiazidele produc hipocalciurie la pacienții hipoparatiroidieni tratați cu doze mari de vitamină D și substituție de calciu oral, dacă aportul de sodiu este limitat. Această constatare reprezintă justificarea pentru utilizarea tiazidelor ca tratament adjuvant la pacienții hipoparatiroidieni, cum se va discuta mai departe.

Intoxicația cu vitamina A Intoxicația cu vitamina A este o cauză rară de hipercalcemie. În cele mai multe cazuri, intoxicația cu vitamina A este efectul secundar al unui aport alimentar în exces de vitamină A (vezi capitolul 79). Nivelurile calciului pot fi crescute până la 3-3,5 mmol/l (12-14 mg/dl) după ingestia de 50.000-100.000 de unități de vitamina A pe zi (de 10-20 de ori mai mult decât necesarul minim zilnic). Pacienții prezintă trăsăturile tipice ale hipercalcemiei severe, cu oboseală și anorexie, iar unii pot avea dureri musculare și osoase intense. Se presupune că excesul de aport de vitamina A crește resorbția osoasă.

Diagnosticul se stabilește pe baza anamnezei și prin dozările serice de vitamină A, care pot arăta valori crescute de câteva ori față de nivelul normal. Uneori, radiografiile osoase evidențiază calcificări periostale, în special la nivelul mâinilor. Întreruperea administrării conduce obișnuit la dispariția promptă a hipercalcemiei și la normalizarea modificărilor scheletice. Ca și în cazul intoxicației cu vitamina D, administrarea de 100 mg/zi de hidrocortizon sau a unui echivalent conduce la rapida revenire a calciului seric la normal.

HIPERCALCEMIA ASOCIATĂ CU INSUFICIENȚA RENALĂ **Hiperparatiroidismul secundar sever** Hiperparatiroidismul secundar se instalează în momentul când rezistența parțială la acțiunile metabolice ale PTH-ului conduce la o producție excesivă de hormon. Aceasta va duce la hiperplazia glandelor paratiroide, deoarece rezistența la nivelul normal de hormon conduce la hipocalcemie care, la rândul său, devine un stimul pentru creșterea în dimensiuni a glandelor paratiroide, de unde și creșterea secreției de PTH. Acest concept se bazează pe studii efectuate pe animale de experiență cu insuficiență renală și retenție de fosfat și pe studii asupra tratamentului cu difosfonați, care blochează reacția resorbtivă osoasă. Rezerva secretorie a paratiroidelor este evaluată prin scăderea deliberată a calcemiei; în acest caz, nivelul creșterii PTH-ului pentru fiecare nivel de diminuare a calcemiei este mai mare pentru glandele paratiroide hiperplazice decât pentru glandele normale. De aceea, nivelul de PTHi este mai ridicat, oricare ar fi nivelul calcemiei. Cum o parte a secreției de PTH a fiecărei celule paratiroidiene nu este supresibilă prin creșterea calcemiei, în orice grad s-ar produce aceasta, rezultă că niște glande mai voluminoase (deci cu mai multe celule), au un debit hormonal mai mare în zona de hipercalcemie a curbei doză-răspuns.

Hiperparatiroidismul secundar poate surveni la pacienții cu insuficiență renală, osteomalacie (deficit de vitamină D) sau pseudohipoparatiroidism (răspuns deficitar la PTH la nivelul receptorului). Manifestările clinice ale hiperparatiroidismului

secundar sunt variabile în fiecare caz. Hipocalcemia pare să fie numitorul comun în hiperparatiroidismul secundar. Pe plan conceptual, hiperparatiroidismul primar se distinge de hiperparatiroidismul secundar prin natura autonomă a creșterii glandelor paratiroide (considerată ireversibilă), în primul caz, față de creșterea adaptativă în dimensiuni a glandelor paratiroide (considerată reversibilă), în cazul hiperparatiroidismului secundar. Practic, la pacienții tratați medical pentru corectarea rezistenței la PTH, se observă revenirea în câteva săptămâni la un pattern normal de secreție, însoțit, se presupune, de involuția masei glandulare paratiroidiene spre normal.

În insuficiența renală progresivă, tendința inițială de hipocalcemie poate fi atribuită următoarelor două cauze: o retenție fosfatică datorată unei scăderi a excreției de fosfat și diminuării producției de $1,25(OH)_2D$, asociată leziunilor renale progresive. Cele două tulburări scad răspunsul scheletului la PTH. Deficitul de $1,25(OH)_2$ D interferă, de asemenea, cu absorbția intestinală a calciului, deja perturbată în uremie. La toți pacienții cu insuficiență renală cronică, consecințele fiziopatologice finale reprezintă rezultatul unei adaptări fiziologice competitive, unii stimuli favorizând hiperplazia glandelor paratiroide (tendință la hipercalcemie și resorbție osoasă excesivă), în raport cu alți stimuli care modifică responsivitatea organelor țintă – os, tub digestiv și tubii renali rămași (tendință la hipocalcemie, hiperfosfatemie și resorbție osoasă scăzută). În mod caracteristic, pacienții cu insuficiență renală prezintă hiperfosfatemie (prin retenție renală și creșterea distrucției osoase) și concentrații la limita inferioară a normalului sau moderat diminuate ale calcemiei (sub acțiunea hipocalcemiantă a nivelului fosfatului și prin diminuarea disponibilizării calciului din os și tubul digestiv). La pacienții cu hiperparatiroidism secundar sever, hipercalcemia și hiperfosfatemia se pot dezvolta împreună datorită creșterii resorbției osoase; hipersecreția paratiroidiană „depășește" gradul de rezistență la acțiunea hormonală, iar expansiunea monoclonală a masei glandulare paratiroidiene poate juca un rol în această „depășire" și hipercalcemie.

Pe lângă hipercalcemie și hiperfosfatemie, pacienții cu hiperparatiroidism secundar pot prezenta dureri osoase, calcificări ectopice și prurit. Afectarea osoasă la pacienții cu hiperparatiroidism secundar și insuficiență renală se numește *osteodistrofie renală*. De asemenea, pot să apară o osteomalacie concomitentă (deficit de vitamină D și calciu) și osteita fibrochistică (prin exces de acțiune a PTH-ului asupra osului). Practic, osteita fibrochistică este în prezent mai frecventă în insuficiența renală netratată decât în hiperparatiroidismul primar.

Două alte tulburări scheletice se asociază cu dializa cronică la pacienții cu insuficiență renală. Depunerile de aluminiu (vezi mai jos) se asociază cu un tablou asemănător osteomalaciei. Cealaltă tulburare se însoțește de un turnover osos scăzut, constituind boala „aplastică" sau „adinamică" a osului; nivelurile de PTH sunt mai scăzute decât în hiperparatiroidismul secundar tipic. Această stare adinamică răspunde la măsurile de stimulare a secreției de PTH, incriminând drept cauză regresia excesivă a hiperparatiroidismului sub acțiunea carbonatului de calciu.

Rx TRATAMENT

Tratamentul medical necesar corectării unui hiperparatiroidism secundar include reducerea hiperfosfatemiei prin restricție a aportului alimentar de fosfor, utilizarea unor antiacide neresorbabile, la care se adaugă aportul selectiv și judicios de calcitriol (0,25-2,0 μg/zi); carbonatul de calciu este preferat antiacidelor ce conțin aluminiu, pentru prevenirea intoxicației cu aluminiu. S-a semnalat că administrarea intravenoasă de calcitriol, uneori în câteva prize săptămânale, poate determina regresiunea pe termen lung a hiperparatiroidismului secundar. Poate apărea involuția paratiroidelor; diminuarea masei celulare în exces favorizează revenirea la normal a răspunsului secretor exagerat. Nivelul PTH-ului pentru o anumită valoare a calcemiei este mai apropiat de normal, iar acțiunea în exces a paratiroidelor se corectează. În mod oarecum paradoxal, în timpul tratamentului medical ce reușește să echilibreze hiperparatiroidismul secundar, nivelurile serice crescute de calciu (și fosfat) revin la normal, în ciuda administrării unor cantități mari de calciu și metaboliți de vitamină D, de la care s-ar putea aștepta agravarea hipercalcemiei.

Uneori pacienții dezvoltă manifestări severe de hiperparatiroidism secundar, cu hipercalcemie, prurit, calcificări extrascheletice și dureri osoase, în ciuda unei conduite medicale agresive, ce vizează corectarea hiperparatiroidismului. Pentru controlul situației poate fi necesară chirurgia paratiroidiană. Deoarece creșterea uneia sau mai multor glande poate fi de natură monoclonală, fenomenul poate fi atribuit transformării paratiroidelor de la o stare de hiperplazie reversibilă la un defect de creștere ireversibil, asociat cu o hipersecreție de PTH ce nu mai răspunde la tratamentul medical. Acest tablou clinic al unui hiperparatiroidism sever, apărut la pacienți cu insuficiență renală, necesitând intervenție chirurgicală, a fost definit ca *hiperparatiroidism terțiar*.

Intoxicația cu aluminiu Intoxicația cu aluminiu apare la pacienții dializați cronic; manifestările includ o demență acută și o osteomalacie severă și rebelă la tratament. Sunt, de asemenea, posibile dureri osoase, frecvente întârzieri în consolidarea fracturilor, mai ales costale și pelvine, și o miopatie proximală. Hipercalcemia apare în cursul încercărilor de a trata acești pacienți după schema de tratament a hiperparatiroidismului secundar și osteodistrofiei renale datorate insuficienței renale, cum s-a discutat anterior, prin administrarea de vitamină D sau calcitriol. Din cauza perturbării răspunsului scheletic, după administrarea de vitamină D poate apărea o hipercalcemie acută. Aluminiul este prezent în zonele de mineralizare osteoidă, activitatea osteoblastică este minimă, iar încorporarea calciului sanguin în schelet este afectată. Profilaxia se realizează prin evitarea oricărui exces de aluminiu în baia de dializă; tratamentul se bazează pe mobilizarea aluminiului prin intermediul unui agent chelator, deferoxamina. Aluminiul se mobilizează din os și, strâns legat de agentul chelator, poate fi eliminat prin dializă. După dispariția toxicității aluminiului, pacienții pot prezenta trăsăturile tipice ale osteodistrofiei renale și hiperparatiroidismului secundar și pot fi în continuare tratați ca ceilalți pacienți cu hiperparatiroidism secundar și afectare renală. Dacă sindromul nu este recunoscut, pacienții sunt expuși la persistența afectării osoase invalidante și la apariția unei hipercalcemii induse prin tratamentul cu vitamina D. Toxicitatea datorată aluminiului nu se asociază obligatoriu cu creșterea nivelurilor de PTHi spre valori caracteristice hiperparatiroidismului.

Sindromul lapte-alcaline Sindromul lapte-alcaline se poate prezenta sub mai multe aspecte clinice (acut, subacut și cronic), toate trei caracterizându-se prin hipercalcemie, alcaloză și insuficiență renală. Afecțiunea se datorează unei ingestii în exces de calciu și antiacide absorbabile, ca laptele și calciul carbonic, și este mai puțin frecvent de când, pentru tratamentul bolii ulceroase, sunt disponibile antiacidele neresorbabile și alte variante terapeutice.

Pe plan patogenic, sensibilitatea individuală este fără îndoială importantă, din moment ce numeroși pacienți sunt tratați cu carbonat de calciu fără să dezvolte acest sindrom. Fracția de calciu absorbit constituie o variabilă care depinde de aportul de calciu. Anumiți indivizi pot absorbi o fracție mare de calciu, chiar în cazul unui aport de 2 g sau mai mult de calciu elemental pe zi, când, de regulă, la indivizii normali, absorbția calciului scade în cazul unui aport mărit. Se presupune că, la acești pacienți, hipercalcemia moderată care apare după mese ar contribui la generarea alcalozei. Instalarea hipercalcemiei poate produce o creștere a excreției de sodiu și o diminuare

a apei totale a organismului. Aceste fenomene, și poate, în plus, o anumită supresie a secreției de PTH endogen, datorată hipercalcemiei moderate, conduc la o creștere a reabsorbției de bicarbonați și, mai departe, la alcaloză, dacă ingestia de calciu carbonic continuă. Alcaloza, la rândul ei, determină o creștere selectivă a reasorbției de calciu în partea distală a nefronului, agravând astfel hipercalcemia. Acest ciclu, hipercalcemie moderată → retenție de bicarbonați → alcaloză → retenție renală de calciu → hipercalcemie severă, perpetuează și agravează hipercalcemia și alcaloza, atâta timp cât continuă ingestia de calciu și alcaline absorbabile.

Hipercalcemia acută și alcaloza care survin la câteva zile după debutul ingestiei de calciu și alcaline, denumite *sindrom acut lapte-alcaline*, se manifestă prin slăbiciune generală, mialgii, iritabilitate și apatie. Afectarea funcției renale, cu diminuarea capacității de concentrare a urinei și disfuncție tubulară, precum și hipercalcemia și alcaloza regresează rapid după întreruperea aportului de calciu și alcaline.

Sindromul lapte-alcaline avansat, numit uneori *sindromul Burnett*, se datorează unei ingestii îndelungate de calciu și alcaline. O hipercalcemie severă, o insuficiență renală ireversibilă și retenția fosfatică pot fi însoțite de calcificări ectopice. Reducerea aportului de calciu și alcaline poate aduce o anumită ameliorare, dar, înainte de introducerea dializei renale, insuficiența renală ducea la exitus. Există o formă intermediară sau subacută în care insuficiența renală este reversibilă în câteva săptămâni după întreruperea aportului excesiv de calciu și alcaline.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL: TESTE SPECIALE Diagnosticul diferențial al unei hipercalcemii se sprijină pe criterii clinice, dar dozarea radioimunologică a PTH-ului în versiunea sa actuală este utilă pentru diferențierea principalelor etiologii. Caracteristicile clinice cele mai importante sunt prezența sau absența simptomelor și semnelor de boală și dovada cronicității. Dacă se exclud oboseala și depresia, pacienții prezentând o *hipercalcemie asimptomatică* au în mai mult de 90% din cazuri un hiperparatiroidism primar; dacă hipercalcemia se datorează unui cancer, simptomele de afectare malignă sunt de obicei prezente. Alte tulburări în afara hiperparatiroidismului și cancerului nu produc mai mult de 10% din cazurile de hipercalcemie, iar unele cauze nonparatiroidiene se asociază cu manifestări bine conturate, ca insuficiența renală.

Cronicitatea este al doilea criteriu clinic major. Dacă hipercalcemia evoluează de mai mult de un an, o afecțiune malignă poate fi de obicei exclusă. Prima caracteristică a hipercalcemiei de origine malignă este rapiditatea de evoluție, astfel încât semnele și simptomele bolii maligne subiacente devin evidente în lunile ce urmează după depistarea hipercalcemiei. În fața unei *hipercalcemii cronice*, diagnosticul cel mai probabil este hiperparatiroidismul. Boli ca sarcoidoza constituie rar cauze de hipercalcemie cronică. Cercetarea amănunțită prin *anamneză* a suplimentelor din alimentație și a medicamentelor folosite permite frecvent identificarea cu ușurință a unei intoxicații cu vitamina D sau A sau utilizarea tiazidelor.

Deși considerațiile clinice sunt utile pentru stabilirea unui diagnostic etiologic corect al hipercalcemiei, examenele biologice adecvate sunt esențiale pentru diagnosticul de certitudine (tabelul 354-2). Teoretic, dozarea radioimunologică a PTH-ului ar trebui să distingă hiperparatiroidismul de orice alte cauze de hipercalcemie, prin faptul că pacienții cu hiperparatiroidism au niveluri ridicate de PTHi în ciuda hipercalcemiei, iar pacienții cu cancer sau alte cauze de hipercalcemie (cu excepția altor afecțiuni dependente de PTH, cum este hipercalcemia indusă de litiu) au niveluri hormonale sub normal sau nedetectabile. Dozările bazate pe metoda cu anticorpi dubli permit diferențierea pacienților cu hiperparatiroidism primar de cei cu hipercalcemie malignă (figura 354-4 și tabelul 354-2). Concentrațiile de $1,25(OH)_2D$ sunt mărite la numeroși pacienți afectați de hiperparatiroidism primar (dar nu la toți), precum și în cazul intoxicațiilor cu vitamina D, în particular în sarcoidoză. În alte afecțiuni ce asociază hipercalcemie, concentrațiile de $1,25(OH)_2D$ sunt joase sau cel puțin normale. Totuși, întrucât nu toți pacienții cu hiperparatiroidism au niveluri crescute de $1,25(OH)_2D$ și nu toți pacienții cu hipercalcemie de origine nonparatiroidiană au nivelul de $1,25(OH)_2D$ diminuat, testul are o specificitate slabă și un raport cost/eficacitate nesatisfăcător în diagnosticul diferențial. Măsurarea $1,25(OH)_2D$ are o valoare importantă în stabilirea cauzei de hipercalcemie în sarcoidoză și în anumite limfoame cu celule B.

Nivelurile de PTH sunt crescute în insuficiența renală cronică; această creștere, observată cu metodele de dozare mai vechi, reflectă parțial mai degrabă o acumulare de fragmente hormonale, secundară insuficienței renale, decât o hipersecreție paratiroidiană reală. Rezultatele obținute prin dozarea cu anticorpi dubli se corelează cu argumente independente în favoarea unei hiperactivități a glandelor paratiroide. Pacienții cu sarcoidoză înregistrează niveluri joase sau nedetectabile de PTHi. Rezultatele dozărilor PTH-ului cu metodele radioimunologice cu anticorpi dubli în hipercalcemiile produse de cauze nonparatiroidiene nu au fost studiate sistematic, mai ales datorită rarității cu care apar aceste afecțiuni, dar sunt de așteptat niveluri joase sau nedetectabile.

În rezumat, valorile de PTHi sunt crescute în mai mult de 90% din cazurile de hipercalcemie de origine paratiroidiană, nedetectabile sau joase în hipercalcemiile de origine tumorală și nedetectabile sau normale în hipercalcemiile dependente de vitamina D și cele asociate cu turnover osos crescut (deși informațiile despre aceste ultime categorii sunt sărace).

Măsurarea AMP-ului ciclic nefrogen are valoare limitată în diferențierea hiperparatiroidismului primar de o afecțiune malignă. Creșterea AMP-ului ciclic nefrogen se întâlnește la unii pacienți cu cancere și, ca regulă, la toți pacienții cu hiperparatiroidism primar. Testele biologice specifice sunt utile în diagnosticul unor afecțiuni particulare (cum este tireotoxicoza), iar mai recentele dozări imunologice ale PTHrP-ului sunt de ajutor în diagnosticul anumitor tipuri de hipercalcemie tumorală.

Se pot face unele recomandări generale în ceea ce privește diagnosticul diferențial al hipercalcemiei. La aceeași persoană coexistă rar două cauze diferite de hipercalcemie, deși s-au semnalat unele cazuri de acest gen. Dacă o anumită afecțiune, asociată tradițional cu o hipercalcemie, este evidentă clinic, este justificat să se considere această afecțiune drept cauză a hipercalcemiei. Ținând cont de specificitatea dozării radioimunologice a PTH-ului și de frecvența mare a hiperparatiroidismului la pacienții hipercalcemici, dozarea PTHi la toți pacienții hipercalcemici are un bun raport eficacitate/cost, cu excepția cazurilor când este evidentă clinic o afecțiune malignă sau s-a obiectivat o afecțiune nonparatiroidiană. Dacă

Tabelul 354-2

Diagnosticul diferențial al hipercalcemiei

Criteriu	Concluzii
Pe baza datelor clinice	
>90% datorată hiperparatiroidismului sau cancerului	
Dacă există hipercalcemie asimptomatică sau cronic:	Probabil hiperparatiroidism
Nivelul de PTH prin dozarea acestuia	
PTH crescut sau normal (în ciuda hipercalcemiei)	Hiperparatiroidism confirmat
PTH scăzut sau nedetectabil:	Manifestări acute, cu sau fără simptome – investigarea atentă a unei tumori Manifestări cronice – cancer improbabil, sarcoidoză sau altă etiologie mai rară

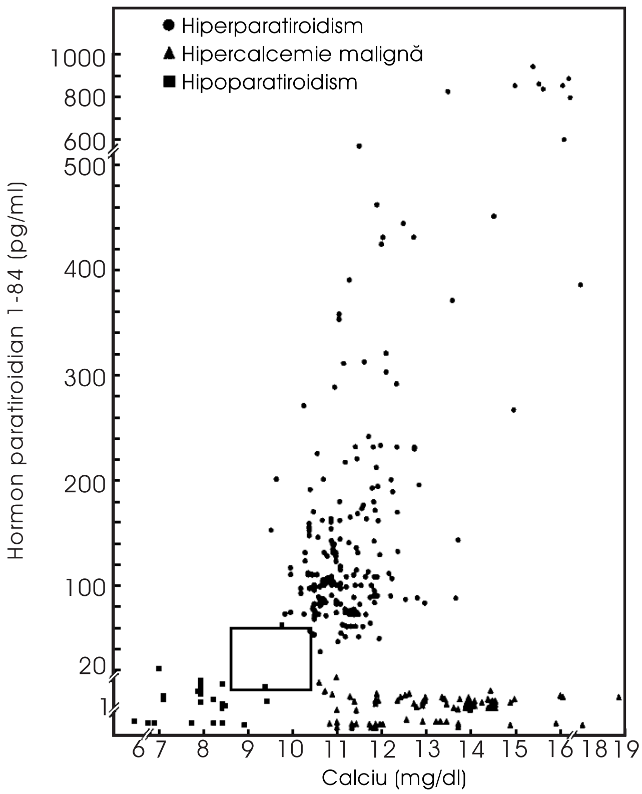


FIGURA 354-4 Niveluri de PTHi detectate la pacienții cu hiperparatiroidism primar, hipercalcemie malignă și hipoparatiroidism. Aria încadrată reprezintă limitele superioară și normală a calcemiei și/sau PTHi (*După Nussbaum și Potts*, *cu permisiunea autorilor*).

hipercalcemia dispare după controlul terapeutic al hipertiroidismului sau după reducerea unui aport excesiv de vitamine liposolubile, alcaline sau calciu, respectiv în cazul intoxicației cu vitamina D sau sindromului lapte-alcaline, nu mai este necesară căutarea unei alte cauze de hipercalcemie. Dacă tratamentul specific nu a dus la corectarea hipercalcemiei, se va trece la cercetarea unei cauze suplimentare. Conduita în fața unui pacient cu hipercalcemie de origine tumorală va fi centrată pe tratamentul afecțiunii maligne.

Când diagnosticul este nesigur (fie că pacientul este asimptomatic, fie manifestările ce ar indica prezența unei malignități sunt mascate de altă boală cronică) se propune următorul raționament: dacă pacientul este *asimptomatic* și există argumente anamnestice despre *cronicitatea* hipercalcemiei, hiperparatiroidismul este aproape cu certitudine cauza. Dacă nivelurile de PTHi sunt ridicate (prin determinări făcute cel puțin de două ori), sunt necesare puține alte explorări suplimentare. Un hiperparatiroidism nu se confirmă niciodată până când țesutul paratiroidian anormal nu este îndepărtat chirurgical și hipercalcemia nu este corectată, dar pacienții cu hipercalcemie asimptomatică pot fi suspectați de această afecțiune pe baza concentrațiilor crescute de PTHi. Dacă există un istoric familial sugestiv pentru alte anomalii endocrine, se va face pacientului și familiei acestuia un screening pentru o neoplazie endocrină multiplă.

Dacă pacientul nu prezintă simptome bine conturate, hipercalcemia e recentă sau nu există date despre durata acesteia, trebuie luată în considerare o *afecțiune malignă ocultă*. Dacă nivelurile de PTHi dozate cu tehnica cu anticorpi dubli sunt crescute, se stabilește diagnosticul de hiperparatiroidism asimptomatic.

În cazul pacienților cu hipercalcemie de apariție recentă, însoțită de simptome sistemice bine conturate și/sau niveluri de PTHi în limite normale, se trece la o investigare atentă, în vederea depistării unei eventuale afecțiuni maligne oculte prin radiografii pulmonare, tomografie computerizată a toracelui și abdomenului și scintigrafie osoasă. De asemenea, se va acorda atenție unor tulburări hematologice subiacente, cum ar fi anemia, o creștere a globulinelor plasmatice și o imunoelectroforeză serică anormală; scintigrafiile osoase pot fi negative la pacienții cu mielom multiplu.

În sfârșit, dacă un pacient cu *hipercalcemie cronică* este *asimptomatic* fără ca nivelurile de PTHi să fie crescute, iar o afecțiune malignă pare puțin probabilă pe argumente clinice (cronicitate), este utilă investigarea altor cauze cronice de hipercalcemie, cum ar fi o sarcoidoză nediagnosticată încă. Tabelul 354-2 rezumă această abordare.

Rx TRATAMENT

Stările hipercalcemice Tratamentul în urgență al hipercalcemiei este de obicei eficient. Calciul seric poate fi diminuat cu 0,7-2,2 mmol/l (3-9 mg/dl) în 24-48 de ore la majoritatea pacienților, ceea ce este suficient pentru dispariția simptomelor acute și prevenirea crizelor hipercalcemice care pot fi fatale, permite evaluarea diagnostică. Totuși, tratamentul de lungă durată a unei hipercalcemii este mai puțin satisfăcător, cu excepția situației când boala subiacentă este controlată, deoarece terapiile disponibile au multe inconveniente și pot fi toxice.

Apariția unei hipercalcemii se poate datora unei eliberări excesive de calciu din schelet, unei absorbții intestinale crescute de calciu sau unei excreții renale inadecvate a acestuia. Înțelegerea patogeniei facilitează orientarea terapeutică. De exemplu, hipercalcemia pacienților cu metastaze osteolitice sau a celor cu imobilizare îndelungată se datorează în principal eliberării excesive de calciu din schelet și, de aceea, va beneficia prea puțin după restricția aportului de calciu. Pe de altă parte, pacienții cu hipersensibilitate la vitamina D sau cei cu intoxicații cu vitamina D au o absorbție intestinală crescută de calciu, restricția calciului din dietă dovedindu-se utilă. O diminuare a funcției renale sau o depleție a lichidelor extracelulare scad excreția urinară de calciu. Dacă se adaugă tulburări suplimentare, cum ar fi o distrucție osoasă crescută, va apărea hipercalcemia. Aceasta se poate întâmpla în cazul pacienților cu boli osoase cu resorbție crescută, care suferă o deshidratare. În asemenea situații, rehidratarea poate reduce sau corecta rapid hipercalcemia, chiar dacă resorbția osoasă și excreția urinară de calciu sunt crescute.

HIDRATAREA, MĂRIREA APORTULUI DE SODIU, DIUREZA MODERATĂ ȘI FORȚATĂ Primul principiu de tratament este restaurarea unei *hidratări normale*. Numeroși pacienți hipercalcemici sunt deshidratați datorită vărsăturilor, anorexiei și/sau tulburărilor capacității de concentrare a urinei, induse de hipercalcemie. Scăderea consecutivă a ratei de filtrare glomerulară se însoțește de o diminuare suplimentară a clearance-ului tubular renal de sodiu și calciu. Refacerea unui volum normal al lichidelor extracelulare corectează aceste anomalii și crește excreția urinară a calciului cu 2,5-7,5 mmoli/zi (100-300 mg/zi). Creșterea excreției urinare de sodiu la 400-500 mmoli/zi crește excreția urinară de calciu, suplimentar față de simpla rehidratare. După reușita rehidratării, se pot administra soluții saline și se poate folosi furosemid sau acid etacrinic de două ori pe zi, pentru diminuarea mecanismelor de resorbție tubulară a calciului (cu preîntâmpinarea atentă a unei deshidratări). Folosirea combinată a acestor terapii poate crește excreția urinară a calciului la 12,5 mmoli/zi (500 mg/zi) sau mai mult, la cei mai mulți din pacienții hipercalcemici. Cum aceasta reprezintă un procent important din conținutul de calciu de schimb, concentrația calciului seric scade obișnuit cu 0,25-0,75 mmol/l (1-3 mg/dl) în 24 de ore. Trebuie luate precauții pentru prevenirea pierderilor de potasiu și magneziu; o complicație potențială ar fi calculii renali cu compoziție calcică.

În cazul în care există un risc vital, conduita descrisă se poate aplica mai energic, administrând până la 6 l de soluție salină izotonă (900 mmoli de sodiu) zilnic, împreună cu furosemid (sau un echivalent), în doze de până la 100 mg la fiecare 1-2 ore, sau acid etacrinic, în doze de 40 mg la fiecare 1-2 ore. Excreția urinară de calciu poate depăși 25 mmol/zi (1000 mg/zi), iar calcemia poate scădea cu 1 mmol/l (4 mg/dl) sau mai mult în 24 de ore. Pierderile de potasiu și magneziu sunt inevitabile și, în absența unei substituții adecvate, acestea pot precipita un edem pulmonar acut. Complicațiile potențiale pot fi prevenite prin monitorizarea atentă a presiunii venoase centrale și a electroliților plasmatici și urinari; poate fi necesar un cateter vezical. Această abordare terapeutică trebuie imediat completată cu agenți care blochează resorbția osoasă, aceștia devenind eficienți în câteva zile, dat fiind că diureza forțată este dificil de menținut, chiar la pacienții cu funcție cardiopulmonară și renală bună.

DIFOSFONAȚII Difosfonații sunt analogi ai pirofosfaților, având o mare afinitate pentru os, în special în zonele cu turnover crescut. Acești compuși osteofili sunt stabili in vivo, deoarece enzimele fosfatazice nu pot hidroliza legătura centrală carbon-fosfor-carbon. Difosfonații sunt concentrați în zonele cu turnover crescut, unde sunt captați de osteoclaste, a căror acțiune o inhibă; mecanismul lor precis de acțiune nu este bine înțeles. Difosfonații pot modifica funcția pompei de protoni sau pot perturba eliberarea hidrolazelor acide în lizozomii extracelulari, aflați în contiguitate cu osul mineralizat. De asemenea, pot inhiba diferențierea precursorilor monocito-macrofagici în osteoclaste și pot avea efecte și asupra osteoblastelor.

Etidronatul, un difosfonat din prima generație, este slab absorbit și, ca majoritatea difosfonaților, pentru a fi eficace, trebuie administrat pe cale intravenoasă. În timp, continuarea tratamentului intravenos cu etidronat pe cale orală poate fi utilă în controlul hipercalcemiei.

O clasă mai recentă de difosfonați are o eficacitate crescută și o durată de acțiune mai lungă (tabelul 354-3). Pamidronatul este un puternic inhibitor al resorbției osoase mediate de osteoclaste, iar la doze obișnuite nu produce tulburări de mineralizare. Alți difosfonați (alendronatul, tiludronatul și rizedronatul) au potență mare și un bun raport între resorbția osoasă și inhibarea formării de os. Potența compușilor în ce privește inhibiția osteoresorbției crește de aproximativ 1000 de ori, pornind de la etidronat, tiludronat, pamidronat, alendronat și terminând cu rizedronatul. Alendronatul oral este aprobat în tratamentul osteoporozei în Statele Unite; în Europa, preparatele orale de difosfonați sunt utilizate în tratamentul cronic al hipercalcemiei. În acest scop, în Statele Unite este aprobat numai pamidronatul intravenos. O perfuzie intravenoasă unică de pamidronat în doze de 60-90 mg normalizează calcemia la 80-100% din pacienți, pe o durată de mai multe săptămâni.

Deși difosfonații au structuri similare, eficacitatea, toxicitatea și efectele lor secundare sunt variabile. Tratamentul cu etidronat poate cauza hiperfosfatemie, printr-un mecanism renal direct, în timp ce după tratamentul cu alți difosfonați se poate observa o hipofosfatemie. Pamidronatul produce febră moderată la aproximativ 20% din pacienți, probabil legată de descărcarea de citokine din osteoclaste, monocite și macrofage (tabelul 354-3). În general, difosfonații din a doua generație reprezintă în prezent agenții terapeutici de elecție în hipercalcemia severă, dar mai ales în cea tumorală.

CALCITONINA Calcitonina acționează în decurs de câteva minute după administrarea sa asupra receptorilor osteoclastici, diminuând eliberarea de calciu, fosfor și hidroxiprolină din schelet. În plus, inhibiția reabsorbției tubulare renale de calciu poate, într-o anumită măsură, să contribuie la debutul rapid al acțiunii sale. Totuși, în multe situații semnalate, administrarea a 2-8 U/kg corp de calcitonină pe cale intravenoasă, subcutantă sau intramusculară, la fiecare 6-12 ore, determină o scădere variabilă și minimă a calciului la unii pacienți. Tahifilaxia, un fenomen bine cunoscut pentru acest medicament, poate explica marea variabilitate a rezultatelor. Această „scăpare“ de sub efectul hipocalcemiant al calcitoninei se poate vedea in vitro, putând fi evitat prin administrare de glucocorticoizi. La om, in vivo, administrarea de glucocorticoizi în combinație cu calcitonina poate mări sau prelungi acțiunea calcitoninei; la unii pacienți, în particular la cei cu boli limfoproliferative maligne, scăderea prelungită a calciului se poate menține și 10 zile. În alte studii, totuși, prevenirea tahifilaxiei cu glucocorticoizi nu s-a dovedit prea eficace. Tratamentul cu calcitonină de origine porcină, umană sau provenită de la somon, folosite de obicei, permite rar normalizarea calcemiei și poate fi considerat cel mult ca un tratament puțin toxic, cu un mod de acțiune foarte rapid și o eficacitate demonstrată, dar limitată. Totuși, în hipercalcemiile care angajează prognosticul vital, calcitonina poate fi utilizată până la apariția unor efecte mai susținute ale altor agenți, ca plicamicina, galium sau difosfonați. Tratamentul cu calcitonină se poate însoți de greață tranzitorie, crampe, dureri abdominale sau înroșirea tegumentelor.

PLICAMICINA Plicamicina (mitramicina) s-a dovedit un agent terapeutic util în tratamentul în urgență al hipercalcemiei, prin inhibiția resorbției osoase. Plicamicina trebuie administrată intravenos, în bolus sau în perfuzie lentă. Doza uzuală este de 25 μg/kg corp. La unii pacienți, o doză de 10 μg/kg corp poate fi administrată de două ori pe săptămână în tratament cronic. Tratamentul nu trebuie repetat până când hipercalcemia nu recidivează, deoarece toxicitatea sa depinde de frecvența aplicării tratamentului și de doza totală. În cazul repetării dozelor, este necesară o monitorizare atentă. Efectele secundare principale sunt trombocitopenia, necroza hepatocelulară, cu creșterea lactatdehidrogenazei (LDH) și aspartat-aminotransferazei (ASAT), și diminuarea factorilor de coagulare, cu consecințele respective: epistaxis, echimoze, hemoragii și sângerări gingivale. Azotemia, proteinuria și hipocalcemia își pot face apariția; de asemenea, pot apărea hipofosfatemia, hipokalimia, greața, vărsăturile, stomatita, edemele faciale. Toxicitatea este rară când sunt administrate numai una sau două doze; poate fi minimalizată prin repetarea unor doze unice, administrate numai când hipercalcemia recidivează. Efectele toxice sunt rapid reversibile la întreruperea medicamentului, cu excepția celor hemoragice. Utilizarea plicamicinei a fost în mare parte înlocuită cu difosfonați de generația a doua, mai puțin toxici.

NITRATUL DE GALIU Nitratul de galiu are o acțiune hipocalcemiantă prin inhibiția resorbției osoase și prin perturbarea structurii cristalelor osoase. Inconvenientele majore par a fi durata de cinci zile a perfuziei și pericolul nefrotoxicității. Nu s-au semnalat alte alternative de tratament, de durate mai scurte. (Nitratul de galiu este aprobat de FDA pentru tratamentul hipercalcemiei; viitoarele experiențe clinice vor defini mai bine rolul său.)

ALTE TRATAMENTE Glucocorticoizii măresc excreția urinară a calciului și scad absorbția intestinală a calciului când sunt administrați în doze farmacologice (adică 40-200 mg prednison zilnic, în doze divizate), dar pot negativa balanța calciului din schelet. La persoanele sănătoase și la cele cu hiperparatiroidism primar, glucocorticoizii nici nu cresc, nici nu scad concentrația calciului seric. Totuși, la pacienții cu hipercalcemie datorată unor afecțiuni maligne osteolitice, glucocorticoizii sunt eficienți prin efectul lor antitumoral. Afecțiunile maligne în care hipercalcemia răspunde la glucocorticoizi, cel puțin în stadiile lor de debut, sunt mielomul multiplu, leucemia, boala Hodgkin, alte limfoame și cancerul de sân. Glucocorticoizii sunt de asemenea eficienți în tratamentul hipercalcemiei datorate intoxicației cu vitamină D și sarcoidoză. În toate

aceste situații, efectul hipocalcemiant se manifestă în câteva zile, iar posologia obișnuită pentru glucocorticoizi este de 40-100 mg de prednison (sau un echivalent) pe zi, în patru doze. Efectele secundare ale tratamentului cronic cu glucocorticoizi sunt acceptabile în anumite situații.

Hipercalcemia complicată cu insuficiență renală este dificil de tratat, iar dializa este tratamentul de elecție. Dializa peritoneală cu lichid de dializă fără calciu poate îndepărta 5-12,5 mmol (200-500 mg) de calciu în 24-48 de ore și poate scădea calcemia cu 0,7-3 mmoli/l (3-12 mg/dl). Sunt pierdute mari cantități de fosfat în cursul dializei, iar concentrațiile serice de fosfat anorganic de obicei scad, ceea ce agravează hipercalcemia. De aceea, concentrația serică a fosfatului anorganic trebuie dozată după dializă și, dacă e necesar, se vor adăuga suplimente de fosfați în dietă sau în lichidul de dializă.

Tratamentul cu fosfați, oral sau parenteral, prezintă interes în anumite situații. Pacienții cu hiperparatiroidism primar prezintă frecvent hipofosfatemie, dar și hipercalcemia de alte cauze se poate complica cu hipofosfatemie. Hipofosfatemia scade rata fixării calciului în os, crește absorbția intestinală a calciului și stimulează, direct sau indirect, distrucția osoasă. Aceste efecte agravează hipercalcemia, iar corectarea hipofosfatemiei diminuează concentrația calciului seric. Tratamentul uzual constă în 1-1,5 g de fosfor pe zi, timp de mai multe zile, în patru prize, pentru micșorarea riscului de apariție a hiperfosfatemiei. Un astfel de tratament trebuie prelungit pentru perioade mai mari, la pacienți selecționați. Se crede în general, fără ca faptul să fie stabilit cu precizie, că toxicitatea tratamentului nu se manifestă dacă acesta se limitează la normalizarea concentrației serice a fosfatului anorganic.

Creșterea concentrației serice de fosfat anorganic peste nivelul normal scade, uneori spectaculos, nivelurile calcemiei. Fosfatul administrat pe cale intravenoasă este unul din tratamentele disponibile cele mai rapid eficace în hipercalcemiile severe, dar este toxic și chiar periculos, astfel încât se folosește rar, numai la pacienții cu hipercalcemie severă, cu insuficiență cardiacă sau renală. O doză de 1500 mg sau mai mult de fosfor fosfatic, administrată pe cale intravenoasă, timp de 6-8 ore, conduce la o scădere promptă a calcemiei cu aproximativ 1,2-2,5 mmol/l (5-10 mg/dl), la pacienții cu concentrații serice inițial normale de fosfat anorganic. Acest tratament trebuie folosit numai în urgențe, din două motive. În primul rând, în cazul unei doze excesive, poate apărea o hipocalcemie fatală; calcemia trebuie măsurată frecvent în cazul administrării intravenoase a fosfaților. În al doilea rând, spre deosebire de clorura de sodiu, fosfatul de sodiu nu elimină calciul din organism. De fapt, calciul urinar de obicei scade, iar calciul din fecale se diminuă sau rămâne neschimbat. Diminuarea calcemiei reflectă o redistribuire a calciului în organism. Există un eflux rapid de calciu, fără modificarea influxului de calciu spre circulație, element ce indică precipitarea sărurilor de fosfat de calciu. Calciul precipită în os, iar calcificările metastatice se pot dezvolta, de asemenea, la pacienții care primesc tratament cu fosfați pe cale orală sau intravenoasă, pentru hipercalcemie. Hiperfosfatemia poate produce chiar calcificări metastatice la animalele

Tabelul 354-3

Tratamentul hipercalcemiei severe

Tratament	Debutul acțiunii	Durată de acțiune	Avantaje	Inconveniente
TRATAMENTELE CELE MAI EFICACE				
Hidratare cu soluții saline	Ore	În cursul perfuziei	Rehidratare obligatorie	
Diureză forțată; soluții saline + diuretice de ansă	Ore	În cursul tratamentului	Acțiune rapidă	Decompensare cardiacă, monitorizare intensivă a tulburărilor electrolitice, hipokalemie, hipomagnezemie
Difosfonați				
I-a generație: etidronatul	1-2 zile	5-7 zile în dozele uzuale	Primul difosfonat disponibil; interval de apariție a efectului intermediar	Hiperfosfatemie, 3 zile de perfuzie
II- a generație: pamidronat	1-2 zile	10-14 zile după doze mari	Potență mare; interval de apariție a efectului intermediar; durată prelungită de acțiune	Febră în 20% cazuri; hipofosfatemie, hipocalcemie, hipomagnezemie
Calcitonina	Ore	2-3 zile	Debut rapid al acțiunii, utilă ca adjuvant în hipercalcemia severă	Diminuare frecvent limitată a calcemiei, tahifilaxie rapidă
ALTE TRATAMENTE				
Nitrat de galiu	După 5 zile de administrare	7-10 zile	Potență mare	Durata mare a administrării iv.; nu poate fi utilizat în insuficiența renală
Plicamicina	3-4 zile	Zile	Puternică acțiune antiresorbtivă	Toxicitate hepatică, renală și medulară; hemoragii
Fosfați				
Oral	24 de ore	În timpul utilizării	Toxicitate scăzută dacă P < 4 mg/dl	Utilizare limitată, doar ca adjuvant sau în tratamentul cronic
Intravenos	Ore	În timpul administrării și 24-48 ore după aceasta	Acțiune rapidă, eficacitate mare	Calcificare ectopică; hipocalcemie severă
Glucocorticoizi	Zile	Zile, săptămâni	Tratament oral, agent antitumoral	Activi numai în anumite afecțiuni maligne; efectele secundare ale glucocorticoizilor
Dializa	Ore	În timpul procedurii și încă 24-48 de ore după aceea	Utilă în insuficiența renală; apariția efectului în câteva ore; rapida corectare a hipercalcemiei în cazuri cu risc vital	Tratament complex, rezervat unor circumstanțe externe sau speciale

normocalcemice. De aceea, administrarea de fosfat intravenos la pacienții cu funcție renală compomisă, care nu pot primi tratament diuretic, nu este justificată decât ca tratament în urgență.

Fosfatul anorganic pentru uz oral este disponibil comercial sub formă lichidă, ca pudră sau capsule, iar pentru uz intravenos, ca soluție lichidă. Este importantă calcularea dozelor în privința fosforului fosfatic.

REZUMAT Diferitele tratamente ale hipercalcemiei sunt prezentate în tabelul 354-3. Alegerea depinde de boala subiacentă, de severitatea hipercalcemiei, de nivelul seric al fosfatului anorganic, și de funcția renală, hepatică și a măduvei osoase. Hipercalcemia moderată [3 mmol/l (12 mg/dl) sau mai mică] poate fi tratată în mod obișnuit prin hidratare inițială, urmată de administrare intravenoasă de clorură de sodiu și, când e necesar, mici doze de furosemid sau acid etacrinic. Hipercalcemia severă [3,7 mmol/l(15 mg/dl)] necesită o corectare rapidă. Trebuie administrată imediat calcitonină, pentru efectul său rapid, deși de scurtă durată, de blocare a resorbției osoase, precum și pamidronat intravenos, deși intervalul de apariție a acțiunii sale este de 1-2 zile. De amintit că și diureza forțată a sodiului și calciului, prin perfuzii intravenoase cu soluții saline, pe lângă doze mari de furosemid și acid etacrinic, este eficace, dar trebuie utilizată numai dacă există posibilitatea unei monitorizări adecvate, iar funcția cardiacă este satisfăcătoare.

În tratamentul cronic al hipercalcemiei, terapia cu fosfați pe cale orală ar prezenta un anumit interes, dar utilitatea sa este depășită de difosfonați. Suplimentele de fosfați trebuie administrate numai în absența unei hiperfosfatemii.

În cazul unei absorbții intestinale crescute de calciu (ca în sarcoidoză sau în intoxicația cu vitamina D), trebuie impusă o restricție severă a calciului alimentar și se vor administra glucocorticoizi în doze moderate. Dializa se recomandă în hipercalcemia apărută ca o complicație în insuficiența renală acută sau cronică.

Tratamentul cronic al hipercalcemiei ridică mai ales probleme de toxicitate a acestuia. Pentru uz cronic, o schemă terapeutică satisfăcătoare o constituie combinarea unei diete sărace în calciu cu administrarea de clorură de sodiu, cu sau fără furosemid sau acid etacrinic, pentru menținerea unei calciurii ridicate și doze moderate de fosfat oral (pacientul fiind menținut la nivel normofosfatemic). Unele dintre medicamentele cele mai eficace (plicamicina, glucocorticoizii, dozele mari de fosfat oral) pot avea o toxicitate importantă când sunt utilizate cronic. Difosfonații administrați pe cale orală, dacă este dovedită lipsa toxicității lor, pot deveni tratamentul cronic de elecție în cazurile de hipercalcemie în care creșterea resorbției osoase este responsabilă de perturbarea metabolismului calciului.

HIPOCALCEMIA

FIZIOPATOLOGIA HIPOCALCEMIEI: CLASIFICARE DUPĂ MECANISM *Hipocalcemia cronică* este mai puțin frecventă decât hipercalcemia; cauzele includ insuficiența renală cronică, hipoparatiroidismul ereditar sau dobândit, deficitul de vitamină D, pseudohipoparatiroidismul (PHP) și hipomagnezemia.

În unele afecțiuni acute, unii bolnavi pot prezenta o *hipocalcemie tranzitorie*, în cadrul unor infecții grave, arsuri, insuficiență renală acută sau transfuzii masive cu sânge conservat cu citrat. Hipocalcemia acută datorată anumitor tratamente este de obicei tranzitorie și poate fi asimptomatică. Deși aproape jumătate din pacienții din secțiile de terapie intensivă au nivelul calcemiei sub 2,1 mmol/l (8,5 mg/dl), mai puțin de 10% au calciul ionic scăzut. Pacienții cu infecții grave pot prezenta o diminuare a calciului ionizat (hipocalcemie adevărată), dar, în cazul altor boli severe, cauza diminuării calciului total este hipoalbuminemia. Alcaloza mărește legarea calciului de proteine și, în

această situație, ar trebui făcute măsurătorile directe ale calciului ionizat.

Medicamente ca protamina, heparina și glucagonul pot provoca o hipocalcemie tranzitorie. Aceste forme de hipocalcemie nu se asociază în mod obișnuit cu tetanie și se ameliorează odată cu îmbunătățirea stării generale. Hipocalcemia apărută după transfuzii repetate de sânge conservat pe citrat se corectează, de asemenea, rapid.

Pacienții cu *pancreatită* acută au o hipocalcemie ce persistă în timpul inflamației acute și variază ca grad cu severitatea pancreatitei. Cauza hipocalcemiei din pancreatită rămâne neclară. S-au semnalat niveluri de PTH normale, joase sau crescute și s-au presupus atât o rezistență la PTH, cât și o perturbare a secreției de PTH. Ocazional, la pacienții în vârstă s-a depistat o diminuare cronică a calciului sanguin total și concentrații diminuate de calciu ionizat, fără cauză evidentă și cu rare simptome ale hipocalcemiei; patogenia acesteia este neclară.

Totuși, hipocalcemia cronică este de obicei simptomatică și necesită tratament. Manifestările neuromusculare și neurologice ale hipocalcemiei cronice includ spasme musculare, spasmul carpopedal, grimase faciale și, în cazuri extreme, spasm laringian și convulsii. Poate apărea stopul respirator. La unii pacienți cu hipocalcemie de lungă durată apare hipertensiunea intracraniană asociată cu edem papilar. Tulburările mentale includ iritabilitatea, depresia și psihoza. Intervalul QT pe electrocardiogramă este prelungit, în contrast cu hipercalcemia, în care apare scurtat. Pot apărea aritmii, iar eficacitatea digitalei poate fi diminuată. Sunt posibile crampe intestinale și malabsorbția cronică. Pentru confirmarea unei tetanii latente sunt utile semnele Chvostek și Trousseau.

Clasificarea hipocalcemiilor, prezentată în tabelul 354-4, se bazează pe ipoteza că PTH este responsabil de reglarea minut cu minut a concentrației calciului plasmatic în limite strânse și, în consecință, apariția unei hipocalcemii traduce o perturbare a acțiunii homeostatice a PTH-ului. Perturbarea răspunsului la PTH poate fi produsă de un deficit ereditar sau dobândit al glandelor paratiroide, dacă PTH este ineficace în organele-țintă, sau prin depășirea puterii de acțiune a hormonului, datorată pierderilor de calciu din lichidele extracelulare într-un ritm superior celui prin care poate fi înlocuit.

ABSENȚA PTH Hipoparatiroidismul, fie ereditar, fie dobândit, are un număr de caractere comune. Ambele tipuri de hipoparatiroidism se manifestă prin simptomele acute sau cronice ale unei hipocalcemii netratate, deși, în mod caracteristic, debutul hipoparatiroidismului ereditar este progresiv și se asociază cu anomalii în dezvoltare. În deceniile trecute, hipoparatiroidismul dobândit, secundar unor intervenții chirurgicale în zona cervicală, era mai des întâlnit decât hipoparatiroidismul ereditar, dar frecvența insuficienței paratiroidiene induse chirurgical s-a diminuat, ca rezultat al conservării glandelor paratiroide prin îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și al folosirii tratamentului nechirurgical al hipertiroidismului. Calcificarea ganglionilor bazali și sindroamele extrapiramidale sunt mai frecvente și mai precoce la debutul hipoparatiroidismul ereditar. Pseudo-hipoparatiroidismul, mai degrabă un exemplu de ineficiență a acțiunii PTH-ului decât o insuficiență de producție a glandelor paratiroide, are mai multe trăsături comune cu hipoparatiroidismul, cum ar fi calcificările extraosoase și manifestările extrapiramidale, cu mișcări coreoatetozice și distonie. Edemul papilar și creșterea presiunii intracraniene apar în ambele afecțiuni, pe lângă modificările cronice ale unghiilor și părului și cataracta lenticulară reversibilă prin tratarea hipocalcemiei. Unele manifestări cutanate, cum sunt alopecia și candidoza, survin exclusiv în hipoparatiroidismul ereditar.

Hipocalcemia asociată cu hipomagnezemia este însoțită concomitent de un deficit de eliberare a PTH-ului și de o

perturbare a responsivității la acțiunea hormonului (vezi și capitolul 357). Pacienții cu hipocalcemie secundară unei hipomagnezemii au niveluri joase sau nule de PTH circulant, indicând o diminuare a eliberării hormonului, în ciuda unei stimulări fiziologice maximale prin hipocalcemie. Nivelurile plasmatice de PTH revin la normal odată cu corectarea hipomagnezemiei. Astfel, hipoparatiroidismul asociat cu concentrații joase de PTH în sânge se poate datora unei insuficiențe glandulare, ereditare sau dobândite, sau unei disfuncții glandulare acute, dar reversibile (hipomagnezemie). Pacienții cu hipoparatiroidism dobândit sau ereditar au, de asemenea, hiperfosfatemie și niveluri joase sau nule de $1,25(OH)_2D$.

Hipoparatiroidismul ereditar Hipoparatiroidismul se poate manifesta ca o afecțiune izolată, fără alte manifestări endocrine sau dermatologice (hipoparatiroidism idiopatic) sau, mai frecvent, în asociere cu alte anomalii, ca defecte de dezvoltare ale timusului sau insuficiența funcționării altor organe endocrine, ca suprarenala, tiroda sau ovarele (vezi și capitolul 340). Hipoparatiroidismul ereditar și idiopatic se manifestă frecvent în prima decadă de viață, dar poate apărea și mai târziu.

O formă rară de hipoparatiroidism, asociată cu dezvoltarea deficitară atât a timusului, cât și a și a glandelor paratiroide, poartă numele de *sindrom DiGeorge* sau *sindromul pungilor branhiale 3 și 4*. Sunt prezente anomalii congenitale cardiovasculare și alte anomalii de dezvoltare, iar majoritatea pacienților mor în copilăria timpurie prin infecții severe, hipocalcemie și convulsii sau complicații cardiovasculare. Unii pacienți supraviețuiesc până la vârsta adultă. Se cunosc și forme incomplete sau moderate. Cele mai multe cazuri sunt sporadice și s-au semnalat anomalii citogenetice ale cromozomului 22.

Hipoparatiroidismul se poate asocia cu diverse alte anomalii de dezvoltare sau poate face parte dintr-un sindrom autoimun ereditar complex, ce include insuficiența suprarenalelor, ovarelor și paratiroidelor, în asociere cu o candidoză recurentă cutaneomucoasă, alopecie, vitiligo și anemie pernicioasă (vezi capitolul 340). În multe cazuri sunt prezenți anticorpi dirijați împotriva acestor glande endocrine; există, în plus, un deficit al imunității mediate celular. Transmiterea acestui sindrom autoimun pare a fi autosomal recesivă, iar unii membri, neafectați, ai familiei au anticorpi anti-țesuturi endocrine, fără insuficiență endocrină obiectivă. Tulburarea este cunoscută ca *deficit poliglandular autoimun*.

Hipoparatiroidismul ereditar poate apărea și izolat, fără nici o altă anomalie. Mecanismul de transmitere variază de la o familie la alta. Au fost identificate moduri de transmitere autosomal dominant, autosomal recesiv și X-linkat. Într-o familie în care afecțiunea s-a transmis după un mecanism autosomal dominant, s-a identificat o anomalie structurală a genei PTH-ului. Defectul este situat în secvența-semnal necesară transformării hormonului înainte de a fi secretat, ceea ce perturbă secreția de PTH. Într-o familie unde transmiterea se făcea autosomal recesiv, o alelă mutantă homozigotă prezenta o mutație a primului intron al genei, producând un defect în producția de ARNm. La cel puțin trei familii, cauza hipoparatiroidismului cu transmitere autozomal dominantă o constituie mutațiile cu „câștig de funcție“ la nivelul senzorului pentru calciu; responsivitatea exagerată a acestuia la ionul de calciu produce o supresie inadecvată a secreției de PTH. Totuși, în cele mai multe familii nu există un indiciu clar al originii genetice a hipoparatiroidismului.

Hipoparatiroidismul dobândit *Hipoparatiroidismul cronic dobândit* este de obicei rezultatul unei excizii chirurgicale inadecvate a tuturor glandelor paratiroide; în unele cazuri, nu s-a îndepărtat tot țesutul, dar partea restantă suferă o compromitere a vascularizației, secundară unor modificări fibroase postchirurgicale în zona cervicală. În trecut, cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului dobândit o constituia chirurgia hipertiroidismului. În prezent, hipoparatiroidismul survine după intervenția pentru hiperparatiroidism, când chirurgul, sub presiunea de a îndepărta prea puțin țesut și astfel de a nu vindeca hiperparatiroidismul, extirpă prea mult țesut glandular.

Tabelul 354-4

Clasificarea funcțională a hipocalcemiei (cu excepția afecțiunilor neonatale)

ABSENȚA PTH	
Hipoparatiroidism ereditar	Hipomagnezemie
Hipoparatiroidism dobândit	
INEFICIENȚA PTH	
Insuficiența renală cronică	
Deficit de vitamină D activă	
↓ aportului alimentar sau expunerii solare	
Tulburări ale metabolismului:	
Tratament anticonvulsivant	
Rahitism vitamino-D-dependent tip I	
Ineficiența vitaminei D active	
Malabsorbție intestinală	
Rahitismul vitamino-D-dependent tip II	
Pseudohipoparatiroidismul	
DEPĂȘIREA PTH	
Hiperfosfatemia severă, acută	Osteita fibrozantă după paratiroidectomie
Liza tumorală	
Insuficiența renală acută	
Rabdomioliza	

Funcția paratiroidiană nu este total absentă la toți pacienții cu hipoparatiroidism postoperator, dar tratamentul necesar variază în mare măsură de la un pacient la altul, indiferent de tipul de hipoparatiroidism sau de problema unei activități paratiroidiene reziduale.

Cauze mai rare de hipoparatiroidism cronic dobândit sunt sechelele după radioterapie cu iod radioactiv a hipertiroidismului, leziunile glandulare la pacienții cu hemocromatoză sau hemosideroză apărute după transfuzii de sânge repetate. Infecțiile pot afecta una sau mai multe glande paratiroide, dar de obicei nu provoacă hipoparatiroidism permanent, deoarece în general nu sunt implicate toate cele patru glande.

Hipoparatiroidismul tranzitoriu se poate observa frecvent după explorarea chirurgicală a hiperparatiroidismului. Deseori, după o perioadă variabilă de hipoparatiroidism, se constată o revenire la o funcție paratiroidiană normală, printr-o hiperplazie sau o recuperare funcțională a țesutului restant. Ocazional, recuperarea nu survine decât după câteva luni de la intervenție. Conduita în cazul hipoparatiroidismului tranzitoriu postoperator este discutată la tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului. Tratamentul hipoparatiroidismului cronic dobândit este similar cu cel al hipoparatiroidismului idiopatic: substituția cu calcitriol și calciu oral.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipoparatiroidismului este similar pentru forma dobândită și pentru pseudo-hipoparatiroidism, deși trăsăturile specifice ale fiecărei afecțiuni necesită tratamente particularizate. Un tratament substitutiv cu vitamină D sau calcitriol combinat cu aporturi mari de calciu oral este suficient de obicei pentru controlul satisfăcător al calcemiei și nivelurilor de fosfat. Calciul administrat pe cale orală și vitamina D refac balanța globală calciu-fosfat, dar nu pot corecta diminuarea reabsorbției urinare a calciului, tipică pentru hipoparatiroidism. De aceea, trebuie evitat cu atenție excesul de excreție urinară a calciului după tratamentul de substituție cu vitamina D și calciu, pentru prevenirea constituirii calculilor renali. Diureticele tiazidice reduc calciuria până la aproximativ

100 mg/zi la pacienții hipoparatiroidieni care primesc vitamina D, în special dacă pacienții sunt menținuți cu un regim sărac în sodiu. Utilizarea tiazidelor pare utilă pentru minimalizarea hipercalciuriei.

Hipomagnezemia Hipomagnezemia severă se asociază cu hipocalcemie severă (vezi și capitolul 357). Corectarea deficitului corporal total de magneziu conduce la dispariția rapidă a hipocalcemiei. Există cel puțin două cauze ale hipocalcemiei: anomalii ale secreției de PTH și o diminuare a responsivității la PTH.

Hipomagnezemia se clasifică în general în primară și secundară; hipomagnezemia primară se datorează unor defecte ereditare în absorbția intestinală sau în resorbția renală a magneziului. Hipomagnezemia secundară, mai frecventă, are origine nutrițională sau este rezultatul unor tulburări dobândite, intestinale sau renale. Cauzele cele mai frecvente ale afecțiunii secundare sunt alcoolismul cronic cu aport nutrițional scăzut, sindroame de malabsorbție intestinală și nutriția parenterală, în cadrul căreia se omite suplimentarea cu magneziu.

Magneziul are efecte similare cu ale calciului asupra secreției de PTH; hipermagnezemia inhibă, iar hipomagnezemia stimulează secreția de PTH. Efectele magneziului asupra secreției hormonale au de obicei importanță fiziologică redusă totuși, deoarece predomină efectele calciului. Este necesară o variație serică mai mare a magneziului decât a calciului pentru a influența secreția hormonală. Cu toate acestea, hipomagnezemia, dacă are o influență asupra secreției hormonale, aceasta va fi de natură să mărească această secreție. De aceea, este surprinzătoare constatarea că hipomagnezemia severă este asociată cu un blocaj al secreției de PTH. Explicația pentru acest paradox este că hipomagnezemia cronică, severă, reflectă deficitul intracelular de magneziu, care interferă cu secreția și răspunsul periferic la PTH. Mecanismul defectelor celulare caracteristice hipomagnezemiei nu se cunoaște, deși o anomalie a adenilat-ciclazei (căreia magneziul îi servește drept cofactor) a fost propusă ca mecanism patogenic.

În cele mai multe cazuri în care hipomagnezemia se asociază cu hipocalcemie, magneziul seric este sub 0,4 mmol/l (1 mg/dl). Nivelurile de PTH sunt de obicei nedetectabile sau scăzute, în discordanță cu stimularea exercitată de hipocalcemia severă, iar reîncărcarea rapidă cu magneziu conduce la rapida creștere a concentrației de PTH. Datele globale arată că secreția de PTH este virtual blocată la toți pacienții cu hipomagnezemie severă; astfel, un hipoparatiroidism absolut sau relativ pare să fie regula la pacienții cu hipocalcemie secundară unui hipomagnezemii.

În plus, la unii pacienți survine o diminuare a răspunsului periferic la administrarea de PTH, care se manifestă prin răspuns subnormal în excreția urinară a fosforului și AMP-ului ciclic după administrarea de PTH exogen la pacienții cu hipomagnezemie care au hipocalcemie. La același pacient, se poate manifesta concomitent un blocaj al secreției de PTH și o lipsă a răspunsului renal la PTH-ul exogen. Când se întreprinde o reîncărcare rapidă cu magneziu, refacerea concentrațiilor de PTH la niveluri normale sau peste normal poate preceda cu câteva zile normalizarea calciului în ser.

În general, blocarea răspunsului secretor al PTH-ului în hipomagnezemie pare a fi cauza reală a hipocalcemiei. Faptul că perturbarea răspunsului periferic, mai ales a răspunsului renal, este foarte variabilă de la un pacient la altul, sugerează că pentru a induce o rezistență a organelor-țintă este nevoie de un deficit de magneziu mai important decât cel necesar perturbării secreției hormonale.

S-au observat și alte câteva caracteristici. Răspunsul rapid al secreției hormonale care urmează reîncărcării cu magneziu, evidențiabil uneori în minutele care urmează administrării unei doze parenterale masive de magneziu, indică faptul că biosinteza hormonului nu este perturbată, ci numai secreția acestuia. Nivelurile serice ale fosfatului nu sunt de obicei crescute, ca în cazul pacienților cu hipoparatiroidism dobândit sau idiopatic, probabil pentru că hipomagnezemia este însoțită frecvent de un deficit de fosfat. Pierderi de magneziu se pot observa în bolile renale cronice; magneziul poate fi crescut în insuficiența renală acută, dar este de obicei normal în insuficiența renală cronică.

Rx TRATAMENT

Tratamentul afecțiunii constă în repleția cu magneziu, o atenție deosebită fiind acordată refacerii deficitului intracelular, care poate fi considerabil. După administrarea intravenoasă de magneziu, magneziemia poate reveni tranzitoriu la valorile normale, dar dacă tratamentul de substituție nu este susținut, magneziemia se va prăbuși din nou. Dacă funcția renală este normală, un indicator util al refacerii deficitului de magneziu este excreția urinară a magneziului; magneziul este reținut de rinichi atâta timp cât deficitul de magneziu nu este compensat. Deficitele intracelulare pot atinge valori de 50 mmol sau mai mult. Administrarea parenterală de 10-14 mmoli de magneziu înlătură de obicei semnele deficitului de magneziu. Când cauza hipomagnezemiei o constituie pierderile renale de magneziu, pentru prevenirea recidivelor trebuie administrat un tratament cronic cu magneziu.

INEFICIENȚA PTH PTH-ul poate fi considerat ineficace în cazul unei anomalii a complexului receptor hormonal-proteină de legare nucleotid-guanilică, atunci când acțiunea PTH-ului de stimulare a absorbției calciului alimentar este perturbată de un deficit de vitamina D sau de situații în care vitamina D este ineficace (defect al receptorului sau de sinteză) și, de asemenea, în insuficiența renală cronică, în care acțiunii PTH de creștere a calcemiei i se opun diferitele procese asociate uremiei.

În ciuda variatelor mecanisme fiziopatologice, aceste ultime situații ce implică ineficiența PTH-ului (cu excepția rarelor cazuri ale unui defect de răspuns al receptorului pentru PTH) pun adesea în joc indisponibilitatea vitaminei D în calitate de cofactor al PTH-ului. Hipocalcemia este de obicei moderată și se însoțește de hipofosfatemie. Hipofosfatemia este, tipic, mai severă decât hipocalcemia, datorită creșterii secreției de PTH. Creșterea PTH-ului este numai parțial eficace în mărirea calcemiei, dar promovează excreția renală de fosfat în cazul unui deficit de vitamină D, astfel încât fosfaturia conduce la hipofosfatemie. Consecința cea mai frecventă și mai gravă a insuficienței renale cronice și/sau a unei acțiuni a vitaminei D inadecvate sau ineficiente secundar unei hipofosfatemii este afectarea osoasă de diferite grade, cu tulburări de mineralizare și/sau osteomalacie francă.

Pe de altă parte, pseudohipoparatiroidismul are o fiziopatologie diferită de alte situații în care acțiunea PTH-ului este ineficientă. Pseudohipoparatiroidismul se aseamănă cel mai mult cu afecțiunile în cursul cărora se manifestă o lipsă a sintezei de PTH, care, în absența tratamentului, produce hipocalcemie și hiperfosfatemie. Cauza bolii o constituie un defect al legării hormonului de receptor sau un defect al activării proteinelor de legare nucleotid-guanilice, din care rezultă o acțiune insuficientă a PTH asupra creșterii AMP-ului ciclic intracelular (vezi mai departe).

Insuficiența renală cronică Insuficiența renală cronică se caracterizează prin importante anomalii ale metabolismului mineral și osos. Îmbunătățirea tratamentului insuficienței renale cronice și/sau o evoluție încetinită a bolii renale permit multor pacienți să supraviețuiască până când osteodistrofia renală, afectarea osoasă asociată insuficienței renale, devine o manifestare importantă. Principalii factori responsabili pentru deficitul de calciu, hiperparatiroidismul secundar și afectarea osoasă

sunt retenția de fosfat și perturbarea producției de $1,25(OH)_2D$. Uremia pare a fi asociată cu perturbări ale absorbției intestinale, datorită altor factori decât tulburărilor metabolismului vitaminei D. Totuși, tratamentul cu doze de vitamina D sau calcitriol superioare necesarului fiziologic permite corectarea absorbției de calciu.

Hiperfosfatemia în insuficiența renală tinde să diminue concentrația sanguină a calciului prin mai multe mecanisme: depozite extraosoase de calciu și fosfat, sensibilitatea anormală a scheletului la acțiunea PTH-ului asupra resorbției osoase, reducerea producției de $1,25(OH)_2D$ de către țesutul renal funcțional și reducerea absorbției calciului prin captarea calciului sub formă de complexe fosfocalcice insolubile. La animale, prevenirea hiperfosfatemiei prin măsuri dietetice poate împiedica dezvoltarea unui hiperparatiroidism secundar, subliniind importanța retenției fosfatice în patogenia hiperparatiroidismului secundar și a altor tulburări asociate ale metabolismului mineral și osos în insuficiența renală. Nivelurile scăzute de $1,25(OH)_2D$ se datorează hiperfosfatemiei și distrugerii țesutului renal, și joacă un rol esențial în hipocalcemie.

℞ TRATAMENT

Tratamentul insuficienței renale cronice (vezi capitolele 271 și 272) necesită o abordare atentă a pacienților înainte de dializă, precum și o ajustare a protocoalelor de dializă, din momentul în care aceasta devine necesară.Trebuie acordată atenție restricției de fosfor în dietă, utilizării de antiacide ce chelează fosfații, cum sunt cele bazate pe hidroxidul de aluminiu, sau săruri de calciu care evită problema intoxicației cu aluminiu, precum și asigurării unui aport suficient de calciu pe cale orală, de obicei 1-2 g/zi, pe lângă o suplimentare cu calcitriol, de ordinul a 0,25-1 µg/zi. Fiecare pacient trebuie monitorizat strict. Scopul tratamentului este de refacere a unei balanțe calcice normale, pentru prevenirea osteomalaciei și hiperparatiroidismului secundar. Reducerea hiperfosfatemiei și normalizarea absorbției intestinale a calciului cu calcitriol pot ameliora calcemia și pot reduce manifestările hiperparatiroidismului secundar. Deoarece este posibilă apariția bolii adinamice a osului, legată de nivelurile joase de PTH, este importantă evitarea supresiei excesive a glandelor paratiroide, cu păstrarea efectelor benefice ale unui bun control asupra hiperparatiroidismului secundar.

Deficitul de vitamină D datorat unor carențe alimentare și/sau de expunere solară Deficitul de vitamină D este mai frecvent în Statele Unite decât se admitea înainte. Rezultatele biopsiilor osoase la pacienții vârstnici cu fractură de șold (evidențiind o osteomalacie) și concentrațiile anormale de metaboliți ai vitaminei D, PTH, calciu și fosfat au stabilit că deficitul de vitamină D poate afecta până la 25% din pacienții vârstnici, mai ales în zonele neînsorite. La acești pacienți, concentrațiile de 25(OH)D sunt la limita inferioară a normalului sau chiar sub acesta. Histomorfometria cantitativă a probelor de biopsie osoasă arată o îngroșare a traveelor osteoide, demonstrând o osteomalacie. Hipersecreția PTH-ului compensează tendința de scădere a calcemiei, dar cu consecința inducerii unor pierderi renale de fosfat, care duc la osteomalacie.

La originea deficitului de vitamina D stă un aport inadecvat de produse lactate îmbogățite cu vitamina D, lipsa suplimentării cu vitamină D și expunerea solară insuficientă la vârstnici, în special în timpul iernii, la latitudini nordice.

Tratamentul constă în administrarea de vitamină D și un aport alimentar de 1-1,5 g de calciu în dietă. Suplimentarea cu vitamină D trebuie să furnizeze de câteva ori necesarul zilnic recomandat la populația mai tânără, ceea ce este probabil o recomandare de securitate; o doză de 1000-2000 de unități de vitamină D zilnic este satisfăcătoare. Vitamina D nu este disponibilă de obicei sub forme slab dozate. Administrarea, din acest motiv, a unei capsule de 50.000 de unități de vitamina D lunar este bine tolerată la pacienții vârstnici cu osteomalacie. Frecvența osteomalaciei ar putea fi redusă prin practicarea din ce în ce mai frecventă a suplimentării calciului, mai ales la femei, chiar fără o suplimentare a vitaminei D. O hipocalcemie severă se semnalează rar în cursul deficitelor de vitamină D moderate și severe la vârstnici, dar un asemenea deficit trebuie luat în considerare când se face diagnosticul diferențial al unei hipocalcemii moderate.

Tulburări ale metabolismului vitaminei D *Terapia anticonvulsivantă* Tratamentul anticonvulsivant cu oricare din medicamentele folosite induce un deficit dobândit de vitamină D, prin creșterea conversiei vitaminei D în compușii inactivi. Cu cât aportul alimentar de vitamină D este mai scăzut, cu atât riscul ca tratamentul anticonvulsivant să conducă la anomalii ale metabolismului mineral și osos este mai important. Manifestările cuprind un rahitism sever, cu fracturi osoase, hipocalcemie, hipofosfatemie și, uneori, miopatie proximală. Cel mai adesea nu se observă o hipocalcemie francă, iar o osteomalacie moderată poate fi singurul simptom clinic. La alți pacienți cu tratament anticonvulsivant îndelungat nu apar simptome sau semne clinice, dar densitatea osoasă este mai redusă decât normal și răspunde favorabil la suplimentarea cu vitamină D.

Anticonvulsivantele stimulează enzimele hepatice microzomale de tip mixed-oxidaze și astfel măresc rata clearance-ului vitaminei D și a metaboliților săi. Fenitoinul perturbă, de asemenea, absorbția intestinală a calciului, independent de efectele asupra vitaminei D; de asemenea, are efecte nefaste asupra funcției celulelor osoase in vitro, inclusiv prin inhibiția sintezei de colagen.

Deși în comparație cu populația normală nivelurile de $1,25(OH)_2D$ sunt mai scăzute la pacienții tratați cu anticonvulsivante timp îndelungat, există mari variații individuale. Prevalența mai mare a acestei anomalii la unele populații europene și la persoanele cu retard mental reflectă, probabil, aportul mai redus de vitamină D la aceste grupe. Refacerea masei minerale osoase și dispariția unei eventuale hipocalcemii se pot obține prin suplimentarea vitaminei D, asociată cu calciu pe cale orală. Ajustările dozelor se fac în funcție de vârstă și de masa corporală a pacientului, dar doze de aproximativ 50.000 de unități de vitamină D săptămânal și 1 g de calciu elemental pe zi, timp de mai multe luni, sunt de obicei suficiente. Ca alternativă, administrarea unei capsule de 50.000 de unități de vitamina D lunar poate avea efect preventiv, dacă tratamentul anticonvulsivant trebuie administrat cronic.

Rahitismul vitamino-D-dependent tip I Rahitismul se poate datora unei *rezistențe* la *acțiunea* vitaminei D sau unui deficit de vitamină D. Rahitismul vitamino-dependent de tip I, denumit înainte și rahitism *pseudo-vitamino-D-dependent*, diferă de rahitismul vitamino-rezistent prin faptul că este mai puțin sever, iar anomaliile biochimice și radiologice sunt reversibile cu doze mari de vitamină D.

Manifestările clinice cuprind hipocalcemie, frecvent însoțită de tetanie și convulsii, hipofosfatemie, hiperparatiroidism secundar și osteomalacie, frecvent asociate cu deformări scheletice și creșteri ale fosfatazei alcaline. Sunt necesare doze de vitamină D sau calcifediol de 100-1000 de ori mai mari decât dozele obișnuite pentru ameliorarea afectării osoase, în timp ce doze fiziologice de calcitriol o pot vindeca. Această constatare este în concordanță cu datele fiziopatologice. Afecțiunea, având caracter autosomal recesiv, se datorează unui defect al conversiei 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$. Nivelurile plasmatice de $1,25(OH)_2D$ sunt joase sau nedetectabile, chiar după administrarea unor doze mari de vitamina D sau calcifediol. Răspunsul la dozele mari de vitamină D sau calcifediol se datorează probabil acțiunii directe a concentrațiilor înalte de 25(OH)D. Tratamentul necesită adaptarea atentă a dozei de calcitriol, mai ales în perioadele de creștere.

Ineficiența vitaminei D active *Malabsorbția intestinală* În cursul afecțiunilor gastrointestinale pot apărea o hipocalcemie

moderată, hiperparatiroidism secundar, o hipofosfatemie severă și o varietate de carențe nutritive. O disfuncție hepatocelulară poate conduce la diminuarea nivelurilor de 25(OH)D, cum se întâmplă în ciroza biliară sau portală. O malabsorbție a vitaminei D și metaboliților săi, inclusiv $1,25(OH)_2D$, poate surveni în variate boli intestinale, ereditare sau dobândite. Hipocalcemia în sine poate conduce la steatoree, datorită deficitului de producție a enzimelor pancreatice și a sărurilor biliare. Ținând cont de afecțiunea în cauză, pentru garantarea unor concentrații serice adecvate de metaboliți activi, vitamina D și metaboliții săi pot fi administrați pe cale parenterală.

Rahitismul vitamino-D-dependent tip II Rahitismul pseudo-vitamino-D-dependent se poate datora unei anomalii a răspunsului la $1,25(OH)_2D$. Această afecțiune, rahitismul vitamino-D-dependent de tip II, se datorează oricărui tip de rezistență a organelor țintă la metaboliții activi, ceea ce include absența sau un deficit calitativ al receptorului intracelular al vitaminei D, precum și blocaje post-receptor ale acțiunii hormonului (vezi capitolul 327). Manifestările clinice sunt similare celor din rahitismul de tip I și cuprind hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismul secundar și rahitismul. Nivelurile plasmatice ale $1,25(OH)_2D$ sunt crescute de trei ori față de normal, legat de comportarea refractară a organelor-țintă. O alopecie severă și totală își poate face apariția devreme în viața bolnavului. Pacienții cu această boală necesită de obicei doze mult mai mari de vitamină D sau metaboliți de vitamină D decât în tipul I.

Pseudohipoparatiroidismul Pseudohipoparatiroidismul (PHP) este o afecțiune ereditară, caracterizată prin semne și simptome de hipoparatiroidism, în asociere specifică cu anumite tulburări scheletice și de dezvoltare. Hipoparatiroidismul se datorează unui răspuns insuficient al organelor-țintă la PTH. Secreția excesivă de PTH este consecința hiperplaziei paratiroidelor, ce apare ca răspuns la rezistența față de acțiunea hormonului. Diverse studii, clinice sau fundamentale, au clarificat anumite aspecte ale acestui sindrom, mai ales în sfera variatelor manifestări clinice, fiziopatologiei, a defectelor genetice și a modurilor de transmitere ereditară.

Cei mai mulți pacienți prezintă un fenotip caracteristic, cunoscut de obicei sub numele de *osteodistrofie ereditară Albright (OEA)*. Fenotipul OEA se caracterizează prin statura mică, facies rotund, anomalii scheletice (brahidactilie) și calcificări ectopice. Pacienții prezintă un nivel scăzut al calciului și un nivel înalt al fosfatului, ca și pacienții cu hipoparatiroidism adevărat. Nivelurile de PTH, totuși, sunt ridicate, iar rezistența la acțiunea hormonului poate fi demonstrată, de exemplu, prin răspunsul ineficient al AMP-ului ciclic urinar la administrarea de PTH. Aceste cazuri sunt de obicei familiale; nu toate familiile prezintă fenotip OEA, ci uneori numai tulburări ale metabolismului mineral. Unii pacienți prezintă rezistență la PTH, dar au răspunsuri normale ale AMP-ului ciclic urinar (răspunsuri ale calciului și fosforului aparent blocate după etapa adenilat-ciclazei).

Cel puțin o parte a deficitului se poate atribui, la majoritatea pacienților (cei cu fenotip OEA), moștenirii unei gene alele defective, care trebuie să codifice subunitatea α a proteinei de legare nucleotid-guanilice ($G_{s\alpha}$). Acest deficit este responsabil pentru diminuarea răspunsului la PTH (aproximativ 50% din normal, ceea ce concordă cu prezența unei alele defectuoase). Totuși, în unele familii, există indivizi cu fenotip OEA distinct, care, fără a avea simptome sau semne de deficit al metabolismului mineral, prezintă totuși o reducere demonstrabilă de 50% în dozările subunităților $G_{s\alpha}$ (așa numitul pseudo-pseudohipoparatiroidism). De aceea, concentrația subunității deficiente de nucleotid guanilic nu este suficientă pentru explicarea fiziopatologiei. Poate alt deficit alelic, transmis independent și necunoscut pentru moment, este necesar pentru asigurarea expresiei complete a anomaliei metabolismului mineral.

O dată ce deficitul funcției subunității $G_{s\alpha}$ a fost stabilit, atenția s-a îndreptat asupra mecanismului molecular care se află la originea anomaliei funcției proteinei de legare a nucleotidului guanilic. Gena ce modifică această subunitate a fost clonată (cromozomul 20); au fost astfel identificate multiple defecte, printre care anomalii la nivelul joncțiunilor de splicing, asociate cu o producție deficientă de ARNm și mutații punctiforme, care se află la originea unei unități proteice a cărei funcție este defectuoasă. Concepția potrivit căreia este vorba de o afecțiune X-linkată a fost înlocuită datorită corelării rezultatelor studiilor familiale atente cu studiile de genetică moleculară, din care a rezultat ipoteza că subtipul cu osteodistrofie ereditară este o afecțiune cu transmitere autosomal dominantă (cromozomul 20). Modul de transmitere a acelei variante a afecțiunii în care indivizii nu prezintă osteodistrofie ereditară nu este înțeles.

În tabelul 354-5 se prezintă o clasificare de lucru a variatelor forme de pseudohipoparatiroidism. Schema de clasificare se bazează pe următoarele criterii: semne de ineficiență a acțiunii parathormonului (calciu scăzut și fosfat crescut), răspunsul AMP-ului ciclic urinar la PTH-ul exogen, prezența sau absența osteodistrofiei ereditare Albright (OEA) și dozările concentrației subunității $G_{s\alpha}$ a enzimei adenilat-ciclază. Folosindu-se aceste criterii, se disting patru tipuri: pseudohipoparatiroidismul (PHP) de tip I subdivizat în categoriile a și b; pseudohipoparatiroidismul de tip II (PHP-II); și pseudo-pseudohipoparatiroidismul (PPHP). Indivizii cu PHP-I, care este forma cea mai frecventă a acestor afecțiuni, prezintă un răspuns diminuat al AMP-ului ciclic urinar după administrarea de PTH exogen. PHP de tip II cuprinde pacienții cu hipocalcemie și hiperfosfatemie, cu un răspuns normal al AMP-ului ciclic urinar la PTH. Se presupune că acești pacienți au un defect al răspunsului la PTH într-un locus situat dincolo de cel ce comandă producția de AMP ciclic, deși s-au semnalat unii pacienți diagnosticați cu PHP-II care aveau un deficit ocult de vitamina D. Este discutabil dacă PHP-II este o entitate fenotipică și genotipică precisă, deoarece deficiența de vitamină D și hipocalcemia asociată se pot manifesta sub tabloul clinic al unui răspuns crescut al AMP-ului ciclic la PTH-ul exogen, fără un răspuns fosfatemic corespunzător (trăsătura caracteristică sindromului PHP-II). Pacienții cu sindrom PHP-I sunt subîmpărțiți în tipul a, cu o cantitate diminuată de $G_{s\alpha}$ în studiile in vitro, și tipul b, cu cantități normale de $G_{s\alpha}$ în eritrocite. Subiecții cu PHP tip I-a prezintă o scurtare a metacarpienelor și metatarsienelor și alte trăsături ale osteodistrofiei ereditare Albright, precum și, frecvent, o rezistență și la alți hormoni, în afara PTH-ului. Pacienții cu PHP-Ib au un fenotip normal, fără sindrom OEA. Culturile de fibroblaști recoltați de la nivelul pielii anumitor pacienți cu PHP tip Ib prezintă, ca răspuns la PTH, o netă

Tabelul 354-5

Clasificarea pseudohipoparatiroidismului (PHP) și pseudopseudohipoparatiroidismului (PPHP)

Tip	Hipocalcemie, hiperfosfatemie	Răspunsul AMPc urinar la PTH	PTH seric	Deficit al subunității $G_{s\alpha}$	OEA	Alte rezistențe hormonale, pe lângă cea la PTH
PHP-I a	Da	↓	↑	Da	Da	Da
PHP-I b	Da	↓	↑	Nu	Nu	Nu
PHP-II	Da	Normal	↑	Nu	Nu	Nu
PPHP	Nu	Normal	Normal	Da	Da	±

NOTĂ: ↓ = scăzut; ↑ = crescut; OEA = osteodistrofia ereditară Albright.

diminuare a acumulării de AMP ciclic, ceea ce corespunde prezenței unui receptor anormal. Totuși, un subgrup din acești pacienți are un răspuns normal al producției de AMPc din fibroblaști in vitro, iar la acești pacienți nu s-au evidențiat până acum defecte structurale ale receptorului pentru PTH.

Pacienții cu PPHP prezintă trăsăturile specifice ale sindromului osteodistrofiei ereditare, în ciuda calcemiei normale și a unui răspuns normal al AMP-ului ciclic urinar la PTH-ul exogen. Acești indivizi sunt de obicei rude de gradul întâi cu pacienți având PHP tip Ia, iar pacienți clasificați inițial ca având un PPHP au dezvoltat ulterior o hipocalcemie moderată. Pacienții cu PPHP au niveluri medii ale subunității $G_{s\alpha}$ egale cu jumătate din valorile normale, ceea ce sugerează că PPHP este o variantă ușoară a PHP tip Ia.

Depozitele minerale în zone ectopice se pot găsi și la nivelul osului, în timp ce formarea de os în zone ectopice nu apare niciodată în hipoparatiroidismul idiopatic. Depozite amorfe de calciu și fosfați se pot găsi în nucleii bazali la aproximativ jumătate din pacienți. Anomaliile oaselor metacarpiene și metatarsiene se însoțesc uneori și de o scurtare a falangelor, reflectând o posibilă sudură prematură a epifizelor. O constatare tipică este scurtarea anormală a metacarpienelor și a metatarsienelor patru și cinci, de obicei bilateral. Exostozele și încurbarea radiusului sunt frecvente. S-au semnalat tulburări ale mirosului și gustului și anomalii neobișnuite ale dermatoglifelor. Ameliorarea statusului mental este slabă, chiar după un tratament adecvat cu calciu și vitamina D.

Diagnosticul se poate pune de obicei fără dificultate. Existența unui istoric familial, cu anomalii de dezvoltare și/sau prezența anomaliilor de dezvoltare caracteristice pentru PHP-Ia, incluzând brahidactilia, în asociere cu semne de hipoparatiroidism, calciu scăzut și fosfat crescut pun diagnosticul probabil pe baze clinice. Pe de altă parte, pacienții cu PHP tip Ib și PHP tip II nu au anomalii fenotipice. De aceea, cheia diagnosticului o constituie hipocalcemia, alături de nivelurile crescute de PTH. În PHP tip Ib, administrarea de parathormon exogen poate conduce la depistarea unui răspuns alterat al AMP-ului ciclic urinar; asemenea teste sunt utilizate de obicei pentru confirmarea diagnosticului, chiar și în cazul PHP tip Ia. Niveluri joase ale subunității $G_{s\alpha}$ în membrana eritrocitară pot, de asemenea, să permită diferențierea pacienților cu PHP tip Ia de cei cu PHP tip Ib. Ambele categorii de pacienți au PTH-ul seric crescut, mai ales dacă sunt hipocalcemici. Diagnosticul de PHP tip II este mai complex, dat fiind că răspunsurile AMP-ului ciclic urinar sunt, prin definiție, normale. Deoarece un deficit de vitamină D poate el însuși să conducă la o disociere între răspunsul fosfaturic și cel al AMP-ului ciclic urinar la PTH-ul exogen, înainte de stabilirea diagnosticului de PHP tip II trebuie exclus un posibil deficit de vitamină D.

Rx TRATAMENT

Tratamentul PHP este similar cu cel din hipoparatiroidism, cu excepția unor doze mai reduse de vitamină D și calciu decât cele necesare în hipoparatiroidismul adevărat, probabil deoarece anomalia prezentă în PHP este numai parțială (scăderea cu 50% a $G_{s\alpha}$). Variațiile răspunsului individual pot face necesară stabilirea unui program terapeutic optim pentru fiecare pacient, axat pe menținerea unei calcemii și a unei calciurii adecvate.

Depășirea PTH Ocazional, pierderile de calciu din lichidele extracelulare sunt atât de importante încât PTH-ul nu le poate compensa. Asemenea situații se întâlnesc în hiperfosfatemia severă și acută, asociată frecvent cu insuficiența renală sau pancreatita acută, situații în cursul cărora există un eflux rapid de calciu din lichidele extracelulare. O hipocalcemie severă își poate face rapid apariția; ca răspuns, crește nivelul de PTH, dar fără să determine revenirea la normal a calciului sanguin. Riscul hipocalcemiei este crescut în prezența insuficienței renale.

Hiperfosfatemia acută, severă Hiperfosfatemia severă apare în situații asociate cu leziuni tisulare extensive sau distrucții celulare (vezi și capitolul 356). Combinarea dintre eliberarea crescută de fosfat din mușchi și afectarea capacității de excreție a fosforului secundară unei insuficiențe renale conduce la o hiperfosfatemie moderată sau severă; aceasta din urmă produce pierderi de calciu din sânge și hipocalcemie de severitate minimă sau moderată. Hipocalcemia este de obicei reversibilă o dată cu reparațiile tisulare și recuperarea funcției renale, după care și valorile fosforului și creatininei revin la normal. Se poate observa chiar o perioadă de hipercalcemie ușoară, în faza oligurică din cursul recuperării funcției renale. Această succesiune, o hipocalcemie severă urmată de o hipercalcemie ușoară, reflectă existența depozitelor de calciu diseminate în mușchi, cu o ulterioară redistribuție a unei părți de calciu în lichidele extracelulare, după revenirea la normal a nivelurilor de fosfat.

Alte cauze de hiperfosfatemie sunt hipotermia, insuficiența hepatică severă și hemopatiile maligne, datorită turnover-ului celular crescut caracteristic afecțiunilor maligne sau distrucției celulare ce apare după instituirea chimioterapiei.

Rx TRATAMENT

Tratamentul își propune să diminueze nivelul sanguin al fosfaților, prin administrarea de antiacide ce chelează fosfatul, sau dializă, frecvent necesară în tratamentul insuficienței renale. Deși poate fi necesară suplimentarea cu calciu dacă hipocalcemia este severă sau simptomatică, administrarea de calciu în cursul perioadelor hiperfosfatemice poate crește depozitele celulare de calciu extraosoase, ceea ce agravează leziunile tisulare. Cu toate că nivelurile de $1,25(OH)_2D$ pot fi scăzute în timpul fazei hiperfosfatemice și pot reveni la normal în cursul fazei oligurice a recuperării, principalul mecanism fiziopatologic pare a fi dezechilibrul ionilor minerali per se.

Osteita fibroasă după paratiroidectomie Constatarea unei hipocalcemii severe după chirurgia paratiroidiană este mai puțin frecventă de când osteita fibrochistică a devenit o manifestare rară în hiperparatiroidism. Totuși, când osteita fibrochistică este severă, deficitul osos mineral poate fi important; după paratiroidectomie, nivelurile calciului sanguin se pot prăbuși în zona hipocalcemiei și pot să rămână scăzute timp de mai multe zile în cazul unei substituții insuficiente cu calciu. Mecanismul acestei hipocalcemii este complex. Creșterea celularității osoase în osteita fibrochistică privește atât osteoblastele, cât și osteoclastele. Nivelurile mari de PTH cresc schimburile os-sânge, cu favorizarea resorbției față de osteoformare; o scădere abruptă a nivelurilor de PTH după intervenția chirurgicală permite osteoformării să depășească resorbția. Pierderea de calciu sanguin este mărită, iar hiporesponsivitatea temporară a osului la acțiunea proresorbtivă a PTH-ului (diminuarea nivelurilor hormonale după chirurgia paratiroidiană, în prezența unui retrocontrol negativ al receptorului) poate agrava dezechilibrul dintre osteoresorbție și osteoformare. Tratamentul poate necesita administrarea parenterală de calciu; adăugarea de calcitriol și suplimentarea cu calciu per os vor face posibilă întreruperea mai rapidă a suplimentării parenterale a calciului și/sau vor reduce cantitatea necesară.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Trebuie verificată cu atenție prezența unei hipocalcemii adevărate; în plus, o hipocalcemie acută tranzitorie se poate manifesta în cursul a numeroase boli severe și acute, cum s-a discutat anterior. Totuși, *hipocalcemia cronică* poate fi atribuită câtorva afecțiuni asociate cu absența PTH-ului sau cu ineficiența acestuia. Criteriile clinice importante sunt durata bolii, semne și simptome ale

afecțiunilor asociate și depistarea caracteristicilor care sugerează o anomalie ereditară. Un istoric al regimului alimentar poate fi util pentru depistarea unui aport redus de vitamina D și calciu la vârstnici, iar prezența în antecedente a ingestiei excesive de alcool poate indica un deficit de magneziu.

Hipoparatiroidismul și pseudohipoparatiroidismul sunt în mod tipic afecțiuni de lungă durată; de aceea, o hipocalcemie cu debut recent la adult se datorează de obicei unor carențe nutriționale, insuficienței renale sau unor afecțiuni intestinale, care stau la originea unui deficit de vitamina D sau unei ineficiențe a acțiunii vitaminei D. Antecedentele de convulsii sugerează un tratament anticonvulsivant. Chirurgia în zona cervicală, chiar în trecutul mai îndepărtat, se poate însoți de apariția tardivă a unui hipoparatiroidism postoperator. Anomalii de dezvoltare, mai ales în copilărie și adolescență, pot conduce la diagnosticul de PHP. Rahitismul și numeroase sindroame neuromusculare și deformări pot indica o ineficiență a acțiunii vitaminei D, datorată unor defecte ereditare ale metabolismului vitaminei D sau unei carențe de vitamina D.

Un tablou biochimic caracterizat de *calciu scăzut* și *fosfor crescut*, în absența insuficienței renale sau a unor distrugeri tisulare masive, semnifică aproape invariabil un hipoparatiroidism sau PHP. *Calciul scăzut* alături de *fosforul scăzut* evocă absența sau ineficiența vitaminei D, ceea ce face ineficientă acțiunea PTH asupra metabolismului calciului. Relativa ineficiență a PTH-ului în carența de vitamină D, tratamentul anticonvulsivant, afecțiunile gastrointestinale și anomaliile ereditare ale metabolismului vitaminei D conduc la un hiperparatiroidism secundar compensator. Relativa neantagonizare a acțiunii excesului de PTH asupra transportului tubular renal al fosforului, care depinde mai puțin de prezența vitaminei D decât transportul de calciu, explică pierderea renală de fosfați și hipofosfatemia.

Se întâlnesc și excepții de la acest tablou clinic. Cele mai multe cazuri de hipomagneziemie se datorează unor carențe nutriționale cronice și, în ciuda faptului că hipocalcemia se datorează în principal unei absențe acute de PTH, nivelurile de fosfați sunt de obicei scăzute, nu crescute, ca în hipoparatiroidism. Insuficiența renală cronică este frecvent asociată cu hipocalcemie și hiperfosfatemie, în ciuda hiperparatiroidismului secundar.

Diagnosticul se stabilește de obicei prin utilizarea dozărilor radioimunologice ale PTH-ului, teste ale metaboliților vitaminei D și măsurări ale AMP-ului ciclic urinar, ca răspuns la PTH-ul exogen. În hipoparatiroidismul ereditar sau dobândit și în hipomagnezemia severă, PTH-ul este fie nedetectabil, fie în limite normale; la un pacient hipocalcemic, această observație este un argument în favoarea unui hipoparatiroidism, situație net diferită de o ineficiență a acțiunii PTH-ului, în care chiar o hipocalcemie blândă se asociază cu niveluri crescute de PTH. Astfel, în absența detectării unor niveluri crescute de PTH, se stabilește diagnosticul de hipoparatiroidism; niveluri mari sugerează prezența unui hiperparatiroidism secundar, cum se poate observa în numeroasele situații în care hormonul este ineficient din cauza anomaliilor asociate ale acțiunii vitaminei D. Dozările de 25(OH)D și $1,25(OH)_2D$ pot fi utile. Concentrațiile normale sau la limita inferioară a normalului ale metabolitului 25(OH)D indică un deficit de vitamină D, datorat unei lipse de expunere solară, unui aport inadecvat de vitamină D sau unei malabsorbții intestinale. Un nivel scăzut al $1,25(OH)_2D$ în prezența unor concentrații crescute de PTH sugerează o ineficiență a acțiunii PTH, ca în insuficiența renală cronică, deficitul sever de vitamină D, rahitismul vitamino-dependent de tip I și PHP. Istoricul permite corelarea unei hipocalcemii blânde, a unui rahitism și a unei hipofosfatemii cu un tratament anticonvulsivant cronic.

Rx TRATAMENT

Stările hipocalcemice Conduita terapeutică de durată în fața unui hipoparatiroidism, a unui PHP, a insuficienței renale cronice sau a unor anomalii ereditare ale metabolismului vitaminei D se bazează pe utilizarea vitaminei D sau a metaboliților săi, pe lângă suplimentarea calciului. Vitamina D în sine este forma de substituție a vitaminei D cea mai puțin costisitoare și este folosită frecvent în cadrul conduitei terapeutice în cazul hipoparatiroidismului necomplicat și a afecțiunilor asociate cu ineficiența acțiunii vitaminei D. Când vitamina D se utilizează profilactic, ca la vârstnici sau la cei cu tratament anticonvulsivant cronic, există o marjă de securitate mai largă decât în cazul metaboliților mai activi. Pe de altă parte, cele mai multe situații în cursul cărora vitamina D este administrată pentru tratamentul cronic al unei hipocalcemii necesită utilizarea unor doze de 50-100 de ori mai mari decât doza de substituție zilnică teoretică, deoarece formarea de $1,25(OH)_2D$ este deficientă. În asemenea situații, vitamina D nu oferă mai multă securitate decât un metabolit activ, deoarece în tratamentul cu doze mari de vitamină D există pericolul intoxicației. Calcitriolul are un debut al acțiunii mai rapid și un timp biologic de înjumătățire scurt; în doze mari, vitamina D este stocată în țesuturi și se elimină lent.

Pentru profilaxia rahitismului la subiecții normali, sunt necesare 1-5 μg/zi de vitamină D sau calcifediol și doze sensibil mai mici de calcitriol (0,25-1 μg/zi). Dimpotrivă, în hipoparatiroidism sunt necesare doze de 500-3000 μg de vitamină D_2 sau D_3; dozele de calcifediol sunt, de asemenea, mari (câteva sute de micrograme pe zi). Doza de calcitriol este nemodificată în hipoparatiroidism, deoarece defectul de hidroxilare se datorează 1α-hidroxilazei.

Eficacitatea terapeutică sensibil mai mare a calcifediolului față de vitamina D3, în cazul perturbării metabolismului acestuia, se poate datora unei disponibilități metabolice superioare pentru 1α-hidroxilaza renală sau unei acțiuni directe a 25(OH)D asupra receptorilor țesuturilor-țintă. Vitamina D este metabolizată în numeroși compuși diferiți de produsul principal, 25(OH)D. Calcifediolul scurtcircuitează aceste căi metabolice alternative și este direct disponibil pentru metabolizarea în $1,25(OH)_2D$. În hipoparatiroidism și în defectele ereditare ale 1α-hidroxilazei renale, eficiența formării de $1,25(OH)_2D$ din 25(OH)D este slabă, dar această transformare este totuși obținută cu cantități mari de substrat. Calcifediolul are aproximativ 1% din potența calcitriolului în testele in vivo și in vitro.

În absența administrării unei doze de încărcare, sunt necesare 2 până la 4 săptămâni sau chiar mai mult până la atingerea maximului de acțiune asupra substituției calcice a vitaminei D sau calcifediolului; din nou, debutul acțiunii calcifediolului este sensibil mai rapid. Calcitriolul poate fi administrat în hipoparatiroidism în aceleași doze necesare pentru profilaxia rahitismului la indivizii euparatiroidieni, adică 0,2-1 μg/zi. Debutul acțiunii sale se face în decurs de câteva zile, nu săptămâni. Când se întrerupe administrarea de vitamina D sau calcifediol, sunt necesare câteva săptămâni pentru dispariția efectelor lor biologice, în timp ce în cazul calcitriolului aceasta durează câteva zile.

Pacienții cu hipoparatiroidism trebuie să primească 2-3 g/zi de calciu elemental pe cale orală. Cei doi agenți, vitamina D (sau metaboliți ai vitaminei D) și calciul pe cale orală, pot fi modificați independent unul de celălalt. Dozele crescute de vitamină D sau metaboliți ai săi cresc eficiența absorbției intestinale a calciului; aporturi mărite de calciu pe cale orală permit asimilarea adecvată a calciului, în ciuda unei mai slabe eficacități a absorbției intestinale a calciului. Când apare o hipercalcemie în cursul tratamentului unei hipocalcemii cronice, pentru scăderea calcemiei în mai puțin de 24 de ore este eficace întreruperea suplimentării orale de calciu, cu efect mai rapid chiar decât întreruperea administrării calcitriolului. Cei mai mulți pacienți cu hipoparatiroidism

sunt corect tratați cu doze mari de vitamină D, asociate cu 2-3 g de calciu oral pe zi. Dacă hipocalcemia alternează cu episoade de hipercalcemie, administrarea de calcitriol va determina adesea o ajustare facilă a tratamentului.

Administrarea de diuretice tiazidice în dozele uzuale antihipertensive și o restricție de sodiu la pacienții cu hipoparatiroidism diminuă excreția urinară de calciu. Acest efect hipocalciuric permite reducerea suplimentărilor de calciu și vitamină D. Pacienții vor avea, indiferent de nivelul calcemiei sub tratamentul de tiazide, o excreție urinară de calciu mai scăzută. Tiazidele pot, de asemenea, să prevină dezvoltarea calculilor renali, o complicație potențială în decursul tratamentului cronic al hipoparatiroidismului. În cazul dializei, pacienții cu insuficiență renală cronică și hipocalcemie pot beneficia de ajustări ale concentrațiilor de calciu în dializat, ca alternativă la suplimentarea cu vitamină D și calciu. Dozele de vitamină D și calciu necesare în tratamentul PHP sunt de obicei mai mici decât cele necesare în hipoparatiroidism; aceasta reflectă o rezistență incompletă la acțiunea PTH-ului în PHP. Tratamentul acut al hipomagneziemiei a fost discutat anterior.

BIBLIOGRAFIE

AHN TG et al: Familial isolated hypoparathyroidism: A molecular genetic analysis of 8 families with 23 affected persons. Medicine 65:73, 1986

ARNOLD A et al: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. J Clin Invest 95:2047, 1995

BENSON L et al: Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Med 82:731, 1987

BROWN EM et al: The cloning of extracellular Ca^{2+}-sensing receptors from parathyroid and kidney: Molecular mechanisms of extracellular Ca^{2+}-sensing. J Nutr 125:1965S, 1995

CHOU Y-H W et al: Mutations in the human Ca^{2+}-sensing-receptor gene that cause hypocalciuric hypercalcemia. Am J Hum Genet 56:1075, 1995

CONKLIN BR, BOURNE HR: Marriage of the flytrap and the serpent. Nature 367:22, 1994

CRYNS VL et al: Frequent loss of chromosome arm Ip DNA in parathyroid adenomas. Genes Chromosom Cancer 13:9, 1995

DIRKS JH: The kidney and magnesium regulation. Kidney Int 23:771, 1983

FIBISON WJ et al: Molecular studies of DiGeorge syndrome. Am J Hum Genet 46:888, 1990

FITCH N: The identification and inheritance of Albright's hereditary osteodystrophy. Am J Med Genet 11:11, 1982

FITZPATRICK LA, ARNOLD A: Hypoparathyroidism in *Endocrinology*, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1123

FLEISCH H: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. Drugs 42:919, 1991

FRIEDMAN E et al: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. N Engl J Med 321:213, 1989

FUKAGAWA M et al: Suppression of parathyroid gland hyperplasia by $1,25(OH)_2D_3$ pulse therapy. N Engl J Med 315:421, 1990

GRILL V et al: PTH-related protein: Elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol 73:1309, 1991

GUISE TA, MUNDY GR: Breast cancer and bone. Curr Opin Endocrinol Diab 2:548, 1995

HABENER J et al: Hyperparathyroidism, in *Endocrinology*, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1044

HINDIE E et al: Primary hyperparathyroidism: Is technetium-99m-sestamibi/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? J Clin Endocrinol Metab 80:302, 1994

HOWE JR et al: Prevalence of pheochromoctyoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of long-term follow-up. Surgery 114:1070, 1993

JAMESON JL, ARNOLD A: Recombinant DNA strategies for determining the molecular basis of endocrine disorders. J Endocrinol Metab 70:301, 1990

KRUSE K, SCHUTZ C: Calcium metabolism in the Jansen type of metaphyseal dysplasia. Eur J Pediatr 152:912, 1993

LEDGER GA et al: Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. Ann Intern Med 122:118, 1995

LEVINE MA, SPIEGEL AM: Pseudohypoparathyroidism, in *Endocrinology*, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1136

LIPS CJM et al: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 331:828, 1994

MALLETTE LE, EICHORN E: Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. Arch Intern Med 146:770, 1986

MARCUS R: Editorial: Bones of contention: The problem of mild hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:720, 1995

MARX SJ: Familial hypocalciuric hypercalcemia, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, MJ Favus (ed). Richmond, VA, William Byrd Press, 1990, p 113

MAYNARD FM: Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 67:41, 1986

MITCHELL BK et al: Primary hyperparathyroidism: Preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. J Clin Endocrinol Metab 80:7, 1995

MOTOKURA T et al: Cloning and characterization of human cyclin D3, a cDNA closely related in sequence to the PRAD1/cyclin D1 proto-oncogene. J Biol Chem 267:20412, 1992.

MUDDE AH et al: Ectopic product of 1,25-dihydroxyvitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia. Cancer 59:1543, 1987

NEMETH EF, HEATH H III: The calcium receptor and familial benign hypocalciuric hypercalcemia. Curr Opin Endocrinol Diab 2:556, 1995

NEUFELD M et al: Autoimmune polyglandular syndromes. Pediatr Ann 9:43, 1980

NUSSBAUM SR, POTTS JT JR: Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 6 (Suppl 2):S43, 1991

NUSSBAUM SR, POTTS JT JR et al: Medical management of hyperparathyroidism and hypercalcemia, in *Endocrinology*, DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1094

O'RIORDAN DS et al: Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Surgery 114:1031, 1993

ORWOLL ES: The milk-alkali syndrome: Current concepts. Ann Intern Med 97:242, 1982

PARFITT AM et al: Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: Clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. J Bone Miner Res 6 (Suppl 2):S97, 1991

PARKINSON DB, THAKKER RV: A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. Nature Genet 1:149, 1992

PATTEN JL et al: Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. N Engl J Med 322:1412, 1990

POLLAK MR et al: Mutations in the human Ca^{2+}-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Cell 75:1297, 1993

POTTS JT JR et al (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 6 (Suppl 2):S1, 1991

RALSTON SH et al: Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality. Ann Intern Med 12:499, 1990

RATCLIFFE WA et al: Immunoreactivity of plasma parathyrin-related peptide. Clin Chem 37:1781, 1991

ROSENBERG CL et al: Coding sequence of the overexpressed transcript of the putative oncogene PRAD1/cyclin D1 in two primary human tumors. Oncogene 8:519, 1993

SALUSKY IB et al: The renal osteodystrophies, in *Endocrinology*, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1151

SCHIPANI E et al: A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. Science 268:98, 1995

SEGRE GV, POTTS JT JR: Differential diagnosis of hypercalcemia, in *Endocrinology*, DeGroot L et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1075

SILVERBERG SJ et al: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:723, 1995

SILVERBERG SJ et al: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:729, 1995

STEFENELLI T et al: Primary hyperparathyroidism: Incidence of cardiac abnormalities and partial reversibiity after successful parathyroidectomy. Am J Med 95:197, 1993

STEWART AF et al: Malignancy-associated hypercalcemia, in *Endocrinology*, DeGroot L et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1995, p 1061
STUCKEY BGA et al: Fasting calcium excretion and parathyroid hormone together distinguish familial hypocalciuric hypercalcaemia from primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 27:525, 1987
THAKKER RV et al: Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. N Engl J Med 321:218, 1989
THAKKER RV et al: Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to Xq26-Xq27 by linkage studies. J Clin Invest 86:40, 1990
WARRELL RP et al: A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. J Clin Oncol 9:1467, 1991
WILSON DI et al: A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. Am J Hum Genet 51:957, 1992

355 *Stephen M. Krane, Michael F. Holick*

BOLI OSOASE METABOLICE

OSTEOPOROZA

CONSIDERAȚII GENERALE Sub numele de *osteoporoză* sunt reunite un ansamblu de afecțiuni care produc o reducere a masei osoase pe unitatea de volum. Termenul este folosit pentru definirea oricărui grad de fragilitate scheletică ce ar putea crește riscul de fractură. Diminuarea masei osoase este rezultatul unui dezechilibru între procesele care guvernează acumularea și conservarea masei scheletice și nu se însoțește de o scădere semnificativă a raportului dintre faza minerală și cea organică, nici de anomalii ale matricei osoase organice sau minerale. Pe plan histologic, osteoporoza se caracterizează prin diminuarea grosimii corticalei osoase și a numărului și mărimii trabeculelor osului spongios. Unele lamele trabeculare prezintă perforații anormale sau pot fi fracturate, iar conexiunile trabeculare sunt reduse. Totuși, bordurile osteoide par a avea grosime normală. Osteoporoza este cea mai frecventă boală metabolică a osului (afecțiuni care cuprind integral scheletul) și reprezintă o cauză importantă de morbiditate la vârstnici.

Remanierea osoasă (respectiv formarea și resorbția) este un proces continuu. În osteoporoză, masa osoasă este diminuată, ceea ce indică sau că indivizii afectați nu au reușit să acumuleze masa scheletică optimală în primele 3 decenii de viață și/sau faptul că există o rată a resorbției osoase superioare celei de formare, după atingerea maximului de masă scheletică. Formarea de os este mai importantă în osul cortical decât în osul trabecular. Această diferență este exagerată în menopauza normală și de asemenea la pacienții cu osteoporoză, deoarece rata de formare a osului spongios tinde să scadă la cei cu osteoporoză, mai ales la femei după menopauză. Faptul că aproape o treime din femeile după menopauză au un turnover accelerat, cum rezultă din date histomorfometrice, prin captarea osoasă totală a ^{99m}Tc-metilen difosfonat sau cu alți markeri biochimici, ar putea reflecta contribuția relativ mai mare a remanierii corticale la aceste femei. După închiderea epifizelor și încetarea creșterii în lungime a osului, există o perioadă de consolidare, cu o scădere a porozității corticale. Când se atinge maximul masei osoase la adult, în jurul vârstei de 30-35 de ani pentru osul cortical și probabil mai devreme pentru osul trabecular, ratele formării și resorbției osoase sunt relativ scăzute (comparativ cu perioada de vârf a creșterii) și aproximativ egale. Echilibrul normal între formarea de os și resorbție asigură conservarea masei osoase. Ratele remanierii diferă totuși, nu numai între osul cortical și cel trabecular, dar și între zone osoase diferite sau în oase diferite. Majoritatea suprafețelor osoase sunt „inactive“ și nu participă deci la un moment dat, nici la procesul de formare, nici la resorbție. Suprafețele active pot fi repartizate aleator, dar formarea și resorbția sunt cuplate local în unități de remaniere. Ariile de resorbție, în cazul când sunt active, sunt acoperite de osteoclaste; suprafețele de formare osoasă sunt caracterizate prin prezența marginilor osteoide și sunt acoperite de osteoblaste active. Resorbția precedă formarea și este probabil mai intensă, dar durează mai puțin decât formarea. În consecință, în mod normal există mai multe zone de formare activă decât de resorbție. Turnover-ul osos este crescut când sunt active mai multe unități de remaniere și este scăzut când acestea sunt puține. Dacă formarea de os nu compensează resorbția, masa osoasă se diminuă. La ambele sexe, după vârsta de 40-50 de ani se înregistrează o pierdere lentă de os cortical, de aproximativ 0,3-0,5% pe an. La femei, în perioada perimenopauzei, la pierderea osoasă datorată vârstei se adaugă o pierdere accelerată de os cortical. Pierderea de os trabecular debutează mai devreme la ambele sexe, dar este probabil mai importantă la femei. Pierderea de os trabecular la femei este de asemenea accelerată în perimenopauză. Pierderile cumulate de masă osoasă sunt de ordinul a 20-30% la bărbați și de 40-50% la unele femei. În general, pierderile osoase afectează predominant osul trabecular al vertebrelor și extremității distale a radiusului la femei și vertebrele și oasele șoldului atât la femei, cât și la bărbați. Constatarea că pierderile osoase nu sunt uniforme a fost certificată cu tehnici ca absorbimetria mono- și bifotonică, tomografia computerizată cantitativă, densitometria cu raze X cu energie dublă (dual energy X-ray densitometry – DEXA) și analiza calciului corporal total prin activarea neutronică. De exemplu, viteza pierderii osoase este mai importantă la nivelul metacarpienelor, capului femural și corpurilor vertebrale decât la nivelul diafizei femurale, tibiei sau craniului.

Remanierea osoasă este mai intensă la majoritatea femeilor cu osteoporoză în postmenopauză, în comparație cu grupe de vârstă asemănătoare. Aceste diferențe sunt și mai evidente în comparație cu femeile sănătoase în premenopauză, la care ratele de remodelare osoasă sunt mai scăzute decât la femeile sănătoase în postmenopauză. Chiar la subiecții care au o resorbție crescută, formarea nu compensează deficitul. Când diferența dintre ratele formării și resorbției se menține, se ajunge la un punct critic, în care pierderea de substanță osoasă este atât de marcată, încât osul nu mai rezistă solicitărilor mecanice la care este supus, rezultând fracturi. Această situație este mai evidentă când există perforații ale lamelor osului trabecular. În acest caz, modelul pentru formarea de os nou se pierde, iar pierderea osoasă este mai rapidă, deoarece resorbția osoasă continuă, iar decuplarea cu formarea este și mai importantă. Osteoporoza devine de obicei o problemă clinică după o fractură. Deși nivelul diminuării masei osoase la care apar fracturi după traumatisme minime este variabil, densitatea minerală osoasă măsurată prin DEXA este un excelent factor predictiv pentru riscul de fractură. Rezistența oaselor, de exemplu a vertebrelor, depinde de „calitate“ (de ex. conexiunile trabeculare și aranjamentul rețelei) și de densitatea minerală osoasă. De pildă, în osteoporoză există o pierdere preferențială a traveelor orizontale ale osului spongios din vertebre. Factori suplimentari, ca adaptarea susținerii ligamentare și modificările legate de vârstă ale discurilor intervertebrale, influențează susceptibilitatea la fractură. Microfracturile sunt frecvente. La vârstnicii cu osteoporoză, tulburările vizuale, auditive, neurologice sau ale funcțiilor intelectuale legate de vârstă sau de tratamentele medicamentoase aduc contribuții suplimentare în apariția fracturilor.

În cazul procesului de remaniere osoasă lamelară la adult, resorbția predomină la suprafața corticoendostală. Remanierea patologică din osteoporoză urmează aceeași regulă; pierderea osoasă afectează osul spongios, osul cortical la suprafața endostală și osul intracortical, rezultând lărgirea cavității medulare și subțierea corticalei. Cum formarea de os la suprafața

periostală continuă cu viteză lentă, diametrul osului nu scade, iar suprafața periostală își menține aspectul neted. În plus, osul spongios suferă de asemenea o resorbție progresivă, unele trabecule fiind resorbite mai rapid decât altele, mai ales trabeculele orizontale din vertebre.

Pierderea osoasă legată de vârstă debutează mai precoce la femei, iar evoluția sa este mai rapidă, cu o tendință de accelerare a pierderilor osoase înainte de menopauză. Nu se cunosc toate cauzele acestei pierderi osoase legate de vârstă, dar s-au identificat câtiva factori de risc. În general, femeile albe prezintă un risc superior celor din rasa neagră, situație identică și la bărbați. O explicație a acestor diferențe rasiale este că masa osoasă la o anumită vârstă este determinată parțial de masa osoasă atinsă la maturitate. Incidența mai scăzută a osteoporozei și fracturilor de șold la rasa neagră a fost atribuită unui conținut mineral osos mai mare decât la rasa albă, în ciuda faptului că formarea de os este mai scăzută la negri. Formarea și resorbția fiind de obicei cuplate, iar masa osoasă fiind crescută, se poate deduce că și resorbția de os (și turnoverul său) este mai redusă. Subiecții cu osteoporoză au mai frecvent o masă musculară mai redusă și o greutate corporală în medie mai scăzută. Pacienții cu imobilizare totală la pat și astronauții în regim de microgravitație pot pierde aproximativ 1% din masa lor osoasă în fiecare lună. Exercițiul fizic are un efect benefic în conservarea masei osoase. Faptul că accelerarea pierderii osoase coincide cu menopauza la unele femei, iar menopauza prematură postchirurgicală favorizează o osteoporoză prematură, sugerează că estrogenii joacă un rol major în prevenirea pierderii osoase. La femeile cu osteoporoză, incidența fumatului este, de asemenea, mai mare; tutunul ar putea afecta direct remanierea osoasă sau ar putea avea efecte secundare asupra funcției ovariene. Consumul în exces de alcool, care poate conduce la diminuarea formării de os, este de asemenea un factor de risc pentru osteoporoză. Ingestia de calciu alimentar în primele trei decenii de viață influențează masa osoasă maximală definitivă. Și ingestia de calciu din perioada vieții adulte are în mică măsură efect asupra masei osoase și riscului de fractură. Incapacitatea de sinteză a unor cantități adecvate de 1α,25-dihidroxivitamină D [1,25$(OH)_2$D] poate juca un rol în scăderea absorbției de calciu, posibil prin diminuarea sensibilității 25(OH)D-1α-hidroxilazei la parathormon sau prin perturbarea activității 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale.

Factorii genetici influențează masa osoasă. Astfel, la gemenii monozigoți, aproximativ 80% din variația masei osoase legată de vârstă poate fi atribuită unei baze genetice. Câteva studii sugerează că prezența unui polimorfism specific (notat *b* și *B*) al receptorului vitaminei D se corelează cu densitatea minerală osoasă în unele populații; în mod specific, genotipul homozigot *bb* este asociat cu o densitate minerală osoasă la nivel lombar și femural mai ridicată în comparație cu genotipurile *Bb* și *BB*. Alte locusuri genetice influențează probabil de asemenea și rezistența osoasă.

Efectul carenței de estrogeni asupra creșterii resorbției osoase mediate de osteoclaste pare să fie corelat cu unele citokine produse local. Monocitele din sângele periferic al pacienților cu osteoporoză secretă mai multă interleukină 1 (IL-1), iar la femeile cu osteoporoză postmenopauză, producția crescută de IL-1 poate fi inhibată prin tratament cu estrogeni. IL-1 și alte citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală-α (TNF-α) stimulează producția de IL-6 de către osteoblaste și alte celule mezenchimale. IL-6 este probabil cea mai importantă citokină implicată în creșterea recrutării de osteoclaste, care este trăsătura cea mai frecventă a remanierii osoase patologice din osteoporoza postmenopauză. Deși osteoporoza este unul din semnele sindromului Cushing, nu s-a stabilit dacă steroizii suprarenalieni ar avea un rol în osteoporoza asociată cu menopauza sau cu vârsta înaintată.

Un aport excesiv de valențe acide, cum este cazul unui regim alimentar hiperproteic, poate contribui la „disoluția“ osului, în încercarea de tamponare a excesului acid. Acidoza poate de asemenea să crească direct funcția osteoclastelor. Utilizarea prelungită de heparină ca anticoagulant este de asemenea asociată cu osteoporoza, iar in vitro, heparina potențează resorbția osoasă. Subiecții cu osteoporoză au un număr crescut de celule mastocitare în măduva osoasă, susceptibile de a produce heparină și alte substanțe care modulează funcția celulelor osoase. La pacienții cu mastocitoză sistemică apar arii de osteoporoză circumscrise sau difuze.

După cum s-a menționat înainte, remanierea osoasă este sub influența forțelor mecanice. Răspunsul precoce la imobilizare, în cazul unui schelet normal, constă într-o creștere a resorbției osoase, în timp ce formarea de os rămâne normală sau scăzută; mai târziu apare o creștere compensatorie a osteoformării. În osteoporoză, imobilizarea tinde să agraveze afecțiunea prin creșterea dezechilibrului între formare și resorbție. Viața sedentară poate reduce solicitările mecanice exercitate asupra scheletului și poate crește astfel tendința la pierderi osoase.

CLASIFICARE (vezi tabelul 355-1) În anumite cazuri, osteoporoza este o trăsătură a altei afecțiuni, de exemplu în sindromul Cushing sau în cazul osteogenezei imperfecte (vezi capitolul 348). În multe cazuri de osteoporoză, totuși, nu se manifestă nici o altă boală. Forma care survine la copii sau la adulți tineri de ambele sexe, având o funcție gonadică normală, este numită frecvent *osteoporoză idiopatică*, iar fiziopatologia acesteia, ca și a altor forme, nu este cunoscută. Așa-numita *osteoporoză de tip I* se întâlnește la un subgrup de femei în postmenopauză, cu vârste între 51 și 75 de ani și se caracterizează printr-o pierdere osoasă exagerată și accelerată a osului trabecular. Complicațiile comune sunt fracturile corpurilor vertebrale și ale extremității distale a antebrațului. Resorbția osoasă crescută se poate însoți compensator de scăderea funcției glandei paratiroide. Așa-numitul *tip II de osteoporoză* se întâlnește la o proporție mare de femei și bărbați în vârstă de peste 70 de ani și se asociază cu fracturi de col femural, fracturi ale părții proximale a humerusului și tibiei și fracturi ale pelvisului. Aceste zone scheletice conțin atât os cortical, cât și os trabecular. Nivelurile circulante de parathormon (PTH) tind să fie crescute. Ambele tipuri se caracterizează prin diminuarea nivelului circulant al 1,25$(OH)_2$D.

MANIFESTĂRI CLINICE GENERALE Deși osteoporoza este o afecțiune difuză a scheletului, sechelele clinice majore constau în fracturi ale vertebrelor, pumnului, colului femural, humerusului și tibiei. Simptomele clinice obișnuite în fracturile corpilor vertebrali constau în dureri de spate și deformări ale coloanei vertebrale. Durerea se datorează de obicei tasării vertebrei, în special în regiunea toracală și lombară, tipic are debut acut și iradiază frecvent prin flanc spre abdomen. Un asemenea episod poate surveni după o anteflexie bruscă, un efort de ridicare sau după sărituri, care pot părea netraumatizante; în unele ocazii nu poate fi corelat cu un traumatism. Durerea poate fi accentuată de cea mai mică mișcare, cum ar fi simpla schimbare de poziție în pat sau manevra Valsalva. Repausul la pat poate ameliora durerea temporar, pentru ca apoi să reapară sub formă de crize de durată variabilă. Iradierea durerii spre membrul inferior este neobișnuită, iar simptomele și semnele compresiei medulare sunt rare. Episoadele dureroase acute se pot însoți de distensie abdominală și ileus, atribuite unei hemoragii retroperitoneale, dar favorizate și de utilizarea analgezicelor narcotice. Pot fi prezente și inapetența și slăbiciunea musculară. Episoadele dureroase dispar după câteva zile până la o săptămână, iar după 4-6 săptămâni pacienții pot renunța total la repausul la pat și își pot regăsi activitățile normale. Deși durerea inițială poate fi minimă, bolnavii pot acuza în zona fracturii senzații iritante, profunde, surde și disconfort, apărute în contextul unui efort sau la schimbările bruște de poziție. Bolnavii pot fi incapabili să se așeze în

pat, iar pentru a se ridica, trebuie să se așeze pe o parte și apoi să se sprijine. Majoritatea pacienților constată dispariția durerii sau diminuarea ei între episoadele de tasare vertebrală. Alții nu acuză episoade acute, dar se plâng de dureri de spate (dorsalgii) agravate de ortostatism sau de mișcări bruște. Se poate găsi frecvent o sensibilitate anormală la nivelul proceselor spinoase și a cutiei toracice. Unii pacienți au și o afecțiune asociată cum ar fi osteoartrita fațetelor articulare, care contribuie la fenomenele dureroase cronice.

Fracturile prin tasarea corpurilor vertebrale au topografie de obicei anterioară și produc o deformare în unghi, responsabilă de micșorarea înălțimii vertebrei. Această particularitate se întâlnește mai frecvent în regiunea toracală medie unde poate să nu se însoțească de durere, dar să determine o cifoză dorsală și exagerarea lordozei cervicale, ceea ce duce la o gibozitate numită „ducală" sau „de văduvă". Modificarea posturii, cu accentuarea curburilor existente contribuie de asemenea la scăderea în înălțime. Scolioza este și ea frecventă. Durerile osoase difuze nu sunt frecvente, iar între fracturi cei mai mulți pacienți nu acuză dureri. Deși episoadele recurente de tasare vertebrală care agravează deformarea coloanei și pierderea în înălțime sunt frecvente, evoluția bolii la un anumit pacient nu este previzibilă, putând exista perioade de mai mulți ani între fracturi. Fracturile de șold reprezintă complicațiile cele mai severe. Acestea pot apare în urma unui traumatism, cele mai multe rezultând după o cădere din poziție ortostatică. Probabilitatea unei fracturi cu o anumită topografie este legată parțial de zona unde densitatea osoasă este cel mai mult redusă, cum ar fi colul femural sau regiunea intertrohanteriană. Incidența fracturilor de șold crește cu vârsta la ambele sexe.

CARACTERISTICI RADIOLOGICE Înaintea producerii fracturilor și tasărilor, la corpul vertebral osteoporotic se poate observa o scădere a densității minerale osoase, o creștere a vizibilității striațiilor verticale prin pierderea relativ mai importantă a trabeculelor orizontale și o accentuare a contururilor vertebrale. Forma biconcavă a corpurilor vertebrale se accentuează prin slăbirea plăcilor subcondrale, prin microfracturi și prin expansiunea discurilor intervertebrale, rezultând așa numita vertebră „de cod". Tasarea vertebrală produce de obicei diminuarea înălțimii părții anterioare a corpului vertebral și un aspect neregulat al corticalei anterioare (figura 355-1). Fracturile mai vechi prin tasare determină modificări reactive și osteofite ale marginii anterioare. Cea mai mare parte a tasărilor osteoporotice afectează regiunea toracică medie și inferioară și corpurile vertebrale ale zonei lombare superioare. Fracturi izolate ale unor corpuri vertebrale în zona T4 sau în regiunea superioară sugerează o cauză malignă. Deși corticalele oaselor lungi pot fi subțiate prin excesul de resorbție endostală, contururile lor externe sunt regulate, în contrast cu aspectele de resorbție subperiostală tipice hiperparatiroidismului. Pseudofracturile sau striațiile Looser nu apar în absența osteomalaciei, dar poate fi imposibil de diferențiat o osteoporoză de o osteomalacie numai pe argumente radiologice. În absența fracturilor, radiografiile standard nu sunt indicatori sensibili ai pierderii osoase, deoarece nu pot detecta diminuări ale masei osoase sub 30%. Alte investigații sunt necesare pentru a stabili dacă un anumit individ prezintă o scădere a masei osoase suficientă pentru a fi luat în considerare riscul de fractură. DEXA este o tehnică excelentă prin sensibilitatea sa, capacitatea de a examina integral scheletul, expunerea redusă la radiații și durata scurtă a examinării. Pe lângă aceasta și absorbimetria mono- sau bifotonică și tomografia computerizată cantitativă (TC) pot depista modificări minime (1-2%) ale densității minerale osoase la nivelul colului femural și coloanei lombare.

EXAMENE DE LABORATOR Concentrațiile calciului și fosforului anorganic în sânge sunt de obicei normale. O discretă hiperfosfatemie se poate observa la femeile după menopauză. Fosfataza alcalină este normală în cazurile necomplicate, dar poate crește după fracturi. Aproximativ 20% din femeile în postmenopauză cu osteoporoză au hipercalciurie.

Tabelul 355-1

Clasificarea osteoporozei

Forme comune, neasociate cu alte afecțiuni
- Osteoporoza idiopatică (forma juvenilă și adultă)
- Osteoporoza de tip I
- Osteoporoza de tip II

Osteoporoza ca trăsătură comună în diferite afecțiuni
- Hipogonadism
- Hipercorticism
- Tratament cronic cu glucocorticoizi
- Hiperparatiroidism
- Tireotoxicoză
- Malabsorbție
- Scorbut
- Carențe de calciu
- Imobilizare
- Tratament cronic cu heparină
- Mastocitoză sistemică
- Hipofosfatazia adultului
- Alte boli metabolice ale osului

Osteoporoza ca manifestare a bolilor ereditare ale țesutului conjunctiv
- Osteogeneza imperfectă
- Homocistinuria prin deficit de cistationin-sintetază
- Sindrom Ehlers-Danlos
- Sindrom Marfan

Osteoporoza asociată unor afecțiuni, prin mecanism patogenic necunoscut
- Poliartrită reumatoidă
- Malnutriție
- Alcoolism
- Epilepsie
- Ciroză biliară primitivă
- Diabet zaharat
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă
- Sindrom Menkes

Indicii biochimici ai resorbției osoase sunt, în medie, crescuți. Dozările imunologice privind excreția urinară a peptidelor ce conțin legături încrucișate piridinolinice derivate din tipul I de colagen, cum sunt piridinolinele libere și totale, și a legăturilor încrucișate *N*-telopeptidice sunt mai performante decât dozările hidroxiprolinei. Astfel de dozări, precum și dozările serice ale fosfatazei alcaline specifice osului, osteocalcinei și peptidelor de procolagen C-terminale, sunt deosebit de utile în monitorizarea efectelor terapeutice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Deoarece scăderea masei scheletice este o manifestare generală a înaintării în vârstă, este dificil de evaluat radiologic diminuarea asimptomatică a densității osoase la femeile mai vârstnice, mai ales când lipsesc aspectul biconcav marcat al corpurilor vertebrale sau fracturile. Măsurarea cantitativă a masei osoase este, totuși, un factor predictiv al unor viitoare fracturi. În prezența durerilor osoase însoțite sau nu de fracturi și deformări, este important să se stabilească prezența sau absența cauzelor cunoscute de osteoporoză enumerate în tabelul 358-1 și, de asemenea, dacă diagnosticul de osteoporoză este corect. Afecțiuni maligne variate, mai ales *mielomul multiplu, limfomul, leucemia* și *carcinomul metastatic* pot determina pierderi osoase difuze, în special de os trabecular, la nivelul coloanei vertebrale, chiar în absența hipercalcemiei. Absența anemiei, a creșterii vitezei de sedimentare a eritrocitelor, a anomaliilor electroforezei proteinelor serice și a proteinuriei Bence Jones sunt utile pentru eliminarea unui mielom multiplu. Totuși, o biopsie osoasă pe ac sau o aspirație medulară pot deveni necesare în cazurile de osteoporoză severă cu fracturi. Histomorfometria cantitativă a probelor biopsice standard din creasta iliacă este un instrument de cercetare, disponibil în unele laboratoare de referință. Probele biopsice osoase trebuie fixate corespunzător, nedemineralizate și incluse în plastic pentru eliminarea unei osteomalacii.

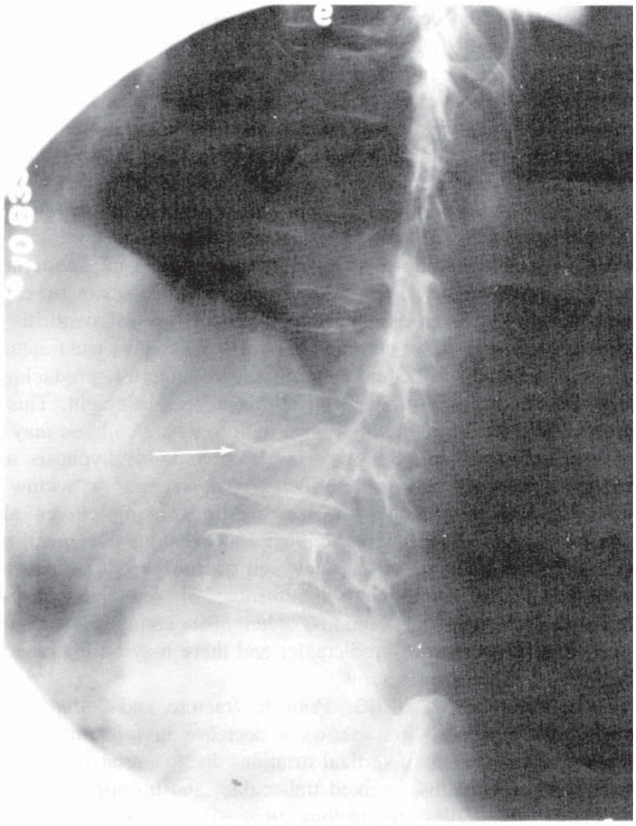


FIGURA 355-1 Vedere laterală a coloanei lombare la un pacient de 54 ani cu osteoporoză idiopatică. O fractură prin compresiune, tipică, anterioară, este indicată prin săgeată.

Aspectele radiologice de osteoporoză sunt obișnuite la pacienții cu *hiperparatiroidism* primar, care pot să nu prezinte osteită fibroasă (leziuni litice discrete de mărimi variate și resorbție subperiostală) sau creșteri ale fosfatazei alcaline serice. Deși hiperparatiroidismul primar moderat asimptomatic nu este un factor major de risc în osteoporoză, el contribuie totuși la accelerarea pierderii osoase. Un aspect de hiperparatiroidism secundar poate fi prezent la unii vârstnici cu osteoporoză de tip II sau în cazul unor afectări ale funcției renale, a unui aport alimentar de calciu inadecvat sau a scăderii absorbției intestinale de calciu. În probele osoase biopsice la acești pacienți se poate observa un număr crescut de osteoclaste.

Osteomalacia poate mima osteoporoza sau se poate asocia cu aceasta, chiar dacă semnele radiologice specifice de osteomalacie pot lipsi. Deși prezența unor anomalii cum ar fi nivelurile scăzute sau nedetectabile de 25-hidroxivitamină D [25(OH)D] și PTH, cu sau fără hipofosfatemie, sugerează posibilitatea unei osteomalacii, biopsia osoasă poate fi esențială pentru diagnostic, după cum s-a mai discutat. Deoarece osteomalacia răspunde mai bine la tratament (de ex. vitamină D în hipovitaminoza D sau suplimente de fosfat în cazul depleției fosfatice) decât osteoporoza, asemenea procedee diagnostice se justifică adesea. Deficitul subclinic de vitamină D cu hiperparatiroidism secundar asociat poate fi mai frecvent la femeile vârstnice decât se estima până în prezent, iar tratamentul cu doze mici de vitamină D_3 (20 μg sau 800 UI pe zi) la femeile în postmenopauză poate reduce riscul fracturilor de col femural sau al altor fracturi nevertebrale.

La unii pacienți cu *maladia Paget*, unele imagini radiologice pot avea aspect pur litic și se pot confunda cu osteoporoza. Totuși, nivelurile crescute ale fosfatazei alcaline și excreția urinară crescută de peptide conținând legături încrucișate ale piridinolinei constituie cheia diagnosticului de maladie Paget. Tehnicile de scintigrafie cu izotopi osteofili nu sunt utile în diagnosticul diferențial în cazul fracturilor, deoarece fracturile produc o fixare preferențială a izotopului. Totuși, în absența fracturilor, focarele de hiperfixație evocă o tumoră sau o maladie Paget la debut, mai ales dacă sunt situate în partea periferică a scheletului.

OSTEOPOROZA IDIOPATICĂ *Osteoporoza idiopatică* afectează bărbații tineri și femeile în premenopauză, fără a se fi găsit un factor etiologic precis. La acești pacienți sunt prezente probabil afecțiuni diferite care prezintă unele similitudini. Uneori osteoporoza apare la femei tinere în timpul sau imediat după sarcină. În astfel de cazuri se înregistrează diminuări ale osului trabecular, masa osoasă putând rămâne scăzută pentru mai mulți ani. Mecanismul etiologic nu se cunoaște. Unii pacienți au niveluri scăzute ale fosfatazei alcaline serice, dar nu atât de scăzute încât să permită diagnosticul de *hipofosfatazie*. Tratamentul cu estrogeni nu este eficient. Pierderile de calciu și fosfor sunt probabil importante, iar alăptarea nu este recomandată la femeile cu osteoporoză, deoarece pierderile de calciu prin lactație sunt apreciabile. Unii pacienți prezintă o afecțiune similară cu formele moderate ale osteogenezei imperfecte, putând avea defecte ale genelor colagenului de tip I, deși lipsesc unele semne asociate ca istoricul familial, sclerele albastre și surditatea. Evoluția este variabilă; deși episoadele recurente de fracturi sunt caracteristice, nu toți pacienții prezintă o deteriorare progresivă, la unii problemele clinice fiind benigne. Osteoporoza juvenilă este o afecțiune rară, cu debut obișnuit între 8 și 14 ani și se caracterizează prin apariția brutală de dureri osoase și fracturi după traumatisme minime. În multe cazuri, afecțiunea este autolimitată, recuperarea producându-se spontan în 4-5 ani.

EXCESUL DE GLUCOCORTICOIZI Excesul de glucocorticoizi nu pare să fie implicat în patogenia osteoporozei idiopatice sau în tipurile I și II ale afecțiunii. Osteoporoza este totuși frecventă în cadrul sindromului Cushing, atât endogen, cât și exogen, și progresează uneori rapid, mai ales la copii și la femeile peste 50 de ani. Pierderea osoasă este de obicei mai importantă în primele 6-12 luni de tratament cu glucocorticoizi, dar continuă neîntrerupt în cazul unui tratament cronic. Pierderea osoasă din hipercorticism este atribuită asocierii între rata scăzută a formării osoase (scăderea funcției osteoblastice) și rata crescută a resorbției osoase, reflectate în hipercalciurie, care însoțește creșterea frecvenței de activare a unităților de remaniere osoasă. Acest ultim proces ar putea fi parțial rezultatul unui hiperparatiroidism secundar indus de glucocorticoizi, deși nu se regăsesc niveluri crescute de PTH circulant în toate cazurile. In vitro, glucocorticoizii potențează totuși efectele PTH și $1{,}25(OH)_2D$ asupra celulelor osoase. Glucocorticoizii diminuă sinteza de colagen în numeroase țesuturi, cum o demonstrează întârzierea cicatrizării plăgilor, subțierea tegumentelor, vergeturile și tendința spre colorație albastră a sclerelor. În unele afecțiuni în care glucocorticoizii sunt administrați în doze farmacologice, cum ar fi poliartrita reumatoidă, o tendință la osteoporoză este prezentă anterior terapiei, iar efectele glucocorticoizilor asupra scheletului pot deveni mai pregnante în cursul evoluției. Chiar doze scăzute de glucocorticoizi pot accelera pierderea de os la femeile în postmenopauză și la bărbații afectați de poliartrită reumatoidă. Nivelurile sanguine de 25(OH)D sunt normale sau ușor scăzute, iar cele ale metabolitului $1{,}25(OH)_2D$ sunt de obicei normale. Glucocorticoizii inhibă absorbția intestinală a calciului prin acțiunea directă, independentă de vitamina D, asupra intestinului, dar nu apare osteomalacia. Odată cu osteoporoza ce s-a instalat la adulții cu sindrom Cushing, ea poate persista definitiv, chiar după controlarea excesului de glucocorticoizi. La copii totuși, vindecarea unui sindrom Cushing poate fi urmată de o considerabilă ameliorare a statusului coloanei vertebrale, prin neoformarea osoasă endocondrală în jurul osului osteoporotic, mai vechi, cu densitate scăzută. Asemănător, la adulții tineri, după tratamentul sindromului Cushing se observă creșterea masei osoase, creșterea nivelului seric al osteocalcinei (indicator

al stimulării funcției osteoblastelor) și scăderea excreției urinare a markerilor resorbției osoase. Întreruperea administrării glucocorticoizilor sau diminuarea dozelor prin administrarea alternativă la două zile sunt importante pentru frânarea progresiunii osteoporozei. Steroizii anabolizanți nu sunt eficienți în această direcție. Deficitul absorbției intestinale a calciului se poate corecta prin administrarea de calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] în doze orale de 0,5-1 µg/zi, pe lângă 1g de calciu suplimentar pe zi. Asemenea scheme terapeutice, la care se adaugă sau nu calcitonina (de ex: 400 UI/zi intranazal), sunt eficiente pentru prevenirea pierderilor osoase induse de corticoterapie. Și metaboliții vitaminei D, cum ar fi calcifediolul [25(OH)D] pot fi eficienți. Este importantă monitorizarea nivelurilor calciului din sânge și urină, la intervale de 2-4 luni. În sindromul Cushing pot surveni fracturi spontane, asimptomatice ale coastelor și ramurilor ischiopubiene, chiar în absența unei osteoporoze marcate a coloanei vertebrale. Aceste fracturi se consolidează adesea parțial, cu formarea unor calusuri exuberante în jurul unor zone de discontinuitate radiotransparente, amintind la prima vedere de pseudofracturile din osteomalacie. Dacă ele apar pe radiografiile toracice suprapuse pe imaginea pulmonară, pot fi confundate cu noduli ce sugerează tumori primitive sau metastatice.

INSUFICIENȚA GONADICĂ Osteoblastele posedă receptori pentru estrogeni, aceștia influențând celulele prin stimularea producției de substanțe cu acțiune anabolizantă asupra osului, cum este factorul de creștere I asemănător insulinei sau prin reducerea producției de citokine catabolice de către osteoblastele și fagocitele mononucleare. La femeile în post-menopauză există o carență de estrogeni, iar administrarea lor în asemenea situații reduce dezechilibrul balanței calciului și diminuă excreția urinară a markerilor resorbției osoase. Estrogenii sunt extrem de utili pentru întârzierea pierderii osoase la femeile cu ovarectomie la vârste tinere și în prevenirea instalării osteoporozei după menopauză. Masa osoasă este diminuată de asemenea la atletele cu amenoree, cum sunt maratonistele. Acestea sunt în mod special predispuse la fracturile tibiale de stres. În cazul castrării precoce, indiferent de sex, diminuarea masei scheletice produse de aceasta va spori pierderile osoase legate de înaintarea în vârstă. Densitatea osoasă este de asemenea scăzută la femeile cu hiperprolactinemie și la bărbații cu hipogonadism de toate tipurile. De asemenea, estrogenii joacă un rol important în creșterea scheletului și în atingerea și conservarea maximului de masă osoasă, rol ilustrat de cazul unui bărbat înalt, la care s-a constatat prezența unei osteopenii severe, cu osteoporoză marcată și excreție urinară crescută a markerilor de osteoresorbție, tablou asociat unei mutații cu pierdere de funcție la nivelul receptorului pentru estrogeni.

TIREOTOXICOZA La mulți pacienți cu hipertiroidism, inclusiv forme ușoare sau subclinice, resorbția osoasă excesivă, uneori marcată și depășind-o pe cea a pacienților cu osteoporoză obișnuită, poate fi asociată cu o excreție mărită de calciu și fosfor prin urină și fecale. Resorbția osoasă excesivă se însoțește obișnuit de o creștere compensatorie a formării de os. Secreția de PTH este redusă, absorbția intestinală a calciului este scăzută, iar nivelurile de $1,25(OH)_2D$ sunt normale sau joase. Dacă hipertiroidismul este de scurtă durată, pierderile osoase nu au consecințe. La pacienții cu hipertiroidism cronic, totuși, mai ales dacă este vorba despre femei după menopauză, această pierdere osoasă accelerată devine semnificativă și este important de eliminat un hipertiroidism ca factor cauzator suplimentar al osteoporozei. Hipertiroidismul ușor sau subclinic, datorat unor doze de substituție excesive de levotiroxină, produce diminuări ale osului cortical mai ales la femeile cu deficit de estrogeni. Tratamentul pacienților hipotiroidieni cu doze substitutive de levotiroxină scade masa osoasă până la valorile găsite la indivizii normali, iar dozele excesive de levotiroxină la acești pacienți pot produce o pierdere osoasă accelerată. Deși la biopsia osoasă se pot vedea aspecte tipice de osteită fibroasă (lacune de resorbție conținând osteoclaste și stromă fibroasă), leziunile scheletice prezintă tabloul radiologic al osteoporozei.

ACROMEGALIA În acromegalie pot apărea o hipercalciurie și o negativare a balanței globale a calciului, la care se adaugă uneori osteoporoza. La apariția acesteia pot contribui panhipopituitarismul secundar și insuficiența gonadică asociată. La animalele adulte, hormonul de creștere diminuă resorbția endostală și stimulează formarea osoasă, de aceea pare improbabil ca hipersecreția de hormon de creștere în sine să producă osteoporoză.

DIABETUL ZAHARAT Pacienții cu diabet zaharat, cu debut juvenil sau la vârstă adultă, prezintă o diminuare a masei osoase. La unele serii s-a semnalat o creștere a incidenței fracturilor de șold, dar studiile pe grupe mari de diabetici nu au relevat anomalii ale metabolismului calciului sau afectări osoase semnificative imputabile cu certitudine diabetului.

CARENȚA DE CALCIU ȘI MALABSORBȚIA Un aport adecvat de calciu are un rol important în acumularea masei osoase maximale. Carența de calciu nu este un factor major în patogenia osteoporozei idiopatice, senile sau postmenopauză. Osteoporoza este totuși o afecțiune asociată frecvent cu steatoreea, icterele obstructive prelungite, intoleranța la lactoză și deseori apare la pacienți după gastrectomie. Alți pacienți pot avea un defect specific al absorbției de calciu sau o adaptare inadecvată la o dietă săracă în calciu, prin lipsa creșterii fracției de calciu absorbite din aportul alimentar, sau prin lipsa scăderii excreției urinare a calciului. Se poate considera că în asemenea situații vitamina D este utilă pentru prevenirea osteomalaciei.

AFECȚIUNI EREDITARE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV În sens strict, afectarea osoasă din osteogeneza imperfectă este o osteoporoză (vezi capitolul 348). *Osteogenesis imperfecta* este o afecțiune heterogenă clinic, genetic și biochimic. Tipul I de osteogeneză imperfectă este o formă cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată printr-o fragilitate osoasă ușoară sau moderată, sclere albastre și o surditate precoce. Frecvența fracturilor tinde să se diminueze în jurul pubertății și poate înregistra din nou o perioadă cu incidență crescută la femeile după menopauză. Tipul II este o formă letală de afecțiune perinatală. Tipul III se caracterizează printr-o fragilitate osoasă severă, deformări osoase progresive și sclere albe. În tipul IV, sclerele sunt albe, iar restul manifestărilor sunt similare cu cele ale tipului I. Indiferent de tip, multe cazuri de osteogeneză imperfectă au fost corelate cu mutații la nivelul genelor *COL*1A1 și *COL*1A2, care codifică tipul I de colagen. Este puțin probabil, totuși, ca mutațiile din regiunea codificatoare a genelor colagenului de tip I să aibă o importanță deosebită în controlul masei osoase la persoanele cu osteoporoză în postmenopauză. Osteoporoza apare și la pacienții afectați de *homocistinurie*, datorată deficitului de cistationinsintetază, o boală autosomal recesivă asociată cu ectopie a cristalinului, deformări variate ale extremităților, retard mental, hipopigmentare a părului și pielii și trombembolisme. Diagnosticul se stabilește prin evidențierea homocistinei în urină. Homocistina are efecte asupra legăturilor încrucișate ale colagenului, dar nu se poate preciza cum homocistinuria produce osteoporoză.

Rx TRATAMENT

În prezent sunt disponibili agenți cu potență mare pentru prevenirea pierderilor osoase și pentru tratarea unei osteoporoze constituite. Capacitatea de măsurare a densității osoase și de anticipare a fracturilor în osteoporoză a adus modificări în abordarea terapeutică. Beneficiile clinice pot fi demonstrate nu numai prin îmbunătățirea masei osoase, dar și prin scăderea

incidenței fracturilor. Deși majoritatea medicamentelor disponibile sunt inhibitori ai resorbției osoase, există și unele substanțe, cum este fluorura de sodiu, care mărește formarea de os.

Măsuri generale la apariția fracturilor La pacienții cu dureri acute secundare fracturilor corpurilor vertebrale sunt necesare repausul la pat într-o poziție de maxim comfort, căldura locală, analgezice adecvate, evitarea constipației. Nu se justifică apelarea la tracțiune și corsete rigide. Pe măsură ce durerea scade, pacientul trebuie să încerce să se mobilizeze din pat, la început cu precauție, eventual cu sprijinul unor cârje sau a unui cadru. Corsetele ortopedice sunt frecvent folosite, dar eficacitatea lor în prevenirea progresiei deformărilor coloanei vertebrale este discutabilă. Un corset bine adaptat poate furniza susținere și confort. Exercițiile în vederea corectării deformărilor posturale și creșterii tonusului muscular sunt utile. Pacienții trebuie învățați cum să evite mișcările bruște generatoare de dureri, cum sunt săriturile și cum să ridice și să transporte obiecte cu minimum de solicitare a coloanei. După consolidarea fracturilor, un program supravegheat de exerciții incluzând mersul zilnic poate fi util în prevenirea pierderilor scheletice suplimentare.

Mortalitatea imediată după o fractură de șold este relativ scăzută (în jurul a 3 – 5%), dar mortalitatea după 1 an este relativ mare (20 – 25%). Morbiditatea este de asemenea mare; numai aproximativ jumătate din pacienți revin la nivelul de activitate anterior producerii fracturii, după 1 an de la aceasta.

Estrogenii și androgenii Administrarea estrogenilor la femei în postmenopauză produce o scădere a excreției urinare de calciu și de markeri ai resorbției osoase, mai ales în primele câteva luni de tratament (vezi capitolul 337). Estrogenii pot avea efecte directe asupra osteoblastelor și fagocitelor mononucleare și pot scădea rata osteoresorbției, dar rata formării de os nu crește, ci uneori chiar scade. Totuși, estrogenii produc o retenție de calciu semnificativă, scad diferența dintre formarea și resorbția de os și întârzie pierderile osoase. Deși masa scheletică recuperată este minimă, utilizarea estrogenilor este eficace în prevenirea pierderii osoase ce urmează după castrare sau menopauză și diminuă incidența fracturilor osteoporotice la femeile în postmenopauză. Estrogenii au un rol major mai degrabă în prevenirea osteoporozei la femeile în menopauză decât în tratarea osteoporozei deja instalate clinic, cu toate că pot fi eficace în formele discrete sau moderate de boală în timpul primilor zece ani consecutivi încetării funcției ovariene. Dozele obișnuite sunt de 0,625 mg/zi pentru estrogenii conjugați, administrați de obicei ciclic, în timpul primelor 25 de zile ale fiecărei luni. (Dozele mai scăzute sunt de obicei ineficace.) Estradiolul poate fi de asemenea administrat, sub formă de plasture cutanat sau gel pentru absorbție transdermică (vezi capitolul 337). La femeile care au suferit o histerectomie, nu este necesară administrarea de progesteron, dar la femeile care au uter se poate adăuga un preparat de progesteron (de ex. medroxiprogesteron 5 mg/zi) în ultimele 12 zile ale administării de estrogeni (vezi capitolul 337). Estrogenii (de ex. estrogenii conjugați, în doză de 0,625 mg/zi) și progesteronul (de ex. medroxiprogesteron 2,5 mg/zi) pot fi de asemenea administrați și în schemă continuă, împiedicând ciclul menstrual. Complianța pacientelor este o problemă majoră în tratamentul estrogenic la femeile în postmenopauză. Multe femei sunt rezervate în privința utilizării estrogenilor pentru prevenirea pierderilor osoase și/sau tratarea unei osteoporoze instalate, datorită unor efecte ca revenirea sângerărilor menstruale sau teama de cancer mamar. Antagonistul estrogenic tamoxifen conservă efectul agonist asupra scheletului și previne pierderea osoasă de la nivelul coloanei vertebrale și colului femural. Din păcate și tamoxifenul produce sângerări uterine. Preparatele de testosteron sunt utile în tratamentul osteoporozei la bărbații cu insuficiență gonadică, dar nu există probe ale eficacității acestora la bărbații cu funcție gonadică normală. De asemenea, nu s-a demonstrat existența unui avantaj prin combinarea estrogenilor și androgenilor.

Suplimentarea cu calciu, metaboliți ai vitaminei D și diuretice tiazidice La femeile cu carențe de estrogeni este necesar un aport mediu de calciu elemental de 1.500 mg/zi oral, pentru menținerea echilibrului calciului. Este justificată recomandarea Institutului Național de Sănătate al SUA privind suplimentarea aportului de calciu până la 1.000 mg de calciu elemental pe zi la femeile sub tratament estrogenic și, de asemenea, la bărbați. La femeile în postmenopauză care nu pot beneficia de estrogeni, aportul de 1.500 mg/zi de calciu oral aduce un beneficiu minor în prezervarea osului cortical, dar nu are efecte asupra masei osoase trabeculare. Un aport de calciu adecvat înaintea vârstei de 30-35 de ani poate crește masa osoasă maximă. Conținutul de calciu elemental în diferitele preparate de calciu disponibile variază în funcție de anionul asociat și de compoziție (tabelul 355-2). Preparatele de vitamină D au fost utilizate în tratamentul osteoporozei deoarece absorbția calciului este perturbată, iar nivelurile serice de $1,25(OH)_2D$ sunt la limita inferioară.

Deficitul de vitamină D subclinic și hiperparatiroidismul secundar asociat sunt frecvente la femeile vârstnice, mai ales la cele internate în instituții de îngrijire. La aceste femei, doze mici de vitamina D (20 µg sau 800 UI zilnic) combinate cu suplimente de calciu (1-1,5 g de calciu elemental zilnic), sunt eficace în menținerea masei osoase și în scăderea incidenței fracturilor de șold. Administrarea orală de calcitriol poate de asemenea să amelioreze absorbția intestinală a calciului, să diminue resorbția de os și să prevină pierderea de os în osteoporoza postmenopauză. Formarea de os nu este totuși mărită, iar doza propusă (în medie 0,8 µg/zi) poate produce hipercalcemie și hipercalciurie. Diureticele tiazidice sunt utile la pacienții cu osteoporoză cu turnover crescut, asociată cu hipercalciurie și hiperparatiroidism secundar. În absența hiperparatiroidismului secundar, diureticele tiazidice reduc excreția urinară a calciului, inhibă funcția glandei paratiroide, inhibă sinteza de $1,25(OH)_2D$ și reduc absorbția intestinală a calciului.

Calcitonina Calcitonina diminuă resorbția de os, recomandându-se în cazul unei osteoporoze certe doze de 50 de unități de calcitonină de somon pe cale subcutanată, la fiecare două zile. Cel mai bine par să răspundă pacienții cu osteoporoză cu turnover crescut (nivelurile serice crescute de osteocalcină, excreția urinară crescută de markeri ai resorbției osoase și retenția corporală totală crescută de ^{99m}Tc-metilen difosfonat), prin creșterea masei osoase. Într-o altă schemă de administrare se folosește calcitonină de somon sub formă de spray nazal (200 de unități pe zi) pentru evitarea administrării parenterale. Calcitonina poate avea efecte benefice asupra durerilor osoase datorită unui efect analgezic central.

Difosfonații Primul difosfonat aprobat ca agent antiresorbtiv a fost etidronatul, care a fost administrat ciclic, în alternanță cu suplimente de calciu și vitamină D, pentru prevenirea defectelor de mineralizare. Acest regim terapeutic produce creșteri ale densității osului vertebral și, posibil, scăderi ale incidenței fracturilor.

Difosfonații mai noi, ca alendronatul, pamidronatul și tiludronatul, sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase și de aceea nu produc osteomalacie la dozele antiresorbtive eficace. Două studii largi multicentrice au arătat că alendronatul, în doze de 10 mg/zi, a fost eficace, determinând după o perioadă de 3 ani creșterea densității minerale a osului vertebral cu aproximativ 10%, a densității osoase a colului femural cu aproximativ 5% și scăzând incidența fracturilor

vertebrale și de șold la aproximativ jumătate. Produsul este aprobat în Statele Unite pentru uzul terapeutic în osteoporoza certă. Deși în timpul cercetărilor nu s-a înregistrat o incidență crescută a efectelor secundare gastrointestinale, s-a recomandat, în vederea scăderii riscului iritațiilor esofagiene, ca produsul să fie administrat la trezire împreună cu un pahar cu apă (180-240 ml), cu cel puțin 30 de min. înainte de prima masă sau consum de lichide și ca pacientul să evite clinostatismul cel puțin 30 de min. după ingestia medicamentului. În supravegherile post-comercializare s-au semnalat esofagite, iar conformarea strictă la dozele recomandate este esențială pentru reducerea riscului acestor complicații.

Fluorul Ionii de fluor sunt depozitați în schelet, unde sunt încorporați în rețeaua cristalină de hidroxiapatită unde se substituie ionilor hidroxil. Acest proces are drept rezultat o cristalinitate mai mare a fazei minerale. Fluorura de sodiu sau administrări intermitente ale unor doze mici de PTH (deocamdată în curs de studiu clinic) sunt singurele tratamente care, prin stimularea proliferării și funcției osteoblastelor, pot crește formarea osoasă. Practic, ingestia cronică a unor cantități mari de fluor, de obicei în zonele endemice, unde apa potabilă are un conținut mare de fluor, produce o formă de hiperostoză, cu densitate osoasă crescută, exostoze, complicații neurologice prin compresie osoasă și osificări ligamentare. Creșterea masei osoase, cu țesut osteoid în exces, reflectă stimularea formării de os. În cursul tratamentului osteoporozei cu fluorură de sodiu, se observă o creștere continuă a masei osoase vertebrale. În unele studii, această creștere a masei osoase se însoțește de reducerea incidenței fracturilor vertebrale, dar tratamentul poate duce uneori la mărirea riscului de fracturi de șold sau la nivelul altor oase nevertebrale. Chiar în studiile în care s-a observat un efect satisfăcător al fluorurii de sodiu, au apărut pacienți care nu au răspuns la tratament. La unii pacienți apar efecte secundare, ca dureri la nivelul genunchilor, piciorului sau gleznelor, atribuite microfracturilor; alți pacienți nu tolerează medicamentul, deoarece le produce greață.

Parathormonul PTH stimulează osteoresorbția, dar în unele situații are calități anabolice. În timp ce dozele mari, cu administrare continuă duc la scăderea masei osoase, dozele mici, administrate intermitent, pot crește masa osoasă. În câteva studii, PTH s-a dovedit a preveni pierderea osoasă la femei tinere tratate cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant pentru endometrioză și a crescut masa de os trabecular la femeile în postmenopauză. Deși nu a fost aprobată pentru uzul curent, această schemă poate constitui o abordare suplimentară în tratament.

RAHITISMUL ȘI OSTEOMALACIA

Rahitismul și *osteomalacia* sunt afecțiuni în care mineralizarea matricei organice a scheletului prezintă anomalii (tabelul 355-3). *Rahitismul* afectează scheletul în creștere; anomaliile de mineralizare afectează atât osul, cât și matricea cartilaginoasă a plăcii de creștere. Termenul de *osteomalacie* este rezervat adultului, la care cartilajul de creștere epifizar este închis. Factorii care au drept rezultat rahitismul și/sau osteomalacia sunt: aportul alimentar inadecvat de vitamină D, expunerea insuficientă la acțiunea radiațiilor solare ultraviolete având ca rezultat geneza insuficientă a vitaminei D endogene, malabsorbția intestinală a vitaminei D, anomalii ereditare sau dobândite ale metabolismului vitaminei D, defecte ereditare ale receptorului pentru $1,25(OH)_2D$ în țesuturile țintă, acidoza cronică, defecte tubulare renale care produc hipofosfatemie sau acidoză, intoxicația cu aluminiu și tratamentul cronic cu anticonvulsivante. În anomaliile tubulare renale, rahitismul și osteomalacia se instalează în ciuda unei funcții intestinale normale, iar tratamentul lor cu vitamina D în dozele uzuale folosite în rahitismul carențial nu are rezultat. Aceste condiții patologice sunt desemnate cu termenul de *rahitism vitamino-D-rezistent* (sau *refractar*). Insuficiența renală, mai ales la copii și hemodializa cronică per se se asociază de asemenea cu rahitism sau osteomalacie.

Tabelul 355-2

Conținutul în calciu elementar al diferitelor preparate de calciu orale

Preparate de calciu	Conținutul în calciu elementar
Citrat de calciu	40 mg/300 mg
Lactat de calciu	80 mg/600 mg
Gluconat de calciu	40 mg/500 mg
Carbonat de calciu	400 mg/g
Carbonat de calciu + 5 μg vitamina D_2 (Os-Cal 250)	250 mg/tabletă
Carbonatul de calciu (Tums 500)	500 mg/tabletă

PATOGENIE ȘI HISTOPATOLOGIE Pentru mineralizarea scheletului sunt necesare cantități suficiente de calciu și fosfor la nivelul situsurilor de mineralizare. Și alți factori condiționează o mineralizare normală: integritatea funcțiilor metabolice și de transport ale osteoblastelor și condrocitelor, matrice de colagen adecvată, posibil fosforilarea și alte modificări ale componenților matriciali, concentrațiile reduse ale substanțelor inhibitoare ca agregatele de proteoglicani sau pirofosfații anorganici. Nu s-a demonstrat vreo funcție specifică în procesul de mineralizare pentru proteinele matriciale necolagenice (de ex. osteocalcina, osteonectina și fosfosialoproteinele) sintetizate de celulele osoase, deși ele sunt capabile să fixeze ioni de calciu. În cartilaj, faza minerală inițială este constituită din vezicule extracelulare legate de membrană. Dacă osteoblastul continuă să sintetizeze componente matriciale care nu pot fi mineralizate adecvat, vor apărea rahitismul și osteomalacia. Dacă procesul de calcificare continuă să fie inadecvat, și sinteza de matrice organică (osteoid) se va diminua progresiv. La nivelul țesutului osos, se va constata o creștere a suprafețelor de formare acoperite de țesut osteoid incomplet mineralizat, o creștere a volumului și grosimii osteoidului (ultima sub 12-14 μm în mod normal) și o diminuare a frontului de calcificare sau mineralizare. Aceasta poate fi surprinsă pe secțiuni osoase nedemineralizate, prin examen în lumină fluorescentă după marcare cu tetraciclină ingerată în prealabil, sau cu colorații specifice. Există o diminuare marcată a vitezei de apoziție a osului mineralizat. Sunt disponibile mai multe metode de măsurare a grosimii marginilor osteoide și a frontului de calcificare. Pe secțiunile histologice colorate cu hematoxilină-eozină zonele de țesut intens mineralizat apar violete sau albastre, iar marginile osteoide apar colorate în roz. O osteomalacie minimă poate trece neobservată pe probele preparate de rutină, pentru elucidarea diagnosticului fiind necesare secțiuni fine (3-5 μm), nedecalcificate, colorate de exemplu cu tricrom Goldner (figura 355-2). Rahitismul este caracterizat, de asemenea, printr-o mineralizare inadecvată a matricei cartilajelor de creștere epifizare. Calcificarea regiunilor interstițiale ale zonelor hipertrofice este defectuoasă, grosimea cartilajului de creștere este mărită, coloanele celulelor cartilaginoase (de obicei perfect ordonate) sunt dezorganizate și apare o deformare cupuliformă a epifizelor. Oasele afectate de rahitism sunt frecvent incapabile să suporte solicitările mecanice obișnuite și tind să se deformeze prin curbare. Dacă rahitismul rămâne netratat, creșterea cartilajelor de conjugare este încetinită, iar lungimea finală a oaselor lungi poate diminua.

Nu s-a stabilit dacă vitamina D, printr-unul din metaboliții săi, exercită un efect direct important asupra mineralizării atâta timp cât există cantități suficiente de ioni minerali. Rolul său esențial, după conversia în 25(OH)D și apoi în $1,25(OH)_2D$, este de a adapta și a crește absorbția ionilor de calciu din lumenul

intestinal și, posibil, de a stimula diferențierea celulelor stem în sensul formării osteoclastelor. Carența metaboliților activi ai vitaminei D conduce la scăderea absorbției intestinale a calciului și la diminuarea mobilizării calciului din os, rezultând o hipocalcemie. Aceasta stimulează sinteza și secreția de PTH și hiperplazia glandelor paratiroide. Concentrația circulantă crescută de PTH tinde să crească calcemia spre valori normale și mărește clearance-ul renal al fosfaților, care va duce la hipofosfatemie. Când concentrația fosforului în lichidele extracelulare scade sub un prag critic, mineralizarea nu mai își poate urma cursul normal. În carența severă de vitamină D, calcemia nu poate fi menținută în limite normale, iar forța motrice a mineralizării diminuă suplimentar. Absența unui metabolit al vitaminei D, cum este 24,25$(OH)_2$D, care acționează direct asupra scheletului, ar putea de asemenea să joace un rol în tulburarea de mineralizare caracteristică rahitismului și osteomalaciei.

Depleția de fosfați poate ea însăși să determine o osteomalacie, cum este cazul la pacienții care consumă cantități mari de antiacide neresorbabile și la persoanele cu pierderi renale excesive de fosfați, datorită diminuării reabsorbției tubulare. De obicei, nu există hiperparatiroidism secundar la acești pacienți. Hipofosfatemia per se induce defecte de mineralizare, în ciuda acțiunii sale de creștere a activității 25(OH)D-1α–hidroxilazei renale, dar nu poate fi incriminată în toate tulburările cauzatoare de osteomalacie enumerate în tabelul 355-3. De exemplu, în insuficiența renală cronică, nivelurile plasmatice ale fosfatului nu sunt diminuate, ci cresc. În mod similar, nivelurile fosforului plasmatic nu sunt scăzute la sugarii și copiii cu osteomalacie secundară unei hipofosfatazii, o insuficiență ereditară a fosfatazei alcaline. La unii pacienți cu insuficiență renală, osteomalacia este asociată cu o acumulare osoasă de aluminiu, care este probabil responsabilă de apariția defectului de mineralizare.

ASPECTE CLINICE Manifestările clinice ale rahitismului sunt rezultatul deformărilor scheletice, predispoziției la fracturi, slăbiciunii, hipotoniei și tulburărilor de creștere. În cazurile extreme de rahitism carențial vitamino-dependent, hipocalcemia poate determina tetanie care, atunci când este severă, se poate însoți de spasm laringian și convulsii. La sugari și copii mici, manifestările constau în apatie, iritabilitate, adesea o hipotonie profundă și slăbiciune musculară. Pe măsură ce boala progresează, copiii devin incapabili să meargă fără suport. La nivelul craniului apar o aplatizare anormală a oaselor parietale și o bombare a oaselor frontale. Bolta craniană își pierde consistența normală (craniotabes), iar suturile pot fi anormal lărgite. Articulațiile costocondrale proeminente constituie „mătăniile rahitice“, iar indentațiile ultimelor coaste la nivelul inserției diafragmatice formează *șanțul lui Harrison*. Netratate, deformările pelvisului și extremităților progresează, cu o încurbare frecventă mai ales la nivelul tibiei, femurului, radiusului și ulnei. Fracturile sunt frecvente, erupția dentară este adesea întârziată, iar anomaliile smalțului dentar sunt obișnuite.

Modul de prezentare a osteomalaciei la adult este de obicei mai insidios. Deformările scheletice pot trece neobservate, iar manifestările bolii subiacente pot domina tabloul clinic, cum este în cazul carenței de vitamina D la adultul cu boală celiacă. Simptomele, când apar, includ dureri osoase difuze și o sensibilitate osoasă. Durerile la nivelul șoldului pot determina un mers antalgic. Slăbiciunea musculară poate fi greu de diferențiat de mișcările ezitante cauzate de durerile osoase. Deficitul muscular proximal mimează deficitul din bolile musculare primare și este responsabil de așa-numitul mers „de rață“. Durerea și deficitul muscular pot reține bolnavii la pat sau în fotoliu. La miopatie contribuie numeroși factori, printre care hiperparatiroidismul secundar. Miopatia se poate ameliora clinic prin tratament specific cu doze substitutive de vitamină D în osteomalacia carențială, prin suplimentare cu fosfați în hipofosfatemia renală sau prin corecția acidozei.

Tabelul 355-3

Clasificarea rahitismului și osteomalaciei

Carența de vitamina D
Carența alimentară
Sinteza endogenă insuficientă
Cauze gastrointestinale
Afecțiuni ale intestinului subțire cu malabsorbție
Gastrectomie parțială sau totală
Afecțiuni hepatobiliare
Insuficiența pancreatică cronică
Anomaliile metabolismului vitaminei D
Ereditare: pseudo-carența de vitamina D sau dependența de vitamina D, tipurile I și II.
Dobândite
Anticonvulsivante
Insuficiența renală cronică
Rahitismul și osteomalacia asociate unor tumori (oncogenice)
Acidoza
Acidoza renală tubulară distală (clasică sau tipul I)
Forme secundare de acidoză renală
Ureterosigmoidostomie
Iatrogene
Administare cronică de acetazolamidă
Administrare cronică de clorură de amoniu
Insuficiența renală cronică
Depleția de fosfat
Alimentară: aport redus de fosfați plus ingestie de antiacide neabsorbabile
Defect de reabsorbție tubulară renală a fosfatului
Ereditară
Rahitismul hipofosfatemic X-linkat (rahitismul vitamino-D-rezistent)
Osteomalacia hipofosfatemică vitamino-D-rezistentă a adultului
Dobândită
Osteomalacia hipofosfatemică sporadică (diabetul fosfatat)
Rahitismul și osteomalacia asociate unor tumori (oncogenice)
Neurofibromatoza
Displazia fibroasă
Tubulopatii renale globale (sindrom Fanconi)
Primitive, de origine renală
Asociate cu tulburări metabolice sistemice
Cistinoze
Glicogenoza
Sindrom Lowe
Afecțiuni sistemice cu atingere renală asociată
Ereditare
Defecte congenitale
Boala Wilson
Tirozinemia
Neurofibromatoza
Dobândite
Mielomul multiplu
Sindromul nefrotic
Transplantul renal
Intoxicații
Cadmiu
Plumb
Tetraciclina expirată
Defecte primare de mineralizare
Ereditare: hipofosfatazie
Dobândite
Tratament cu difosfonați (etidronat de sodiu) (notă: dintre difosfonați, numai etidronatul are acest efect)
Tratament cu fluor
Condiții patologice cu accelerarea formării osoase, cu sau fără deficit relativ al resorbției osoase
Fază postoperatorie a unui hiperparatiroidism cu osteită fibrochistică
Osteopetroza
Defecte ale sintezei matriciale; fibrogeneza imperfectă a osului
Diverse
Afecțiuni dependente de magneziu
Osteomalacia axială
Alimentația parenterală
Intoxicația cu aluminiu

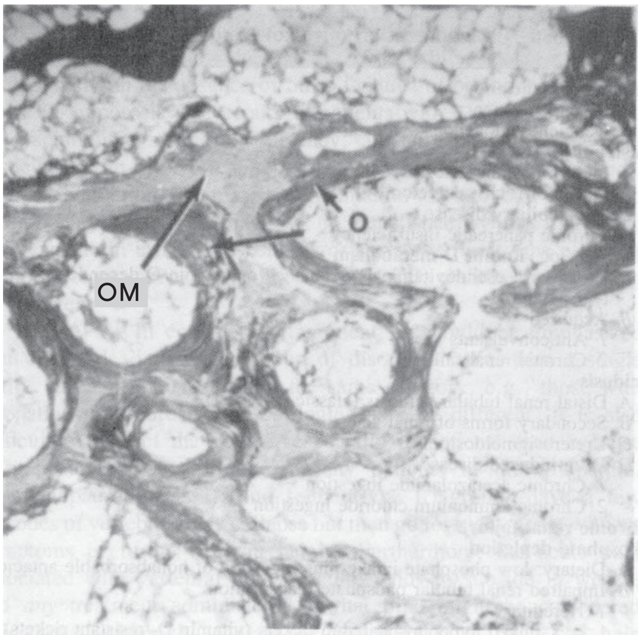


FIGURA 355-2 Microfotografie a unei secțiuni nedemineralizate, colorată cu metoda Goldner, dintr-o biopsie de creastă iliacă, la un bărbat de 45 de ani cu insuficiență renală cronică sub hemodializă. Cvasitotalitatea suprafeței osoase este acoperită de osteoid (O), ușor de diferențiat de osul mineralizat (OM). Grosimea marginii osteoide depășește 100 μm în mai multe zone.

Fracturi ale oaselor afectate se pot produce după traumatisme minime. Când sunt afectate coastele, pot apărea deformări severe ale cutiei toracice, iar tasările vertebrale pot determina diminuarea taliei.

ASPECTE RADIOLOGICE În cazul rahitismului, anomaliile radiologice sunt mai evidente la nivelul cartilajului de creștere epifizar, care prezintă o grosime crescută și o deformare în cupă, iar versantul metafizar are contur flou, datorită calcificării reduse a zonei hipertrofice și mineralizării insuficiente a osului primar spongios. Rețeaua trabeculară metafizară este anormală, corticalele diafizare pot fi subțiate, iar axul osului poate fi încurbat.

În cazul osteomalaciei, scăderea densității osului se asociază de obicei cu rarefierea trabeculelor și subțierea corticalelor. Modificările radiologice pot fi greu de distins de cele ale osteoporozei. Contururile trabeculelor pot fi estompate, dând naștere unui aspect omogen de sticlă mată. Semnul specific care sugerează osteomalacia este prezența unor benzi radiotransparente de câțiva milimetri până la câțiva centrimetri în lungime, de obicei orientate perpendicular pe suprafața osoasă. Ele apar frecvent în special pe fața internă a femurului, mai ales în proximitatea colului femural, în pelvis, pe marginea externă a scapulei, în partea superioară a peroneului și la nivelul metatarsienelor (figurile 355-3 și 355-4). Aceste benzi radiotransparente, numite *pseudofracturi* sau *striațiile lui Looser* își au sediul mai frecvent în zonele unde arterele importante traversează osul și au fost atribuite stresului mecanic datorat pulsațiilor arteriale. Pe scintigrafiile osoase, pseudofracturile apar ca focare hiperfixante. Eroziuni subperiostale de-a lungul corticalelor diafizare se pot observa uneori în hiperparatiroidismul secundar.

La pacienții cu afecțiuni tubulare renale, mai frecvent decât la cei cu carențe de vitamină D, se poate observa o creștere a densității osoase și mai rar scăderea acesteia, la care se adaugă o creștere importantă a grosimii corticalelor și trabeculelor osului spongios. În ciuda creșterii masei de țesut osos raportată la unitatea de volum, trabeculele sunt acoperite cu borduri osteoide îngroșate, tipice pentru osteomalacie. Constatări similare se pot observa la pacienții cu insuficiență renală cronică. Cauza hiperostozei este necunoscută; arhitectura osului este anormală, predispunând la fracturi după traumatisme minime.

ANALIZE DE LABORATOR Modificările în concentrațiile serice ale calciului, fosforului anorganic, 25(OH)D și 1,25$(OH)_2$D variază în funcție de afecțiunea în cauză (vezi capitolul 353). În carența de vitamină D, prin insuficiența aportului alimentar, a expunerii la soare sau prin malabsorbție intestinală, nivelurile calcemiei sunt normale sau scăzute, în timp ce nivelurile fosforului și 25(OH)D sunt scăzute constant, ultimul fiind de obicei sub 20 nmol/l (8 ng/ml) în funcție de metoda de dozare. Dimpotrivă, nivelurile de 1,25$(OH)_2$D pot fi normale sau crescute datorită hiperparatiroidismului secundar. În final, nivelurile 25(OH)D pot scade atât de mult încât să nu mai existe suficient substrat pentru 25(OH)D-1α-hidroxilaza renală, iar atunci va scădea și nivelul seric al 1,25$(OH)_2$D. La adulți, limita inferioară a concentrației fosforului seric este de aproximativ 0,9 mmoli/l (2,8 mg/dl); la copii, limita inferioară a normalului este mai ridicată, de 1,3-1,5 mmoli/l (4-4,5 mg/dl). În cazul depleției *severe* de vitamina D, hipocalcemia poate fi atât de importantă încât să determine tetanie. Hiperparatiroidismul secundar generează o acidoză moderată și aminoacidurie neselectivă. De regulă, pacienții cu afecțiuni tubulare renale au niveluri normale ale calcemiei și hipofosfatemie. Alte constatări de laborator, cum sunt glucozuria, aminoaciduria, acidoza și hipouricemia, reflectă perturbarea în grade variabile a funcției tubului proximal sau reprezintă manifestări ale bolii subiacente (de ex. scăderea în plasmă a ceruloplasminei în boala Wilson, anomalii ale imunoglobulinelor în mielomul multiplu). În insuficiența renală cronică, hiperfosfatemia și hipocalcemia se însoțesc de niveluri normale de 25(OH)D și niveluri scăzute de 1,25$(OH)_2$D. În sindromul nefrotic, nivelurile serice ale 25(OH)D pot fi scăzute în primul rând datorită pierderilor urinare ale fracției proteice legate de 25(OH)D. În hipofosfatazie, nivelurile serice ale fosforului sunt, de asemenea, normale sau crescute. O excreție urinară crescută a markerilor resorbției osoase survine atunci când un hiperparatiroidism secundar sau o resorbție osoasă crescută se adaugă tulburării de mineralizare. Nivelurile fosfatazei alcaline în plasmă sunt de obicei crescute în rahitism și osteomalacie, dar forme de osteomalacie tipică, chiar severă, mai ales cele datorate tubulopatiilor, se pot însoți de niveluri normale sau ușor crescute la limita superioară. Aceste niveluri enzimatice pot crește la începutul tratamentului.

CARENȚA ALIMENTARĂ DE VITAMINA D ȘI SINTEZA ENDOGENĂ INSUFICIENTĂ Cele mai multe alimente nesuplimentate cu vitamina D conțin cantități de vitamină D insuficiente pentru prevenirea rahitismului la copiii în creștere sau a osteomalaciei la adulții ce trăiesc în mediul urban în zone temperate. Cum s-a discutat în capitolul 353, în absența suplimentării, vitamina D trebuie sintetizată endogen prin acțiunea radiațiilor ultraviolete asupra precursorului 7-dehidrocolesterol din piele. Mulți factori diminuă formarea vitaminei D_3 din precursorul său: pigmentația melanică importantă, hiperkeratoza, utilizarea ecranelor solare, limitarea expunerii corpului, oblicitatea radiațiilor ultraviolete mai ales iarna și factori atmosferici, cum este smogul, care scade penetrarea radiațiilor solare ultraviolete. De când suplimentarea laptelui și utilizarea preparatelor de vitamina D la sugari se fac de rutină, carența este rară în Statele Unite. Populația infantilă pauperă, cu pielea pigmentată, trăind în orașele suprapopulate din nord este mai susceptibilă. De asemenea, subiecții în vârstă, cu expunere solară insuficientă, în special cei constrânși să stea în casă sau cei din instituții de îngrijire care nu consumă lapte și nu primesc suplimente de vitamina D, pot prezenta niveluri serice joase de 25(OH)D, hiperparatiroidism secundar și frecvență crescută a fracturilor de șold. Absorbția intestinală a vitaminei D este normală la vârstnici.

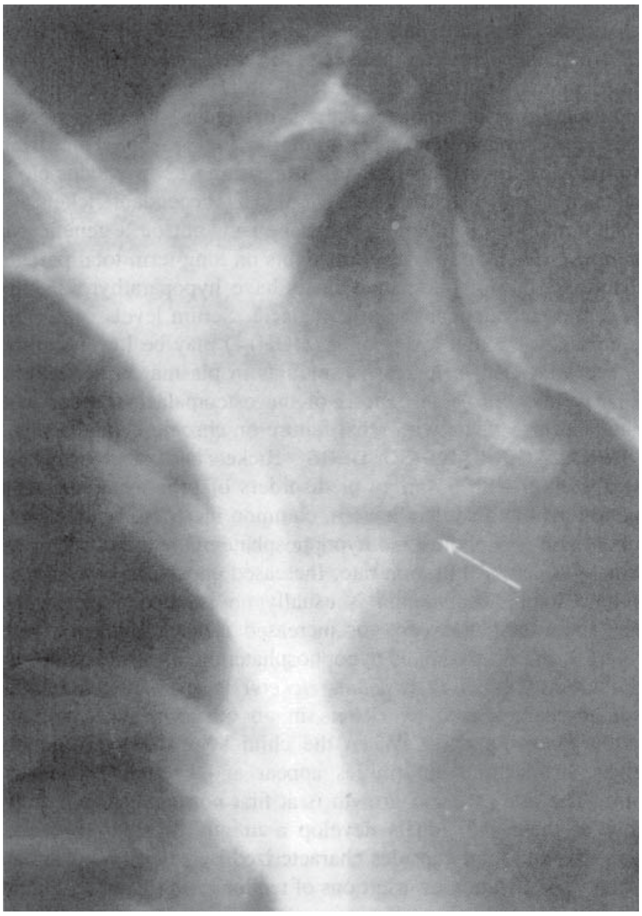


FIGURA 355-3 Radiografie de scapulă la o femeie de 58 de ani cu diabet fosfat. Prezența pseudofracturilor sau striurilor Looser este indicată de săgeată.

PIERDERILE DE VITAMINA D ȘI MALABSORBȚIA INTESTINALĂ Osteomalacia poate apărea în cursul sindroamelor de malabsorbție intestinală, cum sunt boala celiacă a adultului și enterita regională. Înaintea descoperirii, în unele din aceste cazuri, a intoleranței la gluten, boala celiacă era una din afecțiunile cele mai frecvent asociate cu osteomalacia. Absorbția vitaminei D, care se face de obicei prin chilomicroni, este perturbată în bolile ce determină steatoree, cum este obstrucția biliară cronică. Pacienții cu o afectare colestatică hepatică sau cu obstrucție biliară extrahepatică pot avea niveluri serice scăzute de 25(OH)D și osteomalacie, datorate nu numai absorbției scăzute de vitamină D, ci și producției hepatice insuficiente de 25(OH)D. Osteomalacia este mai puțin frecventă în insuficiența pancreatică cronică. Pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pe stomac pentru ulcer peptic sau bypass gastric pentru obezitate pot de asemenea să dezvolte osteomalacie, posibil datorită disfuncției părții proximale a intestinului subțire. Și alți factori suplimentari pot contribui la osteomalacia bolnavilor cu afecțiuni ale intestinului subțire, ca diminuarea suprafeței de absorbție sau diminuarea răspunsului celulelor intestinale la metaboliții activi ai vitaminei D. În malabsorbția intestinală și în carența alimentară de vitamina D apare de obicei un hiperparatiroidism secundar, care poate fi mai sever la pacienții care dezvoltă o osteomalacie consecutiv unui bypass intestinal chirurgical. Unii pacienți cu carență de vitamina D, asociată de obicei cu malabsorbția intestinală, au niveluri circulante normale de $1,25(OH)_2D$, în ciuda nivelurilor scăzute sau nedetectabile de 25(OH)D. La acești indivizi, nivelurile normale de $1,25(OH)_2D$ pot fi puse pe seama ingestiei suficiente de vitamină D conținută în regimul alimentar de spital pentru producția de substrat 25(OH)D pentru 1α-hidroxilaza renală, a cărei activitate este crescută datorită hiperparatiroidismul secundar. La alți pacienți, nivelurile circulante de $1,25(OH)_2D$ pot să nu reflecte concentrațiile disponibile la nivelul celulelor-țintă.

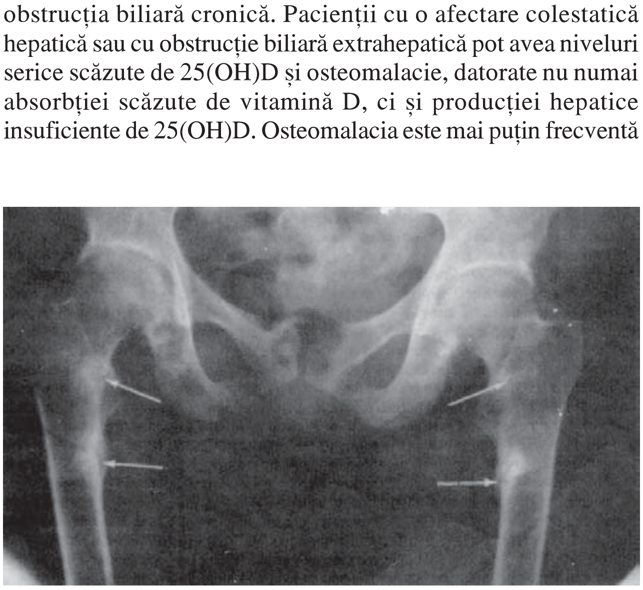


FIGURA 355-4 Radiografie de femur la o femeie de 47 de ani cu sindrom Fanconi cu debut la maturitate. Prezența pseudofracturilor multiple este indicată prin săgeți.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI VITAMINEI D Nivelurile serice de 25(OH)D sunt reduse în afecțiuni hepatice parenchimatoase și obstructive, dar aceste observații nu au fost corelate cu studii histologice cantitative ale osului. Pacienții care sunt tratați cu anticonvulsivante ca fenobarbital, fenitoin sau carbamazepină pot dezvolta rahitism sau osteomalacie. Problema este mai importantă la subiecții tratați cu mai multe medicamente anticonvulsivante, la cei imobilizați, internați sau instituționalizați. Modificarea de laborator cea mai importantă o reprezintă nivelul scăzut sau nedetectabil de 25(OH)D. Tratamentul cu vitamina D (1.000 UI/zi) va restabili nivelul seric normal de 25(OH)D. Cum s-a discutat în capitolul 353, medicamentele anticonvulsivante au multiple efecte asupra homeostaziei calciului.

Rahitismele vitamino-D-dependente sunt două afecțiuni cu transmitere autosomal recesivă, care asociază și rahitism (vezi și capitolul 353). Manifestările *rahitismului vitamino-D-dependent de tip I* constau în hipocalcemie, hipofosfatemie, talie mică, deformări scheletice specifice rahitismului, hipoplazia smalțului dentar, frecvente creșteri ale activității fosfatazei alcaline serice, aminoacidurie neselectivă și hiperparatiroidism secundar. Nivelurile circulante de $1,25(OH)_2D$ sunt scăzute sau nedetectabile. Tratamentul cu doze masive de vitamina D sau doze mici de calcitriol corectează anomaliile biochimice constatate, induc regresia rahitismului și refac rata creșterii scheletului. Anomaliile se datorează mutațiilor care alterează 25(OH)D-1α-hidroxilaza renală. Prin analize genetice ale legăturilor, anomalia a fost localizată pe cromozomul 12q14. Un tratament substitutiv cu calcitriol este necesar toată viața. *Tipul II de rahitism vitamino-D-dependent*, numit și *rezistența ereditară la $1,25(OH)_2D$*, are multe trăsături clinice comune cu tipul I. Rahitismul debutează precoce, dar variază ca severitate în funcție de nucleul familial. Manifestările distinctive sunt alopecia, care se poate dezvolta în primele luni de viață și multipli noduli și chisturi epidermice. Tipul II al afecțiunii se datorează mutațiilor care alterează structura și funcția receptorului pentru $1,25(OH)_2D$. Diferite anomalii moleculare descrise la diferite familii investigate includ mutații ce afectează legarea receptorului de ADN, mutații care determină formarea unor molecule incomplete de receptor și mutații care produc substituția unui aminoacid în structura proteică. Această afecțiune a fost localizată, tot prin studiile legăturilor genetice, pe cromozomul 12, într-un locus apropiat, dar diferit de cel al tipului I de rahitism vitamino-dependent.

Anomalii ale metabolismului vitaminei D, care nu au bază genetică, precum și osteomalacia, pot apărea la pacienți care au fost menținuți cu alimentație parenterală totală pe termen lung. Unii dintre aceștia prezintă hipoparatiroidism secundar,

dar acesta nu poate explica osteomalacia. Nivelurile serice de 25(OH)D sunt normale, deși nivelurile de 1,25$(OH)_2$D pot fi scăzute. S-au putut detecta cantități mari de aluminiu în plasmă, urină și țesutul osos, acesta putând juca un rol în geneza osteomalaciei în mod similar celui care îi este atribuit la pacienții cu insuficiență renală cu hemodializă cronică.

AFECȚIUNI TUBULARE RENALE Rahitismul și osteomalacia apar în asociere cu o varietate de tulburări ale funcției tubului renal proximal. Aceste tulburări au în comun o creștere a clearance-ului renal al fosforului anorganic și hipofosfatemie, cu o rată a filtrării glomerulare în limite normale. Clearance-ul crescut al fosfatului și hipofosfatemia consecutivă sunt de obicei defecte izolate, neînsoțite de alte anomalii, în afara unei excreții urinare crescute de glicină (hiperglicinurie). Hipofosfatemia X-linkată (numită și *diabet fosfat* sau *rahitism vitamino-D-rezistent*) este o afecțiune cu transmitere dominantă X-linkată, caracterizată prin rahitism apărut la un copil corect alimentat, aparent sănătos. Când copilul începe să meargă și să-și susțină propria greutate, apar deformări ale membrelor inferioare care se agravează progresiv. Viteza creșterii liniare este la început normală, apoi încetinită. În numeroase cazuri se dezvoltă niște tulburări particulare ale tendoanelor, ligamentelor și capsulelor articulare, caracterizate prin calcificări sau, mai probabil, osificări ale inserțiilor tendoanelor, ligamentelor și capsulelor articulare (entesopatii). La unii pacienți, remisiunile spontane pot fi urmate de recidive la vârsta adultă, de exemplu în timpul sarcinii sau a perioadei de lactație. Hipofosfatemia se datorează unui defect de conservare renală a fosfatului, care la rândul său se datorează unei anomalii de transport a fosfatului prin membrana luminală a celulelor tubulare proximale renale, dar anomalia nu se poate datora unui defect intrinsec al transportorului sodiu-dependent al fosfatului, deoarece gena care codifică această proteină este localizată pe cromozomul 5 și nu pe cromozomul X [un model al bolii umane apare la sușe de șoareci (Hyp) cu hipofosfatemie]. Pe baza analizei polimorfismului fragmentelor de restricție în mai multe familii cu hipofosfatemie X-linkată, gena mutantă umană a fost localizată pe brațul scurt al cromozomului X (Xp 22.31). S-a identificat o genă candidată, notată *PEX*, care prezintă o omologie cu genele unei familii de endopeptidaze și la care, în familiile cu rahitism vitamino-rezistent, s-au evidențiat câteva mutații, incluzând deleții, ferestre și defecte ale joncțiunilor de splicing. La subiecții afectați, nivelurile serice de 25(OH)D sunt normale, iar nivelurile de 1,25$(OH)_2$D sunt normale sau scăzute. În timp ce la indivizii normali inducerea unei hipofosfatemii va conduce la stimularea 25(OH)D-1α-hidroxilazei și la creșterea nivelurilor de 1,25$(OH)_2$D, alterarea fluxului de fosfat în celula tubulară renală în cazul hipofosfatemiei X-linkate împiedică stimularea hidroxilazei. Astfel, nivelurile de 1,25$(OH)_2$D, deși cu valori în limite normale, sunt prea scăzute și deci inadecvate față de depleția de fosfat. Defectul de mineralizare a scheletului se datorează pe de o parte concentrației locale scăzute de fosfat și pe de altă parte unui defect intrinsec al funcției osteoblastelor, probabil înrudit cu cel al celulelor tubulare renale. De aceea, un tratament eficient necesită atât o reîncărcare cu fosfat prin administrarea unor cantități mari de fosfat oral, cât și tratamentul cu calcitriol (vezi mai departe). Un asemenea tratament combinat corectează osteomalacia suprafețelor de os trabecular și defectele microscopice de mineralizare periosteocitară și conduce la o relansare a creșterii în lungime. Pacienții cu deficit statural la debutul tratamentului par să aibă cel mai nesatisfăcător răspuns terapeutic privind creșterea staturală. După vindecarea rahitismului, persistă anomalii ale clearance-ului fosfaților și hipofosfatemie, justificându-se continuarea tratamentului medical. Dozele excesive de calcitriol trebuie evitate, deoarece acestea au ca efect nefrocalcinoza și litiaza renală. La vârsta adultă, pacienții cu hipofosfatemie X-linkată au frecvent pseudofracturi, artrite ale articulațiilor sacroiliace, ale pumnilor, genunchilor, șoldului și picioarelor și o entesopatie marcată. Un alt tip de rahitism ereditar este denumit *rahitism ereditar hipofosfatemic cu hipercalciurie*. Poate fi prezentă o slăbiciune musculară, care nu se întâlnește în hipofosfatemia X-linkată. Acești subiecți, a căror afecțiune se transmite probabil autosomal recesiv au o calcemie normală, o hipofosfatemie și o importantă hipercalciurie absorbtivă; aceasta din urmă dispare dacă testul se face à jeun și reapare după o încărcare orală cu calciu. Nivelurile serice de 1,25$(OH)_2$D sunt crescute, în contrast cu valorile normale sau scăzute din hipofosfatemia X-linkată. Aceste creșteri ale 1,25$(OH)_2$D seric reprezintă o reacție adecvată a 25(OH)D-1α-hidroxilazei la depleția fosfatică. Reîncărcarea fosfatică permite vindecarea leziunilor de rahitism.

Cazuri sporadice de hipofosfatemie au fost de asemenea descrise la adulții fără antecedente familiale, care prezintă ca manifestare predominantă o slăbiciune musculară proximală (vezi și capitolul 356). Acești pacienți beneficiază, de asemenea, cel mai mult de pe urma tratamentului combinat cu calcitriol și fosfor anorganic. După cum s-a menționat anterior, hiperparatiroidismul secundar este absent la cei mai mulți dintre pacienții cu tubulopatii asociate cu rahitism și osteomalacie care nu au primit tratament.

La alți pacienți, tulburarea funcției tubulare poate fi mai extinsă, afectând (în afara fosforului) glucoza, potasiul, aminoacizii și acidul uric; variatele combinații posibile se denumesc cu termenul de *sindrom Toni-Debré-Fanconi*. Forma completă a defectului tubular renal poate apărea sporadic sau familial. În unele cazuri, atingerea tubulară este doar o parte a unei afecțiuni mai extinse, cum este boala Wilson și cistinoza. Sindromul Fanconi poate fi de asemenea o manifestare a mielomului multiplu, caz în care este atribuit efectelor toxice ale depozitelor de proteină Bence-Jones precipitate în tub. În mod similar, s-au putut observa o osteomalacie și o acidoză renală tubulară în sindromul Sjögren, cu o excreție urinară crescută de beta$_2$-microglobuline și de proteină de transport a retinolului. Acidoza care apare în defectele tubulare proximale poate de asemenea să joace un rol în dezvoltarea unei osteomalacii, posibil prin alterarea metabolismului vitaminei D sau al transportului renal al calciului și fosforului. Aceasta explică osteomalacia care însoțește acidoza hipercloremică a anastomozelor uretero-colice.

OSTEOMALACIA ASOCIATĂ TUMORILOR (ONCOGENĂ) Osteomalacia și hipofosfatemia cu clearance renal crescut al fosfatului se pot întâlni în cazul unor variate tumori mezenchimatoase, printre care tumorile cu celule gigante (benigne sau maligne), granuloame cicatriceale, hemangioame, fibroame și alte neoplasme mezenchimale. Un sindrom similar survine la pacienții cu carcinom de prostată. În unele cazuri, ablația tumorii este urmată de normalizarea clearance-ului renal al fosforului, creșterea nivelurilor serice ale fosforului și vindecarea osteomalaciei (sau, la copii, a rahitismului). Nivelurile serice de 1,25$(OH)_2$D sunt scăzute sau nedetectabile, cu toate că administrarea prelungită de calcitriol în vederea creșterii nivelurilor circulante ale acestui metabolit până la valori normale nu modifică nici clearance-ul renal al fosforului, nici concentrațiile serice ale fosforului. Factorii umorali secretați de aceste tumori pot perturba funcțiile tubulare proximale cum este 1α-hidroxilarea metabolitului 25(OH)D *și* acționează ca inhibitori ai transportului de fosfat.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ Osteomalacia este frecventă la pacienții cu insuficiență renală cronică; ea tinde să fie tipul predominant de osteodistrofie renală la pacienții mai tineri și se întâlnește mai des la cei care au niveluri plasmatice scăzute ale calciului și fosforului. Aproape întotdeauna este prezentă o componentă de hiperparatiroidism secundar și de osteită fibroasă. Anomalia în cauză constă probabil într-o conversie scăzută de 25(OH)D în 1,25$(OH)_2$D, atât datorită diminuării țesutului renal cortical viabil, cât și efectului inhibitor

al hiperfosfatemiei asupra activității 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale. În plus, se poate asocia și un defect primar de absorbție intestinală a calciului. Hiperparatiroidismul secundar se poate datora parțial și scăderii clearance-ului fosfatului și hiperfosfatemiei consecutive. În condițiile unei hiperfosfatemii cu o concentrație plasmatică a calciului aproape normală, tulburarea mineralizării se datorează probabil prezenței inhibitorilor. La unii pacienți, osteomalacia răspunde la doze mari de vitamină D sau de dihidrotahisterol sau la doze mici de calcitriol sau calcifediol. Totuși, unii pacienți cu osteodistrofie renală nu răspund la doze farmacologice de vitamină D sau la calcitriol. La unii dintre ei, acumularea de aluminiu în os este responsabilă pentru rezistența la vitamina D a osteomalaciei. Depozite de aluminiu se pot identifica la nivelul fronturilor de mineralizare, iar viteza de apoziție osoasă este scăzută. Acești indivizi au niveluri crescute de aluminiu și un decuplaj între depunerea matricială și mineralizare. Indivizii cu concentrații mai scăzute de aluminiu pot dezvolta o formă așa-zisă „aplastică“ de afectare osoasă, în care depunerea matricială și mineralizarea sunt cuplate mai strâns. Deferoxamina poate mobiliza aluminiu din os și alte țesuturi și constituie un tratament eficace. La unii pacienți cu osteodistrofie renală, masa osoasă totală poate fi crescută (osteoscleroză), rezultând o densitate crescută a osului. Acest aspect este evident în mod special la nivelul coloanei vertebrale, unde imaginea caracteristică a vertebrelor constă într-o condensare a platoului superior și inferior al corpurilor vertebrale, delimitând o zonă centrală mai radiotransparentă („vertebra în sandwich“). Histologic, deși cantitatea de os pe unitatea de suprafață este crescută, fiecare trabecul este acoperit de o bordură osteoidă groasă.

HIPOFOSFATAZIA Rahitismul reprezintă o manifestare a deficitului de fosfatază alcalină la sugari și copii, numită *hipofosfatazie*. Există patru forme de hipofosfatazie: forma letală perinatală, forma întâlnită la sugari, forma infantilă la copii și forma adultului. Rahitismul apare în formele întâlnite la sugar și la copil. La adulți, afecțiunea poate să nu fie recunoscută până la o vârstă medie, dar în istoric există frecvent antecedente ale pierderii precoce a dinților de lapte sau a celor definitivi. În hipofosfatazia adultului se pot întâlni osteomalacia și depuneri de pirofosfat de calciu. Formele severe întâlnite perinatal și la sugari se transmit după un model autosomal recesiv; modelele de transmitere la celelalte forme este neclar. Nivelurile scăzute ale fosfatazei alcaline circulante se explică printr-un deficit de enzimă nespecifică de țesut (os-ficat-rinichi). S-a demonstrat existența mutațiilor în gena fosfatazei alcaline.

Deși fosfataza alcalină este abundentă la nivelul osteoclastelor, funcția sa în procesul mineralizării nu este stabilită. În hipofosfatazie există o excreție urinară crescută de fosfoetanolamină și o creștere a nivelurilor circulante de piridoxal-5'-fosfat. Originea metabolică a fosfoetanolaminei nu este stabilită. Concentrațiile de piridoxal-5'-fosfat intracelular nu sunt crescute, iar creșterea sa extracelulară este compatibilă cu funcția de ectoenzimă a fosfatazei alcaline; nu se știe dacă perturbările metabolismului piridoxal-5'-fosfatului contribuie la anomaliile clinice. Pirofosfatul anorganic (PPi) este un substrat pentru fosfataza alcalină, ceea ce explică nivelurile crescute de PPi în urină și plasmă și incidența crescută a depunerilor de pirofosfat de calciu în hipofosfatazie. Întrucât PPi poate funcționa și ca inhibitor al creșterii fazei minerale fosfocalcice, concentrațiile excesive de PPi pot produce rahitism și osteomalacie. Nu există tratament eficace.

ALTE AFECȚIUNI ASOCIATE CU TULBURĂRI DE MINERALIZARE Tulburări de mineralizare pot fi observate la pacienții tratați cu doze mari de ioni de fluor și la pacienții cu maladia Paget tratați cu etidronat. O diminuare moderată a mineralizării matricei neoformate, creșterea suprafeței acoperite de osteoid și creșterea grosimii bordurilor osteoide se pot întâlni în condiții patologice care, în afara acestor criterii, nu sunt considerate ca osteomalacii. Astfel de exemple sunt pacienții cu osteită fibroasă în cadrul unui hiperparatiroidism tratat chirurgical. În acest caz, există un dezechilibru temporar între rata furnizării de material mineral și rata formării de matrice osoasă. Biopsiile efectuate în astfel de cazuri arată un front de calcificare normal. Borduri osteoide groase și hipofosfatemii se pot întâlni și la copiii afectați de osteopetroză, care prezintă o resorbție insuficientă a osului și cartilajului calcifiat, în timp ce formarea osoasă este activă.

Fibrogenesis imperfecta ossium este o afecțiune asemănătoare osteomalaciei, caracterizată prin aspectul grosier, marmorat al osului trabecular, pseudofracturi și dureri osoase, dar cu niveluri plasmatice normale ale calciului și fosforului. Țesutul osos are un aspect histologic caracteristic, asociind borduri osteoide groase, alterarea birefringenței normale a osului și un aspect anormal al fibrelor de colagen la microscopul electronic. Originea acestei afecțiuni nu este cunoscută.

Rx TRATAMENT

În rahitismele și osteomalaciile datorate absenței vitaminei D din dietă și expunerii insuficiente la soare, se administrează vitamina D_2 (ergocalciferol) sau vitamina D_3 (colecalciferol) pe cale orală în doze de 800-4.000 UI (0,02-0,1mg) zilnic, timp de 6-12 săptămâni, urmate apoi de o suplimentare zilnică în doze de 200-400 UI, suficiente pentru prevenirea acestor afecțiuni la persoanele indemne. La persoanele vârstnice cu deficit de vitamină D, administrarea acesteia în doze de 50.000 UI per os în fiecare săptămână, timp de 8 săptămâni, crește nivelurile serice de 25(OH)D spre valori medii-normale. La sugari și la copii acest tratament duce la ameliorarea tonusului și forței musculare, la creșterea nivelurilor serice ale calciului și fosforului și la scăderea nivelurilor fosfatazei alcaline după mai multe săptămâni. Semnele radiologice de vindecare a rahitismului apar după câteva săptămâni și pot fi complete după câteva luni. La copiii și sugarii cu tetanie pot fi necesare suplimente de calciu și doze inițiale mai mari de vitamina D. La adulții cu osteomalacie prin carență nutrițională, consolidarea pseudofracturilor poate surveni după 3-4 săptămâni de tratament cu doze de 2.000 UI (0,05 mg) de vitamină D pe zi. Vindecarea este completă, de obicei, după 6 luni.

Pacienții cu osteomalacie prin malabsorbție intestinală nu răspund la doze mici de vitamină D. În prezența unei steatorei manifeste, sunt necesare doze orale zilnice de vitamină D de 50.000 până la 100.000 UI (1,25-2,5 mg) și doze mari de calciu (de ex. 15 g de lactat de calciu sau 4 g de carbonat de calciu oral pe zi). În unele cazuri, vitamina D pe cale orală este ineficientă și devine necesară administrarea parenterală (de ex. 10.000 UI/zi intramuscular). O altă abordare terapeutică constă în utilizarea radiațiilor ultraviolete B artificiale sau în expuneri la soare, în asociere cu suplimentarea orală cu calciu. În această formă de osteomalacie sunt eficiente doze mici de calcitriol (0,5 până la 1,0 μg/zi). Tratamentul cu fosfat anorganic nu este indicat nici în forma carențială, nici în malabsorbția vitaminei D, deoarece determină o hipocalcemie și nu corectează deficitul de absorbție intestinală a calciului. La toți pacienții care primesc doze mari de vitamine D, trebuie urmărite periodic nivelul calcemiei și nivelul seric al 25(OH)D. Determinările semicantitative ale calciului urinar nu sunt suficiente.

La pacienții sub tratament anticonvulsivant, de obicei este necesară continuarea acestuia, asociindu-se doze de 1.000 UI/zi de vitamină D și, în plus, se monitorizează nivelurile serice ale calciului și 25(OH)D până la obținerea unui răspuns terapeutic (semne radiologice de vindecare, ameliorarea simptomelor).

Tratamentul rahitismului și osteomalaciei asociate afecțiunilor renale tubulare este mai dificil. În trecut, osteomalacia hipofos-

fatemică X-linkată era tratată cu doze mari de vitamina D (de la 50.000 la câteva sute de mii de UI/zi), dar răspunsul scheletic era rareori complet. În prezent este în uz curent suplimentarea orală cu fosfat anorganic sub formă de doze fracționate de fosfor de 1,0 până la 3,6 g pe zi (50 mg/kg corp/zi la copii) și calcitriol, 0,5 până la 2,0 μg/zi (30 ng/kg corp/zi la copii), ceea ce constituie schema terapeutică cea mai indicată pentru ameliorarea creșterii scheletice și vindecarea afectării osoase. La unii adulți, tratamentul numai cu fosfat anorganic este suficient pentru a face să dispară slăbiciunea musculară și durerile osoase, permițând vindecarea radiologică și histologică. Asocierea de calcitriol ameliorează balanța calciului și diminuă hiperparatiroidismul secundar, menținând un nivel suficient al fosforului seric care să permită vindecarea completă. În timpul fazei de debut a tratamentului, la unii pacienți poate apărea o accentuare temporară a durerii osoase și creșterea fosfatazei alcaline. În osteomalacia asociată cu acidoză cronică din cadrul tulburărilor renale tubulare, utilizarea substanțelor alcaline poate fi de interes, în asociere cu suplimentarea în tratament a fosfatului și calcitriolului. La pacienții cu ureterosigmoidostomie, bicarbonatul de sodiu oral poate corecta acidoza, poate ameliora nivelul seric de fosfat și poate vindeca leziunile osoase; prin administrarea unor doze de întreținere de substanțe alcaline se poate preveni reapariția simptomelor.

Bolnavii cu sindrom nefrotic având niveluri serice scăzute de 25(OH)D beneficiază de o suplimentare cu vitamina D în doze mici (800 – 1.000 UI/zi). În tratamentul hipocalcemiei și al osteodistrofiei consecutive insuficienței renale, o eficiență asemănătoare o are calcitriolul în doze mici. Doza inițială recomandată de calcitriol este de 0,25 μg/zi. Dacă parametrii biochimici nu se modifică după 2-4 săptămâni, doza se va crește în trepte cu 0,25 μg/zi la fiecare 2 până la 4 săptămâni, până la obținerea unui răspuns clinic și biochimic satisfăcător (creșterea calcemiei și scăderea nivelurilor de PTH). Doza uzuală este de 0,5-1 μg/zi. Calcitriolul se poate administra și intravenos (1,0-2,5 μg/zi de trei ori pe săptămână) la pacienții dializați, în special pentru tratarea osteitei fibroase refractare. Deoarece nu există un mecanism de control al răspunsului biologic la calcitriol, incidența unei hipercalciurii și hipercalcemii tranzitorii este mare, mai ales la începutul tratamentului. De aceea este necesară monitorizarea frecventă a calciului seric în timpul primelor 1-2 luni de tratament și apoi mai rar, după stabilirea unei doze constante. Unii pacienți tratați cu calcitriol prezintă o creștere aparentă a nivelurilor serice ale creatininei și o scădere a clearance-ului creatininei; aceste modificări se datorează mai degrabă alterării metabolismului creatininei decât diminuării funcției renale. Deoarece calcitriolul are o durată de acțiune scurtă și nu se depozitează în țesutul adipos, hipercalcemia diminuă de obicei după 2 până la 7 zile de la scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Suplimentarea cu fosfați este, bineînțeles, contraindicată în insuficiența renală cronică. Totuși, uneori poate surveni o hipofosfatemie, rezultată din abuzul de antiacide neresorbabile sau prin extragerea exagerată a fosfatului prin hemodializă.

La pacienții care au fost afectați de rahitism în copilărie, solicitările mecanice anormale datorate deformărilor osoase severe pot contribui la dezvoltarea unor artropatii degenerative, mai ales la nivelul șoldurilor și genunchilor. Osteotomiile practicate la momentul oportun, după vindecarea rahitismului, pot preveni aceste complicații și necesitatea unor artroplastii mai extinse ulterior.

BIBLIOGRAFIE

OSTEOPOROZA

ALOIA JF et al: Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97, 1994

AVIOLI LV, KRANE SM (eds): *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1990

BACHRACH LK et al: Osteopenia in adults with cystic fibrosis. Am J Med 96:27, 1994

CALVO MS et al: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr Rev 17:333, 1996

CANALIS E: Insulin-like growth factors and their role in osteoporosis. Calcif Tissue Int 58:133, 1996

CHAPUY MC et al: Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327:1637, 1992

COLLINS JA: Hormone replacement therapy and breast cancer: What is happening? J Surg Obstet Gynecol Can 17:837, 1995

COSMAN F et al: Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. Ann Intern Med 118:337, 1993

CUMMINGS SR et al: Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 332:767, 1995

DE GROEN PC et al: Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 335:1016, 1996

DEMPSTER DW, LINDSAY R: Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 341:797, 1993

EISMAN JA: Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: An affirmative view. Editorial. J Bond Miner Res 10:1289, 1995

EPSTEIN FH: Mechanisms of disease. N Engl J Med 332:305, 1995

FINKELSTEIN JS et al: Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. N Engl J Med 331:1618, 1994

GREENSPAN SL et al: Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. JAMA 271:128, 1994

GREY AB et al: The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. Am J Med 99:636, 1995

HEANEY RP: Fluoride and osteoporosis. Ann Intern Med 120:689, 1994

HOPPER JL et al: The bone density of female twins discordant for tobacco use. N Engl J Med 330:387, 1994

KRALL EA et al: Walking is related to bone density and rates of bone loss. Am J Med 96:20, 1994

LANDMAN JO et al: Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long term treatment with oral pamidronate. J Clin Endocrinol Metab 80:3465, 1995

LEE AH et al: Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. Am J Med 96:35, 1994

LIBERMAN UA et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333:1437, 1995

LINDSAY R: Prevention and treatment of osteoporosis. Lancet 341:801, 1993

MARCUS R et al: (eds): *Osteoporosis*. San Diego, Academic Press, 1996

NABULSI AA et al: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med 328:1069, 1993

PAK CYC et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 123:401, 1995

PEACOCK M: Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: A contrasting view. Editorial. J Bone Miner Res 10:1294, 1995

REID IR et al: Effect of calcium supplementation of bone loss in postmenopausal women. N Engl J Med 328:460, 1993

RIGOTTI NA et al: The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. JAMA 265:1133, 1991

RIGGS BL, MELTON LJ III: The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 327:620, 1992

ROSEN HN et al: Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. Calcif Tissue Int 54:26, 1994

RYAN PJ et al: Osteoporosis and chronic back pain: A study with single-photon emission computed tomography bone scintigraphy. J Bone Miner Res 7:1455, 1992

SAMBROOK P et al: Prevention of corticosteroid osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. N Engl J Med 328:1747, 1993

SMITH EP et al: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 331:1056, 1994

STEPAN JJ et al: Castrated men exhibit bone loss: Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab 69:523, 1989

STEWART AF: PTHrP(1-36) as a skeletal anabolic agent for the treatment of osteoporosis. Bone 19:303, 1996

TILYARD MW et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 326:357, 1992

YAMAMOTO N et al: Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: A report of five patients. Calcif Tissue Int 54:20, 1994

OSTEOMALACIA

Bonkovsky HL et al: Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. Hepatology 12:273, 1990
Chines A, Pacifici R: Antacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: A case report and review of the literature. Calcif Tissue Int 47:291, 1990
Collins N et al: A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. Q J Med 78:113, 1991
Dawson-Hughes B et al: Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med 115:505, 1991
Fedde KN et al: Aberrant properties of alkaline phosphatase in patient fibroblasts correlate with clinical expressivity in severe forms of hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 81:2587, 1996
Friedman NE et al: Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 76:839, 1993
Gallagher JC: Vitamin D metabolism and therapy in elderly subjects. South Med J 85:2S43, 1992
Glorieux FH: Rickets, the continuing challenge. N Engl J Med 325:1875, 1991
Henderson JB et al: Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. Eur J Clin Nutr 46:509, 1992
Henthorn PS et al: Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. Proc Natl Acad Sci USA 89:9924, 1992
Hruska KA et al: X-linked hypophosphatemic rickets and the murine Hyp homologue. Editorial. Am J Physiol 268:F357, 1995
Hutchison FN, Bell NH: Osteomalacia and rickets. Semin Nephrol 12:127, 1992
Klein GL, Colvurn JW: Bone disease in burn patients. J Bone Miner Res 8:337, 1993
Konishi K et al: Hypophosphatemic osteomalacia in von Recklinghausen neurofibromatosis. Am J Med Sci 301:322, 1991
Kumar R et al: Inhibitors of renal epithelial phosphate transport in tumor-induced osteomalacia and uremia. Proc Assoc Am Physicians 107:296, 1995
Labuda M et al: Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. J Bone Miner Res 7:1447, 1992
Leicht E et al: Tumor-induced osteomalacia: Pre- and postoperative biochemical findings. Horm Metab Res 22:640, 1990
Monte Nesto JT et al: Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 9:625, 1991
Nijhawan R et al: Antiepileptic drugs, hepatic enzyme induction and raised serum alkaline phosphatase isoenzymes. Int J Clin Pharmacol Res 10:319, 1990
Peterson DJ et al: X-linked hypophosphatemic rickets: A study (with literature review) of linear growth response to calcitrol and phosphate therapy. J Bone Miner Res 7:583, 1992
Scriver CR et al: X-linked hypophosphatemia: An appreciation of a classic paper and a survey of progress since 1958. Medicine 70:218, 1991
Stone MD et al: A neuroendocrine cause of oncogenic osteomalacia. J Pathol 167:181, 1992
Sullivan W et al: A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 therapy in symptomatic adults with x-linked hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 75:879, 1992
The HYP Consortium: A gene *(PEX)* with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nature Genet 11:130, 1995
Villareal DT et al: Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab 72:6281, 1991
Weidner N: Review and update: Oncogenic osteomalacia-rickets. Ultrastruct Pathol 15:317, 1991
Whyte MP: Hypophosphatasia, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 4113

356 *James P. Knochel*

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI FOSFORULUI

Fosforul este cel mai abundent anion intracelular și joacă un rol esențial în structura membranei, în mecanismele de transport și în stocarea energiei. Rolul ionilor de fosfat în diferite țesuturi explică caracterul sistemic al alterărilor celulare ce rezultă în cazul unui deficit al fosforului.

La un pH al plasmei de 7,4, fosfatul anorganic plasmatic este format dintr-o combinație de HPO_4^{2-} și $H_2PO_4^{2-}$ în raport de 4:1. Raportul dintre suma produșilor valențelor acestor ioni (4 x 2^- + 1 x 1^-) și suma ionilor (4+1) este egală cu 9/5, reprezentând o valență de aproximativ 1,8. Din cele circa 700 g de fosfor conținut în organism, 85% se află în schelet, aproximativ 15% în țesuturile moi și 0,1% în lichidele extracelulare. În lichidele extracelulare, fosforul se află sub formă liberă difuzibilă și astfel (1) permite excreția ionilor de hidrogen prin urină sub formă de tampon fosfat și (2) se află în echilibru de difuzie cu fosforul anorganic citozolic din celule.

Un adult normal consumă aproximativ 1 g de fosfor zilnic. Fosfații solubili din produsele lactate și carne sunt aproape complet absorbiți, predominant la nivelul regiunii medii a jejunului. Fosfații insolubili, prezenți în legume și cereale, nu pot fi absorbiți decât dacă fosfații pot fi separați de liganzii lor. De exemplu, fosforul prezent în porumb și ovăz se află în parte sub formă de acid fitic, în timp ce aceste alimente conțin cantități mici de fitază, enzima care disociază acidul fitic (hexafosfat de inozitol) în fosfat și inozitol, ceea ce face ca absorbția fosforului din aceste surse să fie redusă. Astfel, porumbul și ovăzul pot fi la originea unui rahitism în cazurile în care aceste cereale reprezintă componentele majore ale alimentației. Suplimentarea cu secară care conține fitază crește biodisponibilitatea fosforului din aceste surse.

Absorbția fosforului este sub influența vitaminei D, iar excreția fosforului se află sub controlul parathormonului (PTH). Parathormonul diminuă reabsorbția tubulară a fosfatului și crește excreția acestuia în urină. Efectul vitaminei D asupra reabsorbției renale de fosfat este relativ minor. Cantitatea de fosfat solubil disponibil pentru absorbție în alimentație variază, iar excreția urinară cotidiană a fosforului depinde direct de absorbție. În consecință, variațiile fiziologice ale excreției fosforului, în stare de sănătate, sunt foarte largi.

HIPOFOSFATEMIA

ETIOLOGIE Hipofosfatemia are multe cauze (tabelul 356-1). Descoperirea unei hipofosfatemii nu este totdeauna un indicator sigur al unui deficit, dat fiind că un deficit global de fosfor poate coexista cu o hiperfosfatemie, cum este cazul cetoacidozei diabetice.

Hipofosfatemia poate fi moderată sau severă. Scăderea aportului alimentar constituie rar o cauză de hipofosfatemie, datorită ubicuității și abundenței acestui ion mineral în alimente. Scăderea absorbției fosforului din intestinul subțire se întâlnește în numeroase stări care asociază malabsorbția, dar o simplă diaree nu determină de obicei hipofosfatemie. Una din cauzele cele mai frecvente de hipofosfatemie este alcaloza respiratorie. Practic, în cazul descoperirii unei hipofosfatemii trebuie să se cerceteze cauzele potențial grave de hiperventilație, cum sunt stările septice sau un sindrom de sevraj alcoolic. Diminuarea Pco_2 intracelular și creșterea pH-ului măresc activitatea fosfofructokinazei, care este enzima limitantă de viteză a glicolizei. Fosforilarea din cursul glicolizei determină o captare intracelulară de fosfor și tendința la hipofosfatemie. Administrarea de insulină sau consumul de principii nutritive care stimulează eliberarea de insulină sunt de asemenea cauze frecvente de hipofosfatemie. Insulina stimulează captarea fosforului de

către celule. Aceasta captare celulară a fosforului se întâlnește și la pacienții care se refac după o hipotermie, ca rezultat al reactivării metabolismului. Unele tumori maligne cu creștere rapidă pot capta suficient fosfat pentru a determina o hipofosfatemie. Depunerea crescută de substanță minerală osoasă după paratiroidectomie poate fi de asemenea o cauză („sindromul osului avid"). Anumite tumori secretă o substanță care nu numai că reduce reabsorbția tubulară renală a fosforului, dar reduce de asemenea producția de 1,25-dihidroxi vitamina D [1,25$(OH)_2$D] de către rinichi, ceea ce conduce la afecțiunea numită *osteomalacie oncogenică*. Reducerea sintezei vitaminei D este paradoxală, dat fiind că hipofosfatemia mărește de obicei producția de vitamină D. Frecvent în asemenea situații sunt găsite responsabile tumori benigne, mezenchimale, de dimensiuni mici. S-au semnalat asemenea cazuri și pentru fibrosarcoame, cancere prostatice, și, posibil, cancerele pulmonare cu celule mici. Îndepărtarea tumorilor poate avea efect curativ. Hipocalcemia consecutivă perfuziilor cu soluții saline produce eliberarea de PTH. Astfel, expansiunea volemică și efectele PTH-ului vor reduce reabsorbția tubulară a fosforului. Numeroase alte condiții patologice asociate cu expansiuni volemice cronice pot determina hipofosfatemie.

Hipofosfatemia severă este definită prin niveluri ale fosforului în ser sub 0,3 mmol/l (1,0 mg/dl). Numeroase situații care determină asemenea scăderi asociază o hiperventilație prelungită cu alcaloză respiratorie sau reflectă o captare celulară accelerată (tabelul 356-2). Alcaloza respiratorie nu antrenează un deficit de fosfor, dar poate reduce valorile fosforului seric până la 0,1 mmol/l (0,3 mg/dl) și poate scade excreția urinară a fosforului până la niveluri cvasinule. Hipofosfatemia severă și deficitul sever global de fosfor se întâlnesc la pacienții cu aport alimentar insuficient, care consumă antiacide ce fixează fosfatul. Similar, tratamentul cetoacidozei diabetice determină o hipofosfatemie. Scăderea fosforului seric sub 0,3 mmol/l (1,0 mg/dl) sugerează, dar nu demonstrează existența unei depleții severe de fosfor. La alcoolicii cronici, o reducere a conținutului de fosfor din mușchii scheletici poate apărea drept consecință a efectelor toxice ale alcoolului per se, sau datorită unei pierderi renale de fosfați. În cazul etanolului, este posibil ca ionii acetat încărcați negativ, rezultați în urma metabolismului etanolului, să pătrundă în celulele musculare și să înlocuiască ionii fosfat încărcați negativ din celule. Acest fenomen, conjugat cu reducerea capacității de reabsorbție a fosfatului în tubul renal, poate conduce la o pierdere netă de fosfor prin urină. Deficitul de fosfor rezultat poate duce la diminuarea magneziului și potasiului din mușchi și la acumularea de calciu, sodiu, clor și apă. Aceste constatări nu se asociază constant cu creșteri ale activității creatin-fosfokinazei, care ar reflecta leziuni musculare acute. Totuși, în timpul sevrajului alcoolic, fosforul este frecvent captat rapid în mușchii scheletici sau în ficat, rezultând o hipofosfatemie severă, iar în această situație hipofosfatemia poate precipita o rabdomioliză acută.

Cei mai mulți pacienți cu cetoacidoză diabetică nu prezintă o depleție de fosfor severă. Deși, pe de o parte, acidoza metabolică și deficitul de insulină mobilizează depozitele intracelulare de fosfat și conduc la excreția lor în urină, cei mai mulți pacienți nu sunt afectați de cetoacidoză de suficient de mult timp ca să apară un deficit de fosfor sever. Pe de altă parte, pacienții cu hipofosfatemie și hipokalemie în prezența unei cetoacidoze diabetice severe au probabil o carență importantă de fosfor și potasiu și necesită tratament. În cazul acestor pacienți cu cetoacidoză diabetică, istoricul indică o suferință de mai multe zile, fără vărsături importante, cu menținerea unui aport hidric corect, dar cu excreția unor cantități mari de fosfor timp de mai multe zile, instalându-se astfel un deficit sever. Asemenea pacienți nu reprezintă mai mult de 5% din cazurile de cetoacidoză diabetică.

MANIFESTĂRI Manifestările deficitului de fosfor sunt indicate în tabelul 356-3; multe dintre ele pot apărea simultan.

Sechestrarea fosfatului este un sindrom acut rezultat din

Tabelul 356-1

Cauzele hipofosfatemiei

I Diminuarea aportului alimentar	D Sindroame de captare celulară
II Diminuarea absorbției intestinale	1 Recuperarea după hipotermie
A Carență de vitamină D	2 Limfom Burkitt
B Malabsorbție	3 Limfom histiocitar
C Steatoree	4 Leucemia mielomonocitară acută
D Diaree secretorie	5 Leucemia mieloidă acută
E Vărsături	6 Tratamentul anemiei pernicioase
F Antiacide care chelează PO_4	7 Sindromul „osului avid"
III Transferul din ser spre celule	a După paratiroidectomie
A Alcaloză respiratorie	b Leucemie acută
1 Stare septică	IV Excreție urinară crescută
2 Sevraj alcoolic	A Hiperparatiroidism
3 Insolație	B Disfuncții tubulare renale
4 Sindrom neuroleptic malign	1 Rahitism de origine renală
5 Coma hepatică	a Sindrom Fanconi
6 Intoxicația cu salicilați	b Hipofosfatemia familială
7 Guta	
8 Atacurile de panică	2 Displazia fibroasă poliostotică
9 Depresie psihică	
B Efecte hormonale	3 Condrodisplazia metafizară
1 Insulina	
2 Glucagonul	4 După transplant renal
3 Adrenalina	5 Osteomalacia oncogenică
4 Androgenii	6 Osteomalacia indusă de tumori
5 Glucocorticoizii	
6 Contraceptive orale	C Aldosteronism
C Efectele principiilor nutritive	D Ingestie de lemn dulce
	E Expansiune volemică
1 Glucoza	F Secreție inadecvată de vasopresină
2 Fructoza	
3 Glicerolul	G Administrare de mineralocorticoizi
4 Lactații	
5 Aminoacizii	H Tratament cu glucocorticoizi
6 Xilitolul	I Diuretice

reducerea concentrației intracelulare a fosfatului anorganic. Cauza cea mai frecventă este administrarea intravenoasă de fructoză. Fructoza este metabolizată doar de trei țesuturi în organism – ficatul, epiteliul intestinului subțire și tubul proximal al rinichiului. Când glucoza este captată de celulele hepatice și fosforilată de hexokinază, glucozo-6-fosfatul rezultat inhibă hexokinaza, producând o reglare fină a captării de glucoză, care nu va consuma sau sechestra depozitele de fosfat anorganic. Când se administrează fructoză intravenos, aceasta este captată de celulele hepatice, unde este transformată în fructozo-1-fosfat de enzima fructokinază. Fructozo-1-fosfatul nu inhibă fructokinaza, ceea ce permite captarea rapidă de fructoză în celulele hepatice și consumarea sau sechestrarea depozitelor disponibile de fosfat anorganic. Concentrațiile intracelulare reduse de fosfat activează AMP-dezaminaza și nucleotidaza. Reducerea consecutivă a compușilor adenilați este reflectată de creșterea producției de acid uric și de hiperuricemie. Scăderea acută a ATP, care este legat de magneziu, este anunțată de o creștere moderată a magneziului în ser. Pot apărea leziuni acute ale celulelor hepatice. De asemenea, după administrarea intravenoasă de fructoză pot apărea și perturbări ale funcției renale. Tulburările metabolice hepatice și renale induse de administrarea fructozei pot fi prevenite prin administrare de fosfat anorganic. Nu se știe dacă fructoza per os afectează epiteliul intestinal în același fel.

Rabdomioliza este de așteptat să apară la etilicii cronici la care survine o hipofosfatemie acută în cursul sevrajului alcoolic. O rabdomioliză hipofosfatemică poate apărea de asemenea rar în cursul tratamentului cetoacidozei diabetice, în cazul supraalimentației sau a realimentării pacienților cu malnutriție. La indivizii normali, prin contrast, hipofosfatemia

Tabelul 356-2

Cauzele hipofosfatemiei severe
Etilismul cronic și sevrajul acestuia
Carența de aport alimentar
Ingestia de antiacide chelatoare de fosfat
Arsurile termice severe
Recuperarea după cetoacidoza diabetică
Supraalimentația
Sindrom de recuperare nutrițională
Alcaloza respiratorie
Hipertermia terapeutică
Sindromul neuroleptic malign
Recuperarea după exercițiu fizic epuizant
Transplantul renal
Insuficiența renală acută

acută nu pare să afecteze mușchiul scheletic, iar rabdomioliza apare numai dacă preexistau leziuni musculare. Alcoolicii cronici, toți având potențial de evoluție sever, prezintă o miopatie subclinică, caracterizată prin anomalii biochimice și leziuni ultrastructurale. La acești pacienți incidența și severitatea rabdomiolizei pare să diminue dacă hipofosfatemia este prevenită în timpul realimentării.

Cardiomiopatia se poate întâlni în cazul depleţiilor severe de fosfor. Manifestările constau în reducerea debitului cardiac, hipotensiune, un răspuns vasopresor inadecvat la catecolamine și reducerea pragului de apariție a aritmiilor ventriculare. Pacienții în șoc septic tratați cu catecolamine au înregistrat o creștere cu 22% a indexului sistolic al ventriculului stâng și o creștere cu 12% a tensiunii arteriale sistolice, fără modificarea presiunii de umplere atunci când hipofosfatemia lor [(fosfor seric sub 0,6 mmol (2 mg/dl)] a fost corectată prin administrarea prin perfuzie a 20 mmol (0,62g) de fosfor elemental timp de 60 min.

Insuficiența respiratorie survine la pacienții malnutriți alimentați parenteral, dar fără aport adecvat de fosfor, și care devin hipofosfatemici progresiv, după 8-10 zile. Slăbiciunea musculară importantă afectează funcția diafragmului, determinând hipoxie și acidoză respiratorie. În ciuda hipofosfatemiei severe, la acești pacienți rabdomioliza apare rar, probabil pentru că ei nu prezintă leziuni musculare preexistente. Semnul revelator poate fi imposibilitatea extubării unui pacient de la un aparat de ventilație la momentul propus pentru această manevră. Acest sindrom este rar observat la alcoolicii cronici, la care rabdomioliza poate corecta hipofosfatemia în mod spontan. Corectarea prea rapidă a acidozei respiratorii cronice poate, de asemenea, să determine hipofosfatemie și slăbiciune musculară a diafragmului. La acești pacienți, administrarea de fosfor corectează rapid slăbiciunea musculară și insuficiența respiratorie. Aproximativ jumătate din pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă prezintă un conținut de fosfor anormal de scăzut, atât în mușchiul periferic scheletic cât și în cei intercostali. Aceasta se poate explica prin acidoza respiratorie cronică și/sau prin efectul combinat al tratamentului cu glucocorticoizi, derivați de xantine și diuretice.

Disfuncția eritrocitară se datorează diminuării conținutului de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG). Hematia este singura structură din organism care produce această substanță. Atât 2,3-DPG, cât și ATP-ul favorizează disocierea oxihemoglobinei și cresc deci aportul de oxigen la țesuturi. Diminuarea 2,3-DPG și a ATP-ului mărește afinitatea oxigenului pentru hemoglobină și reduce oxigenarea tisulară. Acest mecanism poate explica perturbarea funcției sistemului nervos central în hipofosfatemii. Nu pare să existe o hemoliza declanșată de un deficit de fosfor.

Disfuncția leucocitară datorată deficitului de fosfor determină perturbări ale fagocitozei și opsonizării. Ca rezultat, hipofosfatemia cronică mărește susceptibilitatea la infecțiile bacteriene și fungice.

Tabelul 356-3

Sindroame hipofosfatemice	
Sechestrare de fosfor	Disfuncție leucocitară
Rabdomioliză	Demineralizare scheletică
Cardiomiopatie	Acidoză metabolică
Insuficiență respiratorie	Disfuncții ale sistemului nervos
Disfuncție eritrocitară	

Demineralizarea scheletică este un efect important al deficitului de fosfor, în special la pacienții cu aport alimentar diminuat, care ingeră simultan antiacide care fixează fosfatul. Această demineralizare poate fi importantă și poate determina hipercalcemie în situații cu turnover osos crescut, cum sunt creșterea normală la copii sau maladia Paget la adulți, hiperparatiroidismul sau metastazele osoase. În deficitul cronic de fosfor se observă osteopenie, dureri osoase și un sindrom asemănător osteomalaciei.

Deficitul de fosfor determină de obicei creșterea producției de $1,25(OH)_2D$ de către rinichi, servind la creșterea absorbției intestinale a fosforului. La voluntarii normali cu deficit de fosfor, creșterea normală a nivelurilor plasmatice de $1,25(OH)_2D$ este diminuată de acidoza metabolică superimpusă cu aproximativ 50%. Jumătate din această reducere este explicată prin creșterea metabolismului $1,25(OH)_2D$ iar cealaltă jumătate, prin scăderea sintezei vitaminei D.

Acidoza metabolică poate surveni la copiii sau adulții cu deficit fosforat datorat carenței de vitamina D. Aportul redus de fosfor conduce la mobilizarea hidroxiapatitei din os, care va servi la menținerea unor niveluri serice normale de fosfor. Ca o consecință firească a carenței de fosfor apare hipercalciuria, fenomen explicabil de asemenea prin mobilizarea hidroxiapatiei. Hipofosfatemia severă are trei efecte metabolice importante asupra rinichiului. În primul rând, când hipofosfatemia devine severă, excreția de fosfat anorganic în urină scade în așa măsură încât excreția de hidrogen în urină sub formă de NaH_2PO_4 este nulă. În al doilea rând, pe baza datelor experimentale, se observă o importantă reducere a activității schimbătorului Na^+/H^+ în tubul proximal, ceea ce, prin scăderea secreției de H^+ în lumenul tubular, previne reabsorbția ionilor de HCO_3^- filtrați. În al treilea rând, deficitul de fosfor scade de asemenea producția de amoniu. Reducerea producției de amoniac anulează excreția de hidrogen sub formă de ioni de amoniu (NH_4^+). Deoarece excreția de hidrogen ca tampon fosfat sau amoniu constituie cvasi-totalitatea capacității renale de secreție acidă, este surprinzător că deficitul fosforat se asociază rar cu acidoza metabolică. Explicația rezidă în faptul că mobilizarea de hidroxiapatită din os furnizează ioni de carbonat, care, în schimb, vor tampona ionii de hidrogen reținuți și care normal ar fi excretați în urină. În situațiile în care hidroxiapatita nu poate fi mobilizată în cursul carenței de fosfor (de ex. carență de vitamina D, deficit sever de magneziu, posibil intoxicația cu aluminiu și, experimental, prin administrarea de colchicină), ionii tampon nu pot fi disponibilizați adecvat, apărând acidoza metabolică.

Disfuncția sistemului nervos este o manifestare particulară și previzibilă a hipofosfatemiei severe și a deficitului de fosfor. Acest sindrom apare de obicei în cadrul hipofosfatemiei induse de realimentare sau supraalimentare la malnutriți, în decurs de 8-10 zile. Acești pacienți devin iritabili, nervoși și hiperventilează suficient de mult pentru apariția de parestezii și paralizii. Slăbiciunea musculară profundă este urmată de dizartrie, confuzie, obnubilare, crize convulsive, comă și moarte. În alte cazuri, o paralizie motorie ascendentă, însoțită sau nu de tulburări senzitive, poate aminti de sindromul Guillain-Barré. În asemenea situații, lichidul cefalorahidian este normal. Oftalmoplegia, diplopia și disfagia sugerează botulismul, iar apariția unei tulburări imprecise a percepției culorilor (metacromatopsia) sugerează disfuncția corticală cerebrală. La acești pacienți, ca și la cei cu insuficiență respiratorie, nu se întâlnește rabdomioliza spontană, în ciuda hipofosfatemiei severe.

În comparație cu vârstnicii sănătoși, pacienții cu demență multi-infarct și demență tip Alzheimer prezintă o concentrație redusă a fosforului și calciului ionizat în lichidul cefalorahidian. Nu s-a emis vreo explicație valabilă pentru această observație.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipofosfatemiei trebuie inițiat după elucidarea cauzei. Este utilă măsurarea pH-ului arterial și a gazelor sanguine, ca și a concentrației urinare a fosforului.

Laptele este o sursă excelentă de fosfor, conținând 33 mmol/l (100 mg/dl). Pentru uz oral sunt disponibile și sărurile de fosfor. Acestea sunt mai puțin susceptibile să producă diaree la cei cu deficit de fosfor decât la cei sănătoși. Sărurile de fosfor nu pot fi administrate sub formă de injecții intramusculare sau subcutanate, dar se pot utiliza pe cale intravenoasă fosfatul de sodiu și fosfatul de potasiu. Fosfatul de sodiu sau potasiu introdus intravenos, 15 mmol (0,465g de fosfor elemental) în 100 ml de soluție salină 0,9% a determinat după 60 min creșterea fosforului seric de la o valoare medie de 0,6 la 1,2 mmol/l (de la 1,75 la 3,8 mg/dl). Fosfatul de potasiu este indicat atunci când coexistă o hipokalemie și o hipofosfatemie. La alcoolicii cu hipofosfatemie, hipokalemie și hipomagnezemie, o schemă terapeutică fără riscuri constă în administrarea de perfuzii intravenoase, la fiecare 8-12 ore, de 1l de glucoză 5% cu 0,5 g NaCl, 9 mmol de fosfat de potasiu și 4,2 mmol $MgSO_4$ (2,0 ml de soluție de $MgSO_4$ 50%). Concentrațiile serice de potasiu, magneziu și fosfat trebuie monitorizate atent. Aceste perfuzii trebuie întrerupte când devine posibilă administrarea per os.

PTH-ul reduce reabsorbția tubulară renală de fosfor prin stimularea degradării AMP-ului ciclic în adenozină. Adenozina, la rândul ei, inhibă transportul Na^+/Pi. Dipiridamolul inhibă captarea adenozinei de către celule și scade fosfaturia. Studii preliminare sugerează că dipiridamolul poate fi util în tratamentul fosfaturiei mediate de PTH și a hipofosfatemiei hiperfosfaturice familiale.

În cursul tratamentului unei hipofosfatemii trebuie evitată o hiperfosfatemie, deoarece aceasta poate antrena o hipocalcemie severă și depuneri cristaline în pereții vasculari, ochi, plămân, cord și rinichi. S-au semnalat cazuri cu tulburări letale ale difuziunii alveolo-capilare, mai ales la pacienții cu alcaloză.

HIPERFOSFATEMIA

ETIOLOGIE Definită la adulți prin creșteri ale fosforului seric peste 1,67 mmol/l (5 mg/dl), hiperfosfatemia este frecventă și poate avea numeroase etiologii (tabelul 356-4). Hiperfosfatemia falsă poate apare la pacienții cu trombocitoză când prin coagulare se separă cheagul de ser. Plasma proaspătă recoltată din eșantioanele heparinizate vor arăta valori mai scăzute. Anumite analizoare automate vor reda astfel de hiperfosfatemii aparente, datorită interferențelor chimice. Prezența în ser a proteinelor încărcate pozitiv, cum se întâmplă în discrazii plasmocitare, poate determina o creștere marcată a fosforului. Într-un asemenea caz, concentrația serică era de 4,5 mmol/l (13,5 mg/dl), iar fiecare milimol de proteină de origine mielomatoasă fixează 15 molecule de fosfat.

Cea mai frecventă cauză de hiperfosfatemie o constituie scăderea excreției renale de fosfor. Întrucât parathormonul crește fosfaturia, hiperfosfatemia este manifestarea cardinală a hipoparatiroidismului fie în formă primară, fie în formele cu răspuns anormal al AMP-ului ciclic renal la PTH (pseudohipoparatiroidism de tip I), fie în formele datorate supresiei efectului fosfaturic al PTH-ului (pseudohipoparatiroidism de tip II).

Este interesant de observat că o hipomagnezemie severă determină o diminuare importantă a PTH-ului în plasmă în ciuda existenței unei hipocalcemii, dar nu provoacă hiperfosfatemie. Hiperfosfatemia se întâlnește în calcinoza tumorală,

Tabelul 356-4

Cauzele hiperfosfatemiei

Fixarea de proteine serice	**Redistribuție internă**
Discrazii plasmocitare	Acidoză metabolică acută
Excreție renală diminuată	Acidoză lactică
Insuficiență renală	Acidoză respiratorie acută
Hipoparatiroidism	Perfuzie cu acid lactic
Pseudohipoparatiroidism, tipurile I și II	Hipoinsulinism
	Administrare de clonidină
Calcinoza tumorală	**Eliberare din celule**
Pseudoxantoma elasticum	Rabdomioliză
Hipofosfatazia sugarului	Infarcte viscerale
Hiperostoza	Sindrom de liză tumorală
Hipertiroidism	Limfom Burkitt
Activitate a hormonului de creștere	Limfom limfoblastic
	Carcinom metastatic cu celule mici
Insuficiență suprarenală	
Tratament cu difosfonați	Tireotoxicoza
Absorbție intestinală crescută	Hemoliza acută
Laxative conținând fosfor	**Administrare parenterală**
Tratament cu compuși ai vitaminei D	Săruri de fosfat administrate intravenos
Boli granulomatoase ce produc vitamina D	Perfuzie de lipide (fosfolipide)
	False hiperfosfatemii
Sarcoidoza	Trombocitoză
Tuberculoza	Hiperlipidemii

pseudoxantoma elasticum, hipofosfatazia sugarului și hiperostoză, prin diminuarea excreției renale. Hipertiroidismul sever netratat se pare că poate mări catabolismul celular suficient pentru a crește nivelul fosforului seric, în ciuda eliminărilor renale crescute de fosfor. Acromegalia sau administrarea de hormon de creștere produce hiperfosfatemii moderate. Se presupune că nivelurile de fosfor mai mari la copii reflectă parțial activitatea hormonului de creștere. Hiperfosfatemia din insuficiența suprarenaliană netratată se datorează contracției de volum (deshidratării), acidozei metabolice și, probabil, unei reduceri a permeabilității glomerulare. În tratamentul cu difosfonați, poate apărea o hiperfosfatemie blândă, datorită reabsorbției tubulare crescute de fosfor.

Hiperfosfatemia, uneori cu niveluri peste 15 mmol/l (46 mg/dl), apare secundar absorbției crescute din intestinul subțire după administrarea în exces de săruri de fosfat per os, sau din colon, în urma clismelor efectuate cu substanțe ce conțin fosfor. Hiperfosfatemia se observă și în intoxicația cu vitamina D sau în bolile granulomatoase în care țesuturile sintetizează vitamina D, cum sunt sarcoidoza și tuberculoza. Atât acidoza metabolică, cât și acidoza respiratorie acută pot descompune fosfații organici celulari, reducând fosforilarea și ducând la difuziunea fosforului din celule și hiperfosfatemie. Acidoza lactică este în mod special importantă drept cauză a hiperfosfatemiei. Stările de hipoinsulinism și administarea de clonidină pot, de asemenea, să producă hiperfosfatemie. Eliberarea de fosfor din celule duce la hiperfosfatemie, cum este cazul în rabdomioliză, infarcte viscerale sau hemoliză. Sindromul de liză tumorală, prezent de obicei la pacienții ale căror tumori răspund prompt la chimioterapie, constă din hiperfosfatemie, hipocalcemie, hiperkaliemie, acidoză metabolică, hiperuricemie și, în multe cazuri, insuficiență renală acută. Hiperfosfatemia severă după perfuzii intravenoase cu săruri de fosfați este un pericol în special la pacienții cu acidoză sau la cei oligurici. În sfârșit, s-a observat o hiperfosfatemie în cazul perfuziei de componente conținând fosfolipide în cadrul nutriției parenterale.

Rx TRATAMENT

Hiperfosfatemia este potențial periculoasă datorită calcificărilor metastatice. Înaintea inițierii unui tratament, de

câte ori este posibil trebuie identificată etiologia. Deși numai ca reper aproximativ, un produs calciu-fosfor [Ca seric (mg/dl) X P seric (mg/dl)] mai mare de 70 semnalează amenințarea unei potențiale calcificări. Calcificarea este mai probabil să apară când pH-ul sangvin este crescut sau când nivelul PTH-ului seric este, de asemenea, mărit.

În absența insuficienței renale, hidratarea sau expansiunea volemică provocată de perfuzia unei soluții hipotone saline măresc clearance-ul fracțional al fosforului de către rinichi. Antiacidele pe bază de aluminiu fixează fosforul în lumenul tractului gastrointestinal și previne absorbția acestuia. Deși utilizarea îndelungată a acestor compuși implică și toxicitatea aluminiului, utilizarea pe termen scurt poate fi foarte eficace în hiperfosfatemia acută. Hiperfosfatemia din contextul insuficienței renale necesită de obicei fie dializă peritoneală fie hemodializă.

BIBLIOGRAFIE

Agarwal R, Knochel JP: Fluid and electrolyte disorders associated with alcoholism and liver disease, in *Fluid and Electrolytes*, 3d ed, JP Kokko, R Tannen (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, p 449

Bollaert PE et al: Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. Chest 107:1698, 1995

Cai Q et al: Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. N Engl J Med 330:1645, 1994

Demarchi S et al: Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse ¾effects of abstinence. N Engl J Med 329:1927, 1993

Emmett M et al: The pathophysiology of acid-base changes in chronically phosphate-depleted rats. J Clin Invest 59:291, 1977

Ferguson ER et al: Derangements of muscle composition, ion transport, and oxygen consumption in chronically alcoholic dogs. Am J Physiol 246:F700, 1984

Fiaccadori E et al: Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. Chest 105:1392, 1994

Fuller TJ et al: Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. J Clin Invest 62:1194, 1978

Green J et al: Acute phosphate depletion inhibits the Na^+/H^+ antiporter in a cultured renal cell line. Am J Physiol 265:F440, 1993

JOHNSON MA et al: Adenosine triphosphate turnover in humans. J Clin Invest 84:990, 1989

KNOCHEL JP: Central nervous system manifestations of hypophosphatemia and phosphorus depletion, in *Metabolic Brain Dysfunction in System Disorders*, AC Arieff, RC Griggs (eds). Boston, Little, Brown, 1992, chap 10, p 183

Knochel JP: Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. Am J Med 92:455, 1992

Knochel JP et al: Hypophosphatemia and phosphorus deficiency, in *The Kidney*, 5th ed, B Brenner, F Rector (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, chap 25, p 1086

Kotanko P: Hyperphosphatemia in multiple myeloma. N Engl J Med 326:1781, 1992

Levi M et al: Disorders of phosphate and magnesium metabolism, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FC Coe, MJ Favus (eds). New York, Raven Press, 1992, chap 28, p 587

Lutomski DM et al: The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. Am J Med Sci 307:255, 1994

Michaut P et al: Dipyridamole for renal phosphate leak? N Engl J Med 331:58, 1994

Oster JR et al: Pathogenesis of hyperphosphatemia in lactic acidosis: Disparate effects of racemic (DL-) and levo (L-) lactic acid on plasma phosphorus concentration. Can J Physiol Pharmacol 63:1599, 1985

Portale AA et al: Metabolic acidosis reverses the increase in serum 1,25(OH)2D in phosphorus-restricted normal men. Am J Physiol 263:E1164, 1992

Rosen GH et al: Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. Crit Care Med 23:1204, 1995

Subhash MN et al: Calcium and phosphorus levels in serum and CSF in dementia. Neurobiol Aging 12:267, 1991

Thatte L et al: Review of the literature: Severe hyperphosphatemia. Am J Med Sci 310:167, 1995

Veech RL et al: Cystolic phosphorylation potential. J Biol Chem 254:6538, 1979

Veech RL et al: Metabolic hyperpolarization of liver by ethanol: The importance of Mg^{2+} and H^+ in determining impermeant intracellular anionic charge and energy of metabolic reactions. Alcohol Clin Exper Res 18:1040, 1994

357

James P. Knochel

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI MAGNEZIULUI

Magneziul este cel mai abundent dintre cationii divalenți intracelulari. Conținutul total de magneziu existent la un subiect normal este de 12,4 mmol (0,3 g) pe kilogram corp. Acesta este repartizat astfel: 1% extracelular, 31% intracelular și 67% în os. Nivelul seric al magneziului variază între 0,7-1 mmol/l (1,8-2,5 mg/dl). Din acesta, fracția liberă difuzibilă este de aproximativ 0,6 mmol/l (1,4 mg/dl). În celule, magneziul se află în două forme, una ca soluție, care se află în echilibru cu forma difuzibilă din plasmă, și o cantitate mai mare, legată de componentele organice. Deoarece cea mai mare parte a magneziului din celule este legat de ATP, MgATP se va afla în echilibru cu ionii liberi de magneziu. Astfel, variațiile concentrațiilor magneziului liber pot ajuta la reglarea depozitelor de ATP. Invers, dacă concentrația ATP-ului în celule scade brusc, de exemplu prin perfuzia intravenoasă de fructoză, ionii liberi de magneziu difuzează din celule, iar nivelul seric al magneziului crește. ATP-ul fiind indispensabil pentru cvasitotalitatea proceselor metabolice, menținerea unor depozite normale de magneziu este esențială pentru susținerea vieții.

Aportul optim de magneziu pentru adult este de 15 până la 20 mmol/zi (36-48 mg/zi). Alimentele bogate în magneziu sunt legumele verzi, nucile, mazărea, fasolea și derivatele de coca. Carnea proaspătă, peștele și majoritatea fructelor proaspete conțin cantități relativ mici de magneziu. Magneziul este absorbit în principal în jejun și ileon, persoanele sănătoase absorbind aproximativ 30-40% din magneziul ingerat. Acest procent poate crește la 70% când aportul este redus sau există un deficit de magneziu. Carența de vitamină D diminuează absorbția magneziului. Când aportul de magneziu este redus, excreția prin fecale devine neglijabilă, iar excreția urinară scade. Astfel, capacitatea rinichiului de a reține magneziu este foarte eficientă. Excreția de magneziu depinde de filtrarea glomerulară a fracției libere, din care 25% este reabsorbită în tubul proximal, iar 50-60% se reabsoarbe în ansa lui Henle. Diureticele de ansă, cum sunt acidul etacrinic, bumetanida sau furosemidul, produc o excreție de magneziu mai importantă decât diureticele care acționează pe tubul distal, ca tiazidele. Excreția de magneziu este mărită prin expansiunea volumului lichidelor extracelulare produsă de ingestia de apă și sare, iar aldosteronul diminuă reabsorbția tubulară renală a magneziului. Excreția de magneziu crește rapid când concentrația sa serică depășește 0,8 mmol/l (2 mg/dl).

O ușoară hipomagnezemie apare la indivizii cu antrenament sportiv intensiv, stări hipermetabolice ca sarcina sau aclimatizarea la temperaturi joase sau după o administrare experimentală de hormon tiroidian.

DEFICITUL DE MAGNEZIU

Când apare un deficit al unuia din cei trei ioni intracelulari principali, magneziul, potasiul sau fosforul, acesta va produce de obicei și un deficit al celorlalți doi. Din aceste motive, nu se observă aproape niciodată un deficit izolat al unuia din aceste componente intracelulare. O alimentație săracă în magneziu antrenează un deficit de fosfor și de potasiu în

mușchii scheletici. O carență selectivă de potasiu poate cauza diminuări ale magneziului și fosforului. De asemenea, un deficit de fosfor va determina diminuarea conținutului de magneziu și potasiu în țesuturi. De obicei, răspunsul somatic la carența selectivă a unuia din principalii ioni intracelulari constă în anorexie, atrofie celulară, balanță azotată negativă, plus o pierdere netă a celorlalte două elemente majore intracelulare. Menținerea unei compoziții intracelulare normale este asigurată prin reducerea volumului celular și prin expulzia extracelulară a ionilor necarențați.

Situația este diferită în cazul supraalimentației. O alimentație completă global, dar deficientă în privința unuia din elementele intracelulare majore, declanșează o stare de anabolism, în cadrul căreia protoplasma care se sintetizează prezintă un deficit major al ionului deja deficient. În aceste situații se observă alterări grave ale compoziției celulare cu acumulări de sodiu, clor, calciu și apă. În aceste condiții, creșterea calciului intracelular, prin activarea proteazelor și fosfolipazelor, poate fi o cauză importantă a leziunilor celulare.

Ca și în cazul altor deficite ale ionilor intracelulari majori, carența în magneziu a organismului poate fi prezentă în ciuda unor valori serice normale. În plus, deficitul afectează unele țesuturi înaintea altora. Definiția exactă a unui deficit adevărat al unui ion intracelular se referă la diminuarea concentrației sale în raport cu azotul tisular. În mușchi, acest raport este de aproximativ 0,3 mmol (7 mg) de magneziu la 1 g de azot. În situații cu deficit de magneziu, conținutul de magneziu al hematiilor diminuă, în timp ce conținutul de magneziu al mușchilor poate rămâne normal.

CARACTERISTICILE CLINICE ALE DEFICITULUI DE MAGNEZIU După 3 până la 7 zile de reducere a aportului alimentar de magneziu la mai puțin de 0,5 mmol (12 mg) pe zi, excreția renală de magneziu scade sub 0,5 mmol (12 mg) pe zi. În săptămânile care urmează se instalează anorexia, greața, vărsăturile, letargia și slăbiciunea generală. Simptomele caracteristice deficitului de magneziu, care pot apărea după luni de zile, constau în parestezii, crampe musculare, iritabilitate, diminuarea atenției și confuzie mentală.

Semnele fizice se datorează în principal hipocalcemiei asociate. Semnele Trousseau și Chvostek sunt pozitive, apar mișcări particulare ale degetelor descrise ca tetanie atetoidă și uneori convulsii. Prin percuția musculară cu ciocanul de reflexe se pot declanșa fasciculații musculare. Aproape jumătate din pacienții cu carență selectivă de magneziu vor prezenta și hipokalemie, etiologia acesteia fiind puțin înțeleasă. Producția de aldosteron poate fi crescută, ceea ce duce la creșterea excreției urinare de potasiu. Este dificilă corectarea unui deficit de potasiu prin suplimentări cu săruri de potasiu. Totuși, corectarea hipomagnezemiei reduce prompt excreția de potasiu și corectează hipokaliemia. Acesta este motivul pentru care trebuie evocată posibilitatea unei carențe de magneziu în cazul unei hipokaliemii refractare la suplimentele de potasiu. La pacienții cu hipomagnezemie și hipokalemie asociată pot apărea aritmii cardiace, tulburări de conducere, chiar fibrilație ventriculară sau stop cardiac. Magneziul joacă un rol esențial în menținerea concentrației intracelulare de potasiu prin reglarea mișcărilor potasiului prin membranele celulei miocardice. Această proprietate se numește *rectificare internă*. În țesutul nodal, sinusal și atrioventricular, ionii de magneziu afectează de asemenea afluxul transsarcolemal de calciu și modulează transferurile intracelulare de calciu în reticulul sarcoplasmic. Într-adevăr, acțiunile magneziului sunt asemănătoare celor ale agenților blocanți ale canalelor de calciu. Niveluri ale magneziului sub 0,7 mmol/l produc modificări electrocardiografice similare celor din hipokaliemie, incluzând subdenivelarea segmentelor ST, aplatizarea undelor T, prelungirea QT/QT_C și creșterea excitabilității atriale și ventriculare; aceste modificări prezente în deficitul de magneziu pot fi secundare deficitului intracelular de potasiu. Atât deficitul de magneziu cât și cel de potasiu pot determina o reducere substanțială a ATP-azei miocardice

Na, K – Mg dependente. Deoarece această enzimă este sediul fixării digitalicelor, reducerea ATP-azei poate explica predispoziția pentru intoxicația digitalică întâlnită în deficitele de magneziu și potasiu. În plus deficitul de magneziu în sine mărește probabilitatea unor aritmii cardiace. Datorită prelungirii QT este mai mare riscul unor aritmii potențial periculoase, în special torsada vârfurilor. Cauzele deficitului de magneziu sunt arătate în Tabelul 357-1.

De obicei, hipocalcemia nu își face apariția decât la niveluri serice ale magneziului sub 0,5 mmol/l (1,2 mg/dl). În timp ce un deficit moderat de magneziu poate stimula eliberarea de parathormon (PTH), hipomagnezemia severă [niveluri sub 0,4 mmol/l (1 mg/dl)] blochează eliberarea de PTH. În plus, deficitul de magneziu perturbă răspunsul calcemic normal al osului la PTH. Hipocalcemia poate deveni suficient de severă pentru a determina tetanie. Deși s-a semnalat apariția tetaniei la pacienții cu hipomagnezemie independent de hipocalcemie, tetania se manifestă de obicei dacă cele două afecțiuni coexistă. În cele mai multe cazuri, tetania însoțită de hipomagnezemie nu răspunde numai la administrarea injectabilă de calciu, necesitând și corectarea nivelurilor de magneziu. În plus, hipocalcemia se poate corecta numai după reîncărcare cu magneziu, necesitând 2 până la 7 zile pentru normalizare. La pacienții la care hipomagnezemia se datorează steatoreei, administrarea sărurilor de magneziu intravenos determină o eliminare promptă și uneori explozivă de PTH. În cazuri rare, poate apărea o hipercalcemie acută.

CAUZE GASTROINTESTINALE ALE DEFICITULUI DE MAGNEZIU Hipomagnezemia familială, care se manifestă în copilărie, este determinată de reducerea absorbției magneziului din dietă. Cea mai frecventă cauză a deficitului de magneziu la adulți este malabsorbția intestinală și steatoreea, ca în boala celiacă, sindromul de intestin scurt, insuficiența pancreatică cronică sau derivațiile biliare. Datorită grăsimilor neabsorbite, în lumenul intestinal apar complexe neabsorbabile formate din magneziu și acizi grași, asemănătoare săpunurilor. Când durează de mai mult timp, hipomagnezemia în asemenea cazuri se asociază cu hipocalcemie, hipokalemie și hipofosfatemie. Datorită steatoreei, pot coexista tulburări legate de malabsorbția vitaminelor liposolubile, în special a vitaminelor K, A și D. Carența de vitamină D și osteomalacia vor determina o slăbiciune musculară prin miopatie proximală, asociată cu dureri lombare și ale centurii pelviene. Hiperparatiroidismul secundar, uneori sever, coexistă aproape întotdeauna.

Un deficit de magneziu poate apărea de asemenea după ingestia de fosfat celuloză în vederea reducerii absorbției calciului sau la pacienții cu aspirație digestivă prelungită și care nu au primit o suplimentare adecvată cu săruri de magneziu. O hipomagnezemie acută împreună cu o hipocalcemie acută pot surveni în pancreatita acută hemoragică, ca rezultat al formării de săpunuri in situ între magneziu (și calciu) și acizii grași, datorită necrozei tisulare.

CAUZE ENDOCRINE ALE HIPOMAGNEZEMIEI O hipomagnezemie moderată se întâlnește în diabetul zaharat neechilibrat, ca și pe perioada recuperării după cetoacidoza diabetică. Hipomagnezemii moderate apar în hiperparatiroidism, hipoparatiroidism, hipertiroidism și hiperaldosteronism primar. În hiperaldosteronismul primar, aldosteronul mărește excreția de magneziu atât direct, cât și prin expansiune volemică, ducând la excreția crescută de magneziu. Aceste efecte pot fi corectate cu spironolactonă, triamteren sau amilorid. Hipomagnezemia se poate observa și la pacienții cu sindrom de secreție inadecvată de vasopresină (numit uzual și sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, SIADH) (vezi capitolul 330) pentru care se incriminează drept cauză producția crescută de aldosteron și expansiunea excesivă a volumului extracelular. Adrenalina și alți agoniști puternici beta-adrenergici pot provoca

o hipomagnezemie temporară, probabil prin captarea ionilor de magneziu de către țesutul adipos în cursul eliberării de acizi grași. În plus, datorită acțiunii catecolaminelor de eliberare de acizi grași în sânge, se formează în ser complexe insolubile între magneziu și calciu pe de o parte și acizii grași circulanți. Dacă serul este centrifugat, precipitatul se depune la fundul eprubetei și se va putea stabili diagnosticul de falsă hipomagnezemie și falsă hipocalcemie. Hipomagnezemia a fost semnalată de asemenea după transfuzii de sânge multiple, probabil secundar formării unui complex cu citratul de sodiu. O hipomagnezemie tranzitorie apare de regulă după chirurgia de bypass cardiopulmonar.

HIPOMAGNEZEMIA ASOCIATĂ CU ALCOOLISMUL Etanolul provoacă o pierdere urinară tranzitorie de magneziu. Pacienții alcoolici cu un aport alimentar aproape normal și funcție intestinală normală au niveluri sanguine normale sau ușor scăzute de magneziu. Deficitul global de magneziu al organismului la etilicii cronici este modest, atingând 100-150 mmol (2,4-3,6 g). Totuși, în cazul sevrajului alcoolic poate surveni hipomagnezemia, în asociere cu hipofosfatemia acută și hipokalemia acută. Simultan, excreția urinară de magneziu, fosfat și potasiu scade. Astfel, hipomagnezemia din cadrul sevrajului se datorează atât deficitului global, cât și unui transfer în celule. Administrarea prelungită de etanol în doze toxice determină la animale o depleție severă de fosfor, o depleție moderată de magneziu și potasiu și creșteri ale conținutului intracelular de sodiu, clor, apă și calciu. Depleția selectivă de fosfor provoacă de asemenea pierderi de magneziu și un deficit muscular de magneziu. Aceleași constatări se observă la nivelul mușchilor și în cazul marilor alcoolici. În situația unui sevraj alcoolic brutal, alcaloza respiratorie și stimularea secreției de insulină provocate de realimentație determină împreună încorporarea fosfatului de către celule. Creșterea sintezei de ATP, ca rezultat al transferului de fosfat în celule, poate conduce la o fixare crescută a magneziului și agravarea hipomagnezemiei.

La alcoolicii având malabsorbție intestinală și steatoree se poate observa o hipomagnezemie severă, asociată cu hipocalcemie, hipofosfatemie și hipokalemie. Deși s-a sugerat o relație între hipomagnezemie și convulsiile apărute în contextul sevrajului alcoolic, alcoolicii în stare de sevraj suferă de alcaloză respiratorie importantă, care diminuă pragul de apariție a crizelor convulsive. În consecință, rolul etiologic al hipomagnezemiei în crizele convulsive ale sevrajului alcoolic nu este stabilit. În plus, corectarea hipomagnezemiei la un alcoolic în curs de sevraj nu pare să aibă efect favorabil asupra evoluției sindromului de sevraj.

Deficitul de magneziu ar putea, totuși, să joace un rol în geneza hipertensiunii arteriale temporare ce apare în cursul sevrajului alcoolic. Independent de alcool, deficitul de magneziu determină acumularea de calciu în mușchiul neted și crește tonusul vascular. Sărurile de magneziu diminuă tonusul arteriolar prin reducerea calciului citoplasmatic. Acumularea de calciu potențează efectul vasopresor al catecolaminelor circulante. Alcoolicii în curs de sevraj au aproape întotdeauna creșteri ale catecolaminelor circulante și o activitate nervoasă simpatică crescută. Astfel, combinarea efectelor depleției de magneziu, acumularea de calciu în celule și creșterea nivelurilor de catecolamine pot explica apariția tensiunii arteriale și efectul favorabil al blocantelor canalelor de calciu asupra acesteia.

DEFICITUL DE MAGNEZIU DATORAT CREȘTERII EXCREȚIEI RENALE Hipomagnezemia poate fi și consecința unor tulburări ale reabsorbției tubulare renale, asociate de obicei cu pierderi renale de potasiu și hipokalemie. Unii pacienți, în special cei cu sindrom Bartter, prezintă hipercalciurie. Sindromul Gitelman, asemănător sindromului Bartter, este asociat de asemenea cu alcaloză metabolică hipokaliemică, hipermagneziurie și hipomagnezemie, dar excreția calciului este scăzută. Totuși, la acești pacienți, excreția calciului este anormal de scăzută. După un transplant renal se poate observa o hipomagnezemie tranzitorie, datorată diminuării reabsorbției tubulare renale.

Aminoglicozidele, cisplatinul, diureticele, foscarnetul și ciclosporina pot determina pierderi urinare de magneziu. Aminoglicozidele, după administrare prelungită, determină hipomagnezemie și hipokalemie prin perturbarea reabsorbției tubulare, de obicei la pacienții care au primit mai mult de 8,0 g de aminoglicozide. După întreruperea tratamentului, de regulă se produce o recuperare completă. Majoritatea pacienților tratați cu cisplatinium dezvoltă o hipomagnezemie care poate fi severă; hipokalemia este mai rară. Responsabilă pentru aceste tulburări ar putea fi afectarea mitocondriilor din celulele tubulare. Chiar după întreruperea cisplatiniumului,

Tabelul 357-1

Cauzele hipomagnezemiei

I. Tulburări nutriționale primitive
  A. Aporturi insuficiente
  B. Nutriție parenterală totală
  C. Sindrom de realimentare
II. Tulburări gastrointestinale
  A. Deficite selective de absorbție
  B. Sindroame de malabsorbție
    1. Fistule digestive
    2. Boala celiacă
    3. Boala Whipple
    4. Limfom intestinal
    5. Insuficiență pancreatică cronică
    6. Derivații biliare
    7. Giardioză
    8. Sindromul de intestin scurt
  C. Diaree cronică
  D. Aspirație nazogastrică prelungită
  E. Pancreatite
  G. Ingestie de fosfat celuloză
III. Tulburări endocrine
  A. Hiperparatiroidism
  B. Hipoparatiroidism
  C. Hipertiroidism
  D. Hiperaldosteronism primar
  E. Sindrom Bartter
  G. Sindrom Gitelman
  H. Cetoacidoza diabetică
  I. Cetoacidoza alcoolică
IV. Captare celulară sau redistribuție
  A. Administrarea de epinefrină
  B. Pancreatita acută
  C. După corecția unei acidoze respiratorii
  D. Sindromul de „os avid" după paratiroidectomie
  E. Transfuzii masive de sânge
V. Alcoolism cronic, sevraj alcoolic
VI. Creșterea excreției renale
  A. Ingestie de etanol
  B. Idiopatic
  C. După transplant renal
  D. Tratament cu ciclosporină
  E. Tratament cu cisplatinium
  F. Tratament cu aminoglicozide
  G. Tratament cu amfotericină B
  H. Tratament cu capreomicină
  I. Tratament cu viomicină
  J. Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
  K. Administrare de diuretice
    1. Furosemid
    2. Acid etacrinic
    3. Bumetanid
    4. Acetazolamidă
    5. Tiazide
    6. Clortalidonă
    7. Agenți osmotici
  L. Faza de recuperare după necroza tubulară acută
  M. Tratament cu pentamidină
  N. Toxicitate a teofilinei
  O. Tratament cu factori de creștere hematopoietică

defectele nefronului pot persista un timp nedefinit. De menționat că la pacienții cu hipomagnezemie și hipocalcemie rezultate din nefrotoxicitatea cisplatiniumului, calcitriolul poate crește pierderile de magneziu. Aproximativ un sfert din pacienții tratați cu ciclosporină și prednison, după transplant renal, au scăderi ale nivelurilor serice de magneziu sub 0,5 mmol/l (1,2 mg/dl). Deși diureticele de ansă sunt agenți puternici magneziurici, hipomagnezemia nu este frecventă, cu excepția pacienților care primesc doze mari de diuretice sau care primesc două sau mai multe diuretice care acționează la niveluri diferite ale nefronului. Tratamentul cu pentamidină, teofilină sau factori de creștere hematopoietici granulocito-macrofagici poate cauza hipermagneziurie și hipomagnezemie.

Rx TRATAMENT

Tratamentul hipomagnezemiei trebuie să-și propună corectarea cauzei generatoare. Hipomagnezemia datorată unor aporturi alimentare insuficiente sau unor afecțiuni ce diminuă absorbția intestinală sau produc pierderi urinare excesive se corectează prin administrarea orală de săruri de magneziu. Pacienților cu aritmii cardiace potențial grave sau cu vărsături și greață li se recomandă sulfat de magneziu pe cale intravenoasă. Un ml de soluție 50% de sulfat de magneziu heptahidrat ($MgSO_4$. $7H_2O$) conține 2,1 mmol (50 mg) de magneziu. Doza uzuală pentru adult a sulfatului de magneziu 50% este de 2 ml la 6 ore în prima zi, apoi jumătate din această doză în următoarele 3-4 zile. Sulfatul de magneziu se poate injecta intramuscular, dar injecțiile sunt dureroase și pot produce creșteri ale nivelurilor creatin-fosfokinazei, reflectând leziuni musculare și compromițând valoarea determinărilor enzimei în scopul depistării rabdomiolizei. Când se recomandă administrarea parenterală, se preferă perfuzia sulfatului de magneziu în doze de 4,2 mmol (1g) la interval de 6 ore. Pacienții care necesită sulfat de magneziu intravenos prezintă frecvent hipokalemie și hipofosfatemie asociate. La sulfatul de magneziu se poate adăuga fosfat de potasiu și clorură de potasiu, într-o soluție salină de 0,5 *N* cu 5% glucoză. Conținutul total de potasiu din fiecare flacon de perfuzie trebuie să reprezinte un sfert din doza necesară zilnică. La pacienții cu debit urinar normal, se pot administra aceste soluții în cantitate de 750 ml la fiecare 6 ore până când dispar greața și vomismentele și devine posibil aportul pe cale orală. La pacienții cu tetanie prin deficit de magneziu, deși coexistă și o hipocalcemie, calciul nu este eficient în general, iar perfuzia cu săruri de magneziu necesită de obicei minimum 2 ore pentru a corecta tetania. Dispariția completă a tuturor semnelor de tetanie latentă, cum sunt semnele Chvostek și Trousseau, poate necesita până la 24 de ore. Sunt disponibile mai multe preparate de săruri de magneziu per os. Astfel, 5 ml de antiacid conținând hidroxid de magneziu (Maalox, Gelusil, Mylanta) conțin 14 mmol (340 mg) de magneziu. Totuși, există două obiecții teoretice împotriva utilizării acestor preparate: ele pot conține săruri de aluminiu, care sunt contraindicate dacă există tulburări renale și fixează fosfatul în intestin, ceea ce favorizează în sine pierderile de magneziu. Printre alte preparate, se pot folosi clorura de magneziu și gluconatul de magneziu în tablete, precum și oxidul de magneziu disponibil comercial sub formă de pudră. Dat fiind că atât spironolactona, cât și triamterenul determină o retenție de magneziu și potasiu, aceste medicamente pot fi adjuvante utile în menținerea unei balanțe normale a magneziului la pacienții cu tratament diuretic.

Doza recomandată de săruri de magneziu în tratamentul torsadei vârfurilor sau a aritmiilor ventriculare nu este fixată. În general perfuzia a 4 ml de soluție 50% de $MgSO_4$. $7H_2O$ (8 mmoli) timp de 1 – 2 min nu comportă riscuri și are ca rezultat o concentrație a magneziului seric de 1 – 1,7 mmol/l (2,4 – 4,1 mg/dl). Aceasta va fi urmată de perfuzii de câte 8 – 12 mmol/oră (200 – 300 mg/oră) timp de 4 – 8 ore, iar apoi doze mai mici. Deși, după această schemă, pot apare flush facial și senzație de căldură, concentrația serică rezultată nu depășește 1,8 mmol/l (4,4 mg/dl). Sărurile de magneziu trebuie administrate cu maximă precauție la pacienții cu insuficiență renală.

Mai multe studii sugerează că administrarea sărurilor de magneziu la pacienții cu infarct miocardic acut care nu prezintă hipomagnezemie sau hipokaliemie ar produce scăderea mortalității. Totuși, într-un studiu prospectiv mai recent (ISIS – 4), ce cuprinde 58.050 de pacienți cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 8 mmol (200 mg) de magneziu, urmată de încă 72 mmol (1.800 mg) în următoarele 24 de ore, nu s-a înregistrat vreun beneficiu. Astfel, la pacienții cu infarct miocardic necomplicat nu există o indicație clară de administrare a magneziului.

Sărurile de magneziu au fost propuse de asemenea ca adjuvant în tratamentul astmului, pentru relaxarea mușchilor netezi bronșici. Nu există suficiente date în prezent, care să certifice eficacitatea acestui tratament.

HIPERMAGNEZEMIA

Pacienții cu insuficiență renală terminală au frecvent o hipermagnezemie moderată, susceptibilă de a fi agravată prin administrarea de compuși ce conțin magneziu, cum sunt antiacidele sau purgativele. Administrarea de purgative conținând săruri de magneziu se poate demonstra prin existența hipermagnezemiei în ser și a unor concentrații de magneziu în fecale mai mari de 25 mmol/l (60 mg/dl). Rabdomioliza provoacă hipermagnezemie prin eliberarea ionului din leziunile musculare. O hipermagnezemie moderată se poate observa și în cursul insuficienței suprarenaliene. Jumătate din pacienții cu hipercalcemie hipocalciurică benignă familială au o hipermagnezemie moderată. S-a semnalat o hipermagnezemie importantă (6,5 mmol/l sau peste 16 mg/dl) la unii pacienți salvați de la înec în Marea Moartă în Iordania sau în lacul Basque în Columbia Britanică. Concentrațiile de magneziu ale acestor surse de apă ating aproximativ 164, respectiv 178 mmol/l (400, respectiv 435 mg/dl). În cazurile de la Marea Moartă, supraviețuirea celor înecați a fost atribuită unei hipercalcemii importante, legate de concentrațiile foarte mari de calciu în această apă.

Hipermagnezemia devine simptomatică în cazuri rare și este declanșată de obicei de o supradozare involuntară a sărurilor de magneziu, sau este provocată deliberat în cursul tratamentului unei eclampsii. Nou-născuții din mame tratate cu magneziu pentru eclampsie pot avea hipermagnezemie. Magneziul poate încetini transmisia neuromusculară și acționează ca deprimant al sistemului nervos central. Simptomele hipermagnezemiei nu reflectă întotdeauna nivelurile serice. Totuși, toxicitatea pentru orice nivel seric este amplificată în prezența hipocalcemiei, hiperkaliemiei sau a uremiei. La concentrații între 2-4 mmol/l (5-10 mg/dl) apare greață și parestezii faciale. Peste niveluri de 5 mmol/l (12 mg/dl) survin sedarea, hipoventilația cu acidoză respiratorie, o diminuare a reflexelor osteotendinoase profunde și slăbiciune musculară. La niveluri peste 7,5 mmol/l apar hipotensiune, bradicardie și o vasodilatație difuză, iar la valori și mai mari survin areflexia, coma și paralizia respiratorie. Pacientele tratate pentru eclampsie trebuie supravegheate atent pentru a observa apariția semnelor de intoxicație cu magneziu. În asemenea cazuri, semnele de intoxicație sunt de obicei rapid reversibile după perfuzia de săruri de calciu, cei doi ioni antagonizându-se din punct de vedere electric la nivelul locului lor de acțiune. Administrarea de sodiu și furosemid poate de asemenea să favorizeze excreția magneziului. Hemodializa este de asemenea eficientă.

BIBLIOGRAFIE

ALFREY AC et al: Evaluation of body magnesium stores. J Lab Clin Med 84:153, 1974

AL-GHAMDI S et al: Magnesium deficiency: Pathophysiologic and clinical overview. Am J Kid Dis 24:737, 1994

ANDERSON R et al: Skeletal muscle phosphorus and magnesium deficiency in alcoholic myopathy. Miner Electrolyte Metab 4:106, 1980

BRITTON J: Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. Lancet 344:357, 1994

CLAUSEN T: Correlation between magnesium and potassium contents in muscle: Role of Na^+-K^+ pump. Am J Physiol 264:C457, 1993

CRONIN RE et al: Skeletal muscle injury after magnesium depletion in the dog. Am J Physiol 243:F113, 1982

D'ANGELO EKG et al: Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca^{2+} without changing intracellular Mg^{2+}. J Clin Invest 89:1988, 1992

FAZEKAS T et al: Magnesium and the heart: Antiarrhythmic therapy with magnesium. Clin Cardiol 16:768, 1993

FERGUSON ER et al: Derangements of muscle composition, ion transport, and oxygen consumption in chronically alcoholic dogs. Am J Physiol 246:F700, 1984

FINE KD et al: Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. N Engl J Med 324:1012, 1991

HAMPTON E et al: Intravenous magnesium therapy in acute myocardial infarction. Ann Pharmacother 28:212, 1994

ISIS-4 (FOURTH INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction: ISIS-4. Lancet 345:669, 1995

KNOCHEL JP: Hypophosphatemia in the alcoholic. Arch Intern Med 140:613, 1980

KNOCHEL JP: Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. Am J Med 92:455, 1992

KROENKE K et al: The value of serum magnesium determination in hypertensive patients receiving diuretics. Arch Intern Med 147:1553, 1987

MCLEAN RM: Magnesium and its therapeutic uses: A review. Am J Med 96:63, 1994

PORATH A et al: Dead Sea water poisoning. Ann Emerg Med 18:121, 1989

RALSTON MA et al: Serum and tissue magnesium concentrations in patients with heart failure and serious ventricular arrhythmias. Ann Intern Med 113:841, 1990

SHILS ME: Experimental human magnesium depletion. Medicine 48:61, 1969

VICTOR M: The role of hypomagnesemia and respiratory alkalosis in the genesis of alcohol withdrawal symptoms. Ann NY Acad Sci 215:235, 1973

WEISS M et al: Should magnesium therapy be considered for the treatment of coronary heart disease? I. A critical appraisal of current facts and hypotheses. Magnesium Res 7:135, 1994

WHANG R: Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann Pharmacother 28:220, 1994

358

Stephen M. Krane

MALADIA OSOASĂ PAGET

Maladia Paget a osului (osteita deformantă) este de obicei localizată, dar poate fi și diseminată. Modificarea inițială constă într-o resorbție osoasă excesivă sub acțiunea osteoclastelor, urmată de o înlocuire a măduvei osoase normale cu un țesut conjunctiv fibros bine vascularizat. Într-un anumit stadiu și în grad variabil, osul resorbit este înlocuit cu o variantă de os trabecular dens, cu travee îngroșate și cu o organizare arhaică. Formarea neregulată și frecvent rapidă a acestui os nou, în mare parte încă lamelar, determină apariția a numeroase linii de consolidare neregulate care dau osului aspectul caracteristic în „mozaic“. În cele mai multe leziuni, se observă atât o hiperresorbție osoasă, cât și o formare anarhică de os nou.

INCIDENȚĂ Prevalența este dificil de estimat, deoarece boala este de multe ori asimptomatică, fiind depistată frecvent pe radiografii recomandate pentru alte afecțiuni sau prin descoperirea întâmplătoare a unui nivel crescut al fosfatazei alcaline la analizele de rutină ale sângelui. Pe baza datelor obținute la necropsie, incidența este estimată la aproximativ 3% din indivizii peste 40 de ani; probabilitatea de apariție crește odată cu înaintarea în vârstă. Incidența variază în diferite părți ale lumii. Datele culese din explorările radiologice indică o frecvență sub 1% în populația adultă din Statele Unite, Marea Britanie și Australia. În India, Japonia, Orientul Mijlociu și Scandinavia boala este rară.

ETIOLOGIE Etiologia maladiei Paget este necunoscută. Nu s-au putut aduce dovezi convingătoare în favoarea unor anomalii endocrine. De asemenea, în ciuda caracterului frecvent hipervascularizat al osului pagetoid, nu s-a putut stabili dacă anomaliile vasculare sunt primitive. Deși unele manifestări pot fi suprimate cu ajutorul glucocorticoizilor, a salicilaților sau a medicamentelor citotoxice, nu s-au adus argumente convingătoare în favoarea naturii inflamatorii a leziunilor fundamentale. Prin microscopie electronică s-au descoperit în osteoclastele osului pagetoid incluzii nucleare ce nu se regăsesc în osteoclastele sau în alte celule osoase la persoane sănătoase sau afectate de alte boli osoase, cu excepția picnodisostozei. Unele din aceste incluzii se aseamănă cu nucleocapsidele virusurilor aparținând grupului rujeolei. Studii în imunofluorescență indirectă și cu imunoperoxidază, utilizând anticorpi dirijați împotriva virusului rujeolei, susțin ipoteza că aceste incluzii reprezintă efectiv nucleocapside ale virusului rujeolei. Unele, dar nu toate studiile de hibridizare in situ au evidențiat și prezența în celulele osoase ale pacienților cu boala Paget a ARNm aparținând nucleocapsidei virusului rujeolei, iar același ARNm a fost identificat în mononuclearele măduvei osoase prin metoda polimerizării în lanț. Prezența mutațiilor în regiuni specifice ale genomului viral susțin o infecție persistentă. La unii bolnavi cu boală Paget, osteoclastele și mononuclearele măduvei osoase conțin nucleocapside ale virusului sincițial respirator, izolate sau asociate cu nucleocapsidele virusului rujeolic, iar în unele zone din Marea Britanie au fost identificate în celulele osului pagetoid secvențele virusului pestei canine. Astfel, diferite paramixovirusuri ar putea juca un rol în inițierea sau propagarea bolii Paget.

FIZIOPATOLOGIE Trăsătura caracteristică a maladiei osoase Paget este resorbția osoasă crescută, alături de o creștere compensatorie, de obicei suficientă, a osteoformării. În faza incipientă, predomină resorbția osoasă (cum este cazul în varianta *osteoporosis circumscripta*), iar oasele sunt puternic vascularizate. Aceasta a fost denumită *faza osteoporotică*, *osteolitică* sau *destructivă*, în cursul căreia balanța calcică a organismului poate fi negativă. De obicei, faza de resorbție excesivă este urmată îndeaproape de formarea de os pagetoid nou. În această fază, așa-zisă mixtă a bolii, rata osteoformării este suficient de bine adaptată ratei resorbției, astfel încât balanța calcică globală nu reflectă amplitudinea creșterii turnover-ului osos.

Pe măsură ce activitatea bolii diminuă, este posibilă o scădere progresivă a ratei resorbției în raport cu cea a formării, conducând în final la formarea unui os dur, scleros, și mai puțin vascularizat (așa-numita *fază osteoplastică* sau *sclerotică*), pe fondul unei balanțe calcice pozitive. Rata turnover-ului osos poate fi considerabil crescută în fazele incipiente ale bolii, atingând uneori mai mult de 20 de ori nivelul normalului. Studiile de histomorfometrie cantitativă a biopsiilor osoase confirmă amploarea remodelării osoase, cu creșterea marcată a suprafețelor de resorbție și a lacunelor de resorbție, conținând osteoclaste asociate cu un număr crescut de osteoblaste ce mărginesc traveele osoase. Anomalia principală pare să fie creșterea formării de osteoclaste, precum și a activității acestora. Osteoclastele au dimensiuni mai mari decât normal și conțin multipli nuclei pleiomorfi. Studiul culturilor medulare pe

termen lung ale pacienților cu maladia Paget, comparativ cu indivizii normali, arată un număr crescut de celule multinucleate asemănătoare osteoclastelor, generate din precursori hematopoietici. Producția citokinei interleukină (IL) 6 de către osul pagetoid și celulele măduvei osoase este crescută, iar nivelurile receptorului pentru IL-6 sunt înalte. Astfel, IL-6 ar putea acționa ca factor local, contribuind la formarea crescută de osteoclaste. Și rata calcificării este crescută. Măduva hematopoietică normală este înlocuită cu o stromă laxă, uneori hipervascularizată. Amplitudinea creșterii turnover-ului variază cu gradul de extindere al bolii și cu activitatea acesteia. Turn-overul osos este corelat cu creșterea nivelurilor plasmatice ale fosfatazei alcaline osoase, care în maladia Paget sunt mai mari decât în orice altă afecțiune, cu excepția hiperfosfataziei ereditare. Deși resorbția osoasă crescută mărește eliberarea ionilor de calciu și fosfat din os, utilizarea acestor ioni pentru formarea de os nou și, probabil, controlul prin feedback al parathormonului, mențin concentrația ionilor de calciu în plasmă la niveluri normale. Concentrația de fosfat în plasmă este normală sau ușor crescută. Când se produce un dezechilibru important între osteoformare și osteoresorbție în favoarea resorbției, cum se întâmplă după o imobilizare prelungită sau fracturi, excreția urinară de calciu poate fi mărită și poate apare o hipercalcemie ocazională. Dacă, invers, osteoformarea depășește resorbția (relativ rar), nivelurile circulante de parathormon pot fi crescute. O creștere semnificativă a resorbției osului trabecular și a suprafețelor osteoide ale osului normal la pacienții cu maladia Paget se poate datora unui hiperparatiroidism secundar, compensator. Resorbția afectează atât matricea organică a osului, cât și substanța minerală. În timp ce ionii anorganici ai fazei minerale sunt reutilizați pentru formarea de os, aminoacizi ca hidroxiprolina, hidroxilizina și compuși de hidroxipiridinium conținând legături încrucișate sunt eliberați în cursul resorbției matricei osoase de colagen și nu mai sunt reutilizați pentru biosinteza de colagen. Excreția urinară a unor secvențe peptidice mici conținând hidroxiprolină este crescută, reflectând mărirea resorbției osoase. Compușii cu legături încrucișate ai piridiniumului, piridinolina (Pyr) și deoxipiridinolina (D-Pyr), sunt eliberați din colagenul osos pe parcursul osteoresorbției osteoclastice și pot fi măsurați în urină prin cromatografie lichidă de înaltă performanță și prin imunodozări. În unele din aceste imunodozări, se folosesc ca antigene reactive secvențe peptidice, în timp ce în altele se măsoară compușii Pyr și D-Pyr liberi. În boala Paget, măsurarea excreției formelor legate se corelează mai bine cu extinderea și activitatea bolii, iar modificări în excreția formei legate sunt indicatori mai buni ai răspunsului la tratament decât compușii Pyr și D-Pyr liberi.

ASPECTE RADIOLOGICE Constatările radiologice reflectă leziunile anatomopatologice subiacente și stadiul care predomină la momentul examinării. Oasele cel mai des afectate sunt oasele pelvisului, urmate de femur, craniu, tibie, coloana lombosacrată, coloana toracală, claviculele și coastele; oasele mici sunt rar afectate. Faza litică a bolii poate trece neobservată, în afară de situația când afectează craniul sub forma osteoporozei circumscrise, realizând zone radiotransparente bine delimitate situate la nivelul oaselor frontale, parietale și occipitale. În cazul oaselor lungi, zonele de osteoliză apar în general la una din extremitățile osoase, apoi progresează spre cealaltă extremitate, având un front de înaintare în forma literei V. Această leziune poate produce expansiunea corticalei și alte manifestări ce pot evoca o malignitate. De obicei, zona litică este urmată de apariția unei zone de osteocondensare, reprezentând formarea de os nou din faza mixtă a bolii. În general, oasele sunt mărite în volum și au corticale neregulate, îngroșate, cu aspect fibrilar și grosier, pe lângă o densitate crescută, uneori cu dispoziție focală. Pe partea convexă a oaselor lungi încurbate, mai ales la nivelul femurului și tibiei, se pot observa niște linii radiotransparente perpendiculare pe corticală, reprezentând fisuri corticale. Pot apărea și fracturi transversale, unele pornind de la nivelul acestor fisuri corticale. Remodelarea osului pagetoid urmează de obicei liniile de forță produse prin acțiunea mușchilor și a gravitației, ceea ce explică curbarea laterală a femurului, încurbarea anterioară a tibiei și tendința de depozitare a celei mai mari părți a osului dens în regiunile concave ale oaselor încurbate. Afectarea craniului în faza mixtă se traduce printr-o creștere de volum și îngroșare, în special a tăbliei externe, cu zone neregulate cu densitate osoasă crescută, deseori sub formă de pete opace (figura 358-1). Afectarea bazei craniului determină frecvent o invaginare bazilară (impresiune). Modificările la nivelul pelvisului constau de asemenea în imagini de osteoresorbție și formare de os nou în diferite grade, însoțite frecvent de o îngroșare caracteristică a marginii bazinului. În faza de scleroză a bolii, osul poate prezenta o densitate unifom crescută, deseori în absența striațiilor. Aceasta se întâmplă frecvent la nivelul oaselor feței, dar se poate observa și la vertebre, unde apare o imagine omogenă, densă, așa-numita vertebră „de fildeș“, similară cu cea care apare în boala Hodgkin, cu diferența că în boala Hodgkin vertebra nu este mărită. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară sunt utile pentru precizarea leziunilor atipice, mai ales când se suspectează o neoplazie. Scintigrafia osoasă cu technețiu 99^{m}-difosfonat este indicată pentru aprecierea extinderii bolii, când se preconizează un anumit tratament sau pentru confirmarea diagnosticului, atunci când datele radiologice sunt ambigue.

TABLOU CLINIC Manifestările clinice depind de extinderea bolii, de topografia oaselor afectate și de prezența complicațiilor. Mulți pacienți sunt asimptomatici. La acești pacienți, boala este depistată în cursul examenelor radiologice ale pelvisului sau ale coloanei vertebrale, pentru acuze sau boli fără legătură cu maladia Paget, sau prin descoperirea unui nivel crescut al fosfatazei alcaline plasmatice. Alți bolnavi își dau seama progresiv de o mărire de volum sau de o deformare a unui os lung sau prezintă tulburări de mers datorate inegalității membrelor inferioare. Mărirea volumului craniului poate trece neobservată de către pacient, sau acesta remarcă schimbarea numărului la pălărie. La unii pacienți apar inițial dureri de cap și de masiv facial; sunt frecvente și lombalgiile și durerile în membrele inferioare. Durerea este de obicei puțin intensă, dar uneori poate fi violentă, în lovitură de cuțit. Dorsalgiile sunt mai frecvente în regiunea lombară și pot iradia spre membrele inferioare. Această durere se datorează probabil modificărilor pagetice în sine, distorsiunilor suprafețelor articulare și artrozei care se dezvoltă secundar. Durerile în membrele inferioare pot fi datorate fisurilor corticale transverse situate de-a lungul suprafeței laterale convexe a femurului sau a feței anterioare a tibiei. Deseori, leziunile osteolitice noi depistate prin scintigrafie sunt cele mai dureroase. Durerea se poate datora și apariției unei afectări a articulației șoldului, asemănătoare artropatiei degenerative și caracterizată prin pensarea spațiului articular, formarea de osteofite pe marginea acetabulului si protruzia acetabulară. La nivelul retinei se pot observa striuri angioide. Surditatea se datorează afectării directe a oscioarelor urechii interne sau a osului în regiunea cohleară, sau compresiei de origine osoasă a perechii a opta de nervi cranieni în conductul auditiv. Din cauza hipertrofiei oaselor de la baza craniului (platibazie) sau a compresiei trunchiului cerebral, pot apărea complicații neurologice grave. S-au semnalat compresii ale măduvei spinării cu paraplegie, mai ales când este afectată măduva toracală medie. Fracturile patologice ale vertebrelor pot și ele să producă leziuni ale măduvei spinării.

COMPLICAȚII Debitul sanguin poate fi considerabil mărit la nivelul extremităților afectate de maladia Paget. În osul pagetoid există o proliferare a vaselor sanguine, dar studiile anatomice și funcționale nu au confirmat prezența fistulelor

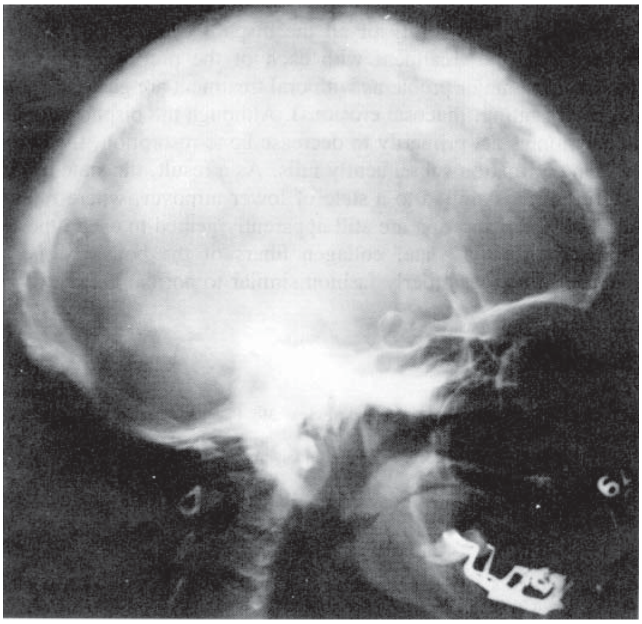


FIGURA 358-1 Radiografie de craniu profil, la o femeie în vârstă de 58 de ani cu maladie Paget.

arteriovenoase. Deși debitul sanguin este crescut în oase, responsabilă pentru temperatura locală crescută constatată clinic este vasodilatația cutanată în extremitățile afectate. Când boala este diseminată, cuprinzând o treime sau mai mult din schelet, creșterea debitului sanguin se poate însoți de un *debit cardiac crescut* și, mai rar, de așa-numita insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut. Totuși, cardiopatiile la pacienții cu maladia Paget se datorează de regulă acelorași cauze ce se regăsesc la alți pacienți de aceeași vârstă. *Fracturile patologice* pot apărea în orice stadiu, dar sunt mai frecvente în faza distructivă a bolii. În cazul oaselor care susțin greutatea, fracturile sunt frecvent incomplete, multiple, situate pe fața convexă a osului. Pot apărea spontan sau după traume minime; leziunile sunt dureroase, dar se vindecă spontan fără a lăsa vreun handicap. Pot apărea și fracturi mai grave. Fracturile complete sunt frecvent transversale, ca și cum osul ar fi rupt ca o bucată de cretă. În aceste situații, fractura poate rupe echilibrul delicat între formarea de os și resorbție în favoarea resorbției; dezechilibrul creat poate fi reflectat de o excreție urinară crescută de calciu și, în cazuri rare, de creșteri ale calciului seric.

Nu există un nivel absolut caracteristic al excreției urinare de calciu, deși excreția de calciu tinde să crească atunci când predomină faza de resorbție, ceea ce ar putea constitui un factor care să intervină în frecvența ceva mai crescută a *litiazei renale* la acești pacienți. Modificările secundare ale cartilajului articulațiilor șoldului și genunchilor pot determina simptome articulare. La bărbații cu maladia Paget se observă frecvent hiperuricemia și guta, de asemenea se poate întâlni și o periartrită calcifiantă.

Sarcomul este complicația cea mai temută. Incidența nu depășește probabil 1%, deși incidențe superioare au fost semnalate în unele serii care includ numeroși pacienți cu formă diseminată a bolii. Sarcoamele afectează cel mai frecvent femurul, humerusul, craniul, oasele faciale, pelvisul și, mai rar, vertebrele. În aproximativ 20% din cazuri tumorile sunt multifocale. Pe plan histologic s-au descris și fibrosarcoame și condrosarcoame. Semnele principale în recunoașterea sarcoamelor sunt intensificarea durerilor și apariția unei tumefacții. Extinderea și caracterul afectării neoplazice se stabilesc cu ajutorul tomografiei computerizate și/sau al rezonanței magnetice nucleare. Nivelul seric al fosfatazei alcaline la pacienții cu sarcom reflectă de obicei activitatea și extinderea maladiei Paget. În unele cazuri, creșterea sarcomului este paralelă cu o creștere „explozivă“ a nivelului fosfatazei alcaline, în timp ce la pacienții cu maladie Paget localizată nivelurile fosfatazei sunt numai ușor crescute, fără a furniza informații revelatoare asupra dezvoltării unei leziuni maligne. Apariția transformării sarcomatoase are un prognostic nefavorabil, iar chirurgia de exereză a tumorii este rar însoțită de succes. Deși chimioterapia este eficace în unele din osteosarcoamele copilului, aceasta nu influențează prea mult supraviețuirea în cazul bolnavilor cu osteosarcom pagetic. Granuloamele reparative asemănătoare tumorilor cu celule gigante pot produce leziuni locale distructive, dar nu metastazează.

℞ TRATAMENT

Majoritatea bolnavilor nu necesită tratament atât timp cât boala este localizată și nu determină simptome. Se indică urmarea unui tratament în cazul durerilor osoase persistente la nivelul oaselor afectate, compresiilor nervoase, deformărilor rapid progresive ce generează tulburări de statică și/sau mers, insuficienței cardiace congestive cu debit crescut, hipercalcemiei, hipercalciuriei severe însoțită sau nu de calculi renali, fracturilor repetate sau pseudoartrozelor și în faza de pregătire a unei intervenții chirurgicale ortopedice. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene cum ar fi *indometacinul* în doză de 25 mg, de trei sau patru ori pe zi, pot ameliora durerile, mai ales în cazul afectării șoldului. Pacienții cu dureri severe de șold și genunchi, neameliorate de analgezice, și care nu răspund la tratamentul cu agenți care inhibă osteoresorbția au recomandare pentru proteză articulară totală. Rezultatele acesteia sunt excelente adesea, deși pacienții cu boală Paget au un risc crescut pentru formarea de os ectopic în jurul zonei unde s-a intervenit. Osteotomia poate fi utilă la pacienții cu încurbări marcate ale tibiei. La pacienții care au suferit intervenții chirurgicale, mobilizarea precoce și o hidratare corespunzătoare sunt foarte importante pentru prevenirea instalării unei hipercalciurii și hipercalcemii.

Difosfonații cu potență mare pot inhiba resorbția osoasă, prezintă securitate în folosire și sunt de obicei bine tolerați. Medicamentele citotoxice, cum sunt plicamicina și dactinomicina, nu mai sunt utilizate în prezent. Etidronatul, din familia difosfonaților, administrat oral în doze de 20 mg/kg corp/zi are o eficacitate moderată în diminuarea resorbției osoase și determină o ameliorare clinică, dar în multe cazuri răspunsul este incomplet. În plus, poate apărea osteomalacie, ca o complicație a tratamentului. Etidronatul nu mai este difosfonatul de elecție. Difosfonați mai noi, ca alendronatul, pamidronatul, rizendronatul și tiludronatul au o potență mai mare decât a etidronatului și nu produc defecte de mineralizare. În Statele Unite sunt aprobați pentru utilizare pamidronatul în administrare intravenoasă și alendronatul în administrare orală. Alendronatul are o potență de aproximativ 700 de ori superioară etidronatului. Toți difosfonații acționează prin inhibarea resorbției osoase, posibil prin absorbția la nivelul suprafeței fazei minerale calciu/fosfat a osului sau prin inhibarea funcției osteoclastelor. Ca alternativă, difosfonații pot inhiba osteoclastele indirect, prin acțiunea asupra osteoblastelor.

Difosfonații, ca și clasă medicamentoasă, au o absorbție slabă din tractul gastrointestinal, iar alendronatul trebuie administrat oral, cu apă, după post nocturn, cu 30-60 min. înaintea micului dejun; doza este de 40 mg/zi, timp de 6 luni. Pot apărea o iritație gastrică și, mai rar, ulcerații esofagiene. Pamidronatul se administrează intravenos, în doză de 30 mg/zi, sub formă de perfuzie cu glucoză 5% în apă distilată sau ser fiziologic, timp de 4 ore, trei zile succesiv. Rezultatele apar rapid, cu scăderea excreției urinare de hidroxiprolină și compuși cu legături încrucișate de piridinium, în interval

de zile sau săptămâni, urmată de o scădere a nivelurilor fosfatazei alcaline serice. Pot apărea simptome pseudogripale însoţite de febră, dar acestea de obicei cedează rapid.

Pacienţii trataţi cu difosfonaţi trebuie să primească zilnic suplimente de calciu de 1-1,5 g şi aproximativ 400 U.I. de vitamină D. Ameliorarea clinică şi biochimică poate dura mai mult de un an după tratamentul cu difosfonaţi. Evaluarea clinică şi determinarea nivelurilor fosfatazei alcaline la intervale de 3 luni sunt utile în vederea stabilirii necesităţii unui nou tratament. Radiografiile la intervale de 6 luni pot fi indicate pentru evaluarea leziunilor litice, care de obicei se vindecă cu aceşti agenţi.

Este aproape o certitudine că locul calcitoninei a fost şi va fi luat de difosfonaţi, cum ar fi alendronatul sau pamidronatul, în tratamentul primar al bolii severe, dar calcitonina poate rămâne utilă la pacienţii care nu tolerează alendronatul datorită efectelor secundare gastrointestinale sau care preferă evitarea tratamentului intravenos cu pamidronat. Administrarea de *calcitonină* umană, de porc sau somon la pacienţii cu boala Paget pe perioade îndelungate, determină o scădere a fosfatazei alcaline în plasmă şi a excreţiei urinare de hidroxiprolină. Tratamentul cu calcitonină diminuă durerile osoase prin inhibiţia leziunilor pagetice, înlocuirea osului pagetoid cu os normal lamelar şi, independent, printr-un efect analgezic mediat central. De asemenea, calcitonina ameliorează simptomele neurologice şi diminuă debitul cardiac crescut. La unii pacienţi, răspunsul la calcitonină de porc sau somon diminuă cu timpul, posibil ca o consecinţă a dezvoltării unor anticorpi neutralizanţi. Aceşti indivizi continuă de obicei să prezinte un răspuns satisfăcător la calcitonina umană. La alţi bolnavi s-a incriminat drept cauză a răspunsului diminuat la calcitonină dezvoltarea unui hiperparatiroidism secundar, fenomen care nu poate explica totuşi toate cauzele de rezistenţă. Calcitonina este probabil cea mai utilă la bolnavii cu dureri în zonele de afectare osoasă, independente de artropatiile asociate. Doza de calcitonină de este de 50 până la 100 de unităţi MRC zilnic, administrată subcutanat. În cele mai multe cazuri, este posibilă reducerea dozei la trei administrări pe săptămână. În cazurile severe nivelurile fosfatazei alcaline scad, fără a se normaliza totuşi. Manifestările apar din nou după câteva săptămâni sau luni după oprirea administrării de calcitonină. La unii pacienţi apar bufeuri şi/sau greaţă la 30 de minute până la câteva ore după injecţie. Acestea pot apărea la începutul tratamentului sau după câteva luni sau ani de tratament. Mecanismul acestor simptome nu este cunoscut, dar reacţiile adverse pot fi suficient de severe pentru a justifica întreruperea tratamentului. Sub formă de spray nazal calcitonina se poate administra în doze de 200 U.I./zi.

Deşi difosfonaţii şi calcitonina acţionează în primul rând prin diminuarea resorbţiei osoase, nivelul osteoformării scade şi el în consecinţă. Ca rezultat, starea de turn-over osos crescut virează spre o stare de turnover osos scăzut, iar ratele formării şi resorbţiei rămân aparent adaptate una celeilalte. În această stare de turnover scăzut, fibrele de colagen ale matricei osoase se depun într-un mod mai ordonat, asemănător osului normal.

BIBLIOGRAFIE

BONE HG, KLEEREKOPER M: Clinical review 39: Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 75:1179, 1992

GARNERO P et al: Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. J Bone Mineral Res 10:641, 1995

HARINCK HIJ et al: Relation between signs and symptoms in Paget's disease of bone. Q J Med 226:133, 1986

HEALEY JH, BUSS D: Radiation and pagetic osteogenic sarcoma. Clin Orthop Rel Res 270:128, 1991

HUVOS AG et al: Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone: A clinicopathologic study of 65 patients. Cancer 52:1489, 1983

KHAN SA et al: Paget's disease of bone and unvaccinated dogs. Bone 19:47, 1996

LIN JH: Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. Bone 18:75, 1996

MCDONALD DJ, SIM FH: Total hip arthroplasty in Paget's disease. J Bone Joint Surg 69A:766, 1987

MEE AP et al: Generation of multinucleated osteoclast-like cells from canine bone marrow: Effects of canine distemper virus. Bone 17:47, 1995

NAGANT DE DEUXCHAISNES C, KRANE SM: Paget's disease of bone: Clinical and metabolic observations. Medicine 43:233, 1964

REBEL A (ed): Symposium on Paget's disease. Clin Orthop 217:1, 1987

ROODMAN GR et al: Interleukin 6: A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. J Clin Invest 89:46, 1992

SINGER FR, KRANE SM: Paget's disease of bone, in *Metabolic Bone Disease,* LV Avioloi, SM Krane (eds). Philadelphia, Saunders, 1990, pp 546-615

SIRIS E et al: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 81:961, 1996

WALLACH S (ed): *Paget's Disease of Bone.* New York, Elsevier 1991, pp 1-313

359

Stephen M. Krane, Alan L. Schiller

HIPEROSTOZA, DISPLAZIA FIBROASĂ ŞI ALTE DISPLAZII ALE OSULUI ŞI CARTILAJULUI

HIPEROSTOZA

Un număr de stări patologice au în comun o creştere a masei osoase pe unitatea de volum (hiperostoza) (tabelul 359-1). O asemenea creştere a masei osoase este depistată radiologic printr-o creştere a densităţii osului, frecvent asociată cu perturbarea arhitecturii tisulare. În absenţa datelor histofotometrice cantitative, de obicei este imposibil de diferenţiat o creştere a masei osoase determinate printr-o formare excesivă de os nou de cea rezultată prin diminuarea resorbţiei de os deja format. Când depunerea osoasă este rapidă, osul nou format poate avea aspectul de os ţesut, dar dacă procesul este cronic, se constituie un veritabil os lamelar. Osul rezultat în exces poate fi localizat la nivelul periostului, în osul compact al corticalei sau în trabeculele osului spongios. În regiunea medulară, osul nou format se depune pe şi între trabeculele osoase şi încarcă spaţiile medulare. Asemenea fenomene se observă în zonele învecinate unor tumori sau în asociere cu unele infecţii. În unele boli, creşterea masei osoase poate fi parcelară, ca în osteopoikiloză, în timp ce în alte cazuri poate fi afectat tot scheletul, ca în forma malignă a osteopetrozei la copii. Creşterea masei osoase nu se datorează de obicei unui exces de mineralizare a matricei, cu excepţia osteopetrozei, în cazul căreia pot persista insule de cartilaj calcificat (densitatea minerală a cartilajului calcificat este mai mare decât cea a osului). În alte afecţiuni, cum sunt osteoscleroza din insuficienţa renală netratată, masa osoasă şi densitatea radiologică pot fi crescute, chiar dacă osul nou format este slab mineralizat şi conţine borduri osteoide îngroşate. Deşi hiperostoza ar putea fi datorată scăderii funcţiei osteoclastelor, poate apărea şi o disfuncţie a osteoblastelor. De exemplu, o mutaţie a genei osteocalcinei la şoareci determină o masă osoasă crescută, datorată măririi osteoformării, fără modificări ale osteoresorbţiei. Este interesant de menţionat că infecţia şoarecilor nou-născuţi produce un fenotip asemănător cu osteopetroza, în care precursorii osteoblastelor par să inducă o creştere a formării osoase. În formele benigne şi sporadice de osteopetroză umană s-au

depistat particule virale nucleocapsidice în osteoclaste, fiind posibil ca o infecție virală să determine formarea excesivă de masă osoasă.

Mai multe asfel de afecțiuni sunt descrise mai amănunțit în alte capitole, deși sunt valabile unele generalizări. Un os cu densitate mai mare decât în mod normal poate fi observat uneori în cazul osteitei fibroase asociate cu hiperparatiroidismul. Când hiperparatiroidismul este tratat cu succes, nivelul resorbției osoase scade brusc ceea ce poate conduce la formarea unor zone cu densitate osoasă mai mare decât a scheletului învecinat, în special în cazul remisiunii tumorilor brune. În plus, scăderile intermitente ale nivelurilor de parathormon acționează direct asupra osteoblastelor, determinând creșterea formării osoase. În hipotiroidism, atât formarea, cât și resorbția osoasă pot fi diminuate, dar când balanța este favorabilă formării, densitatea osoasă crește pe fondul unei arhitecturi normale. Creșteri ale densității osoase se pot observa și în unele forme de osteomalacie asociate cu tulburări ale funcției tubulare renale. Creșterea masei osoase se însoțește de îngroșarea bordurilor osteoide, ca în cazul insuficienței renale cronice prin glomerulopatii netratată. La nivelul corpurilor vertebrale, osul apare mai dens, sub formă de benzi transversale în zonele platourilor superior și inferior, cu o regiune centrală relativ radiotransparentă. Acest aspect în „sandwich“ este comparabil cu cel observat la unii pacienți afectați de osteopetroză, aspect denumit de autorii britanici *semnul maieului de rugby*. O complicație a tratamentelor îndelungate cu retinoizi de sinteză, ca izotretinoinul, o constituie hiperostoza scheletică, cuprinzând hiperostoza corticală, periostita și osificări tendinoase și ligamentare.

OSTEOPETROZA Osteopetroza (boala Albers-Schönberg sau boala oaselor de marmură) este o afecțiune heterogenă din punct de vedere clinic, biochimic și genetic. Deși osteopetroza poate avea multiple cauze, un defect în resorbția osoasă se regăsește totdeauna ca mecanism subiacent. Mai multe forme genetice de osteopetroză apar la rozătoare, dintre care unele pot fi vindecate prin transplant de măduvă osoasă de la un purtător normal, ele datorându-se probabil unui defect al celulelor stem. Osteopetroza la șoarecii *op/op* și la șobolanii fără dinți *tl/tl* nu se vindecă totuși după transplantul de măduvă osoasă. Aceste animale au puține osteoclaste, iar cele existente par să fie defectuase. Șoarecii *op/op* prezintă o anomalie situată în regiunea codificatoare a genei factorului de stimulare a coloniilor de tip 1 (CSF-1, cunoscut și ca M-CSF, M desemnând macrofagele), iar leziunile scheletice la aceste animale ca și la șobolanii *tl/tl* sunt reversibile sub tratament cu CSF-1. Altă formă de osteopetroză a fost generată la șoareci prin scindarea țintită a genei c-*src*, care este exprimată normal la niveluri înalte în osteoclaste; acești șoareci *src* -/- prezintă osteoclaste pe suprafețele osoase, dar acestea nu reușesc să formeze o margine în perie spre suprafața de osteoresorbție a celulelor. Scindarea genei *c-fos* produce o osteopetroză în care osteoclastele sunt absente. Afecțiuni umane omoloage acestor boli ale rozătoarelor nu au fost încă demonstrate, dar forma cea mai severă de osteopetroză a sugarului se datorează de asemenea unor defecte în diferențierea și/sau funcția osteoclastelor. Osteopetroza infantilă care se transmite după un model autozomal recesiv, se manifestă in utero și progresează după naștere, însoțindu-se de anemie, hepatosplenomegalie, hidrocefalie, afectarea nervilor cranieni și exitus, frecvent datorat unor infecții. Mai multe încercări de transplant de măduvă osoasă de la donatori sănătoși, pentru furnizarea unor precursori osteoclastici normali, au fost reușite, osul osteopetrozic fiind astfel repopulat cu osteoclaste funcționale provenite de la donator, care produc o resorbție osoasă demonstrată radiologic și histologic. Unui sugar i s-a transplantat măduvă osoasă

Tabelul 359-1

Cauzele hiperostozei

Boli endocrine
- Hiperparatiroidism primar
- Hipotiroidism
- Acromegalie

Osteopatia postiradiere

Intoxicații cu produse chimice
- Floruri
- Fosfor elemental
- Beriliu
- Arsenic
- Intoxicație cu vitamina *A*
- Plumb
- Bismut

Osteomalacii
- Osteomalacia de origine tubulară renală (rezistență la vitamina D sau diabet fosfat)
- Insuficiența renală prin nefropatie glomerulară cronică

Osteoscleroza (localizată) asociată unei infecții cronice

Faza osteosclerotică a maladiei Paget

Osteoscleroza asociată cu metastaze carcinomatoase, limfoame maligne, și cu afecțiuni hematologice (sindroame mieloproliferative, drepanocitoză, leucemie, mielom multiplu, mastocitoză sistemică)

Osteoscleroza din eritroblastoza fetală

Osteopetroza
- Forma infantilă (malignă, autosomal recesivă)
- Forma adultului (benignă, dominantă)
- Forme intermediare cu deficit de anhidrază carbonică II și acidoză tubulară renală

Afecțiuni neclasificate
- Picnodisostoza
- Osteomieloscleroza
- Hiperostoza corticală generalizată
- Hiperostoza generalizată cu pahidermie
- Hiperfosfatazia ereditară
- Displazia diafizară progresivă (osteopatia hiperostozantă multiplă infantilă; boala Camurati-Engelmann)
- Meloreostoza
- Osteopoikiloza
- Hiperostoza frontală internă

de la un frate, reușindu-se o remisiune de peste 4 ani, dar fără restabilirea vederii. La alți bolnavi cu osteopetroză sunt prezente anomalii ale funcției monocitelor din sângele periferic. În diferite alte cazuri de osteopetroză, s-a obținut o ameliorare clinică prin utilizarea de calcitriol sau interferon γ recombinant, în vederea stimulării formării și/sau activității osteoclastelor.

Forme mai puțin agresive de osteopetroză se întâlnesc la copiii mai mari și la adulți. La unii, boala pare sporadică. La alții, osteopetroza se transmite după model autosomal dominant și progresează cu înaintarea în vârstă; anemia nu este severă, tulburările neurologice nu sunt atât de frecvente, tabloul clinic fiind dominat de fracturi patologice repetitive. Deși cele mai multe cazuri afectează sugarii și copiii, multe din ele sunt depistate abia la vârsta adultă, când se efectuează radiografii datorită unor fracturi sau altor afecțiuni. Boala nu are predilecție pentru unul din sexe. Chiar și forma ereditară a adultului este heterogenă. Tipul I se caracterizează prin îngroșarea boltei craniene, în timp ce semnul „maioului de rugby“ sau imaginile „os în os“ la nivelul pelvisului sunt caracteristice tipului II. În ambele tipuri există o anomalie a remodelării osului endostal și, suplimentar, în tipul II de osteopetroză există și un defect de remodelare a osului trabecular.

O formă „intermediară“ de osteopetroză a fost descrisă la mai multe familii ai căror membri prezentau anomalii scheletice asociate cu acidoză tubulară renală și calcificări cerebrale. Această formă este compatibilă cu o supraviețuire îndelungată și se asociază cu absența virtuală a uneia din izoenzimele anhidrazei carbonice (anhidraza carbonică tip II). Anhidraza carbonică tip II este un constituent major al sistemului enzimatic necesar pentru generarea mediului acid adiacent marginii în perie a osteoclastelor, deficitul anhidrazei carbonice conducând

la perturbări ale resorbției osoase. În unele cazuri, rămân încastrate în os insule de cartilaj calcificat neresorbit. Defectul în remodelarea osului conduce la dezorganizarea structurii osului, cu îngroșarea corticalelor și absența tunelizării metafizelor. În ciuda creșterii densității osoase, osul este anormal din punct de vedere mecanic și se fracturează cu ușurință. Osteomalacia și rahitismul fac parte uneori din ansamblul modificărilor în osteopetroza la copii (figura 359-1).

Modificările histologice sunt reflectate și pe radiografii (figura 359-2) care oferă imaginea unui os scleros, cu densitate uniformă și pierderea diferențierii între regiunea corticală și cea medulară. În forma severă infantilă, persistă osul spongios primar, cu zone cartilaginoase centrale calcificate înconjurate de os țesut. Osteoclastele sunt adesea în număr crescut, dar aparent nu funcționează normal. Din punct de vedere morfologic, osteoclastele pot fi normale sau pot să-și fi pierdut marginea în perie, ceea ce sugerează prezența unui ansamblu de anomalii. Variabilitatea poate reflecta heterogenitatea acestui sindrom, ca și în cazul osteopetrozei la rozătoare. Sunt afectate de obicei oasele lungi, cu creșterea densității osoase de-a lungul întregului ax. Pot apărea focare cu densitate crescută la nivelul epifizelor, corespunzând zonelor de cartilaj calcificat neresorbit. Metafizele pot avea un aspect caracteristic evazat sau îngroșat. Alternanța de benzi orizontale cu densitate crescută și cu densitate scăzută în oasele lungi și vertebre sugerează că anomalia este intermitentă în timpul perioadelor de creștere. Pot fi afectate craniul, pelvisul, coastele și alte oase. Falangele și humerusul distal sunt de obicei intacte.

Invadarea osoasă a cavității medulare, mai ales în formele infantile maligne, se asociază cu anemie de tip mieloftizic, cu focare de hematopoieză extramedulară în ficat, splină și ganglionii limfatici, cu mărirea în volum a acestor organe. Afectarea prin invazie osoasă a traiectelor nervilor cranieni determină tulburări neurologice ca atrofie optică, nistagmus, edem papilar, exoftalmie și afectarea motilității oculare extrinseci. Paralizia facială și surditatea sunt frecvente, leziunile trigeminale și anosmia sunt mai rare. La sugari se pot întâlni macrocefalia, hidrocefalia și convulsiile, iar infecțiile ca osteomielita sunt frecvente. Acidoza tubulară renală este caracteristică osteopetrozei asociate cu deficit de anhidrază carbonică tip II.

În formele mai puțin severe, aproape jumătate din pacienți nu prezintă simptome, afecțiunea fiind depistată întâmplător pe radiografii. Alți pacienți prezintă fracturi, dureri osoase, osteomielită sau paralizii ale nervilor cranieni.

Fracturile reprezintă o complicație care survine după traumatisme minore. Consolidarea acestor fracturi este de obicei satisfăcătoare, deși uneori poate fi întârziată. Când boala se manifestă pentru prima oară la vârsta adultă, fracturile pot constitui singura problemă clinică. Nivelurile calciului și fosfatazei alcaline în plasmă au valori de obicei normale la adult, în timp ce la copii s-au semnalat uneori hipofosfatemie

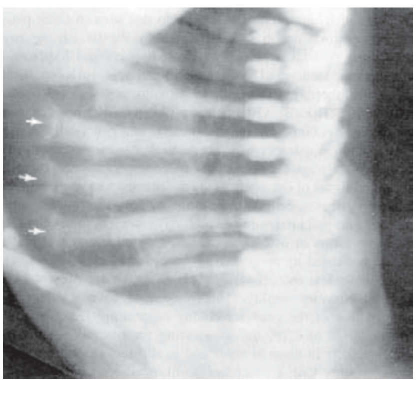


FIGURA 359-1 Radiografie toracică de profil, la un sugar de 9 luni cu formă „malignă“ de osteopetroză. De notat creșterea uniformă a densității minerale a corpurilor vertebrale și lărgirea marcată a extremităților coastelor (indicată cu *săgeți*), denotând un rahitism.

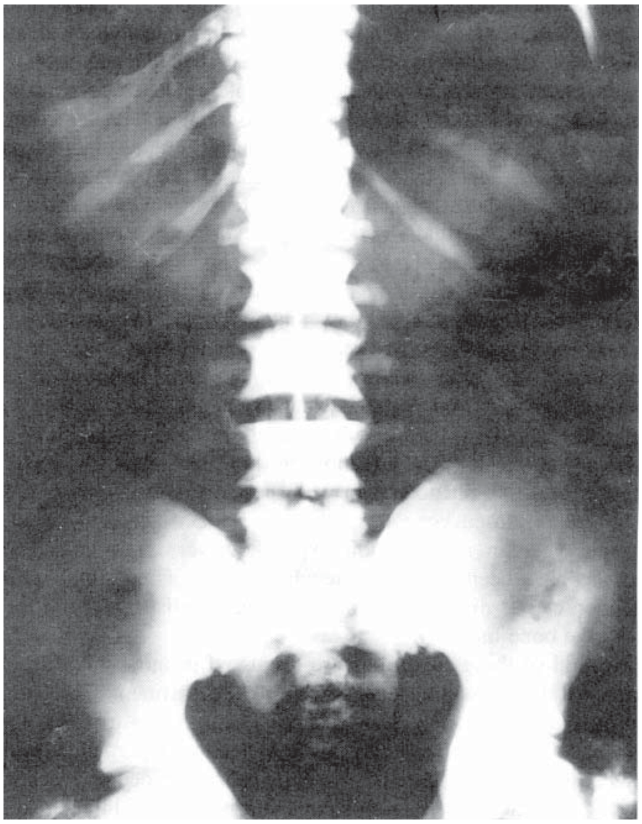


FIGURA 359-2 Radiografie de coloană vertebrală și de bazin la un bărbat în vârstă de 55 de ani cu osteopetroză – formă benignă, cu transmitere dominantă.

și hipocalcemie moderată. Nivelurile serice ale fosfatazei acide sunt de regulă crescute.

Defectul scheletic nu este similar în toate formele de osteopetroză, existând frecvent o heterogenitate genetică și biochimică. Cum s-a menționat, în cazul mai multor copii cu osteopetroză severă, transplantul de măduvă osoasă de la indivizi cu HLA identic a condus la creșterea histologică și radiologică a resorbției osoase și la o ameliorare variabilă a anemiei, a văzului și auzului, precum și a creșterii și dezvoltării.

Din nefericire, nu este posibilă întotdeauna găsirea donatorului potrivit sau bolnavii pot să nu fie candidați potriviți pentru transplantul de măduvă osoasă. La bolnavii cu forme letale, tratamentul cu calcitriol se însoțește de apariția osteoclastelor dotate cu margine în perie normală și de alte semne ce demonstrează resorbție osoasă crescută.

PICNODISOSTOZA *Picnodisostoza* este o formă autozomal recesivă de osteoscleroză care se aseamănă oarecum cu osteopetroza. Este unul din tipurile de nanism cu membre scurte, asociat cu fragilitate osoasă și tendință la fracturi după traumatisme minore. Totuși, durata de viață este de regulă normală. Pe lângă o creștere generalizată a densității osoase, manifestările constau în statură mică, suturi craniene distanțate, hipoplazia mandibulei, cifoscolioză și deformări ale trunchiului, persistența dentiției de lapte, o acroosteoliză progresivă a falangelor terminale, palat înalt și ogival, proptoză, sclere albastre și un nas ascuțit și încovoiat. Pacientul este recunoscut de obicei datorită fracturilor frecvente. Gena responsabilă pentru această boală este localizată pe cromozomul 1q21 și codifică catepsina K, o cistein-proteinază care este de obicei exprimată în osteoblastele normale și care suferă o mutație la pacienții cu picnodisostoză.

OSTEOMIELOSCLEROZA *Osteomieloscleroza* este o afecțiune în care celulele măduvei osoase sunt înlocuite de o fibroplazie difuză, asociată cu metaplazie osoasă și creșterea

densității scheletice pe radiografii. În stadiile inițiale, poate fi observată o varietate de țesut osos intratrabecular, în stadiile mai avansate acesta pătrunzând și în măduva osoasă. Afecțiunea este probabil o fază evolutivă în cadrul bolilor mieloproliferative, și se însoțește în mod caracteristic de hematopoieză extramedulară.

Hiperostoza corticală generalizată (boala van Buchem) se caracterizează prin osteoscleroza craniului (baza acestuia și bolta craniană), a maxilarului inferior, claviculei, coastelor și prin îngroșarea diafizelor corticale a oaselor lungi și scurte. Nivelurile fosfatazei alcaline în ser sunt crescute, boala putându-se datora unei creșteri de os cu structură normală. Manifestările principale sunt datorate compresiei nervoase și constau în atrofie optică, paralizie facială și surditate de percepție. În *hiperostoza generalizată cu pahidermie* (Uehlinger), scleroza se datorează unei formări crescute de os spongios subperiostal care afectează epifizele, metafizele și diafizele. Sunt frecvente durerile, tumefacțiile articulare și îngroșarea tegumentelor membrelor inferioare.

HIPERFOSFATAZIA EREDITARĂ Această afecțiune este caracterizată prin deformări structurale severe ale scheletului, cu o creștere a grosimii bolții craniene, cu existența unei densități crescute la baza craniului și cu îngroșarea și pierderea arhitecturii normale a diafizelor și epifizelor oaselor scurte și lungi. Există un defect de depozitare a osului normal, cu o orientare anarhică a lamelelor osoase, sugerând o creștere a remodelării osoase asemănătoare cu cea din maladia Paget. Totuși, nu se regăsesc osteoclastele multinucleate caracteristice maladiei Paget și aspectul tipic în „mozaic“ ale unitățilornfațetate de os lamelar. Nivelurile fosfatazei alcaline plasmatice și excreția urinară a peptidelor conținând hidroxiprolină și a altor produși de degradare ai colagenului suferă o creștere marcată. Afecțiunea se transmite aparent după model autosomal recesiv. Tratamentul cu calcitonină poate fi eficient la unii bolnavi.

DISPLAZIA DIAFIZARĂ PROGRESIVĂ *Displazia diafizară progresivă* (boala Camurati-Engelmann) este o afecțiune caracterizată printr-o îngroșare simetrică și o creștere a diametrului oaselor lungi, mai evidentă la oasele femurale, tibiale, peroniere, radiale și ulnare. Manifestările principale constau în dureri apărute în zonele afectate, oboseală, modificarea mersului și distrofie musculară. Nivelurile fosfatazelor alcaline serice pot fi crescute și, uneori, se constată o hipocalcemie și hiperfosfatemie. Alte anomalii întâlnite sunt anemia, leucopenia și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor. Glucocorticoizii pot aduce o ameliorare clinică și biochimică.

MELOREOSTOZA Această afecțiune rară debutează de obicei în copilărie și se caracterizează printr-o hiperostoză liniară lent progresivă a unuia sau mai multor oase ale unui membru, de obicei la nivelul membrelor inferioare. Pot fi afectate toate segmentele osului, cu existența unor zone sclerotice cu aspect „curgător“. Membrul afectat este frecvent extrem de dureros. Mase de țesuturi moi, independente de os, sunt frecvent mineralizate și constituite din țesut osos sau cartilaginos. Alte tipuri de acumulări de țesuturi moi se asociază cu redori articulare și constau în țesut fibrogrăsos, limfatic sau vascular.

OSTEOPOIKILOZA Această afecțiune benignă, cu transmitere autosomal dominantă, este descoperită de obicei întâmplător. Ea se caracterizează prin zone dense în osul trabecular, cu diametru sub 1 cm, de obicei cu densitate uniformă, localizate la nivelul epifizelor și zonelor adiacente ale metafizelor. Pot fi afectate toate oasele, cu excepția craniului, coastelor și vertebrelor.

HIPEROSTOZA FRONTALĂ INTERNĂ *Hiperostoza frontală internă* constă într-o anomalie a laminei interne a oaselor frontale ale craniului, cuprinzând enostoze regulate rotunde acoperite de duramater și proiectate în cavitatea craniană. Aceste enostoze sunt adesea sub 1cm, iar de obicei diametrul lor cel mai mare nu se extinde posterior dincolo de sutura coronară. Această anomalie este regăsită aproape exclusiv la femei, frecvent cu obezitate, hirsutism și o varietate de manifestări neuropsihice (sindrom Morgagni-Stewart-Morel). Totuși, hiperostoza frontală internă survine de asemenea și la femei fără boli evidente sau diferite afecțiuni asociate. Această modificare a craniului poate constitui o manifestare a unei boli metabolice generalizate.

DISPLAZIA FIBROASĂ (SINDROMUL McCUNE-ALBRIGHT)

Leziunile osoase ale displaziei fibroase se caracterizează prin proliferarea celulelor asemănătoare fibroblaștilor, care în unele zone au caracterele osteoblastelor, cu producerea unei matrice extracelulare care poate fi calcificată câștigând aspectul de os țesut. În alte zone celulele au aspect de condrocite și produc o matrice extracelulară asemănătoare cartilajului. Leziunile displaziei fibroase sunt de obicei localizate și au un aspect radiotransparent; pot fi monoostotice sau poliostotice. Boala afectează în mod egal ambele sexe. Unii subiecți au zone distinctive de pigmentare cutanată și pubertate precoce (sindrom McCune-Albright). Aceste manifestări diverse reprezintă consecința mutațiilor postzigotice la nivelul genei ce codifică proteinele reglatoare $G\alpha_S$.

Incidență Forma monoostotică este cea mai frecventă formă de displazie fibroasă. Leziunile pot fi asimptomatice, asociate cu durere locală sau pot predispune la fracturi patologice. Majoritatea leziunilor se întâlnesc la coaste sau oasele craniofaciale, în special la nivelul maxilarelor. Totuși, multe alte oase pot fi afectate, cum ar fi regiunile metafizare sau diafizare ale femurului proximal sau ale tibiei. Displazia fibroasă monoostotică este diagnosticată cel mai frevent la vârsta de 20-30 de ani. De obicei nu există leziuni cutanate asociate. Aproximativ un sfert din subiecții cu formă poliostotică au mai mult de jumătate din schelet afectat de boală. Poate fi afectată numai o parte a corpului, iar leziunile pot fi distribuite segmentar la nivelul unui membru, mai ales la membrele inferioare. Leziunile craniofaciale sunt prezente la aproximativ jumătate din pacienții cu forma poliostotică. În timp ce forma monoostotică este depistată de obicei la adulții tineri, fracturile și deformările scheletice survin în copilărie în formele poliostotice; boala este în general mai severă când debutul este mai precoce. Leziunile, în particular cele monoostotice, pot rămâne neevolutive în perioada pubertății și se pot agrava în cursul sarcinii. Sindromul McCune-Albright (displazia fibroasă poliostotică, pete café au lait multiple și precocitate sexuală) este mai frecvent la femei (10:1). Hipostaturalitatea este atribuită închiderii premature a epifizelor.

Patologie Toate formele de displazie fibroasă au leziuni scheletice similare, deși elementele cartilaginoase sunt mai frecvent întâlnite în forma poliostotică. Cavitatea medulară este ocupată de un țesut zgrunțuros, de culoare gri-roz, elastic, care înlocuiește osul spongios normal. Suprafața corticală endostală este frecvent festonată. Histologic, leziunile sunt constituite din țesut fibroblastic cu aspect benign organizat în spirale largi (figura 359-3). Aspectul zgrunțuros se datorează neregularității aranjamentului spiculilor de os fibros, din care majoritatea și-au pierdut aspectul osteoblastic în palisadă sau circular, dar care pot să prezinte linii de cement marcate. La aproximativ 10% din cazuri sunt prezente insule de cartilaj hialin iar la pacienții tineri poate predomina țesutul mixoid. La examinarea în lumină polarizată, cu utilizarea unor colorații speciale, apare o contiguitate a fibrelor de colagen din țesutul osos și cel medular. În forma poliostotică, se observă o degenerescență chistică caracterizată prin hemoragii, asociate cu prezența de macrofage care conțin hemosiderină și celule gigante de tip osteoclastic la periferia chistului. Transformarea malignă a displaziei fibroase, atât a formei monoostotice,

cât și poliostotice, este posibilă cu o frecvență de mai puțin de 1%. Malignitatea este depistată de obicei în decada a treia sau a patra de vârstă a individului, ale cărui leziuni au fost identificate pentru prima oară în copilărie. În aproximativ o treime din cazuri, tumorile se dezvoltă din leziuni iradiate în prealabil. Fibromul osifiant al oaselor lungi este o leziune corticală fibroosoasă particulară, ce poate fi considerată o formă de displazie fibroasă. Este observată mai frecvent la nivelul diafizei tibiale în decada a 2-a de vârstă. Deși este benignă, leziunea are tendința la recidivă dacă nu este excizată adecvat.

Semne radiologice Aspectul radiologic al leziunilor este cel al unei zone radiotransparente cu o margine bine delimitată, netedă sau festonată, asociată tipic cu o îngroșare locală a corticalei osoase (figura 359-4). Displazia fibroasă și maladia osoasă Paget sunt două afecțiuni care pot determina mărirea dimensiunilor osului. Leziunile din displazia fibroasă nu sunt de tip chistic în sensul strict al termenului, dat fiind că nu este vorba de cavități cu conținut lichidian. Ele pot părea uneori multiloculate. Aspectul numit în „geam mat“ reflectă existența, în constituția lor, a spiculilor fini de os calcifiat, fibros. Frecvent sunt prezente deformări, cum ar fi coxa vara, o deformare a femurului, încurbarea tibiei, șanțurile Harrison și protuzia acetabulară. Afectarea oaselor faciale, de obicei cu leziuni cu radiodensitate crescută, poate genera un aspect leonin (leontiasis ossea). Displazia fibroasă a oaselor temporale poate produce pierderea progresivă a auzului și obliterarea conductului auditiv extern. Vârsta osoasă în avans la fete se corelează cu precocitatea sexuală, dar acest avans se poate observa și la băieți, fără precocitate sexuală. Deși leziunile tind să ocolească regiunile epifizare înainte de pubertate, la indivizii mai în vârstă, displazia fibroasă poate afecta și epifizele. Uneori, o zonă de displazie fibroasă poate suferi o degenerescență chistică cu o importantă deformare osoasă, mimând așa-numitul chist osos anevrismal.

Tablou clinic Evoluția clinică este variabilă. Leziunile scheletice se descoperă de obicei datorită unei dureri localizate, unor deformări sau fracturi. Alte simptome ce pot fi atribuite afectării osoase sunt cefaleea, convulsiile, atingerile nervilor cranieni, diminuarea auzului, îngustarea conductelor auditive externe sau chiar hemoragii spontane ale scalpului, în cazul bolii cu afectare craniofacială. Rareori instalarea unei precocități sexuale poate prezenta prima manifestare clinică a sindromului McCune-Albright. Valorile serice ale calciului și fosforului sunt de obicei normale. La aproximativ o treime din pacienții cu formă poliostotică, turn-overul osos este crescut, fapt ce se reflectă prin niveluri ale fosfatazei alcaline serice crescute și o excreție urinară crescută a produșilor de degradare ai colagenului. La unii subiecți, se poate regăsi un debit cardiac crescut similar celui din maladia Paget extinsă. În general, pacienții cu afectare întinsă au deja o formă de boală diseminată atunci când apar primele simptome, în timp ce atunci când debutul bolii este insidios, nici boala nu ia o formă extensivă severă.

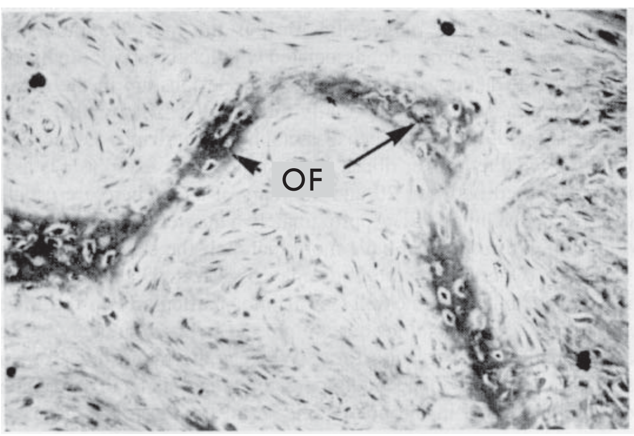


FIGURA 359-3 Microfotografie a leziunilor displaziei fibroase. Se remarcă spiculii de os fibros (OF) în colorație mai întunecată, înconjurat de țesut fibroblastic lax.



FIGURA 359-4 Radiografie de membru superior la o femeie de 33 de ani cu displazie fibroasă a osului. Leziunile tipice afectează integral humerusul, precum și scapula și partea proximală a ulnei.

Pigmentarea cutanată, întâlnită la cei mai mulți din pacienții cu sindrom McCune-Albright, constă în macule izolate, de culoare café au lait până la maro închis, care tind să se limiteze la un hemicorp (figura 359-5). Marginea lor este de obicei, dar nu întotdeauna, neregulată sau zimțată („coasta statului Maine“), contrar maculelor pigmentate din neurofibromatoză, care au marginile regulate („coasta Californiei“). De regulă, există mai puțin de șase leziuni de mărime variabilă, mergând de la 1cm până la arii foarte extinse, ocupând diferite zone cum sunt regiunea dorsală, fesieră sau sacrată. Când leziunile afectează scalpul, părul din regiunea respectivă poate fi mai pigmentat decât cel din restul pielii capului. O alopecie localizată poate fi asociată cu osteoame ale pielii, iar aceste leziuni cutanate coincid frecvent cu leziuni osoase. Pigmentarea are tendința să fie situată de aceeași parte cu leziunile scheletice și frecvent le acoperă. Uneori displazia fibroasă coexistă cu neurofibromatoza.

Pubertatea precoce survine mai frecvent la fete decât la băieți (vezi și capitolele 336 și 337). Manifestările acesteia constau în sângerări vaginale precoce și dezvoltarea părului axilar și pubian și a sânilor. Nu s-au evidențiat corpuri galbene în cele câteva ovare examinate. În câteva cazuri în care s-au efectuat măsurători hormonale, fetele aveau niveluri de estrogen ridicate și niveluri de gonadotropine scăzute sau nedetectabile. În leziunile osoase au fost evidențiați receptori estrogenici și de aceea, nu este surprinzător că precocitatea sexuală nu este limitată numai la pacienții cu afectare craniană. Maculele pigmentate caracteristice sunt frecvente, dar nu constante. Altă anomalie endocrină care apare cu frecvență crescută este hipertiroidismul și, mai rar, displazia fibroasă se poate asocia cu sindrom Cushing, acromegalie, hipogonadism hipogonadotropic și cu mixoame ale țesuturilor moi. Și osteomalacia hipofosfatemică se poate asocia cu displazia fibroasă, având aspectul caracteristic dat de asocierile cu alte tumori scheletice sau de altă natură. Precocitatea sexuală și hiperfuncția corticosuprarenaliană și tiroidiană asociate cu displazie fibroasă sunt datorate unei hiperactivități autonome a organelor-țintă și nu unei disfuncții hipotalamice sau hipofizare. Astfel, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculinostimulant (FSH) au concentrații joase, nu prezintă creșterea pubertară precoce

nocturnă caracteristică și nu răspund la stimularea cu hormon eliberator al gonadotropinelor (LHRH). De altfel, tratamentul continuu cu agoniștii de LHRH nu inhibă secreția de hormoni gonadici și nu corectează pubertatea precoce.

După cum s-a menționat anterior, această afecțiune se datorează mutațiilor postzigotice în genele ce codifică proteinele $G_{\alpha S}$. Aceste mutații produc activarea constitutivă a căii de transducție a semnalului cascadei AMC ciclic-proteinkinază A. Asemenea mutații postzigotice sunt de tip mozaic și nu sunt prezente în toate celulele. În forma monoostotică, mutațiile $G_{\alpha S}$ sunt prezente numai în leziunile scheletice, în timp ce în cazul unei forme mai extinse de boală mozaicismul este mai generalizat. S-a propus ipoteza că proteinele $G_{\alpha S}$ activate morfologic favorizează creșterea expresiei proto-oncogenei *c-fos* în celulele osoase. Animalele care prezintă o supraexpresie a transgenei *c-fos* dezvoltă leziuni scheletice asemănătoare celor din displazia fibroasă. Este interesant de observat că defectul caracteristic osteodistrofiei ereditare Albright (pseudohipoparatiroidism) este opusul celui găsit în sindromul McCune-Albright (displazie fibroasă). În primul caz, mutațiile inactivatoare în structura proteinei $G_{\alpha S}$ conduc la un *deficit* de activitate și la diminuarea responsivității la hormonii care necesită activarea căilor de transducție a semnalului care sunt dependente de AMP ciclic.

Deși leziunile litice din displazia fibroasă se aseamănă cu tumorile brune din hiperparatiroidism, vârsta pacientului, nivelurile normale ale calciului, densitatea osoasă crescută a craniului și ariile cutanate hiperpigmentate pledează în favoarea displaziei. Totuși, displazia fibroasă și hiperparatiroidismul pot coexista. Neurofibroamele pot afecta osul și pot produce pigmentare cutanată și noduli cutanați. Maculele pigmentare din neurofibromatoză sunt mai numeroase, se extind pe zone mai largi decât în displazia fibroasă, au de obicei margini netede și tendința de a afecta zone ca șanțul axilar. Alte leziuni care prezintă aspecte radiologice comparabile cu cele întâlnite în displazia fibroasă localizată sunt chisturile osoase uniloculare anevrismale și fibroamele neosifiante. Aspectul de leontiasis ossea se datorează cel mai frecvent displaziei fibroase, deși există și alte afecțiuni în care acest aspect este prezent, cum ar fi displazia craniometafizară, hiperfosfatazia și, la adult, maladia Paget.

Rx TRATAMENT

Displazia fibroasă nu are tratament curativ. Totuși, manifestările osoase pot fi tratate prin diverse tehnici ortopedice, cum ar fi imobilizarea gipsată, osteotomia cu fixare internă, chiuretajul și grefa osoasă, în funcție de leziune și de vârsta pacientului. Constituie indicații pentru asemenea intervenții deformările osoase progresive, lipsa consolidării fracturilor și durerea rebelă la tratamentul medical. Calcitonina poate fi eficientă în tratamentul formei difuze a bolii, asociată cu durere osoasă și niveluri înalte ale fosfatazei alcaline (vezi capitolul 358).

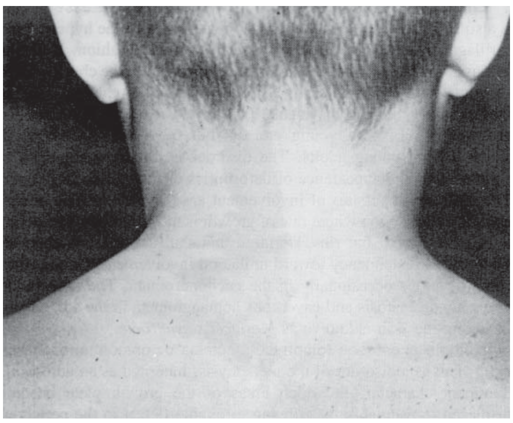


FIGURA 359-5 Leziuni tipice café au lait pe tegumentele unui băiat în vârstă de 11 ani cu displazie fibroasă poliostotică. Marginea are un aspect zimțat („coasta statului Maine"), caracteristic pentru sindromul McCune-Albright. De notat că leziunea este strict unilaterală (stângă).

ALTE DISPLAZII ALE OSULUI ȘI CARTILAJULUI

Sub numele de *distrofii* sau *displazii* se reunesc o varietate de afecțiuni ale osului și cartilajului. *Osteocondrodisplaziile* sunt afecțiuni ereditare ale țesutului conjunctiv, caracterizate prin anomalii primare ale cartilajului care conduc la tulburări ale creșterii și dezvoltării osoase și cartilaginoase. Acestea includ mai mult de 100 de entități distincte care pot fi diferențiate pe baza caracteristicilor lor clinice, genetice și radiologice. Pentru unele din aceste afecțiuni au fost identificate defectele moleculare, prin utilizarea clonării poziționale și a screening-ului genelor candidate. Mai multe afecțiuni se datorează mutațiilor de la nivelul genelor colagenului (vezi și capitolul 348). De exemplu, s-au găsit mutații la nivelul genei *COL2A1*, care codifică tipul II de colagen, în sindromul Stickler, displazia Kniest, în alte condrodisplazii asociate unei artroze și în displazia spondiloepifizară. O deleție a genei *COL1OA1*, care codifică colagenul de tip X a fost identificată în forma Schmid a condrodisplaziei metafizare. O mutație în gena *COL9A2* ce codifică un lanț al colagenului de tip IX heterotrimer a fost identificată într-o altă variantă a sindromului Stickler. Mutații în genele care codifică alte proteine matriceale extracelulare pot de asemenea să determine condrodisplazie. De exemplu gena care codifică proteina matriceală oligomerică a cartilajului (COMP), înrudită cu trombospondina, este sediul unor mutații prezente în pseudocondrodisplazie. În condrodisplazia de tip Jansen, o mutație în gena receptorului pentru PTH determină activitatea morfologică a receptorului, manifestată prin afectarea cartilajelor de creștere și hipercalcemie. În cele din urmă ar trebui să fie posibilă clasificarea multor din aceste afecțiuni pe baza defectelor genetice și biochimice. În prezent, totuși, Rubin a propus o clasificare practică bazată pe anomaliile constatate în arhitectura osului și cartilajului (tabelul 359-2). Clasificarea lui Rimoin se bazează pe alte caracteristici clinice și genetice. Procesele patologice din displaziile osoase pot consta în deficite (hipoplazii) sau excese (hiperplazii), în raport cu dezvoltarea normală.

DISPLAZIA SPONDILOEPIFIZARĂ *Displaziile spondiloepifizare* sunt afecțiuni în cursul cărora pot apărea tulburări de creștere la nivelul mai multor oase, printre care vertebrele, oasele bazinului, carpului și tarsului, precum și epifizele oaselor lungi. Pe baza datelor radiologice, acest grup se poate împărți în mai multe forme: (1) cele cu platispondilie generalizată, (2) cele cu displazii epifizare multiple și (3) cele cu displazii epifizometafizare. *Sindromul Morquio*, care aparține primei forme, este caracterizat printr-un defect în degradarea glicozaminoglicanilor (fiind o „mucopolizaharidoză"), se transmite după model autosomal recesiv și se asociază cu opacități corneene, anomalii dentare, tulburări variabile ale intelectului și excreție urinară crescută de keratosulfat; aparține primei grupe de afecțiuni (vezi și capitolul 347). Alte forme de displazii spondiloepifizare, dintre care unele sunt atribuite unor defecte în colagenul tip II, pot să nu fie recunoscute înainte de copilăria târzie sau începutul vârstei adulte. Corpurile vertebrale sunt aplatizate și se asociază cu alte anomalii de formă și aliniament. Perturbarea dezvoltării epifizei capului femural determină neregularități ale formei acestuia și o aplatizare a capului femural, ce stau la originea unei coxartroze precoce.

ACONDRODISPLAZIA *Acondrodisplazia* este o displazie a cartilajului de creștere, caracterizată printr-un nanism generat de diminuarea proliferării cartilajului de la nivelul plăcii de creștere. Afecțiunea se numără printre cele mai frecvente tipuri de nanism și se transmite după model autosomal dominant,

deși cele mai multe cazuri sunt sporadice și se datorează unor mutații noi. Pe secțiunile histologice din platoul de creștere se observă o zonă subțire de celule cartilaginoase, al căror aranjament columnar, cu zone de calcificare provizorie, este diminuat sau absent, deși osificarea endocondrală poate să nu fie complet dezorganizată. Formarea osului spongios primar este redusă, dat fiind că există o lamă transversă osoasă ce împiedică placa de creștere să sufere o osificare endocondrală ulterioară. Totuși, formarea și maturarea centrelor de osificare secundară și a cartilajului articular nu sunt perturbate. Creșterea prin apoziție a osului la nivelul metafizei continuă, rezultând o evazare a acestei regiuni a osului; osteogeneza intramembranoasă la nivelul periostului este normală. Rezultatul proliferării anormale la nivelul plăcii de creștere, proliferare ce lasă relativ neafectate alte zone de os tubular, constă în formarea unui os scurt, dar proporțional mai gros. Lungimea coloanei vertebrale este aproape întotdeauna normală. Aspectul caracteristic este cel al unor membre scurte, mai ales în porțiunea proximală, atașate unui trunchi normal, cu capul mărit, având nasul în șa și cu o lordoză lombară accentuată. Boala este recunoscută de obicei de la naștere. Cei care supraviețuiesc perioadei copilăriei timpurii au de obicei o dezvoltare normală pe plan mental și sexual, iar durata de viață poate fi normală. Totuși, deformările coloanei vertebrale pot conduce la compresii medulare și ale rădăcinilor nervoase, mai ales la cei cu cifoscolioză. Forma homozigotă de acondroplazie este o afecțiune mai gravă și constituie o cauză de mortalitate neonatală.

Gena acondroplaziei a fost localizată pe cromozomul 4p, iar gena responsabilă codifică factorul de creștere fibroblastică (FGF) – receptorul 3 (FGFR3). Mutația responsabilă determină substituția unei arginine cu glicina în domeniul transmembranar al FGFR3 și se presupune că aceasta conduce la un câștig de funcție, implicând faptul că FGF acționează în mod normal pe calea FGFR3 pentru a inhiba proliferarea condrocitelor în placa de creștere. Într-adevăr, construcția unei mutații nule în gena *FGFR3* la șoareci intensifică creșterea în placa respectivă. Mutații în alte domenii ale genei *FGFR3* au fost descrise în nanismul tanaforic letal. În mai multe tipuri ale sindroamelor așa-numite craniosinostozice (Pfeiffer, Crouzon, Jackson-Weiss și sindroame Apert) au fost identificate mutații în genele *FGFR1* și *FGFR2*.

Tabelul 359-2

Clasificare „de lucru“ a displaziilor osoase

Displazii epifizare
- Hipoplazii epifizare
  - Deficit al cartilajului articular: displazia spondiloepifizară congenitală și tardivă
  - Deficit de osificare a centrului: displazia epifizară multiplă, congenitală și tardivă
- Hiperplazia epifizară
  - Exces de cartilaj articular: displazia epifizară hemimelică

Displazii de creștere (ale cartilajului de creștere)
- Hipoplazia cartilajului
  - Deficit al proliferării cartilajului: acondroplazia, congenitală și tardivă
  - Deficit al cartilajului hipertrofic: disostoză metafizară, congenitală și tardivă
- Hiperplazia cartilajului
  - Exces de proliferare a cartilajului: hipercondroplazia
  - Exces al cartilajului hipertrofic: encondromatoza

Displazii metafizare
- Hipoplazii metafizare
  - Deficit în sinteza osului spongios primar: hipofosfatazia, congenitală și tardivă
  - Deficit de resorbție a osului spongios primar: osteopetroza, congenitală și tardivă
  - Deficit de resorbție a osului spongios secundar: displazie craniometafizară congenitală și tardivă
- Hiperplazia metafizară
  - Exces de os spongios: exostoza familială

Displazii diafizare
- Hipoplazii diafizare
  - Deficit de sinteză a osului periostal: osteogeneza imperfectă, congenitală și tardivă
  - Deficit de sinteză a osului endostal: osteoporoza idiopatică
- Hiperplazii diafizare
  - Exces de sinteză a osului periostal: boala Engelmann
  - Exces de sinteză a osului endostal: hiperfosfatazia

ENCONDROMATOZA (CONDRODISPLAZIE, BOALA OLLIER) Aceasta este, de asemenea, o afecțiune a platoului de creștere, în cursul căreia cartilajul hipertrofic nu se resoarbe și nu se osifică în mod normal. În consecință, rezultă aglomerări de cartilaj conținând condrocite în aranjamente dezordonate, cu modificări variabile proliferative sau hipertrofice. Aceste aglomerări sunt situate în metafize în strânsă asociere cu platoul de creștere, la copii, dar pot fi situate și în diafize, la adolescenți și la adulții tineri. Afecțiunea este recunoscută de obicei în copilărie, datorită prezenței deformărilor sau întârzierilor de creștere. Regiunile cel mai frecvent afectate sunt extremitățile oaselor lungi, mai ales la nivelul porțiunilor unde rata de creștere este marcată (la nivelul epifizelor fertile). Oasele pelvisului sunt frecvent afectate, în timp ce coastele, sternul și craniul sunt mai rar implicate. Există, de asemenea, o tendință la o afectare unilaterală. Uneori, plecând de la encondroame se pot dezvolta condrosarcoame. Pot apărea tumori ale celulelor granuloase din ovare. Asocierea dintre encondromatoză și hemangioame cavernoase ale țesuturilor moi, inclusiv ale pielii, este cunoscută sub denumirea de *sindrom Maffucci*.

EXOSTOZELE MULTIPLE (ACLAZIA DIAFIZARĂ SAU OSTEOCONDROMATOZA) Reprezintă o afecțiune a metafizelor transmisă după un model autosomal dominant, în care regiuni ale platoului de creștere suferă deplasări, probabil prin creștere și migrare la nivelul unui defect al pericondrului, numit inelul lui Ranvier. Osul spongios se formează în interiorul masei rezultate, pe măsură ce vasele invadează cartilajul. De aceea, datele radiologice diagnostice arată continuitatea directă a masei cu cavitatea medulară a osului afectat, cu absența corticalei subiacente. În general, creșterea acestor exostoze încetează odată cu cea a platoului de creștere învecinat. Leziunile pot fi unice sau multiple și sunt localizate de obicei în regiunile metafizare ale oaselor lungi, vârful exostozei fiind orientat spre diafiză. Frecvent, leziunile sunt asimptomatice, dar uneori perturbă funcționarea unor articulații sau tendoane sau determină compresiuni nervoase. Poate apărea nanismul. Metacarpienele pot fi scurtate, generând un aspect asemănător cu cel întâlnit în osteodistrofia ereditară Albright. Exostozele multiple se pot observa uneori la pacienții cu pseudohipoparatiroidism.

O exostoză poate brusc să-și mărească dimensiunile mult după ce creșterea ar fi trebuit să înceteze și, mai rar, din zona cartilaginoasă a exostozei se pot dezvolta condrosarcoame. Deși sarcina poate determina creșterea unei exostoze mimând clinic un aspect malign, leziunea suferă mai degrabă o osificare endocondrală exuberantă și o hiperplazie cartilaginoasă, fără degenerescențe maligne.

În cazul a două familii cu exostoze multiple a fost identificată o genă care acoperă un punct de ruptură cromozomial. Gena *EXT* are drept funcție normală, probabil, supresia tumorilor, astfel încât mutații ale *EXT* ar putea contribui atât la dezvoltarea exostozelor cât și la transformarea malignă în condrosarcom, așa cum se întâmplă uneori.

POLICONDRITA RECURENTĂ Vezi capitolul 326.

SINDROMUL TIETZE (SINDROMUL COSTOCONDRAL) Vezi capitolul 326.

BIBLIOGRAFIE

HIPEROSTOZA

BENLI IT et al: Epidemiological, clinical and radiological aspects of osteopoikilosis. J Bone Joint Surg 74B:504, 1992

BOLLERSLEY J et al: Structural and histomorphometric studies of iliac crest trabecular and cortical bone in autosomal dominant osteopetrosis: A study of two radiological types. Bone 10:19, 1989

Byers PH et al: Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. Matrix 12:333, 1992
Caudle RJ et al: Melorheostosis of the hand: A case report with long-term follow-up. J Bone Joint Surg 69A:1229, 1987
Chan Y-L et al: Dialysis osteodystrophy: A study involving 94 patients. Medicine 64:296, 1985
Coindre JM et al: Histomorphometric analysis of sclerotic bone from idiopathic myeloid metaplasia (nine cases). J Pathol 144:163, 1984
Crisp AJ, Brenton DP: Engelmann's disease of bone¾a systemic disorder? Ann Rheum Dis 41:183, 1982
Digiovanna JJ et al: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. N Engl J Med 315:1177, 1986
Edelson JG et al: Pycnodysostosis: Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. Clin Orthop 280:263, 1992
Einhorn TA et al: Hyperphosphatasemia in an adult: Clinical, roentgenographic, and histomorphometric findings and comparison to classical Paget's disease. Clin Orthop 204:253, 1986
Genant HK et al: Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism. Am J Med 59:104, 1975
Goldman AB et al: Case report 778. Skeletal Radiol 22:206, 1993
Jaccobson HG: Dense bone–too much bone: Radiological considerations and differential diagnosis, part II. Skeletal Radiol 13:97, 1985
Johnson CC et al: Osteopetrosis: A clinical, genetic, metabolic and morphologic study of the dominantly inherited benign form. Medicine 47:149, 1968
Kaplan FS et al: Successful treatment of infantile malignant osteopetrosis by bone-marrow transplantation. J Bone Joint Surg 70A:617, 1988
Kraemer KH et al: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med 318:1633, 1988
Kuivaniemi H et al: Mutations in collagen genes; causes of rare and some common diseases in humans. Faseb J 5:2052, 1991
Shapiro F et al: Variable osteoclast appearance in human infantile osteopetrosis. Calcif Tissue Int 43:67, 1988
Sheldon J et al: Engelmann's disease (progressive diaphyseal dysplasia): A review and presentation of two cases with abnormal phosphate retention. Metab Bone Dis Rel Res 2:307, 1981
Silve C: Hereditary hypophosphatasia and hyperphosphatasia. Curr Opin Rheumatol 6:336, 1994
Singer FR: Osteopetrosis. Semin Nephrol 12:191, 1992
Sly WS et al: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. N Engl J Med 313:139, 1985
Thompson RC JR et al: Hereditary hyperphosphatasia. Am J Med 47:209, 1969
Van Buchem FSP et al: Hyperostosis corticalis generalisata. Am J Med 33:387, 1962
Whyte MP, Murphy WA: Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders, in *Metabolic Bone Disease*, LV Avioloi, SM Krane (eds). Philadelphia, Saunders, 1990, pp 616-658
Wulfsberg EA et al: Chondrodysplasia punctata: A boy with X-linked recessive chondrodysplasia punctata due to an inherited X-Y translocation with a current classification of these disorders. Am J Med Genet 43:823, 1992

DISPLAZIA FIBROASĂ

Albright FA et al: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases. N Engl J Med 216:727, 1937
Benedict PH et al: Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. JAMA 205:618, 1968
Candeliere GA et al: Increased expression of the c-fos proto-oncogene in bone from patients with fibrous dysplasia. N Engl J Med 332:1546, 1995
Grabias SL, Campbell CJ: Fibrous dysplasia. Orthop Clin North Am 8:771, 1977
Harris WH et al: The natural history of fibrous dysplasia: An orthopaedic, pathological and roentgenographic study. J Bone Joint Surg 44A:207, 1962
Ringel MD et al: Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. Medicine 75:171, 1996
Stephenson RB et al: Fibrous dysplasia. An analysis of options for treatment. J Bone Joint Surg 69A:409, 1987
Weinstein LS et al: Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 325:1688, 1991
Yabul SM et al: Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. Clin Orthop 281, 1988

ALTE DISPLAZII ALE OSULUI ŞI CARTILAJULUI

Ahn J et al: Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). Nature Genet 2:137, 1995
Akeson WH et al: *Symposium on Heritable Disorders of Connective Tissue.* St. Louis, Mosby, 1982
Erlebacher A et al: Toward a molecular understanding of skeletal development. Cell 80:371, 1995
Gelb BD et al: Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. Science 273:1236, 1996
Lee B et al: Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia. Science 244: 978, 1989
Mulvihill JJ: Craniofacial syndromes: No such thing as a single gene disease. Nature Genetics 9:101, 1995
Rimoin DL: The chondrodystrophies. Adv Hum Genet 5:1, 1975
Rubin P: *Dynamic Classification of Bone Dysplasias.* Chicago, Year Book, 1964
Sambrook PN et al: Synovial complications of spondylepiphyseal dysplasia of late onset. Arthritis Rheum 31:282, 1988
Shiang R et al: Mutations in the transmembrane domain of FGFR 3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 78:335, 1994
Sillence DO et al: Neonatal dwarfism. Pediatr Clin North Am 25:431, 1978
Wicklund CL et al: Natural history study of hereditary multiple exostoses. Am J Med Genet 55:43, 1995

AFECȚIUNI NEUROLOGICE

SECȚIUNEA 1

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR NEUROLOGICE

360

Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

ABORDAREA PACIENTULUI CU AFECȚIUNI NEUROLOGICE

Bolile neurologice sunt frecvente în medicina clinică, deși mulți medici au probleme cu diagnosticul bolilor sistemului nervos și sunt nepregătiți pentru a trata eficient condițiile neurologice. Bolile neurologice pot produce o paletă uluitoare de simptome și semne sau distrug capacitatea pacientului de a comunica normal cu examinatorul. Examinarea poate cere timp suficient, iar diagnosticarea corectă necesită o cunoaștere teoretică și practică a principiilor neuroanatomiei relevante. În plus, mulți medici sunt dezavantajați de o pregătire limitată în neurologie, datorită creșterii domeniului ca o specialitate de sine stătătoare, cu servicii clinice separate, care delimitează problemele neurologiei de serviciile medicale generale.

Mulți pacienți cu simptome neurologice se adresează interniștilor sau generaliștilor mai curând decât neurologilor. Acest fapt tinde să continue și în viitor, pe măsură ce sistemele de sănătate bazate pe medicina generală de familie iau amploare din ce în ce mai mult, iar numărul de specialiști, inclusiv neurologi, este redus. Pentru toți practicienii, importanța nivelului de competență în neurologie nu poate fi supraevaluată, așa cum creșterea explozivă a numărului terapiilor eficiente multor boli neurologice a făcut din aprecierea unui diagnostic corect un imperativ etic. În capitolele următoare, sunt prezentați algoritmi variați, ca un ajutor în diagnosticarea și tratarea diferitelor boli neurologice. Folosirea corectă a acestor algoritmi necesită ca medicul, în primul rând, să evalueze și să interpreteze corect semnele și simptomele care apar în aceste boli.

Scopul metodei neurologice este de a defini boala pacientului, în primul rând în termeni anatomici și apoi în termeni patofiziologici. Stabilirea unui diagnostic permite medicului să instituie terapia necesară și să informeze și să consilieze pacienții și familiile acestora despre ce se pot aștepta privind evoluția bolii.

METODA NEUROLOGICĂ DE EVALUARE CLINICĂ

Strategia folosită în evaluarea unui pacient cu o boală neurologică începe cu întrebarea „Ce porțiune a nevraxului este cel mai probabil implicată în producerea simptomelor neurologice?“ Primul element necesar în stabilirea ariei anatomice implicate apare în istoricul bolii și examinarea este apoi orientată spre a confirma sau infirma primele păreri și a clarifica unele discordanțe din istoricul bolii. O examinare mai în detaliu a unei anumite porțiuni din sistemul nervos central (SNC) sau din sistemul nervos periferic este deseori necesară. De exemplu, nistagmusul optokinetic poate fi un element important la examinarea unui pacient cu hemipareză stângă și apraxie de îmbrăcare, dar irelevant în examinarea unui pacient care se plânge de senzații de arsură în tălpi. La un pacient care se prezintă cu un istoric de parestezie ascendentă și slăbiciune, examinarea trebuie să fie *orientată* spre a stabili, printre altele, dacă localizarea este la nivelul măduvei spinării sau al nervilor periferici. Observația privind forța sau rezistența musculară pot fi cruciale la examinarea unui pacient cu miastenie gravis, în opoziție cu testele uzuale de determinare ale forței musculare maxime. Ceea ce se urmărește la examenul neurologic depinde de întrebările care se pun; întrebările sunt rezultatul unui istoric corect al bolii.

Stabilirea localizării leziunii este completată de necesitatea de a delimita factorii etiologici posibili. În plus, această strategie limitează posibilitatea de a pune un diagnostic greșit. Simptomatologia de vertij recurent, diplopie și nistagmus nu trebuie să ducă direct la etiologia de „scleroză multiplă“, ci la etiologia de „trunchi cerebral“ sau „punte“ în ceea ce privește localizarea; astfel, un diagnostic de malformație arteriovenoasă de trunchi cerebral nu va fi omis din cauza neluării în calcul. Similar, asocierea nevritei optice cu paraplegia spastică ataxică nu trebuie să sugereze numai scleroza multiplă; sifilisul sistemului nervos central și deficitul de vitamină B_{12} (ambele tratabile) pot, de asemenea, să producă aceste modificări. Atunci când întrebarea „unde este leziunea?“ și-a găsit răspunsul, se poate pune întrebarea „ce fel de leziune este?“

ISTORICUL BOLII NEUROLOGICE Atenția mărită la descrierea simptomelor, așa cum sunt resimțite de pacient, completată de membrii familiei sau prieteni, permite, în multe cazuri, localizarea cu acuratețe și determinarea cauzei probabile a acuzelor, chiar înainte ca examinarea pacientului să aibă loc. Trebuie respectate două principii. Primul, fiecare simptom să fie exploatat cât mai mult posibil, în efortul de a delimita (înainte de examinare) zona probabilă a leziunii sau, mai important, *de a formula un set de întrebări, care prin examinare să primească răspuns*. Un pacient se plânge de scăderea forței membrului superior drept. Care sunt condițiile asociate? Acest fenomen apare în timpul periatului părului sau în timpul deschiderii unei cutii de conservă? În al doilea rând, în neurologie – unde multe boli se datorează unor leziuni *anatomic delimitate* – semnele *negative* pot fi cruciale. Un pacient cu hemipareză, fără tulburări de limbaj are o leziune diferită (și probabil și altă etiologie) față de pacientul cu hemipareză dreaptă și afazie. Dintre factorii suplimentari importanți care ajută în definirea naturii tulburării neurologice fac parte:

1. *Evoluția în timp a bolii.* Este deosebit de important să se stabilească ritmul precis al apariției și progresiunii simptomatologiei pacientului. Un debut paroxistic al acuzelor neurologice, pe parcursul a câteva secunde sau minute, de obicei, indică o leziune cerebro-vasculară sau o criză epileptică. Descrierea atentă a evoluției în timp a simptomatologiei poate ajuta la definirea unei crize focale, a unui atac ischemic cerebral tranzitoriu (AIT) sau a debutului unei migrene. De exemplu, debutul unor simptome senzitive localizate la una din extremități, care iradiază în câteva secunde spre porțiunile adiacente ale extremității și apoi la celălalt membru sau la față sugerează o criză epileptică. Un debut gradat, interesând regiuni mai puțin discrete ale extremității, punctează posibilitatea unui AIT. O modificare similară, dar mai lent progresivă, a sensibilității, care apare la o persoană tânără, împreună cu alte simptome asociate, ca cefalee, greață sau tulburări vizuale, sugerează migrena. În general, evoluția unei migrene este mai lentă decât cea a crizei epileptice, iar un AIT tinde să fie mai generalizat în localizare la o parte a corpului sau la extremități. Prezența simptomelor senzitive pozitive sau a mișcărilor motorii sugerează o criză epileptică; prin contrast, pierderea tranzitorie a unei funcții (simptom negativ) sugerează un AIT. Un debut trenant, în care simptomele apar, se stabi-

lizează, și apoi progresează pe parcursul câtorva ore sau zile sugerează, de asemenea, prezența unei boli cerebrovasculare. În bolile vasculare acute, un istoric de remisie tranzitorie a simptomatologiei sau de regresie indică faptul că natura procesului patologic este mai curând ischemică decât hemoragică. În anumite cazuri, un proces demielinizant poate produce simptome noi în curs de câteva ore. Simptome progresive asociate cu manifestări sistemice ca febră, redoare de ceafă și alterări ale stării de conștiență sau dezorientare sugerează posibilitatea existenței unui proces infecțios. Evoluția bolii timp de câțiva ani, cu perioade de remisiune și exacerbări oferă date în plus despre natura procesului. Simptomele neurologice recurente, interesând diferite nivele ale nevraxului, cu recuperări parțiale sau complete, sugerează posibilitatea existenței unei scleroze multiple. Tulburările lent progresive, fără remisiuni, tind să fie caracteristice unei afecțiuni neurodegenerative.

2. *Descrierea subiectivă a manifestărilor*. Descrierile sunt foarte variate și dependente de gradul de inteligență al pacientului și familiarizarea cu terminologia medicală și de nivelul de confort stabilit cu medicul. Aceleași cuvinte, deseori, au o semnificație diferită la diverși pacienți. De exemplu, cuvântul „amețeală“ poate fi folosit de un pacient pentru o sincopă iminentă, sau în sensul de dezorientare, sau pentru un vertij real. „Amorțeală“ poate însemna o pierdere completă a sensibilității, o senzație pozitivă de furnicături sau paralizie. „Neclaritate a vederii“ poate fi folosită pentru a descrie pierderea unilaterală a vederii, ca în amauroza fugace, sau diplopie. Este important să se determine nivelul de înțelegere pe care îl are pacientul, pentru ca, ținând seama de descrierea bolnavului, să se sistematizeze cu acuratețe semnificația precisă a simptomatologiei.

3. *Coroborarea istoricului cu ceilalți aparținători*. Este deseori util să se obțină informații suplimentare de la familie, prieteni sau observatori, pentru a corobora și a extinde istoricul descris de pacient. Pierderile de memorie, schimbările de personalitate, abuzul de droguri, aportul excesiv de alcool și alți factori pot scădea semnificativ capacitatea pacientului de a descrie cu acuratețe senzațiile subiective, sau îl împiedică să fie complet deschis și sincer în ceea ce privește factorii care ar putea avea un rol în declanșarea sau evoluția bolii. Pierderea conștienței, care se poate datora sincopelor sau crizelor epileptice, necesită detalii suplimentare de la pacienți sau familie, pentru a stabili circumstanțele exacte. Manifestările de depresie sau anxietate pot masca sau da un anumit colorit descrierii făcute de pacient. Neobservarea acestor factori subiacenți, care pot interfera cu povestirea pacientului, poate conduce la interpretarea eronată a acuzelor prezentate.

4. *Antecedentele heredocolaterale*. Multe tulburări neurologice, în special cele prezente în copilărie sau la vârsta adultă timpurie, sunt boli familiale sau ereditare. Este esențial să se investigheze posibilitatea de consangvinitate a părinților sau a existenței unor simptome similare la alți membri ai familiei. Acestea pot furniza elemente-cheie despre tendința la o stare neurologică ereditară. Este important de a distinge între un istoric familial *negativ* și un istoric familial *incomplet*. Este insuficientă simpla întrebare: „Există vreo boală asemănătoare la vreun membru al familiei dumneavoastră?“ Un răspuns negativ la o astfel de întrebare poate însemna că nu există, în fapt, o astfel de boală în familia pacientului, dar, de asemenea, poate însemna că pacientul nu are informații despre rude sau despre antecedentele lor patologice. Este mai înțelept să se folosească întrebări care comportă răspunsuri categorice pozitive sau negative, cum ar fi: „Sunt părinții dumneavoastră în viață? Dacă da, sunt sănătoși? Dacă nu, de ce boli au suferit și cum au murit?“ Trebuie totdeauna să ne amintim că maternitatea este un fapt cert, dar paternitatea este numai o presupunere.

Este, de asemenea, important să se scoată la iveală datele din istoricul familial privind toate bolile – nu numai cele privind tulburările neurologice sau psihiatrice. O tendință familială la hipertensiune sau boli cardiace poate fi relevantă la un pacient ce se prezintă cu un accident vascular cerebral. Multe boli neurologice familiale sunt asociate cu semne și simptome ale altor sisteme, care pot da soluții în stabilirea diagnosticului corect (de exemplu: facomatoze, tulburări hepatocerebrale, sindroame neurooftalmice).

5. *Boli interne*. Multe boli neurologice survin în contextul unor tulburări sistemice. Un istoric de alergie și astm poate sugera debutul unei poliarterite, cu mononevrite multiple. Boli precedente sau actuale, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea și anomalii ale lipidelor sanguine, pot fi relevante atunci când există o simptomatologie evolutivă de afectare a sistemului nervos. Prin analogie, în cazul unei polineuropatii periferice, trebuie căutată prezența unei boli sistemice dintre cele frecvent asociate cu ea. La majoritatea pacienților în comă, primele explorări clinice evidențiază tulburări metabolice, toxice sau procese infecțioase.

6. *Perceperea bolii de către pacient*. Este util să întrebăm pacienții despre ce anume percep ei că nu este în regulă. Pacienții care se plâng de pierderi de memorie sunt deseori îngrijorați că au simptomele timpurii ale maladiei Alzheimer. Pacienții cu cefalee se pot teme de tumori sau de un atac iminent. Pacienții cu simptomatologie senzitivă sunt frecvent îngrijorați de posibilitatea unei scleroze multiple. Un pacient poate solicita examinarea medicală pentru că o rudă sau un prieten a fost diagnosticat cu o boală neurologică gravă.

7. *Consumul de droguri și expunerea la toxice*. Este esențial să chestionăm pacientul asupra istoricului de consum de droguri – atât prescrise, cât și ilicite. Simptomul de „vedere în galben“ poate apărea în cursul administrării digitalicelor. Administrarea de vitamine în exces poate duce la boli; de exemplu, vitamina A și pseudotumora cerebrală sau piridoxina și neuropatia periferică. Antibioticele aminoglicozide pot exacerba simptomele de slăbiciune la pacienții cu tulburări ale transmiterii neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis. Amețeala poate fi secundară ototoxicității produse de aminoglicozide. În detalierea istoricului consumului de droguri, este necesară precizia și folosirea terminologiei populare. Mulți pacienți nu știu, de exemplu, că medicamentele care se dau și fără rețetă, ca somniferele, medicamentele pentru gripă și pilulele pentru cură de slăbire, sunt, de fapt, droguri. Alcoolul, cel mai frecvent neurotoxic, nu este recunoscut ca atare de către pacienți. Istoricul de expunere ambientală sau industrială la toxice poate furniza elementul-cheie; poate fi necesară culegerea de date de la familia sau patronul pacientului.

8. *Istoricul de malignitate*. Pacienții cu istoric de malignitate se pot prezenta cu complicații neurologice neașteptate și neobișnuite. Tumorile maligne pot avea drept primă manifestare metastaze în sistemul nervos sau ocazional sindroame paraneoplazice (vezi capitolul 103). La un pacient cu o malignitate în istoric este important să întrebăm dacă i s-a făcut chimioterapie sau radioterapie.

9. *Formularea unei păreri despre pacient*. Folosiți ocazia din timpul consemnării datelor în fișa pacientului pentru a vă forma o părere despre pacient. Există dovezi de anxietate, depresie, ipohondrie? Există elemente ale tulburărilor de limbaj, memorie, comportament neadecvat sau câștiguri materiale sau de altă natură de pe urma bolii? Examenul neurologic începe de îndată ce pacientul intră în încăpere și primele prezentări sunt făcute.

EXAMENUL NEUROLOGIC Un examen neurologic sistematic trebuie să cuprindă o evaluare a tuturor funcțiilor, de la scoarța cerebrală la nervii periferici și mușchi, în speță, de la examinarea statusului mental la cele mai simple reflexe. Examinatorul trebuie să capete îndemânare, care rezultă din folosirea repetată a acelorași tehnici și instrumente pe un

număr mare de indivizi sănătoși sau bolnavi. Erorile sau omisiunile mari sunt evitate dacă procedura de examinare este ordonată și sistematizată, începând cu funcțiile mentale (cerebrale) și continuând cu nervii cranieni, apoi cu funcțiile motorii, reflexe și senzitive ale brațelor, trunchiului și picioarelor și terminând cu o analiză a posturii și a mersului.

Examinarea statusului mental (vezi, de asemenea, capitolele 24-26) Aceste teste sunt destinate a evalua atenția, orientarea, memoria, introspecția, judecata și înțelegerea informației generale. O serie de numere pot fi recitate, iar pacientul întrebat de fiecare dată la o problemă specifică de care trebuie să-și reamintească (atenția). Se pun întrebări privind numele pacientului, locul, ziua, data. Memoria de lungă durată și cea imediată pot fi testate prin determinarea unei serii numerice dintr-o secvență. Memoria recentă poate fi evaluată testând capacitatea pacientului de a-și reaminti o serie de obiecte după un anumit timp definit, de exemplu, 5 și 15 minute. Memoria de lungă durată poate fi evaluată prin estimarea capacității pacientului de a povesti un istoric cronologic, coerent al bolii sale sau evenimente din viața sa personală. Reamintirea unor evenimente curente sau istorice majore poate fi folosită pentru a estima fondul de bază, de înțelegere generală. Dacă răspunsurile sugerează că s-ar putea să fie o problemă în capacitatea pacientului de introspecție, acesta trebuie întrebat dacă are sau nu probleme de sănătate. Interpretarea unor proverbe (ca de exemplu, „Cu o floare...) poate da informații privind capacitatea acestuia de a judeca și de a gândi într-o manieră abstractă.

Funcțiile corticale specifice pot fi testate atunci cînd circumstanțele clinice sugerează că pot fi prezente deficite în acest sens. Evaluarea limbajului trebuie să includă vorbirea spontană, numirea, repetiția, citirea, scrisul și înțelegerea. Pot fi, de asemenea, estimate abilitatea de a calcula, identifica dreapta de stânga, identificarea degetelor, praxisul (fluieratul, periatul dinților, pieptănatul părului, salutul) și abilitatea de a desena și de a copia figuri.

Examinarea nervilor cranieni (NC) (Vezi, de asemenea, capitolele 28, 29 și 372) *NC I* Se obstrucționează fiecare nară în mod secvențial. Se folosește un stimul moderat, cum ar fi săpunul, pasta de dinți, cafeaua sau uleiul de lămîie. Cu ochii închiși, pacientul inspiră pe nas și încearcă să identifice stimulul.

NC 2 Se verifică acuitatea vizuală (cu corecția de ochelari), folosind un tabel de distanță Snellen sau tipul de aproape Jaeger. Cîmpurile vizuale se verifică prin confruntarea prin test în fiecare cadrant al cîmpului vizual pentru fiecare ochi. Cea mai bună metodă este de a sta așezat în fața pacientului la 0,6-1,0 metri de el și de a-l ruga să-și acopere ușor un ochi cu mâna și de a-și fixa privirea ochiului neacoperit la nasul examinatorului. Apoi este mișcat un obiect mic, de exemplu, un bețișor cu vată, de la periferie către centru câmpului vizual, până când este vizualizat de către pacient. Cartografierea cîmpurilor vizuale se face în comparație cu cea a examinatorului. Mărimea petelor oarbe poate fi estimată, de asemenea, în această manieră; pentru viziunea centrală, folosiți un ac cu gămălie de culoare roșie, care va îmbunătățiii sensibilitatea studiului. Perimetria formală și examinarea tangențială a imaginii pot fi necesare pentru a identifica și delinia defecte mici. Fundul de ochi trebuie examinat cu oftalmoscopul și se înregistrează culoarea, mărimea, gradul edemului sau măririi discului optic. Vasele de sânge retiniene trebuie verificate pentru mărimea, regularitatea lor, încrucișările arterio-venoase, hemoragiile, exudatele, anevrismele ș.a.m.d. În mod normal, 8-12 vase de sânge se află de-a lungul marginilor discului optic, iar arteriolele mai întunecate au mărimea de aproximativ două treimi față de a venulelor mai intens colorate.

*NC III, IV, V*I Descrieți mărimea și forma pupilelor, precum și reacția directă și consensuală la lumină. Se verifică convergența și reacția de acomodare pupilară (rugați pacientul să urmărească un obiect mic care se mișcă către radăcina nasului). Verificați pentru căderea pleoapelor sau retracția lor. Rugați pacientul să urmărească un obiect mic, de exemplu, un ac de pălărie, la o distanță de 0,6 metri. Mișcați încet ținta în planurile orizontale și verticale; observați dacă există pareză, nistagmus, anomalii ale mișcărilor fine, ca sacadări, ataxie oculomotorie etc. Nistagmusul orizontal este cel mai bine estimat la 45 de grade și nu la nivelul privirii laterale extreme. Dacă mișcările oculare sunt incomplete, aceasta poate rezulta datorită unor probleme la nivel nuclear sau supranuclear; o cauză supranucleară este prezentă dacă mișcările oculare sunt prezente cu manevra capului de păpușă (mișcări ușoare, rapide de la parte la parte sau sus-și-jos ale gâtului).

NC V Simțiți mușchii maseteri și temporali în timp ce pacientul mușcă. Testați deschiderea mandibulei, protuzia și mișcarea laterală împotriva unei rezistențe. Se examinează sensibilitatea întregii fețe și reflexul cornean, folosind o mică bucată de vată.

NC VII Observați dacă există asimetria feței în repaus și la mișcări spontane. Testați ridicarea sprâncenelor, a frunții, încruntarea frunții, închiderea ochilor, zâmbitul, umflarea obrajilor, fluieratul, strângerea buzelor și contracția mușchilor obrajilor. Observați diferențele privind forța musculară a mușchilor faciali superiori comparativ cu cei inferiori. La nivelul a două-treimi anterioare a limbii, gustul poate fi modificat de leziuni ale nervului proximal al corzii timpanului. Testați gustul pentru dulce (zahăr), acru (lămâie), amar (chinină), folosind bețișoare cu vârful acoperit cu vată înmuiată în soluția respectivă și plasate la nivelul marginii laterale ale limbii scoase în afară.

NC VIII Verificați abilitatea de a auzi sunetele produse de un diapazon, frecarea degetului, ticăitul ceasului și a vocii șoptite la nivelul fiecărei urechi. De asemenea, verificați conducerea aeriană a sunetului versus osoasă mastoidiană (Rinne) și lateralizarea la un diapazon plasat în centrul frunții (Weber). Examinați membranele timpanice. Testarea de precizie, cantitativă a auzului necesită audiometrie.

NC IX, X Verificați ridicarea simetrică a uvulei cu fonația „aaa“ și poziția uvulei și a arcului palatin în repaus. La anumiți pacienți, se poate testa sensibiliatea în regiunea amigdalelor palatine, a faringelui posterior și a limbii. Reflexul faringian („gag“ reflex) este evaluat prin stimularea faringelui posterior cu un obiect bont pe fiecare parte, de exemplu, cu abeslangul. În anumite situații, este necesară examinarea corzilor vocale cu laringoscopul.

NC XI Controlați ridicarea umerilor (mușchiul trapezi) și rotirea capului de fiecare parte (mușchiul sternocleidomastoidian) împotriva unei rezistențe.

NC XII Examinați mărimea și puterea limbii. Uitați-vă dacă sunt atrofii, devierea de la linia de mijloc odată cu protuzia ei, tremor și mici mișcări ca fibrilațiile sau fasciculațiile.

Examinarea motorie (Vezi, de asemenea, capitolele 21 și 22) Mușchii sunt examinați pentru evidențierea atrofiei sau a hipertrofiei. Fasciculațiile (contracții involuntare ale unui grup de fibre musculare inervate de un singur neuron motor) pot fi observate ca niște mișcări fine ce apar spontan sau sunt induse de o percuție ușoară. Mișcările involuntare pot fi prezente fie în repaus (de exemplu, ticurile, mioclonusul, coreoatetoza, balismul), în timpul menținerii posturii (3-5 pe secundă în tremorul din boala Parkinson) sau în timpul acțiunilor voluntare (7 pe secundă) sau tremor familial (8-12 pe secundă).

Tonusul muscular este testat prin estimarea rezistenței la mișcările pasive ale unui membru relaxat. În timpul testării, este bine a se distrage atenția pacientului de la examinare, pentru a minimaliza mișcările active. La membrele superioare, tonusul este evaluat prin pronații și supinații repetitive ale antebrațului și prin răsucirea mâinii la nivelul încheieturii mâinii. La nivelul membrelor inferioare, mâinile examinatorului

sunt așezate în spatele coapselor și ridicate rapid; în cazul unui tonus normal, gleznele se târăsc de-a lungul mesei de examinare pentru o distanță variabilă înainte de a se ridica, în timp ce dacă există un tonus crescut, acesta determină o imediată ridicare a călcâiului de pe suprafață. Un tonus scăzut se datorează cel mai frecvent tulburărilor neuronului motor inferior, nervului periferic sau tulburărilor sistemului cerebelar. Un tonus crescut poate fi evidențiat ca spasticitate (rezistență determinată de unghiul și direcția mișcării), rigiditate (rezistență similară în toate unghiurile de mișcare) sau paratonie/Gegenhalten (modificări fluctuante în rezistență, datorate mișcărilor pasive repetitive). Spasticitatea apare în bolile neuronului motor superior/tractului piramidal, rigiditatea apare în bolile extrapiramidale, iar paratonia apare în tulburările lobului frontal sau talamice. Una din cele mai frecvente tipuri de rigiditate observată este rigiditatea de tip roată dințată din sindromul Parkinson, unde mișcarea pasivă determină o rezistență intermitentă.

Forța musculară trebuie testată pentru mișcări majore la nivelul fiecărei articulații (de exemplu, flexia, extensia, adducția și abducția). Ea este înregistrată folosind următoarea scală de la 0 la 5:

0 = nici o mișcare
1 = o urmă de contracție, dar nu este o mișcare asociată la nivelul articulației
2 = mișcare cu eliminarea gravitației
3 = mișcare împotriva gravitației, dar nu împotriva rezistenței
4- = mișcare împotriva unei rezistențe mici
4 = mișcare împotriva unei rezistențe moderate
4+ = mișcare împotriva unei rezistențe mari
5 = forță musculară normală

Reflexele Reflexele de întindere musculară testate cel mai frecvent sunt reflexele bicipitale, brahioradiale și tricipitale la membrele superioare și patelare (cvadricipitale) și achiliene la membrele inferioare (tabel 360-1). Reflexele de întindere sunt cel mai bine evidențiate într-un membru relaxat. Este uneori bine de a conversa cu pacientul, pentru a-i distrage atenția în timpul luării reflexelor. Reflexele pot fi, de asemenea, facilitate rugând pacientul de a contracta voluntar alte grupe musculare distante (manevra Jendrassik) . De exemplu , reflexele membrului superior pot fi întărite de scrîșnirea voluntară a dinților, iar reflexul achilian, de prinderea degetelor flexate ale celor două mâini una de cealaltă, în încercarea de a trage una de cealaltă. Pentru fiecare reflex testat, membrele drepte și stângi trebuie să fie poziționate similar, iar cele două părți să fie testate secvențial.Este mult mai folositor a determina stimulul cel mai mic necesar a iniția un reflex, mai curând decât răspunsul maxim care poate fi obținut. În cazul reflexelor bicipitale, brahioradiale sau patelare, ar putea fi adecvat a lăsa capul ciocănelului de reflexe a iniția reflexul de la o distanță de câtiva centimetri. Reflexele sunt în mod uzual gradate în următoarea scală:

0 = absent
1 = prezent, dar diminuat
2 = active în mod normal
3 = exagerate
4 = clonus

Tabelul 360-1

Nivelurile măduvei spinării pentru reflexele tendinoase profunde

Reflex	Nivel
Biceps	**C5**, C6
Brahioradial	C5, **C6**
Triceps	**C7**, C8
Rotulian	**L3**, L4
Achilian	**S1**, S2

Clonusul se referă la contracțiile ritmice repetitive evocate de un stimul de întindere; cînd este prezent, este cel mai frecvent observat la tendonul lui Achile. Indivizii normali pot avea ocazional două sau trei bătăi clonice fiziologice la nivelul gleznei, dar un clonus susținut este anormal și semnifică hiperactivitatea unității motorii, rezultată ca urmare a unei leziuni a neuronului motor superior.

În plus față de reflexele de întindere, estimarea reflexelor cutanate superficiale aduce informații de confirmare și localizare a leziunii. Reflexul plantar este inițiat de lovirea cu un obiect bont, de exemplu, o cheie, a suprafeței laterale a plantei, începând cu călcâiul și mergând către degete. Reflexul normal constă din flexia plantară a degetelor. În leziunile neuronilor motori superiori de deasupra nivelului S1 al măduvii spinării, se observă o extensie paradoxală a degetului mare al piciorului, asociată cu o mișcare în evantai și cu extensia celorlalte degete (răspunsul plantar extensor sau semnul Babinski); un răspuns plantar extensor exagerat poate fi acompaniat de tripla flexie a gleznei, genunchiului și a șoldului. La anumiți pacienți cu leziuni ale tractului corticospinal, degetul mare de la piciorul de partea lezată își poate asuma o postură în extensie în repaus sau după mișcarea piciorului. Câtiva pacienți își pot retrage voluntar piciorul de la examenul reflexului plantar, simulând un reflex extensor. În aceste situații, direcția răspunsului plantar poate fi determinată prin aplicarea unei presiuni pe tibia anterioară, lovind către gleznă (semnul Oppenheim), aplicarea unei presiuni pe gambă (semnul Gordon) sau gleznă (semnul Schaefer) sau înțepând partea dorsală a degetului mare de la picior (semnul Bing).

Reflexele abdominale superficiale sunt deseori neglijate, dar pot avea valoare diagnostică, în mod particular în localizarea bolilor la nivelul măduvei spinării. Ele sunt obținute prin lovirea ușoară a peretului abdominal cu un obiect ascuțit, de exemplu, un ac, observând mișcarea ombilicului. Reflexele abdominale superioare (la nivelul T9) sunt obținute prin lovirea părții laterale superioare abdomenului către ombilic, în timp ce reflexul abdominal inferior (T12) este stimulat de un stimul ce începe în partea laterală-inferioară a abdomenului. Răspunsul normal constă din devierea în diagonală a ombilicului către originea stimulului. În cazul leziunilor neuronilor motori superiori, aceste reflexe sunt absente. Au o valoare deosebit de mare atunci când reflexele superioare sunt preservate, iar cele inferioare sunt absente, indicând o leziune la nivelul măduvei spinării între T9 și T12 sau când răspunsul este asimetric. Indivizii obezi sau femeile multipare pot să nu aibă reflexe abdominale vizibile. Au fost descrise multe alte reflexe cutanate folositoare, incluzând cel cremasterian sacral (ridicarea ipsilaterală a testiculului după lovirea coapsei interne), anal (contracția sfinterului anal după stimularea prin înțepare a regiunii perianale) și reflexul bulbocavernos (contracția uretrei și a sfincterului anal după stimularea glandului penisului).

În sfîrșit, la pacienții cu suspiciune de boli ale lobului frontal, hidrocefalie sau demență, câteva reflexe primitive, care nu apar în mod normal la adult, pot apărea în aceste situații. Acestea includ reflexele de supt, apucare-răsucire și palmomentoniere. Răspunsul de supt este inițiat de atingerea ușoară a centrului buzelor, iar cel de răsucire apare la atingerea ușoară a colțului buzelor cu un abeslang; pacientul va mișca buzele pentru a suge sau se va răsuci în direcția stimulului. Reflexul de apucare este inițiat de atingerea palmei în aria particulară dintre degetul arătător și degetul cel mare, de către degetele examinatorului; un răspuns pozitiv, anormal constă într-o apucare cu forță de partea mâinii stimulate. Răspunsul palmomentonier constă din contracția ipsilaterală a mentonului la un stimul de zgâriere în diagonală aplicat în palmă.

Examinarea senzorială (Vezi, de asemenea, capitolul 23) Cinci modalități senzoriale primare sunt de rutină testate în fiecare membru-vibrația, poziția articulației, sensibilitatea fină, dureroasă și termică. Spre deosebire de testarea reflexelor, evaluarea sensibilității necesită cooperare și concentrare din

partea pacientului. Examinatorul trebuie să realizeze o scurtă introducere despre scopul și metodele fiecărui test senzorial înainte de examinarea propriu-zisă. Evaluarea sensibilității vibratorii și de poziție este, de obicei, realizată prima. Testarea vibratorie utilizează în general un diapazon de 128Hz, dar anumiți medici îl preferă pe cel de 256Hz. Diapazonul vibrând este aplicat pe ultima falange a degetului mare de la picior sau degetului mijlociu, chiar sub patul unghial. Medicul compară pragul de percepție al vibrației cu cel propriu sau compară praguri distale și proximale ale pacientului. Pentru testarea sensibilității de poziție a articulației, examinatorul apucă lateral și distal de membrul ale cărui articulații se vrea a se testa. Sensibilitatea fină este cel mai bine estimată prin folosirea unui mănunchi de vată, sensibilitatea dureroasă folosind un ac steril (se compară atingerea cu un ac cu vârf ascuțit cu cel cu vârf bont), iar sensibilitatea termică, inițial cu un diapazon introdus în apă rece și în apă fierbinte.Pacienții cu leziuni deasupra talamusului pot avea tulburări ale sensibilității discriminative, rezultând în incapacitatea pacientului de a percepe doi stimuli simultani, de a localiza cu precizie stimulii, de a identifica stimuli localizați în apropiere ca fiind separați (discriminarea a două puncte), de a identifica obiecte doar prin atingerea lor (stereognozie), de a aprecia greutatea, textura sau de a identifica litere sau numere scrise pe suprafața pielii (grafiestezia). Ușurința în folosirea testelor de sensibilitate, deși greu de stăpânit în totalitate, este de o mare valoare în multe situații clinice. În neuropatia periferică, poate fi prezent un gradient de deficit senzorial, mai curând distal decât proximal. În stadiile inițiale ale bolilor măduvei spinării, un nivel senzorial poate fi detectat prin testarea sensibilității dureroase și termice în timp ce examinatorul mișcă în sus și în jos fiecare parte a spatelui. O tumoră a conului medular se poate prezenta cu deficite senzoriale focale într-o distribuție sacrală. În vasculitele sistemice, identificarea unei mononeuropatii poate semnaliza implicarea vasei nervorum (mononevrita multiplă).

Coordonarea (vezi, de asemenea, capitolul 21) Pacientul este rugat a atinge degetul său arătător în mod repetitiv cu nasul său și apoi cu degetul întins al examinatorului; degetul examinatorului poate fi mișcat cu fiecare repetare a mișcării. Un alt test util este de a ruga pacientul să lovească ușor, în mod alternativ, cu palma, apoi cu dosul mâinii, pe coapsă. Pentru testarea coordonării la nivelul membrelor inferioare, în poziția supină, pacientul este rugat să-și alunece propriul călcâi (nu arcul tălpii!) al fiecărui picior de-a lungul celuilalt membru inferior și de a ridica membrul inferior și a atinge cu degetul mare al piciorului, degetul arătător al examinatorului. Pentru toate aceste mișcări, sunt notate acuratețea, viteza și ritmul.

Mersul (Vezi, de asemenea, capitolul 21) Mersul se testează ușor și dă multe informații, iar observarea lui este o componentă esențială a examinării neurologice. Anomalii neașteptate pot fi detectate, determinând rapid examinatorul de a detalia și alte aspecte ale examinării neurologice. Mersul normal necesită ca sisteme multiple – incluzând forța musculară, sensibilitatea, coordonarea și praxisul – să funcționeze într-o manieră coordonată.Abilitatea pacientului de a se ridica din poziția șezândă sau din clinostatism, de a sta cu ochii închiși și cu picioarele apropiate (testul Romberg), de a merge, de a se întoarce și de a merge de-a lungul unei linii drepte într-o manieră vîrfuri-călcîie, toate acestea trebuie observate. Examinarea poate releva balansarea scăzută a brațelor pe o parte (boala tractului corticospinal), o postură rigidă și un mers cu pași mici (sindromul Parkinson), un mers stepat (boala coloanei posterioare sau a nervilor periferici), sau pacientul apare a fi înțepenit într-o poziție (apraxia).

Examenul neurologic detaliat se tractică doar dacă există simptome de funcție modificată a sistemului nervos. Dacă nici un simptom nu este prezent, este suficient să se facă o scurtă examinare, care include evaluarea doar a pupilelor, mișcărilor oculare, fundului de ochi, mișcărilor faciale, sensibilitatea dureroasă și vibratorie la nivelul mâinilor și picioarelor și mersul. Toate acestea pot fi finalizate în 3-5 minute. Semnele, chiar cele din scurta examinare, vor fi înregistrate în foaia de observație a pacientului, pentru comparările ulterioare.

Sunt demne de amintit două lucruri privind examinarea. În primul rând, în consemnarea observațiilor, este mai important pentru medic descrierea a ceea ce a găsit decât folosirea unui termen slab definit medical (respectiv, „pacientul geme la frecarea sternului“ decât „este obnubilat“). În al doilea rând, dacă acuza pacientului este produsă de o anumită activitate, reproduceți activitatea în cabinet. Dacă acuza este amețeală ce apare la ridicarea membrului superior drept și întoarcerea capului spre stânga, roagă pacientul să execute aceste mișcări. Dacă durerea apare după mers, roagă pacientul să-ți demonstreze și repetă examinarea.

Experiența ne învață că examinarea neurologică poate fi normală chiar la pacienți cu o afecțiune neurologică severă, cum ar fi una ce determină convulsii și sincopă. Se poate ca pacientul să sosească în comă, istoricul fiind imposibil, iar examinarea va urma liniile descrise în capitolul 24. Un istoric inadecvat poate fi compensat, prin extensie, printr-o serie de examinări succesive, prin care evoluția bolii poate fi rezumată.

FORMULAREA PROBLEMEI ȘI STABILIREA UNUI DIAGNOSTIC ETIOLOGIC Datele clinice obținute din istoric și examinare sunt grupate într-un sindrom cunoscut și sunt interpretate și traduse în termenii neuroanatomiei și neurofiziologiei. Din caracteristicile sindromului, medicul trebuie să fie capabil să determine localizarea sau localizările anatomice care explică cel mai bine datele clinice obținute. Localizarea anatomică, modalitatea de debut și evoluție a bolii, alte date medicale și rezultatele examenelor de laborator sunt apoi coroborate. În final, diagnosticul etiologic este pus și este propus planul terapeutic.

TESTE DE LABORATOR Selecția adecvată a testelor este importantă pentru a stabili un diagnostic de localizare anatomică, dar mai ales un diagnostic etiologic. Evaluarea prin teste de laborator a unui pacient cu semne neurologice pozitive poate cuprinde: (1) electroliții serici, hemoleucograma completă și teste renale, hepatice și endocrine, (2) examinarea lichidului cefalorahidian (LCR), (3) studii imagistice ale SNC (vezi capitolul 362) sau (4) studii electrofiziologice (vezi capitolul 361).

PUNCȚIA LOMBARĂ Indicațiile clinice pentru puncția lombară sunt enumerate în tabelul 360-2. În mâini experimentate, ea este o manevră sigură. Întotdeauna trebuie efectuată în condiții sterile. Pacientul este rugat să se așeze pe o parte, cu spatele la examinator. Spatele pacientului este poziționat la marginea patului sau a mesei, lângă medic. De asemenea, pacientul este rugat să se rotească, formând o minge- gâtul este ușor flexat, iar genunchii sunt aduși către abdomen. Așezarea corespunzătoare este esențială pentru succesul manevrei. Examinatorul trebuie să se asigure că umerii și pelvisul sunt aliniați într-o poziție verticală perfectă, fără devieri anterioare sau posterioare.Sub gât, este așezată o pernă, pentru confort, și o pătură pentru căldură. Deoarece măduva spinării se termină aproximativ la nivelul vertebrei L1, puncția se face sub acest nivel; de exemplu, la sau sub spațiul intervertebral L2-L3. Un reper anatomic folositor este creasta iliacă posterioară, care corespunde spațiului intervertebral L3-L4. Spațiul intervertebral este ales prin palpare ușoară, pentru identificarea apofizelor spinoase la fiecare nivel lombar. Aria este aleasă și curățată prin multiple spălări cu ulei antiseptic și alcool. Anestezicul local, în mod tipic lidocaină 1%, este injectat în țesutul subcutanat; un anestezic local sub formă de cremă (lidocaină 2,5%/prilocaină 2,5%), aplicată 90 de minute anterior procedurii, poate elimina durerea asociată cu injecția. Aproximativ 5 minute după administrarea de lidocaină, acul de puncție

Tabelul 360-2

Indicațiile puncției lombare

INDICAȚII ABSOLUTE
Meningită
Encefalită
Cancer meningeal
Polinevrită acută inflamatorie (Sindromul Guillan-Barré)
Boli demielinizante acute
Encefalomielopatie acută diseminată
Mielită transversă
Encefalomielopatie a trunchiului cerebral
Hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumoră cerebrală)
Boli neurologice neexplicate
Epilepsie
AVC
Polineuropatie
Demență
Alterarea nivelului conștienței
Administrare terapeutică de antibiotice sau agenți antineoplazici
Mielografie în scop diagnostic sau cu radioizotopi (pentru scurgerea de LCR)
INDICAȚII POSIBILE (depinzând de situația clinică)
Scleroză multiplă
Hemoragie subarahnoidiană

lombară (tipic mărimea 22) este introdus pe linia de mijloc dintre două apofize spinoase și avansat încet într-un unghi ușor caudal înspre ombilic. Este important ca unghiul acului să fie menținut într-o poziție orizontală, paralel cu direcția fibrelor durale; aceasta minimalizează leziunea fibrelor pe măsură ce dura este penetrată. La majoritatea adulților, acul este avansat 4-5 cm înainte de a ajunge în spațiul subarahnoidian, iar examinatorul, de obicei, își dă seama că a intrat în acel spațiu datorită unei scăderi bruște a rezistenței simțite pînă atunci.Unii medici preferă să scoată stiletul periodic, pe măsură ce acul avansează, pentru a observa apariția LCR. Dacă acul nu poate avansa pentru că s-a atins structura osoasă, dacă pacientul simte o durere ascuțită ce radiază de-a lungul unui membru inferior sau dacă puncția este „albă“, „uscată“, acul se va scoate complet și se va repoziționa.

Odată ce spațiul subarahnoidian este pătruns, este atașat un manometru la ac și presiunea este măsurată. Examinatorul trebuie să se uite la oscilațiile normale în presiunea LCR asociate cu pulsul și respirația. În funcție de indicația clinică, LCR obținut este examinat pentru : (1) numărul celulelor și diferențierea lor, prezența de microorganisme- este deseori util a repeta numărătoarea celulelor în primul și ultimul tub; (2) măsurarea proteinelor, a glucozei și alte determinări chimice; (3) citologie; (4)VDRL, antigenul cryptococului, teste serologice și genetice pentru alte microorganisme; (5) imunoelectroforeza pentru determinarea nivelului de gammaglobuline(esențial este a se face în pereche cu o mostră din ser), poziționare în benzi oligoclonală și alte teste biochimice specifice (pentru NH_3, pH, CO_2, enzime etc); și (6) culturi bacteriologice și de izolare a virusului. Valorile normale ale constituenților LCR sunt arătate în Appendixul A. În majoritatea condițiilor, medicul nu trebuie să fie preocupat de a fi scos prea mult lichid cefalorahidian. Este nevoie de un volum suficient de LCR în vederea obținerii tuturor acestor date. În particular, trebuie scoase volume adecvate de LCR necesare citologiei, atunci când este indicată.

Eșecul de a intra în spațiul subarahnoidian după două sau trei încercări poate fi, de obicei, corectat de repoziționarea pacientului în poziția șezândă și apoi asistarea lui pentru o poziționare corectă. O puncție „albă“ este cel mai adesea datorată unei plasări incorecte a acului decât unei obliterări patologice a spațiului subarahnoidian de o leziune compresivă a măduvei spinării sau de o arahnoidită adezivă cronică. O puncție hemoragică datorată penetrării unui vas de sânge meningeal poate duce la confuzia cu hemoragia subarahnoidiană. În aceste situații, este esențial ca un specimen de LCR să fie imediat centrifugat după ce este obținut; un supernatant clar de LCR obținut după centrifugare suportă diagnosticul de penetrare a vaselor meningeale, în timp ce supernatantul xantocromic sugerează o hemoragie subarahnoidiană. În general, în primul caz, LCR hemoragic se clarifică gradual în tuburi succesive, în timp ce în al doilea caz, nu se întâmplă așa. LCR xantocromic care nu se datorează produșilor sângelui poate fi, de asemenea, prezent la pacienți cu boli hepatice sau când nivelul proteic al LCR este crescut (>1,5-2,0 g/L sau 150-200mg/dL).

Sunt câteva contraindicații absolute sau relative pentru puncția lombară. Trebuie făcută cu grijă la pacienții cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, deoarece pot apărea hemoragii severe în spațiul extradural sau intradural. În aceste situații, este prudent a face transfuzii cu plachete, administra plasmă proaspătă congelată sau a opri terapia anticoagulantă înainte de procedură. Prezența de infecții ale țesuturilor moi sau locale ale pielii de-a lungul traiectului acului de puncție poate duce la diseminarea infecției la meninge; astfel, în aceste locuri, trebuie evitate puncțiile lombare.

Puncția lombară comportă un risc dacă presiunea LCR este mare (evidențiată prin cefalee și edem papilar), existând o posibilitate crescută de a se produce hernieri cerebeloase sau tentoriale letale. La pacienții la care există acest risc, este mai înțelept să se examineze mai întâi prin TC sau RMN pentru a se exclude existența unei formațiuni cerebrale, înainte de a se efectua puncția lombară. O excepție de la regulă o reprezintă suspiciunea de meningită, unde examinarea LCR este întotdeauna indicată. În această situație, puncția lombară se va efectua cu un ac cu lumen fin (calibru 24). Dacă presiunea este peste 400 mmHg, se va recolta cantitatea minimă de LCR și apoi, în concordanță cu boala care este suspicionată și cu starea pacientului, se administrează manitol în doze de la 0,75 la 1 mg/kg. În lipsa contraindicațiilor, se începe administrarea de dexametazonă în doze de 4-6 mg la fiecare 6 h.

Puncția cisternei magna și puncția laterocervicală (C1-C2) sunt proceduri sigure dacă sunt executate de specialiști, dar nu trebuie executate de cei fără experiență. Puncția cisternei magna este uneori necesară în caz de obstacol spinal pentru a face mielografie deasupra leziunii.

După efectuarea puncției lombare, pacientul trebuie așezat într-o poziție confortabilă, de clinostatism, pentru 1 oră înainte de a se ridica din pat. Principala complicație a puncției lombare este cefaleea, ce apare la 5-10% din pacienți, produsă de o scădere a presiunii LCR, datorată scurgerii persistente de LCR. Cefaleea începe, în mod tipic, la 12-48 h după procedură și poate ține de la câteva zile la câteva săptămâni. Ea este agravată de poziția verticală și, în mod curent, dispare în câteva ore.

BIBLIOGRAFIE

Adams RD, Victor M: *Principles of Neurology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1997

Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

Haerer AF: *DeJong's The Neurologic Examination*. Philadelphia, Lippincott, 1992

Swanson PD: *Symptoms and Signs in Neurology*. Philadelphia, Lippincott, 1984

361 *Michael J. Aminoff*

EXPLORAREA ELECTROFIZIOLOGICĂ A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC

ELECTROENCEFALOGRAFIA

Activitatea electrică a creierului (electroencefalograma sau EEG) este înregistrată ușor prin electrozi plasați pe scalp. Diferența de potențial dintre electrozii pereche de pe scalp (derivație bipolară) sau dintre electrozii individuali plasați pe scalp și un punct de referință comun relativ inactiv (derivație referențială) este amplificată și afișată pe hârtie sau pe ecranul unui osciloscop. Ceea ce se obține depinde de vârsta pacientului și de gradul de stimulare. Activitatea ritmică înregistrată în mod normal reprezintă potențialele post-sinaptice ale celulelor piramidale, orientate vertical, ale cortexului cerebral și este caracterizată de frecvența sa. La un adult normal, în stare de veghe, întins pe pat, liniștit, cu ochii închiși, se observă pe EEG, în zonele posterioare, un ritm alfa cu frecvența 8-13 Hz, care interferă cu porțiuni variabile de activitate mai rapidă generalizată (beta) și se atenuează atunci când ochii sunt deschiși (figura 361-1). În timpul stării de somnolență, ritmul alfa este, de asemenea, atenuat; în timpul somnului superficial, activitatea mai lentă din domeniile teta (4-7 Hz) și delta (<4 Hz) devine mai evidentă.

EEG este cel mai bine înregistrată cu mai multe configurații de electrozi (montaje) așezați de jur împrejur, iar tehnicile de activare sunt folosite, în general, în încercarea de a provoca anomalii. Astfel de proceduri includ, de obicei, hiperventilația (timp de 3 sau 4 min), stimularea luminoasă, somnul și privarea de somn în noaptea precedentă înregistrării.

Electroencefalografia este relativ necostisitoare și poate oferi un ajutor prețios medicului în atitudinea clinică în multe contexte diferite.

EEG ȘI EPILEPSIA EEG este cel mai indicat procedeu în evaluarea pacienților suspecți de epilepsie. Prezența activității *electrografice de crize epileptice*, în speță, activitatea anormală, repetitivă, ritmică, având un debut și un sfârșit brusc, stabilește clar diagnosticul. Absența unor astfel de manifestări electrocerebrale însoțitoare nu exclude totuși o tulburare epileptică, deoarece pot să nu apară modificări în EEG înregistrată pe scalp în timpul crizelor simple sau parțial complexe. Este deseori imposibil să se obțină o EEG în timpul evenimentelor clinice care pot reprezenta o epilepsie, în special când evenimentele de acest fel apar spontan, imprevizibil sau infrecvent. Perfecționarea echipamentelor portabile de înregistrare a EEG continuu pe casete timp de 24 h sau mai mult, la pacienții din ambulator a facilitat surprinderea fenomenelor de însoțire electrocerebrale ale acestui fel de episoade clinice. Monitorizarea prin aceste mijloace este uneori folositoare în a confirma apariția crizelor, stabilind natura episoadelor clinice echivoce și măsurând frecvența episoadelor epileptice.

Explorarea EEG poate fi folositoare în perioadele intercritice, evidențiind anumite anomalii care sunt argumente importante pentru diagnosticul epilepsiei. O astfel de *activitate epileptiformă* constă în rafale de descărcări anormale, conținând vârfuri sau unde ascuțite. Prezența activității epileptiforme nu este specifică epilepsiei, dar are o prevalență mai mare la epileptici comparativ cu subiecții normali. Când activitatea epileptiformă apare pe EEG la un pacient cu unele disfuncții neurologice care din punct de vedere clinic pot fi de natură epileptică, probabilitatea ca epilepsia să fie diagnosticul corect este foarte mare.

Explorarea EEG a fost, de asemenea, folosită pentru clasificarea tulburărilor epileptice și selectarea medicației anticonvulsivante adecvate la fiecare pacient (figura 361-2). Activitatea episodică generalizată de tip vârf-undă care apare atât în timpul, cât și între crize la pacienții cu absențe tipice (epilepsie petit mal) contrastează cu activitatea normală, cu descărcările epileptiforme focale intercritice sau cu tiparul crizelor găsite la pacienții cu crize parțial complexe. Aceste din urmă crize pot să nu aibă corelații cu traseele EEG înregistrate de pe scalp sau pot fi asociate cu o activitate ritmică anormală cu frecvență variabilă, o distribuție generalizată sau localizată și un tipar stereotip care variază de la pacient la pacient. Leziunile epileptogene focale sau lateralizate sunt important de recunoscut, în special dacă se are în vedere tratamentul chirurgical. Monitorizarea intensivă pe termen lung a manifestărilor clinice și a EEG este necesară pentru cei la care există o indicație de intervenție neurochirurgicală, însă acest lucru implică, în general, și înregistrarea folosind electrozi plasați

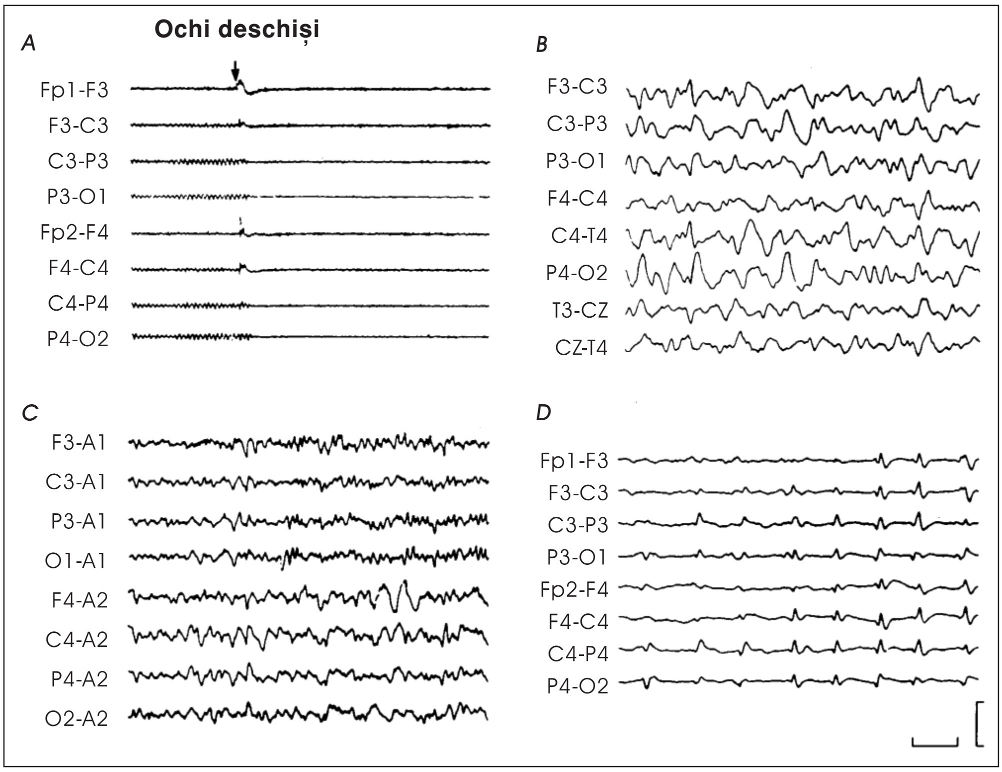


FIGURA 361-1 *A*. EEG normală arată un ritm alfa de 9 Hz situat posterior, care se atenuează la deschiderea ochilor. *B*. EEG anormală, arătând activitate lentă, neregulată, difuză la un pacient obnubilat cu encefalită. *C*. Activitate neregulată lentă în regiunea centrală dreaptă, pe un fond încetinit difuz, la un pacient cu gliom parietal drept. *D*. Complexe periodice cu apariție de unu pe secundă la un pacient cu boala Creutzfeldt-Jakob. Calibrare orizontală: 1 s; calibrare verticală: 200 μV în A, 300 μV în celelalte figuri (*După Aminoff, 1992*). În această figură și în următoarea, plasarea electrozilor este indicată în stânga fiecărei figuri și sunt în concordanță cu sistemul internațional 10:20. A, lobul urechii; C, central; F, frontal; Fp, frontal polar; P, parietal; T, temporal; O, occipital. Plasamentele drepte sunt indicate prin numere pare, cele stângi prin numere impare, iar cele de linie mediană prin Z.

intracranian (care pot fi localizați subdural, extradural sau intracerebral).

Rezultatele EEG obișnuite înregistrate la nivelul scalpului pot indica prognosticul tulburărilor epileptice; în general, o EEG normală implică un prognostic mai bun decât în alte cazuri, în care un fond anormal sau o activitate epileptiformă profuză sugerează un prognostic nefavorabil. Explorarea EEG nu este utilă în a determina care dintre pacienții cu traumatisme craniene, ictusuri sau tumori cerebrale vor face crize epileptice, deoarece, în astfel de circumstanțe, activitatea epileptiformă este înregistrată, în mod obișnuit, fără a avea o relație cu apariția crizelor. Explorarea EEG este folosită câteodată pentru a stabili dacă poate fi întreruptă medicația anticonvulsivantă la pacienții epileptici care de mai mulți ani nu au avut crize, dar datele obținute oferă numai o orientare generală asupra prognosticului: pot apărea crize ulterior întreruperii medicației anticonvulsivante, în ciuda unei EEG normale, sau, invers, pot să nu apară, în ciuda existenței în continuare a anomaliilor EEG. Decizia de întrerupere a medicației anticonvulsivante se ia pe baza datelor clinice și EEG nu are un rol determinant în acest context, cu excepția faptului că oferă o ghidare atunci când datele clinice sunt ambigue sau atunci când pacientul vrea să fie liniștit în ceea ce privește o evoluție particulară bolii.

EEG nu are nici un rol în stabilirea conduitei în statusul epileptic tonico-clonic, cu excepția situației în care, clinic, există certitudinea că aceste crize pot continua la un pacient comatos. La pacienții la care s-a indus terapeutic coma cu pentobarbital pentru status epileptic refractar, EEG este utilă pentru că indică profunzimea anesteziei și arată dacă apar crize. În timpul statusului epileptic, EEG arată repetate crize electrografice sau descărcări continue vârf-undă. În statusul epileptic neconvulsiv, tulburare care poate să nu fie recunoscută până când nu se face o EEG, EEG poate arăta, de asemenea, o activitate vârf-undă continuă („stupor vârf-undă") sau, mai puțin obișnuit, crize electrografice repetitive (status epileptic parțial complex).

EEG ȘI COMA EEG tinde să devină mai lentă pe măsură ce starea de conștiență este deprimată, indiferent de substratul etiologic (figura 361-1). Alte date pot, de asemenea, fi prezente, sugerând posibile diagnostice, cum ar fi atunci când sunt găsite crize electrografic sau când există o anomalie focală care indică o leziune structurală. Răspunsul pe EEG la stimularea externă este de ajutor pentru stabilirea prognosticului, deoarece reactivitatea electrocerebrală indică o comă mai puțin profundă decât o EEG nereactivă. Înregistrările succesive oferă o ghidare mai bună asupra prognosticului decât o înregistrare unică și aduc date suplimentare pentru examinarea clinică în urmărirea evoluției. Când profunzimea comei crește, EEG devine nereactivă și poate arăta, de asemenea, un caracter de supresie a rafalelor, cu serii de activitate cu frecvență mixtă, separate de intervale de relativă inactivitate cerebrală. În alte situații, are loc o reducere a amplitudinii EEG înaintea instalării unei eventuale activități electrocerebrale nedetectabile. O astfel de liniște electrocerebrală nu reflectă neapărat lezarea ireversibilă a creierului, deoarece poate apărea la pacienți cu hipotermie sau cu supradoză de drog. Prognosticul liniștii electrocerebrale, când înregistrarea se face folosind o tehnică adecvată, depinde de contextul clinic în care este găsită. La pacienții cu anoxie cerebrală severă, de exemplu, liniștea electrocerebrală înregistrată în condiții tehnice satisfăcătoare indică faptul că recuperarea cognitivă utilă nu va avea loc.

EEG este, de obicei, normală la pacienții cu un sindrom de pseudocomă și ajută în diferențierea acestei tulburări de comă, cu care este uneori confundat clinic.

EEG ÎN ALTE BOLI NEUROLOGICE În țările dezvoltate, scanarea TC și RMN au luat locul EEG, ca mijloace neinvazive de screening pentru anomaliile structurale ale creierului, cum ar fi tumorile, infarctele sau hematoamele (figura 361-1). Cu toate acestea, EEG este încă folosită în acest scop în multe părți ale lumii, deși leziunile infratentoriale sau lent expansive pot să nu producă nici o anomalie. Tulburările cu unde lente focale, o pierdere localizată a activității electrocerebrale sau tulburări electrocerebrale mai generalizate sunt observate în mod obișnuit, dar nu oferă indicații clare asupra naturii substratului patologic.

EEG este de ajutor, de asemenea, în scop diagnostic, atunci când evidențiază anomalii caracteristice, dar nespecifice, găsite în anumite boli neurologice. Prezența complexelor care apar la intervale de timp regulat (așa-numitele complexe periodice) în bolile demențiale, de exemplu, sprijină diagnosticul de boală Creutzfeldt-Jakob (figura 361-1) sau de panencefalită sclerozantă subacută, în funcție de apariția și frecvența complexelor și de contextul clinic. Complexele periodice cu unde lente, focale sau lateralizate, câteodată cu un contur ascuțit, la un pacient cu o encefalopatie acută sugerează diagnosticul de encefalită cu herpex simplex, iar descărcările epileptiforme periodice lateralizate apar în mod obișnuit în patologia emisferică acută, cum ar fi hematoamele, abcesele sau tumorile rapid extensive.

EEG, în general, este mai lentă în encefalopatiile metabolice și pot apărea unde trifazice. Datele obținute nu permit diferențierea tulburării metabolice subiacente, dar ajută la excluderea altor procese encefalopatice, arătând extinderea difuză a disfuncției cerebrale.

Datele EEG din demență sunt nespecifice și, de obicei, nu fac distincție între diferitele cauze de declin cognitiv, cu excepția unor rare cazuri când responsabilă de acesta este boala Creutzfeldt-Jakob sau panencefalita sclerozantă subacută. EEG poate fi normală sau difuz încetinită și rezultatele EEG singure nu pot arăta dacă un pacient este dement și nu pot arăta diferența dintre demență și pseudodemență.

POTENȚIALELE EVOCATE

POTENȚIALELE EVOCATE SENZORIALE Înregistrarea neinvazivă a potențialelor spinale sau cerebrale evidențiate prin stimularea căilor aferente specifice este o metodă importantă de monitorizare a integrității funcționale a acestor căi, dar nu arată bazele patologice ale leziunilor care le interesează. Astfel de potențiale evocate (PE) sunt atât de reduse în comparație cu activitatea EEG de fond, încât aceste răspunsuri la un număr de stimuli trebuie înregistrate și modulate de un computer, pentru a permite recunoașterea și descrierea lor. Activitatea EEG de fond, care nu are relație temporară fixă cu stimulul, este eliminată prin acest procedeu.

Potențialele evocate vizuale (PEV) sunt evidențiate prin stimulare monoculară, folosind stimuli reproductibili etalonați, și sunt înregistrate în regiunea occipitală pe linia mediană și de ambele părți ale scalpului. Componenta cu o importanță clinică majoră este așa numita reacție P100, un vârf pozitiv având latență de aproximativ 100 ms. Se observă prezența sa, latența și simetria pe cele două părți ale scalpului. Amplitudinea poate fi, de asemenea, măsurată, dar modificările de mărime nu sunt deosebit de utile în recunoașterea patologiei. PEV au cea mai mare utilitate în detectarea disfuncțiilor căilor vizuale anterioare chiasmei optice. La pacienții cu nevrită optică acută severă, P100 este frecvent dispărută sau masiv atenuată; când apare recuperarea clinică și se îmbunătățește acuitatea vizuală, P100 reapare, dar cu o latență crescută, care, în general, rămâne anormal prelungită un timp indefinit. Determinările PEV sunt astfel de ajutor în depistarea nevritelor optice precedente sau subclinice. Ele pot fi, de asemenea, anormale în anomalii oculare și în alte cauze ale bolilor nervului optic, cum ar fi ischemia sau compresiunea prin tumoră. PEV normale pot fi evidențiate prin stimulare cu flash la pacienții cu cecitate corticală.

Potențialele evocate auditive ale trunchiului cerebral (PEAT) sunt evidențiate prin stimularea monoauriculară cu clicuri

repetate și sunt înregistrate între vertexul scalpului și procesul mastoid sau lobul urechii. O serie de potențiale, notate cu cifre romane, apar în primele 10 ms după stimul și reprezintă, în parte, activitatea secvențială a diferitelor structuri ale căii dintre nervul auditiv (unda I) și coliculul inferior (unda V) în mezencefal. Sunt evaluate prezența, latența și latența între vârfuri a primelor cinci potențiale pozitive înregistrate la vertex. Datele sunt de ajutor în screeningul pentru neurinomul acustic, detectarea patologiei de trunchi cerebral și evaluarea pacienților comatoși. PEAT sunt normale în comele datorate tulburărilor metabolice/toxice sau în bolile biemisferice, dar anormale în prezența patologiei trunchiului cerebral.

Potențialele evocate somatosenzitive (PES) sunt înregistrate pe suprafața scalpului și a coloanei ca răspuns la stimularea electrică a nervilor periferici (micști sau cutanați). Configurația, polaritatea și latența răspunsurilor depind de tipul de nerv stimulat și de plasarea electrozilor de înregistrare. PES sunt folosite pentru a evalua porțiunile proximale (altfel inaccesibile) ale sistemului nervos periferic și integritatea căilor centrale somato-senzitive.

Utilitatea clinică a potențialelor evocate senzoriale Explorarea PE poate detecta și localiza leziunile în căile aferente ale SNC. Au fost folosite îndeosebi în investigarea pacienților suspecți de scleroză multiplă, diagnostic care necesită recunoașterea leziunilor care interesează mai multe regiuni diferite ale substanței albe centrale. La pacienții cu o singură leziune evidentă clinic, recunoașterea electrofiziologică a anomaliilor în alte situsuri ajută la sugerarea sau susținerea diagnosticului, dar nu îl stabilește inechivoc. La pacienții suspecți de scleroză multiplă (sau alte boli neurologice) cu simptome vagi, slab definite, substratul organic al simptomelor poate fi susținut de prezența anomaliilor PE în calea aferentă adecvată. RMN este, de asemenea, de ajutor în detectarea leziunilor la pacienții cu posibilă scleroză multiplă, dar explorarea electrofiziologică este mai ieftină și monitorizează mai degrabă funcționalitatea decât statusul anatomic al căilor aferente luate în studiu. De altfel, explorările electrofiziologice descoperă ocazional anomalii care scapă la RMN sau viceversa. Prin urmare, cele două tehnici se completează una pe alta. Datele electrofiziologice (sau imagistice) normale nu exclud scleroza multiplă, atunci când aceasta este o posibilitate clinică. În scleroza multiplă instalată, folosirea explorărilor PE pentru a urmări boala sau răspunsul ei la tratament este de o valoare incertă și nejustificată în prezent.

Anomaliile PE apar și în alte boli decât scleroza multiplă, care interesează calea aferentă explorată. Chiar și anomaliile multimodale ale PE nu sunt specifice pentru SM; ele pot apărea în SIDA, boala Lyme, lupusul eritematos sistemic, neurosifilis, degenerări spinocerebeloase, paraplegia spastică familială și în deficitul de vitamină E sau B_{12}. Utilitatea diagnostică a datelor electrofiziologice depinde, deci, de circumstanțele în care sunt găsite. Anomaliile pot ajuta la localizarea leziunilor pe arii largi ale SNC, dar încercarea de localizare precisă pe baze electrofiziologice eșuează, deoarece generatorii multor componente ale PE sunt necunoscuți.

Rezultatele explorării PE au câteodată importanță prognostică. Pierderea bilaterală a acelor componente ale PES care sunt generate în cortexul cerebral indică faptul că această funcție cognitivă s-ar putea să nu fie recuperată în coma post-traumatică sau post-anoxică, și explorările PE pot fi, de asemenea, utile în evaluarea pacienților cu suspiciune de moarte cerebrală. La pacienții cu leziuni ale măduvei spinării, PES au fost folosite pentru a stabili dacă leziunea este totală sau nu – prezența sau întoarcerea rapidă a răspunsurilor generate cortical la stimularea unui nerv situat sub segmentul medular lezat indică o leziune parțială și implicit un prognostic mai bun pentru recuperarea funcțională decât în situația contrară. Monitorizarea intraoperatorie a funcțiilor structurilor neuronale considerate vulnerabile datorită manevrelor chirurgicale poate permite recunoașterea timpurie a disfuncțiilor, dar nu s-a stabilit dacă acest lucru permite recuperarea sau minimizarea deficitelor permanente datorate manipulării operatorii eronate.

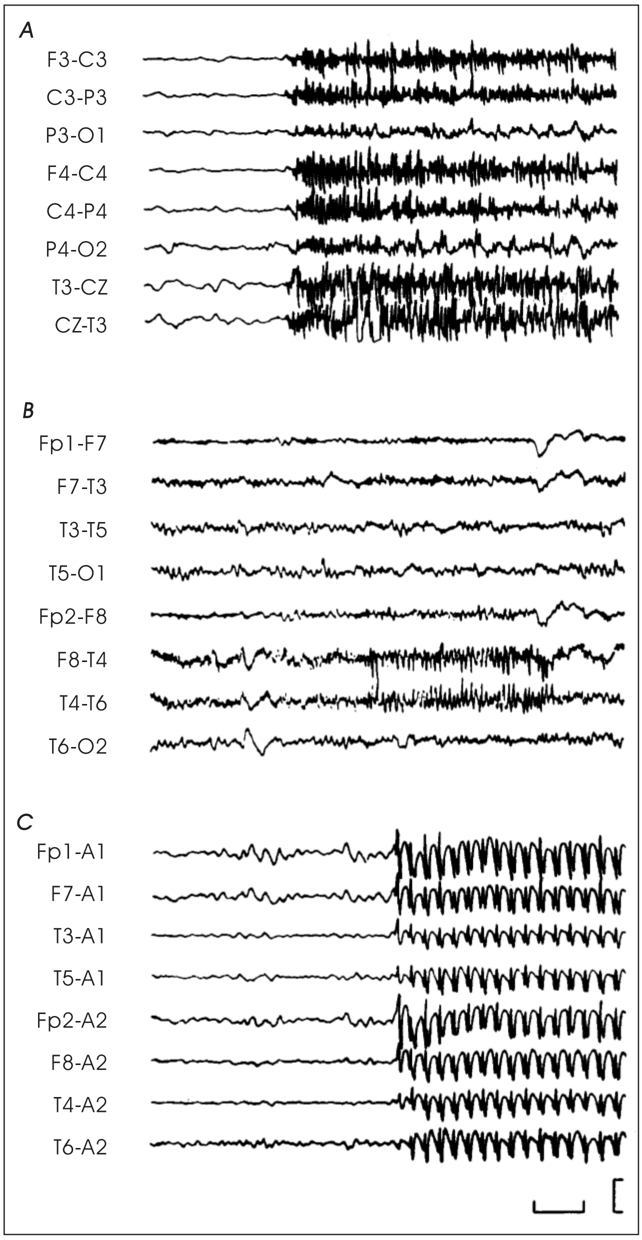


FIGURA 361-2 Crize electrografice. *A*. Debutul unei crize tonice, evidențiind o activitate generalizată repetitivă, ascuțită, cu debut sincron de-a lungul ambelor emisfere. *B*. Serii de vârfuri repetitive apărând cu un debut brusc în regiunea temporală dreaptă în timpul manifestărilor clinice caracterizate prin scăderea tranzitorie a conștienței. *C*. Activitate vârf-undă cu frecvența de 3 Hz generalizată, apărând sincron în ambele emisfere în timpul unui atac de absență (petit mal). Calibrare orizontală: 1 s; calibrare verticală: 400 µV în A, 200 µV în B și 750 µV în C. (*După Aminoff, 1992*)

Acuitățile vizuale și auditive sunt măsurate de oftalmolog și ORL-ist, folosind tehnicile PE, la pacienții a căror vârstă sau stare mentală exclude cooperarea lor pentru testele funcționale.

POTENȚIALELE EVOCATE COGNITIVE Anumite componente ale PE depind mai degrabă de starea de atenție a subiectului și de condițiile în care apare stimulul decât, în mod simplist, numai de caracteristicile fizice ale stimulului. Astfel de potențiale „legate de evenimente" (PLE) sau „endogene" sunt corelate într-o anumită măsură cu aspectele cognitive ale diferențierii unor stimuli țintiți, cu apariție rară, față de alți stimuli cu apariție mai frecventă. Pentru scopuri clinice, atenția a fost direcționată îndeosebi spre așa-numita componentă

P3 a PLE, care este, de asemenea, numită și componenta P300, datorită polarității sale pozitive și a latenței de aproximativ 300-400 ms după debutul unei stimulări țintite auditive. P3 are latența prelungită la mulți pacienți cu demență, în timp ce la pacienții cu depresie sau alte boli psihice care pot fi confundate cu demența este, în general, normală. PLE sunt prin urmare uneori de ajutor în a face această distincție, atunci când există incertitudine clinică, deși un răspuns cu o latență normală nu exclude o boală demențială.

POTENȚIALELE EVOCATE MOTORII Potențialele electrice înregistrate de la mușchi sau măduva spinării după stimularea cortexului motor sau a căilor motorii centrale se numesc potențiale evocate motorii (PEM). Pentru scopuri clinice, astfel de răspunsuri sunt înregistrate cel mai adesea prin evidențierea prin stimularea magnetică transcutanată a cortexului motor, a potențialelor de acțiune musculare compuse. Un câmp magnetic intens, dar scurt, este produs prin trecerea unui curent printr-o bobină și acesta induce curenți stimulați în țesutul neuronal subiacent. Procedura este nedureroasă și aparent neprimejdioasă. Anomalii au fost descrise în numeroase boli neurologice cu expresie clinică sau subclinică a implicării căilor motorii centrale, incluzând scleroza multiplă și bolile neuronului motor. Utilitatea clinică a tehnicii este încă în studiu. În plus față de un posibil rol în diagnosticul bolilor neurologice sau în evaluarea extinderii unui proces patologic, această tehnică poate oferi informații de importanță prognostică (de exemplu, în a sugera probabilitatea de recuperare a funcției motorii după ictus) și poate fi folositoare ca mijloc de monitorizare intraoperatorie a integrității funcționale a tracturilor motorii centrale.

EXPLORAREA ELECTROFIZIOLOGICĂ A MUȘCHILOR ȘI NERVILOR

Unitatea motorie este elementul de bază ce stă la baza funcției motorii. Este definită din celula din cornul anterior, axonul său, joncțiunile neuromusculare și din toate fibrele musculare inervate de axon. Numărul unitaților motorii din mușchi variază de la aproximativ 10 în mușchii extraoculari la câteva mii în mușchii largi de la nivelul piciorelor. Există o variație considerabilă în numărul mediu de fibre musculare din unitatea motorie a unui mușchi individual, de exemplu, în rația de inervare a diferiților mușchi. Astfel, rația de inervare este mai mică de 25 în mușchiul gluteus extern sau în platisma și între 1600 și 1700 la nivelul capului medial al mușchiului gastrocnemian. Fibrele musculare ale unitătilor motorii individuale sunt împărțite în două tipuri generale, prin proprietățile contractile distinctive, modul de colorare histochimică și răspunsurile caracteristice la oboseală. În cadrul fiecărei unități motorii, toate fibrele musculare sunt de același tip.

ELECTROMIOGRAFIA Modelul activității electrice a mușchiului (*electromiograma* sau EMG), atât în repaus, cât și în timpul activității, poate fi înregistrată de la un electrod (ac) introdus în mușchi. Natura și caracterul anomaliilor sunt corelate cu tulburări la diferite niveluri ale unității motorii.

Mușchiul relaxat, în mod normal, este mut electric, cu excepția regiunilor plăcilor neuromusculare, dar o activitate spontană anormală (figura 361-3) apare în variate boli neuromusculare. Potențiale de fibrilație și unde ascuțite pozitive (care reflectă iritabilitatea fibrei musculare) și descărcări repetitive complexe sunt cel mai des – dar nu întotdeauna – găsite în mușchiul denervat și pot apărea, de asemenea, după lezări ale mușchiului și în anumite boli miopatice, îndeosebi boli inflamatorii, cum ar fi polimiozita. După o leziune acută neuropatică sunt găsite precoce mai curând în mușchii proximali decât în cei distali și uneori nu se dezvoltă distal la nivelul extremităților 4-6 săptămâni; odată prezente, pot persista indefinit, până la apariția reinervării sau degenerarea mușchiului, atât de complet că nu mai rămâne nici un țesut viabil. Potențialele de fasciculație (care reflectă activitatea spontană a unităților motorii individuale) sunt caracteristice bolilor neuropatice lent progresive, în special cele cu degenerarea celulelor cornului anterior (cum ar fi scleroza laterală amiotrofică). Descărcările miotonice – descărcări de potențiale de înaltă frecvență, derivate de la fibrele unui singur mușchi, care cresc și descresc în amplitudine și frecvențe – sunt apanajul bolilor miotonice, cum ar fi distrofia miotonică sau miotonia congenitală, dar apar ocazional în polimiozită sau alte boli rare.

Contracția volutară slabă a unui mușchi duce la activarea unui număr mic de unități motorii. Potențialele generate de oricare dintre fibrele musculare ale acestor unități sunt în interiorul marjei de sensibilitate a electrodului (ac) ce va fi înregistrată (figura 361-3). Parametrii potențialelor de acțiune normale ale unității motorii depind de mușchiul explorat și vârsta pacientului, dar durata lor este, în mod normal, între 5 și 15 ms, iar amplitudinea este între 200 μV și 2 mV. Majoritatea sunt bi- sau trifazice, iar numărul de unități activate depinde de gradul de activitate voluntară. O creștere a contracției musculare este asociată cu creșterea numărului de unități motorii activate (recrutate) și în frecvența cu care se descarcă. Cu o contracție completă, atât de multe unități motorii sunt în mod normal activate că potențialele de acțiune ale unităților motorii nu mai pot fi diferențiate și se spune că s-a produs un model de interferență completă. Incidența potențialelor de acțiune ale unităților motorii de scurtă durată, mici, polifazice (în speță având mai mult de patru faze) este, de obicei, crescută în mușchiul miopatic și un număr excesiv de unități este activat pentru un anumit grad de activitate voluntară. Din contră, pierderea unităților motorii care apare în tulburările neuropatice duce la o reducere a numărului de unități activate în timpul unei contracții maximale și la o creștere a ritmului de descărcare, configurația și dimensiunile potențialelor putând fi, de asemenea, anormale, în funcție de vechimea procesului neuropatic și de apariția reinervației. Unitățile motorii care supraviețuiesc sunt inițial normale în configurație, dar odată ce apare reinervarea, amplitudinea și durata lor crește și devin polifazice (figura 361-3).

Potențialele de acțiune de la aceeași unitate motorie uneori se descarcă într-o relație temporală consistentă una cu cealaltă, astfel încât sunt înregistrate descărcări duble, triple sau multiple, în mod special în tetanie, spasmul hemifacial sau în miokimie.

Absența potențialelor electrice caracterizează contracția musculară susținută involuntară care apare în deficiența fosforilazei, care este descrisă ca o *contractură*.

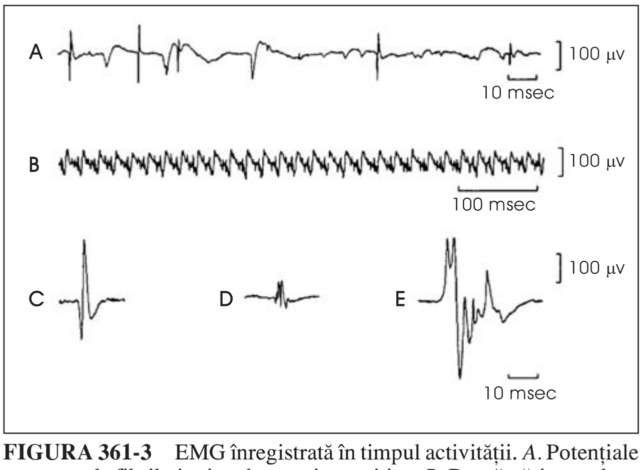


FIGURA 361-3 EMG înregistrată în timpul activității. *A*. Potențiale spontane de fibrilație și unde ascuțite pozitive. *B*. Descărcări complexe repetitive înregistrate în mușchiul parțial denervat în repaus. *C*. Potențial de acțiune normal, trifazic al unității motorii. *D*. Potențial de acțiune mic, de scurtă durată, al unității motorii, așa cum este înregistrat în mod obișnuit în bolile miopatice. *E*. Potențial de acțiune polifazic, de lungă durată, al unității motorii așa cum poate fi văzut în perturbările neuropatice.

Electromiografia (EMG) face posibilă detectarea tulburărilor unităților motorii și etichetarea lor ca neurogene sau miopatice. În tulburările neurogenice, modelul grupării mușchilor afectați poate localiza leziunea în celulele cornului anterior sau într-un anume loc pe traseul axonului, în rădăcina nervului, plexul unui membru sau nervul periferic până la arborizațiile terminale. Rezultatele nu permit stabilirea unui anume diagnostic etiologic, decât prin coroborare cu datele clinice și rezultatele altor explorări de laborator.

Datele obținute pot oferi indicii asupra severității unei boli acute a unui nerv periferic sau cranian (indicând vechimea denevării și dacă leziunea este totală sau parțială) și asupra naturii procesului patologic – dacă este activ sau cronic progresiv, în bolile degenerative, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică. Aceste informații sunt importante pentru stabilirea prognosticului.

Au fost perfecționate variate metode EMG cantitative. Cea mai comună este deteminarea duratei și amplitudinii medii a 20 de potențiale de acțiune ale unității motorii, folosind o tehnică standardizată. Tehnica macro-EMG oferă informații asupra numărului și dimensiunilor fibrelor musculare dintr-un volum mai mare al teritoriului unității motorii și a fost, de asemenea, folosită pentru estimarea numărului de unități motorii dintr-un mușchi. Scanarea EMG este o tehnică computerizată care a fost folosită pentru studierea topografiei potențialelor de acțiune ale unității motorii și, îndeosebi, distribuția spațială și temporală a activității în unități individuale. Ambele aceste din urmă tehnici sunt de interes limitat, cu excepția specialiștilor, și nu merită o discuție suplimentară. Tehnica EMG pe fibră unică are însă o relevanță clinică imediată și este abordată separat mai jos.

EXPLORAREA CĂILOR DE CONDUCERE ALE NERVILOR Înregistrarea răspunsului electric al unui mușchi la stimularea nervului său motor în două sau mai multe puncte pe traseul său (figura 361-4) permite determinarea vitezei de conducere între două puncte de stimulare a fibrelor motorii cu conducere rapidă. Latența și amplitudinea răspunsului electric al mușchiului (de exemplu, potențialul de acțiune compus al mușchiului), apărute la stimularea nervului său motor la nivelul capătului distal, sunt, de asemenea, comparate cu valori cunoscute de la subiecții normali.În mod similar, explorarea căilor de conducere a nervilor senzitivi se face prin determinarea vitezei de conducere și a amplitudinii potențialelor de acțiune în fibrele senzitive, atunci când aceste fibre sunt stimulate într-un punct și răspunsul este înregistrat în alt punct de-a lungul traseului nervului. La adulți, viteza de conducere în brațe este, în mod normal, între 50 și 70 m/s, iar în picioare este între 40 și 60 m/s.

Explorarea căilor de conducere ale nervilor completează examinarea EMG, făcând posibilă determinarea prezenței și a extinderii patologiei nervilor periferici. Este utilă îndeosebi în a determina dacă simptomele senzoriale iau naștere dintr-un proces patologic proximal sau distal de ganglionii rădăcinilor dorsale (în prima situație, explorarea conducerii senzitive periferice va obține rezultate normale) și dacă disfuncția neuromusculară este legată de o boală a nervilor periferici. La pacienții cu o mononeuropatie, este un mijloc de localizare a focarului lezional inestimabil, determinând extinderea și severitatea substratului patologic, oferind date pentru prognostic și determinând interesarea subclinică a altor nervi periferici. Face posibilă diferențierea dintre o polineuropatie și o mononeuropatie multiplă, atunci când acest lucru nu este posibil clinic, o diferențiere importantă datorită implicațiilor etiologice. Explorarea conducerii nervoase oferă un mijloc de urmărire a progresiunii și a răspunsului la tratament a bolilor nervilor periferici și poate sugera substratul patologic în anumite cazuri. Viteza de conducere este deseori marcat scăzută și blocarea căilor de conducere poate apărea în neuropatiile demielinizante dobândite, în timp ce în neuropatiile axonale, viteza de conducere este normală sau ușor scăzută, potențialele de acțiune în nervii senzitivi sunt mici sau absente și există argumente EMG pentru denervare în neuropatiile axonului.

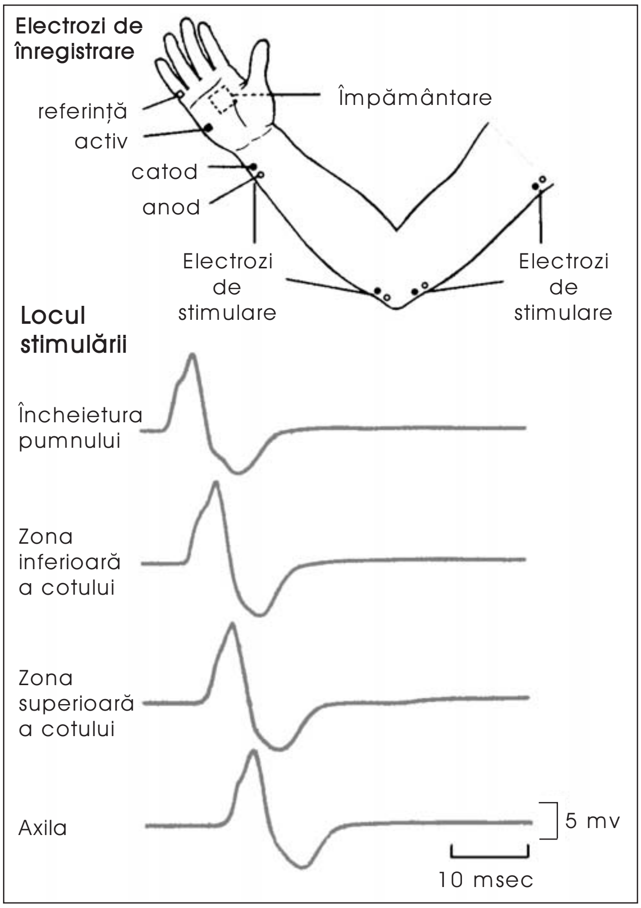


FIGURA 361-4 Configurația electrozilor pentru explorarea conducerii motorii a nervului ulnar. Răspunsurile la stimularea supramaximală a nervului în situsuri diferite sunt înregistrate cu un electrod de suprafață de la mușchiul abductor al degetului mic și sunt arătate în partea de jos a figurii. (*După Aminoff, 1987.*)

Utilitatea și rolul complementar al EMG și al explorării căilor de conducere nervoasă sunt cel mai bine ilustrate prin exemplul unei probleme clinice curente. Paralizia și parestezia degetului mic asociată cu atrofia mușchilor intrinseci ai mâinii poate fi rezultatul unei leziuni a măduvei spinării, a unei radiculopatii C8/T1, a unei plexopatii brahiale (trunchiul inferior sau fasciculul medial) sau a unei leziuni a nervului ulnar. Dacă potențialele de acțiune ale nervilor senzitivi înregistrate la încheietura mâinii sunt normale după stimularea fibrelor digitale ale degetului afectat, procesul patologic este probabil situat proximal față de ganglionul rădăcinii posterioare. Examinarea EMG va indica dacă grupul mușchilor afectați corespunde teritoriului rădăcinii sau a nervului ulnar sau este mai întinsă (sugerând în acest fel o plexopatie), explorarea conducerii motorii a nervului ulnar va diferenția, de asemenea, în general, între o radiculopatie (rezultate normale) și o neuropatie ulnară (rezultate anormale) și, de obicei, va identifica localizarea leziunii nervului ulnar – nervul este stimulat în mai multe puncte de pe traiectul său pentru a determina dacă potențialele de acțiune complexe înregistrate de la un mușchi distal pe care îl inervează suferă o modificare marcată a amplitudinii sau întinderii, ori o modificare disproporțională de latență, prin stimularea într-un anumit loc. Astfel, datele electrofiziologice permit stabilirea unui diagnostic definitiv și instituirea unui tratament specific în cazurile în care există ambiguitate clinică.

STUDIUL UNDEI F Stimularea unui nerv motor produce impulsuri care se deplasează antidromic spre măduva spinării

(în aceeași măsură ca și cele ortodromice spre terminațiile nervoase). Astfel de impulsuri antidromice produc descărcarea câtorva celule din cornul anterior, producând un mic răspuns motor, care apare considerabil mai târziu față de răspunsul direct produs prin stimularea nervului. Unda F astfel evidențiată este uneori anormală (absentă sau întârziată) în patologia porțiunii proximale a sistemului nervos periferic, cum ar fi radiculopatiile, și poate fi, prin urmare, de ajutor în detectarea anomaliilor, atunci când explorarea convențională a conducerii nervoase dă rezultate normale. Totuși, în general, utilitatea clinică a explorărilor undelor F a fost dezamăgitoare, cu excepția, poate, a sindromului Guillain-Barré, când sunt deseori absente sau întârziate.

EXPLORAREA REFLEXELOR H Reflexele H sunt înregistrate ușor la adultul normal numai la mușchii soleari. Este evidențiat prin stimulare de intensitate joasă a nervului tibial și reprezintă un reflex monosinaptic în care fibrele (Ia) aferente ale fusului constituie calea aferentă și axonii alfa motorii, calea eferentă. Reflexele H sunt deseori absente bilateral la pacienții vârstnici sau cu polineuropatie și pot fi absente unilateral în radiculopatiile S1.

RĂSPUNSUL MUSCULAR LA STIMULAREA REPETITIVĂ A NERVULUI Mărimea răspunsului electric la o stimulare electrică supramaximală a nervului său motor depinde de numărul de fibre musculare care sunt activate. Transmisia neuromusculară poate fi testată prin mai multe metode diferite, dar cea mai utilă este înregistrarea cu electrozi de suprafață a răspunsului electric prin șocuri repetitive (2-3 Hz) eliberate anterior și la intervale stabilite după o contracție maximală voluntară.

În mod normal, modificările sunt mici sau absente în amplitudinea potențialelor de acțiune compuse care urmează stimulării repetitive a unui nerv motor cu stimuli cu o frecvență de 2-3 Hz eliberați la intervale de 20-30 s după contracția voluntară a mușchiului, cu toate că activitatea precedentă în regiunea joncțională influențează eliberarea de acetilcolină și, prin aceasta, amplitudinea potențialelor plăcilor terminale evidențiate de stimulii-test. Acest lucru se întâmplă deoarece, în mod normal, este eliberată mai multă acetilcolină decât este necesară pentru a aduce potențialele plăcii neuromotorii la pragul necesar generării potențialelor de acțiune ale fibrei musculare. În tulburările transmisiei neuromusculare, acest factor de siguranță este diminuat. Astfel, în miastenia gravis, stimularea repetitivă, îndeosebi la o frecvență între 2 și 5 Hz, poate duce la o depresie a transmisiei neuromusculare, cu o diminuare a amplitudinii răspunsului înregistrat la mușchii afectați. Similar, imediat după o perioadă de activitate voluntară maximală, stimularea unică sau repetitivă a nervului motor poate evidenția răspunsuri musculare mai ample decât înainte, indicând faptul că răspund mai multe fibre musculare. Această facilitate postactivare a transmisiei neuromusculare este urmată de o perioadă de depresie cu o durată mai lungă, maximă între 2 și 4 min de la perioada de stare și durează în jur de 10 min, timp în care răspunsurile sunt reduse în amplitudine.

Răspunsurile descrescătoare la stimularea repetitivă cu o frecvență de 2-5 Hz sunt obișnuite în miastenia gravis, dar pot să apară, de asemenea, în sindroamele miastenice congenitale. În sindromul miastenic Lambert-Eaton, în care există o eliberare defectuoasă a acetilcolinei la nivelul joncțiunii neuromusculare, potențialul de acțiune compus evidențiat printr-un stimul unic este, în general, foarte mic. Prin stimulare repetitivă la frecvențe crescânde până la 10 Hz, primele câteva răspunsuri pot descrește în amplitudine, dar răspunsurile următoare cresc. Dacă sunt folosite frecvențe de stimulare mai înalte (de la 20 la 50 Hz), creșterea poate fi spectaculoasă, astfel încât amplitudinea potențialelor de acțiune musculare compuse poate atinge în final o mărime care este de câteva ori mai mare decât răspunsul inițial. La pacienții cu botulism, răspunsul la stimulare repetitivă este similar cu cel din sindromul Lambert-Eaton, deși rezultatele sunt oarecum mai variabile și nu toți mușchii sunt afectați.

ELECTROMIOGRAFIA PE FIBRĂ UNICĂ Tehnica EMG pe fibră unică este utilă îndeosebi în detectarea tulburărilor transmisiei neuromusculare. Un ac electrod special este plasat într-un mușchi și poziționat astfel încât să înregistreze potențialele de acțiune de la două fibre musculare aparținând aceleiași unități motorii. Intervalul de timp dintre două potențiale va varia în cazul descărcărilor consecutive și aceasta se numește *inervare neuromusculară*. Aceasta poate fi cuantificată ca diferența medie de potențial dintre intervalele interpotențiale consecutive și este normală între 10 și 50 ms. Această valoare este crescută atunci când transmisia neuromusculară este perturbată – indiferent de cauză – și, în anumite situații, impulsurile în fibrele musculare individuale pot să nu apară, din cauza blocării impulsului la joncțiunea neuromusculară. EMG pe fibră unică este mai sensibilă decât stimularea repetitivă a nervului sau decât determinarea concentrației anticorpilor antireceptori de acetilcolină în diagnosticarea miasteniei gravis.

EMG pe fibră unică poate fi, de asemenea, folosită pentru a determina densitatea medie de fibre a unităților motorii (în speță numărul mediu de fibre musculare per unitate motorie în interiorul unei suprafețe de înregistrare) și pentru a estima numărul de unități motorii dintr-un mușchi, dar aceasta are o mai mică relevanță clinică imediată.

REFLEXELE DE CLIPIRE Stimularea electrică sau mecanică a nervului supraorbital de o parte duce la două răspunsuri reflexe separate al orbicularilor pleoapelor – un răspuns ipsilateral R1, având o latență de aproximativ 10 ms, și un răspuns bilateral R2, cu o latență de ordinul a 30 ms. Nervii trigemen și facial constituie calea aferentă, respectiv eferentă a arcului reflex. Anomaliile oricăruia dintre nervi sau leziuni intrinseci ale bulbului sau punții pot duce la o pierdere a răspunsului uni- sau bilateral și rezultatele pot fi, de aceea, utile în identificarea sau localizarea unei astfel de patologii.

EXPLORAREA FUNCȚIEI AUTONOME

Explorările neinvazive ale funcției autonome sunt din ce în ce mai importante pentru recunoașterea neuropatiilor fibrelor subțiri periferice și în clarificarea disautonomiilor centrale, cum ar fi sindromul Shy-Drager. Explorările invazive, cum ar fi microneurografia, oferă informații de considerabilă importanță teoretică, dar, datorită utilităților lor clinice limitate și a naturii lor specializate, nu vor fi discutate în cele ce urmează. → ***Pentru discuții ulterioare, vezi capitolul 371.***

Explorările *răspunsului frecvenței cardiace* și manevra Valsalva sunt descrise în capitolul 371. Creșterea frecvenței cardiace cu modificarea poziției, din supinație în ortostatism, este considerată normală dacă aceasta crește în primele 15 secunde și apoi descrește. Estimarea funcției sudorale este, de asemenea, discutată în capitolul 371.

BIBLIOGRAFIE

AMINOFF MJ: *Electromyography in Clinical Practice: Electrodiagnostic Aspects of Neuromuscular Disease*, 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1987

AMINOFF MJ (ed): *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 3d ed. New York, Churchill Livingstone, 1992

DALY DD, PEDLEY TA (eds): *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2d ed. New York, Raven Press, 1990

DUMITRU D: *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia, Hanley and Belfus, 1995

EBERSOLE JS (ed): *Ambulatory EEG Monitoring*. New York, Raven Press, 1988

KIMURA J: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, 2d ed. Philadelphia, Davis, 1989

NIEDERMEYER E, LOPES DA SILVA F (eds): *Electroencephalography*, 3d ed. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1993

362 *William P. Dillon*

NEUROIMAGISTICA ÎN BOLILE NEUROLOGICE

O creștere dramatică a rolului imagisticii în diagnosticul bolilor neurologice a luat naștere odată cu dezvoltarea tomografiei computerizate (TC) la începutul anilor 1970 și a rezonanței magnetice (RMN) la începutul anilor ‘80. RMN-ul a înlocuit în mod gradat TC în multe situații, precum și multe dintre tehnicile imagistice invazive, ca mielografia și angiografia. Sunt dificil de realizat ghidurile de folosire a noilor tehnici de imagistică de-a lungul unei perioade de dezvoltare rapidă. În general, RMN-ul este mai sensibil decât TC în evaluarea majorității leziunilor ce afectează creierul și măduva spinării. TC este mult mai sensibilă decât RMN în vizualizarea detaliilor osoase și a hemoragiilor cerebrale (din parenchim sau subarahnoidiene). Angiografia convențională este rezervată cazurilor în care sunt esențiale pentru diagnostic detaliile unor vase de sânge mici (tabel 362-1). Metode recente, ca de exemplu, TC helicoidală, angiografia TC (CTA), angiografia RMN (ARM), ecografia Doppler și angiografia intervențională, au dus la progresul în stabilirea terapiei și a diagnosticului.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ **Tehnica** Imaginea TC este o reprezentare anatomică, în secțiune, generată de calculator, creată prin analiza atenuării unor raze X care au trecut prin puncte variate de-a lungul unei secțiuni din corp. Pe măsură ce sursa de raze X fixată pe grosimea secțiunii dorite se rotește în jurul pacientului, detectori sensibili de raze X, aliniați la 180° de la sursă, detectează razele X atenuate de anatomia pacientului. Calculatorul integrează o imagine de „proiecție posterioară“ de la 360° a profilului de atenuare a razei X. Atenuări mai mari a razei X, ca cele cauzate de oase, rezultă în arii de „densitate“ înaltă , în timp ce structurile țesuturilor moi, care produc o atenuare mai mică a razelor X, dau arii cu o densitate mai mică. Rezoluția imaginii depinde de doza de iradiere, grosimea secțiunii, câmpul de vizualizat și de mărimea matricii expuse. Un scaner modern tipic este capabil de a obține secțiuni de 1 până la 2, 5 și 10 mm grosime la o viteză de 1 pînă la 3 secunde pe secțiune; studii complete ale creierului pot fi gata în 2-3 minute.

Contrastul intravenos este deseori administrat înainte sau în timpul TC, pentru a identifica structuri vasculare și defecte la nivelul barierei hematoencefalice (BHE), asociate cu procese patologice ca tumori, infarcte și infecții. O barieră hematoencefalică intactă împiedică moleculele de contrast, care sunt mari, să iasă din compartimentul intravascular. În sistemul nervos central (SNC), numai vasele de sânge și acele structuri ce nu au barieră hemtoencefalică (de exemplu, glanda pituitară, plexul coroid și dura) amplifică imaginea. Folosirea substanțelor de contrast prezintă un risc de reacții alergice, crește doza de iradiere, când este necesar a fi obținute atât TC simplă, cât și TC de contrast, mărește costurile și poate ascunde hemoragiile; de aceea, înainte de administrarea substanțelor de contrast, trebuie ca întotdeauna indicația de folosire a metodei să fie atent evaluată.

TC helicoidală este o tehnică nouă, în care informația este obținută prin TC continuă tridimensională. În modul de scanare helicoidală, masa se mișcă continuu prin raza X rotatorie, generând un „helix” de informație care poate fi reformulat în porțiuni de variate grosimi. Avantajele ar fi timpul mai scurt de scanare, reducerea mobilizării pacientului și a organului care se scanează și posibilitatea obținerii de imagini în timpul injectării substanței de contrast. Imaginile de contrast pot fi folosite pentru a realiza angiografii TC ale structurilor vasculare. Imaginile CTA necesită un dispozitiv de feliere și segmentare a imaginilor TC ce vor fi vizualizate (figura 362-1). TCA s-a dovedit utilă în evaluarea bifurcării carotidiene și a anatomiei

Tabelul 362-1

Ghid pentru folosirea TC, ecografiei și a RMN

Boală	**Tehnica recomandată**
Hemoragie	
parenchimatoasă acută	TC > RMN
subacută/cronică	RMN
subarahnoidiană	TC, puncție lombară → angiografie
Anevrism	angiografie > ?ARM
Infarct ischemic	
hemoragic	TC sau RMN
ocult	RMN > TC
disecție de carotidă sau vertebrală	RMN/ARM
insuficiență bazilară vertebrală	RMN/ARM
stenoză carotidiană	eco Doppler, ARM
Suspiciune de tumoră	
neoplasm primar sau metastatic	RMN + contrast
infecție/abces	RMN + contrast
imunosupresie cu semne de focar	RMN + contrast
Malformații vasculare	angiografie ± RMN
Boli ale substanței albe	RMN
boli demielinizante	RMN ± contrast
Demență	RMN sau TC
Traume	
acute	TC
hemoragii sau leziuni cronice	RMN
Cefalee/migrene	TC sau RM
Convulsie	
prima, fără deficit neurologic	RMN > TC ca sceening
parțial complexe/refractorii	RMN + imagini T2W coronare
Neuropatie cranială	RMN + contrast
Boli ale meningelui	RMN + contrast
MĂDUVA SPINĂRII	
Dureri lombare inferioare	
fără deficite neurologice	terapie conservativă, TC sau RMN după 4 săpt.
cu deficite locale	RMN > TC
Stenoză spinală	RMN sau TC
Spondiloză cervicală	RMN sau mielografie TC
Infecție	RMN+ contrast TC
Mielopatie	RMN+ contrast, dacă e negativ, atunci mielografie
Malformații arteriovenoase	RMN, mielografie/ angiografie

arteriale intracraniale în cazurile în care există contraindicații pentru angiografie RMN.

Indicații Indicațiile pentru folosirea TC au diminuat odată cu dezvoltarea RMN. În timp ce RMN-ul realizează un contrast mai mare pentru țesuturile moi și este mult mai sensibil decât TC în detectarea leziunilor cerebrale precoce, TC este utilă

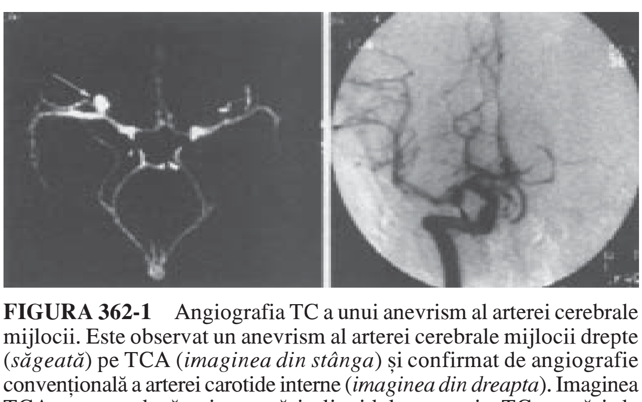


FIGURA 362-1 Angiografia TC a unui anevrism al arterei cerebrale mijlocii. Este observat un anevrism al arterei cerebrale mijlocii drepte (*săgeată*) pe TCA (*imaginea din stânga*) și confirmat de angiografie convențională a arterei carotide interne (*imaginea din dreapta*). Imaginea TCA este produsă prin scanări elicoidale sau prin TC scanări de 1mm, realizate în timpul administrării intravenoase de substanță de contrast, rezultând în imaginea TCA. (*După RA Alberico et al, Am J Neuroradiol 16: 1571, 1995*)

în vizualizarea structurilor osoase ale coloanei vertebrale, bazei cutiei craniene și oaselor temporale. TC este, de asemenea, mult mai sensibilă și mai specifică decât RMN-ul în cazul hemoragiilor acute de la nivelul parenchimului și subarahnoidiene. La nivelul coloanei vertebrale, TC este deseori folositoare în evaluarea pacienților cu stenoză la acest nivel și spondiloză, dar RMN-ul este des preferat la pacienții cu deficite neurologice.

Complicații TC este o metodă sigură și de încredere. Nivelurile de radiații sunt între 3 și 5 cGy pentru o examinare. Complicațiile cele mai frecvente sunt asociate cu administrarea substanțelor de contrast. Două categorii largi de medii de contrast, ionice și nonionice, se folosesc în prezent. Agenții ionici sunt relativ ieftini și siguri, dar dau reacții toxice cu o incidență mai mare decât agenții nonionici.

Nefrotoxicitatea rezultată din administrarea substanței de contrast (*nefropatia de contrast*) poate fi produsă prin modificări hemodinamice, obstrucție tubulară și leziuni celulare sau reacții imunologice date de administrarea agenților de contrast. O creștere a creatininei serice cu cel puțin 1 mg/dl în 48 de ore de la administrarea substanței de contrast este deseori folosită pentru definirea nefropatiei de contrast, deși trebuie excluse și alte cauze de insuficiență renală. Prognosticul este, de obicei, favorabil, cu revenirea nivelului creatininei serice la nivelul ei inițial în 1-2 săptămâni. Factorii de risc ai nefropatiei de contrast includ vârsta înaintată, insuficiența renală cronică, diabetul zaharat, deshidratarea și doza mare de substanță de contrast. Bolile renale preexistente, diabetul zaharat și bolile cardiace indică un prognostic nefavorabil. Diabeticii și cei cu insuficiență renală moderată trebuie să fie bine hidratați înainte de administrarea substanțelor de contrast nonionice. Agenții nonionici, hipoosmolari produc mai puține anormalități în fluxul renal sangvin și leziuni la nivelul celulei endoteliale decât agenții ionici (tabel 362-2).

O *senzație de căldură, durerea, greața și voma* sunt efecte adverse bine cunoscute după administrarea de substanță de contrast intravenos și devin cu atât mai importante cu cât imaginile necesită un timp îndelungat și injectări de substanță de contrast în mod repetat. Senzația de căldură și durerea se datorează osmolalității agentului și vasodilatației. Aceste reacții adverse sunt mai puțin intense sau chiar nici nu apar cu substanțe de contrast nonionice.

Reacțiile de tip anafilactic care apar la administrarea substanței de contrast variază de la urticarie la bronhospasm până la anafilaxie acută și moarte. Patogeneza acestor reacții alergice nu este pe deplin înțeleasă, dar se crede că include eliberarea unor mediatori ca histamina, reacțiile antigen-anticorp și activarea complementului. Reacții severe alergice apar la circa 0,04% din pacienții ce primesc agenți nonionici, de șase ori mai puțin decât cu cei ionici. Factorii de risc includ un istoric de reacție alergică la acești agenți, alergie (astm și febra fânului) și bolile cardiace. La acești pacienți, ar trebui considerată o procedură alternativă TC sau RMN fără agent de contrast, împreună cu administrarea preventivă de glucocorticoizi și antihistaminice (tabelele 362-3 și 362-4). Pacienții alergici la substanțe iodate nu reacționează, de obicei, la agenți de contrast pe bază de gadolinium, deși este mai prudent să pretratezi în mod similar înainte de administrarea substanței de contrast TC.

Tabelul 362-2

Ghid de folosire a substanței intravenoase de contrast la pacienții cu disfuncție renală

Creatinina serică µmol/litru (mg/dl)*	Indicație
<133 (<1,5)	Substanță de contrast ionică sau nonionică de la 2ml/kg la 150ml în total
133-177 (1,5-2,0)	Agent de contrast nonionic; cei cu DZ trebuie hidratați
>177 (>2,0-2,5)	Considerați TC noncontrast sau RMI; dacă este necesar agent nonionic
177-221 (2,0-2,5)	Numai dacă este necesar agent de contrast nonionic; contraindicat la diabetici
>265 (>3,0)	Agent nonionic doar la pacienții ce vor face dializă în 24 de ore

* De notat că riscul este mai mare la pacienții cu niveluri ale creatininei serice care se măresc.

Tabelul 362-3

Indicații ale utilizării substanței de contrast nonionice

- reacții adverse anterioare la agentul de contrast, cu excepția căldurii, bufeurilor, greață sau vomă
- astm sau o boală pulmonară serioasă
- istoric de alergii atopice(se recomandă administrarea preventivă de glucocorticoizi și antihistaminice)
- vârsta mai mică de 2 ani
- insuficiență renală sau creatinina serică> 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
- disfuncție cardiacă (IC), aritmii severe, angină instabilă, IM recent, hipertensiune pulmonară
- DZ
- debilitare severă

REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ **Tehnică** Fenomenul RMN-ului (rezonanței magnetice nucleare) reprezintă o interacțiune complexă între protoni și țesuturile biologice, un câmp magnetic stabil și alternativ (magnetul) și energia în formă de unde de radiofrecvență cu o frecvență specifică (Rf), introdusă de bobine plasate lângă porțiunea din corp care ne interesează. Nivelul energetic al protonilor este excitat tranzitoriu. Întoarcerea la starea de echilibru (relaxare) a protonilor duce la o eliberare de energie Rf (ecoul), care poate fi măsurată de aceeași bobină de suprafață care eliberează pulsuri de Rf. Semnalul Rf complex sau ecoul este transformat prin analiză Fourier în informație, ce poate fi utilizată pentru formarea unei imagini RMN.

Timpii de relaxare T_1 și T_2 Rata de întoarcere la echilibru a protonilor perturbați este denumită *rata de relaxare*. Rata de relaxare este diferită în cazul țesuturilor normale și patologice diferite. Rata de relaxare a protonului de hidrogen într-un țesut este influențată de mediul molecular înconjurător și de atomii din vecinătate. Se pot măsura doi timpi de relaxare, T_1 și T_2. Rata de relaxare T_1 este timpul necesar pentru ca 63% dintre protoni să-și atingă nivelul de echilibru normal, în timp ce rata de relaxare T_2 este timpul necesar pentru ca 63% din protoni să devină defazați, datorită interacțiunilor dintre protonii adiacenți. Intensitatea semnalului și, astfel, contrastul imaginii, pot fi modulate prin modificarea anumitor parametrii, cum ar fi intervalul dintre pulsurile Rf (TR) și timpul dintre pulsul Rf și recepția semnalului (TE). Așa numitele imagini T1-ponderate (T_1W) sunt produse menținând TR și TE foarte scurte. În aceste condiții, contrastul dintre structuri se bazează, în primul rând, pe diferențele de relaxare T_1. Imaginile T2W sunt produse folosind timpi TR și TE mai lungi (figura 362-2). Hemoragia subacută și țesutul adipos

Tabelul 362-4

Ghid de prevenție pentru pacienții cu reacții alergice la agenții de contrast în antecedente

12 ore înainte de examinare
prednison, 40 mg po *sau* metilprednisolon(medrol), 32 mg po

2 ore înainte de examinare
prednison 40 mg po sau metilprednisolon 32 mg po
și
cimetidină 300 mg sau ranitidină 150 mg po

imediat înainte de examinare
benadril 50 mg iv (alternativ, poate fi dat po 2 ore înainte de examinare)

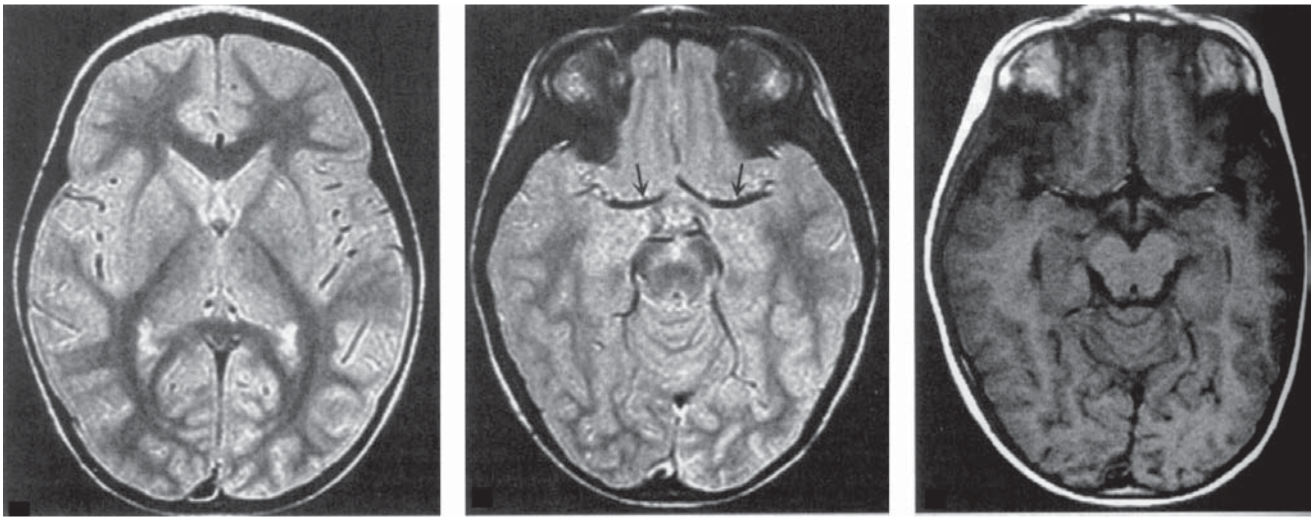


FIGURA 362-2 Scanare normală RMN a creierului. *A,B*. Imagini axiale T2-ponderate prin ventriculii laterali (*A*) și în cercul Willis(*B*). Notați că substanța cenușie are un semnal puțin mai intens decât substanța albă. LCR are un semnal luminos, datorită conținutului în apă liberă. Protonii care se mișcă în structurile arteriale dau un semnal de vid (*săgeți*). *C*.Imagine T1W. Un contrast mai mic este vizibil între structurile substanței cenușii și ale celei albe; oricum, intensitatea substanței albe este puțin mai mare decât a celei cenușii, datorită timpului de relaxare T1 mai mic. Semnalul de vid al fluxului se vede în structurile arteriale și în spațiile LCR.

au timpi T_1 de relaxare scurți, având o intensitate a semnalului mare în imaginile T_1W. Mediile lichide apoase, cum ar fi LCR și edemele, au timpi de relaxare T_1 și T_2 lungi, cu o intensitate a semnalului mică pe imaginile T_1W și intensitate mare a semnalului pe imaginile T_2W (tabel 326-5). Substanța cenușie conține 10-15% mai multă apă decât substanța albă, aceasta din urmă conținând mai multe lipide (datorită mielinei) decât substanța cenușie. Aceste două diferențe chimice sunt responsabile pentru majoritatea diferențelor de contrast dintre substanța cenușie și cea albă în RMN (figura 362-2). Imaginile T_2W sunt mult mai sensibile decât cele T_1W în cazul edemelor sau al distrucției mielinei (vezi figura 376-2).

Imaginile RM pot fi generate în secțiuni sagitale, coronale, axiale și oblice, fără a modifica poziția pacientului. Fiecare secțiune obținută necesită o secvență separată, care să dureze 5-10 minute. Spre deosebire de TC, mișcarea pacientului în timpul unei secvențe va altera *toate* imaginile, deci cooperarea pacientului este importantă. Aproximativ 5% din populație va avea senzația de claustrofobie în mediul necesar RMN-ului. Acest fapt poate fi ameliorat prin sedarea ușoară a pacientului. Imaginea volumetrică tridimensională este, de asemenea, posibilă cu RMN-ul, având ca rezultat un volum de date care poate fi restructurat în orice secțiune și manipulat într-un timp real pentru a evidenția anumite procese patologice.

Material de contrast Elementul metal greu *gadolinium* reprezintă baza tuturor agenților de contrast intravenos actuali folosiți în RM. Gadolinium este o substanță paramagnetică, ceea ce înseamnă că va reduce timpii de relaxare T_1 și T_2 ai protonilor apei din vecinătate, rezultând într-un semnal puternic pe imaginile T_1W. Metalul este chelat cu un agent cum ar fi DTPA, care permite excreția renală fără toxicitate. Se administrează intravenos circa 0,2 ml/kg corp (10-15 ml pentru un adult de greutate medie); costul este de aproximativ 100$. Acest agent de contrast nu trece o barieră hematoencefalică normală și, astfel, determină vizualizarea doar a anomaliilor din aceasta (vezi figura 376-2C) și în ariile cerebrale care în mod normal nu au această barieră, cum ar fi glanda pituitară. Reacțiile alergice sunt extrem de rare; nu se produce insuficiență renală. Acești agenți pot fi administrați cu siguranță atât la copii, cât și la adulți.

Tabelul 362-5

Câteva intensități frecvente în secvențele RMN T1W și T2W

			Intensitatea semnalului			
Imagine	TR	TE	LCR	Țesut adipos	Creier	Edem/ Lichid
T1W	scurt	scurt	scăzut	crescut	scăzut	scăzut
T2W	lung	lung	crescut	scăzut	crescut	crescut

PRESCURTĂRI: T1W – T1 ponderată, T2W – T2 ponderată

ANGIOGRAFIA RMN Fluxul de sânge determină semnale RM care variază de la luminozitate până la întunecat, în funcție de țesutul fundalului imaginii (figura 362-2). Un flux sangvin rapid, cum este cel arterial, nu determină nici un semnal pe imaginile RM uzuale. Fluxuri mai lente, ca în vene sau distal de stenozele arteriale, pot avea un semnal puternic. Este posibil, variind parametrii imaginii RM, a estima fluxul sangvin atât calitativ, cât și cantitativ.

Aceasta este baza angiografiei RM, care se folosește de diferențele de semnal între sângele circulant și țesutul staționar pe *imagini* ecografice cu gradiente diferite (figura 362-3). *Imaginile cu gradient eco* diferă de cele standard, fiind mult mai sensibile la produșii sangvini, calcificări și alte artefacte. Supresia semnalului din fundal, obținută în imagini eco cu gradient cu unghi de deschidere mic, asigură contrastul necesar pentru ca fluxul de sânge să apară luminos în semnal pe imaginile ARM (MRA).

Este important a înțelege că ARM asigură o *cartografiere a fluxului vascular* mai curând decât o hartă anatomică dată de angiografia convențională. Două tehnici ARM sunt frecvent folosite: timpul de scurgere (TOF) și contrastul de fază. Cea mai frecventă tehnică folosită este cea a timpului de scurgere, bazată pe supresia țesutului staționar pentru a asigura un astfel de fundal încât fluxul de sânge să aibă un semnal cu o intensitate mare. O secvență angiografică TOF tipică rezultă în o serie de secțiuni RM fine, continue (grosimea este de 0,9 mm), care pot fi vizualizate ca o piramidă, pentru a crea un set de imagini angiografice care pot fi restructurate sau văzute în secțiuni și unghiuri variate, cu scopul de a releva relațiile dintre structurile vasculare (figura 362-3). Astfel, pot fi evidențiate structurale arteriale sau venoase.

ARM prin contrast de fază are un timp de desfășurare mai lung ca prima metodă, dar determină viteza și direcția fluxului de sânge, în plus față de informația anatomică obținută în mod similar și cu tehnică TOF. Prin selecția parametrilor de imagine diferiți pot fi evidențiate diferitele viteze ale fluxului sangvin; astfel, pot fi obținute imagini ARM selective venoase și arteriale. Unul din avantajele celei de a doua metode este supresia excelentă a semnalului de fundal.

ARM are o rezoluție mai scăzută decât angiografia convențională și poate detecta detalii ale vaselor mici, așa cum este

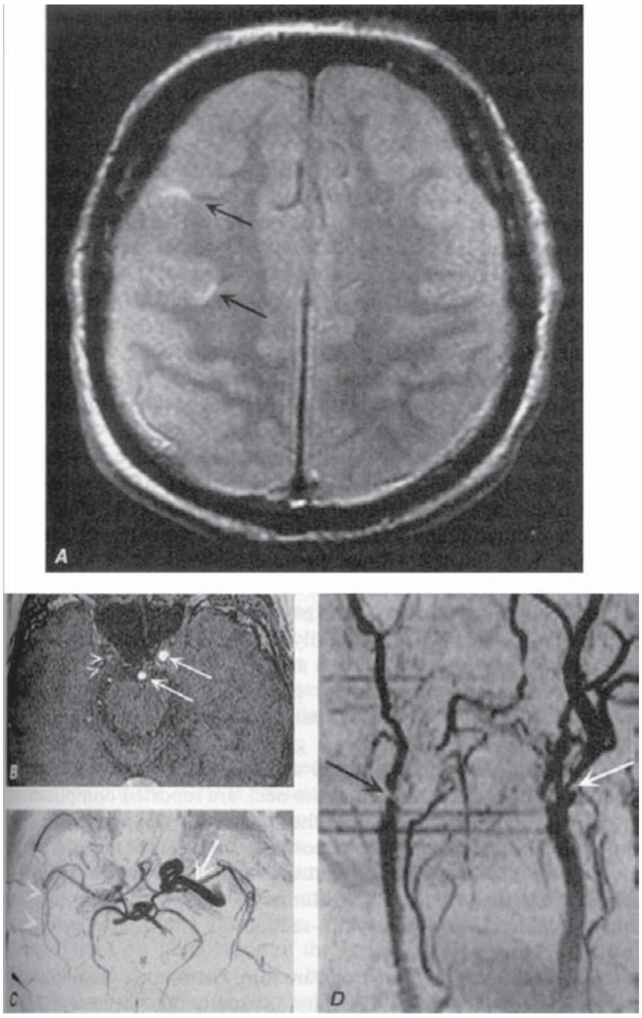


FIGURA 362-3 Utilitatea angiografiei RM în ischemia cerebrală. *A*. Imaginea de densitate protonică axială indică două arii focale de intensitate crescută în lobul frontal drept, corespunzătoare infarctului subcortical(*săgeți*). Una din cele 90 de secțiuni de la o angiogramă RM eco cu gradient tridimensională în care fluxul sangvin produce un semnal de intensitate mare. Arterele carotidă internă stângă și bazilare prezintă o creștere normală dependentă de flux (*săgeți*). Absența semnalului în artera carotidă dreaptă (*la capătul săgeții*) indică fie ocluzie, fie o stenoză de grad mare cu un flux extrem de lent în sistemul arterei carotide interne.*C*. Proiecția intensității maxime, văzută colapsată (submento-vertex). Această imagine este obținută din sumarea celor 90 de partiții, una din ele fiind în *B*. Artera carotidă internă este patentă (*săgeată).* Fluxul este absent în artera carotidă internă. Artera cerebrală mijlocie dreaptă (*capătul săgeții*) este perfuzată de colaterale ce încrucișează arterele comunicante anterioare și posterioare. *D*. O proiecție de 15° de la o secvență angiografică RM bidimensională prin arterele carotide de la nivel cervical. Artera carotidă internă dreaptă este ocluzionată la bifurcarea carotidei (*săgeată neagră*). Este, de asemenea, prezentă o stenoză de grad mare (70-80%) la originea arterei carotide interne stângi (*săgeată albă).*

necesar de urmărit în vasculite. De asemenea, este mai puțin sensibilă la fluxul lent și, de aceea, nu poate diferenția bolile ocluzive de cele în care ocluzia nu este completă. Mișcarea, făcută fie de pacient, fie la nivelul structurilor anatomice, poate distorsiona imaginile, creând artefacte ce pot fi greșit interpretate ca stenoze sau ocluzii.

ARM-ul și-a dovedit utilitatea în evaluarea arterei carotide cervicale și a structurilor intracraniale arteriale și venoase de calibru mare. De asemenea, este utilă în evaluarea noninvazivă a anevrismelor intracraniale (figura 366-13) și a malformațiilor vasculare.

IMAGISTICA RM ECOPLANARĂ Îmbunătățiri recente ale gradienților, ale procesoarelor computerizate de viteză mare și a softului permit acum vizualizarea prin imagini RM ale creierului, de ordinul a milisecunde. Cu tehnica RM ecoplanare (EPI), gradienți rapizi sunt deschiși și închiși la viteze mari, pentru a crea informația folosită la a forma o imagine. În imagistica ecografică uzuală, imagini ale creierului pot fi obținute în 5-10 minute. Cu EPI, toată informația necesară procesării imaginii este acumulată în 50-150 milisecunde, iar informația necesară pentru vizualizarea întregului creier este obținută în 5-10 secunde (figura 362-4A). EPI permite o imagistică independentă de mișcare, de perfuzie, difuziune (figura 362-4B), RMN funcțională (figura 362-5) și studii de mișcare cinematice.

Tehnicile EPI sunt astăzi pe punctul de a intra în practica clinică. Ceea ce se speră de la aceste tehnici este că ele pot asigura obținerea de date funcționale utile în plus față de imaginile anatomice. Indicații timpurii sugerează că EPI de perfuzie și difuziune pot juca un rol în detectarea precoce a leziunii ischemice cerebrale și în caracterizarea substanței albe (figura 362-4B). *RMN funcțională* a creierului este o tehnică care localizează regiuni active ca urmare a unei activări țintite cu săruri. Tehnicile EPI sau eco gradient pot fi folosite pentru localizare somatosenzorială cu sarcini care alterează echilibrul oxihemoglobinei și a deoxihemoglobinei. Acțiuni

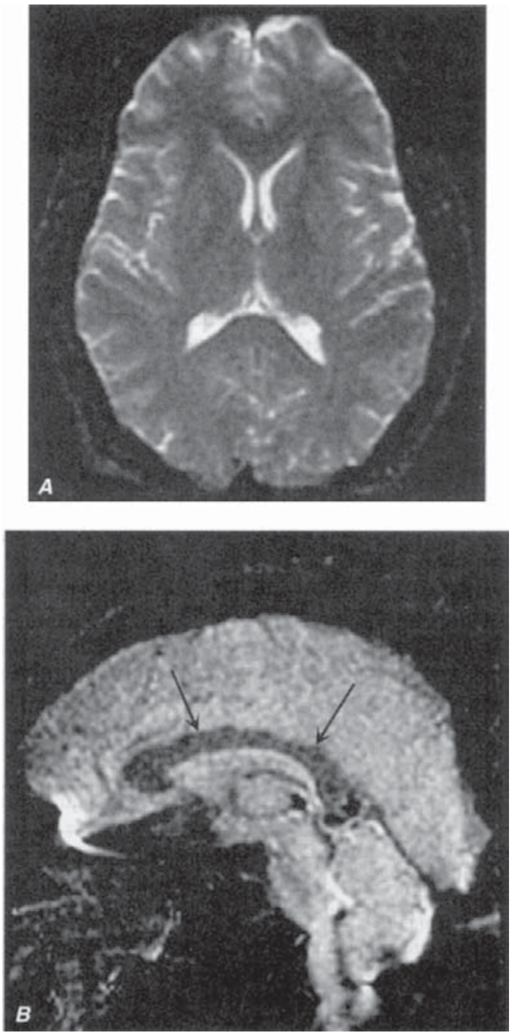


FIGURA 362-4 Imaginea eco-planară (EPI) a creierului. *A*. Ecografie EPIT2W axială „single shot" a creierului. Imaginea este distorsionată de efecte susceptibile lângă calvaria și sinusurile frontale aerate. Imaginea este asemănătoare cu cea din T2W eco, dar a fost obținută în 100ms. *B*. Imagine eco planară de difuziune sagitală. Semnalul crește în intensitate cu restricția mișcării microscopice a apei, cum se întâmplă cu cursul axonilor într-un plan. Așa numita anizotropie de difuziune este demonstrată în corpul calos (*săgeți*). Difuziunea protonilor apei este restricționată în corpul calos în direcția stânga-dreapta de-a lungul fibrelor axonice. Această tehnică este foarte sensibilă în detectarea infarctului timpuriu.

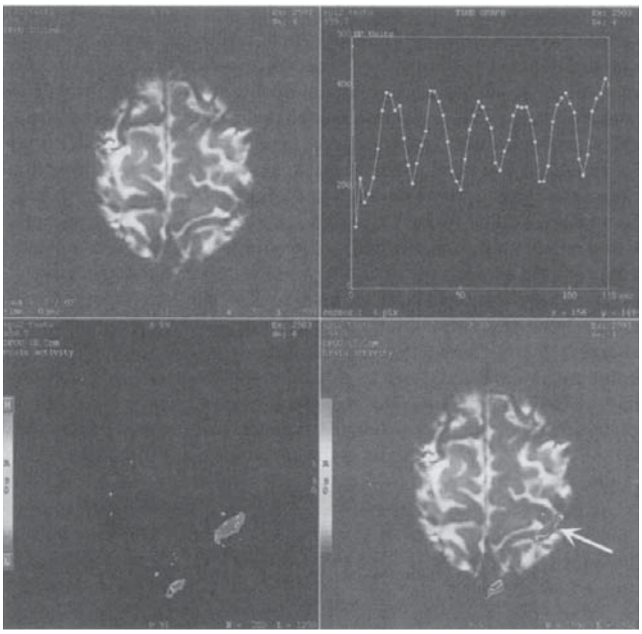


FIGURA 362-5 Imagistica funcțională EPI cu localizare somatosenzorială. Pacientul a fost rugat să își atingă repetitiv indexul cu degetul mare cu o periodicititate de 2 Hz timp de 10 sec, alternând cu perioade de repaus de 10 sec (*imaginea dreapta sus*). Imaginile eco planare au fost obținute cu TE de 26 și de 60 msec (*imaginea stângă sus).* Substracția imaginilor de mișcare și de repaus a arătat modificări în intensitatea semnalului, dependente de nivelul oxihemoglobinei aduse la locul de activare (*imaginea stângă jos).* Suprapunerea indică că creșterea oxihemoglobinei în timpul mișcării apare în regiunea anatomică a șanțului central corespunzând cu regiunile indexului și ale degetului mare(*săgeată, imaginea dreaptă jos)*

repetitive, cum este bătutul tactului cu degetele, determină o creștere în cantitatea fluxului sangvin ce ajunge într-o regiune specifică din creier, rezultând o creștere ușoară în oxihemoglobină, cu o modificare de 2-3% în intesitatea semnalului obținut (figura 362-5). Studii viitoare vor determina dacă aceste tehnici sunt utile clinicianului sau sunt eficiente din punct de vedere al raportului preț/cost.

Complicațiile RMN și siguranța pacientului RMN (imagistica RM) este considerată sigură pentru pacienți la un nivel al câmpului magnetic de până la 3T. Totuși, leziuni severe au fost cauzate de folosirea unor câmpuri magnetice mari. Obiectele feromagnetice (metalice) pot fi atrase de magnet și acționează ca proiectile dacă sunt aduse într-o cameră magnetică. Clips-urile feromagnetice ale unui anevrism pot torsiona în magnet, determinând hemoragie și chiar moarte. Corpii străini metalici din ochi se mută și cauzează hemoragie, așa încât screeningul fragmentelor metalice oculare este indicat la cei cu un istoric de lucru cu metale. Pacemaker-ele cardiace implantate sunt o contraindicație pentru RMN, datorită riscului de a induce aritmii. Pentru a preveni astfel de dezastre, trebuie evaluat întregul personal și toți pacienții. Tabelul 362-6 enumeră câteva dintre cele mai frecvente contraindicații ale RMN.

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) se bazează pe detectarea pozitronilor emiși în timpul descompunerii unui radionuclid care a fost injectat la un pacient. Cea mai frecvent folosită substanță este 2-[^{18}F](fluoro-2-deoxi-D-glucoză (FDG), un analog al glucozei absorbit de celule în mod competitiv cu 2 deoxi glucoză. Imagini multiple ale activității de absorbție a glucozei sunt formate după 45-60 de minute. Imaginile arată diferențele dintre activitatea regională de absorbție a glucozei în structurile cerebrale normale și patologice. Scanarea FDG PET a fost folosită în diferențierea necrozei de iradiere de neoplasmul activ după terapie, în localizarea focarelor epileptice din lobul temporal, în detectarea metastazelor și în determinarea viabilității cardiace; o activitate scăzută a FDG în lobii parietali a fost asociată cu boala Alzheimer (vezi figura 367-1).

MIELOGRAFIA Tehnică Mielografia necesită instilarea intratecală a 8-15 ml de substanță de contrast iodată, hidrosolubilă (180-300 mg%) în spațiul subarahnoidian cervical sau lombar printr-un ac de puncție spinală percutan (mărimea 22 sau mai mică). Substanța de contrast este manevrată în aria de interes prin ghidare fluoroscopică și rotirea pacientului. *Mielografia convențională* necesită o concentrație și un volum de substanță de contrast relativ mare și o vizualizare cu ajutorul filmelor radiografice „spot“ sau obișnuite „overhead“. Expunerea la radiații este de 4-8 cGy în timpul mielografiei convenționale, fiind una din procedurile cu cea mai intensă iradiere. Dacă este posibil, trebuie protejate gonadele, deși uneori acest lucru este dificil. Scanarea TC este deseori realizată după mielografie (*mielografie TC*), vizualizând măduva spinării și rădăcinile ca defecte de umplere în spațiul subarahnoidian opacifiat. Mielografia TC singură, în care TC este realizată după injectarea cu o cantitate relativ mică de substanță de contrast relativ diluată în spațiul subarahnoidian, a înlocuit mielografia convențională în multe indicații, reducând astfel expunerea la iradiere și la agentul de contrast. Felii (planuri) TC în grosime de 3-5 mm sunt obținute de rutină prin aria de interes.

Indicații În cazul bolilor măduvei spinării și a canalului spinal, mielografia a fost înlocuită pe scară largă de TC, mielografie TC și RMN (tabel 362-1). Indicațiile rămase pentru mielografia convențională includ evaluarea unor chisturi suspecte meningeale sau arahnoidiene și localizarea fistulelor arteriovenoase ale duramater spinale și fistulelor cu LCR. Mielografia convențională și TC asigură cea mai precisă informație la pacienții cu fuziune spinală anterioară și fixare spinală.

Contraindicații Mielografia este relativ sigură.Totuși, trebuie realizată cu prudență la orice pacient cu suspiciune de hernie, presiune intracraniană crescută sau un istoric de reacție alergică la agentul de contrast intratecal. La pacienții cu bloc spinal suspicionat, trebuie instilată doar o cantitate mică de substanță de contrast sub nivelul blocului, pentru a preveni deteriorarea. Puncția lombară trebuie să fie evitată la pacienții cu tulburări de coagulare, inclusiv la cei care primesc terapie anticoagulantă.

Complicații Complicațiile mielografiei țin de puncția în sine și de reacțiile la agentul de contrast intratecal.

Sincopa vasovagală poate apărea în timpul puncției lombare; este accentuată de ortostatism. O hidratare adecvată înainte și după mielografie va reduce incidența complicației.

Cefaleea, greața și voma sunt cele mai frecvente complicații, apărând la 38% dintre pacienți. Simptomele sunt rezultatul

Tabelul 362-6

Contraindicații frecvente pentru RMN*
Pacemaker cardiac sau derivații permanente
Dispozitive defibrilatorii interne
Proteze cohleare
Stimulatori de creștere osoasă
Stimulatori implantați în măduva spinării
Dispozitive de infuzie electronice
Clipsuri anevrismale intracraniale (nu chiar toate)
Implanturi oculare (unele) sau corpi străini metalici oculari
Proteză piston după eliminarea scăriței McGee
Implant penian omnifazic
Cateter Swan-Ganz
Obturații stomatologice magnetice
Implanturi dentare magnetice
Sfinctere magnetice
Filtre IVC feromagnetice, bobine, stenturi – considerate sigure la 6 săptămîni după implantare
Contur de ochi tatuat (conține substanțe feromagnetice ce pot duce la iritarea ochiului)

* Pentru o listă completă vezi Shellock și Kanal

efectelor neurotoxice ale agentului de contrast, scurgerii continue a LCR la nivelul puncției sau reacțiilor psihologice. Incidența cefaleei a fost redusă cu folosirea acelor de puncție de mărime mică și a agenților de contrast nonionici, hidrosolubili.

Cefaleea posturală (cefaleea post-puncție lombară) este datorată, în general, scurgerii prelungite a LCR de la nivelul locului puncției, ducând la hipotensiunea LCR. Hidratarea intravenoasă poate fi folosită, iar la cei cu cefalee persistentă 48 ore după mielografie, se indică sânge epidural autolog (vezi și capitolul 15).

Surditatea este o complicație rară. Poate rezulta dintr-un efect toxic direct al agentului de contrast sau dintr-o alterare a echilibrului de presiuni dintre LCR și perilimfa urechii interne.

Puncția măduvei spinării este o complicație rară, dar serioasă, a puncției cervicale (C_{1-2}) și lombare înalte. Abordarea cervicală necesită poziționarea corectă a pacientului, fiind cel mai bine realizată în poziția de pronație, folosind ghidarea fluoroscopică. Puncția directă a măduvei spinării, lacerarea structurilor arteriale și venoase epidurale și vertebrale, hiperextensia gâtului sunt complicații ce pot apărea. Injectarea materialului de contrast în măduva spinării poate precipita un declin neurologic acut sau necroza hemoragică subacută a substanței cenușii. Riscul acestei puncții este cel mai mare la pacienții cu stenoză spinală sau cu boli ce reduc volumul de LCR. Astfel, e mai sigur o injectare cu doză mică, urmată de CT în secțiune fină, decât puncția cervicală.

Reacțiile intratecale datorate substanțelor de contrast sunt rare, dar pot apărea meningită aseptică și encefalopatie. Ultima este, de obicei, dependentă de doză și se asociază cu intrarea în spațiul subarahnoidian intracranial a agentului de contrast. *Convulsiile* apar după mielografie la 0,1-0,3% din pacienți. Factorii de risc includ o boală convulsivă preexistentă și folosirea unei doze de substanță iodată totală > 4500 mg. Alte simptome includ cefalee, hipertermie, halucinații, depresie și stare de anxietate. Aceste efecte adverse neurotoxice au fost reduse prin dezvoltarea substanțelor de contrast nonionice, hidrosolubile, ca și prin ridicarea capului și hidratarea generoasă după mielografie.

Arahnoidita sau inflamația leptomeningelui se datorează tot agenților de contrast. Pantopaque, un agent de contrast liposolubil care nu se mai folosește acum, a fost primul care a cauzat arahnoidită, în special în cazurile în care mielografia duce la sângerare subarahnoidiană (traumatică). Incidența arahnoiditei la substanțele de contrast noi, hidrosolubile, nonionice, este mai scăzută decât cu Pantopaque și agenții ionici, hidrosolubili (metrizamidă). Alte variabile care cresc incidența ar fi trauma, infecția și hemoragia subarahnoidiană.

ANGIOGRAFIA Tehnică Angiografia este esențială în diagnosticarea multor pacienți cu patologie vasculară.Totuși, prezintă cel mai mare risc de morbiditate, datorat inserției unui cateter într-un vas de sânge, direcționării lui la locul necesar, injectării de agent de contrast pentru a vizualiza vasul de sânge și scoaterii cateterului cu menținerea hemostaziei. Procedurile transcateter terapeutice (vezi mai jos) au devenit opțiuni importante pentru tratamentul bolilor cerebrovasculare. Decizia metodei necesită o estimare atentă a scopurilor investigației și a riscurilor sale.

Pacienții trebuie să fie bine hidratați înainte și după procedură pentru a tolera mai bine agenții de contrast. Din moment ce calea femurală este cea mai folosită, artera femurală trebuie compresată după procedură, pentru a preveni dezvoltarea unui hematom. Locul puncției și pulsul distal trebuie evaluate cu atenție după procedură, pentru a observa dacă apar complicații ca hematomul coapsei sau embolii distale.

Indicații Tabelul 362-1 enumeră unele indicații ale angiografiei convenționale. În ultimii 20 de ani, angiografia a fost înlocuită cu TC sau RMN. Totuși, este folosită încă pentru evaluarea patologiei vaselor mici intracraniene, ca vasculitele, la detectarea malformațiilor sau anevrismelor și în procedurile terapeutice.

Complicații Majoritatea arteriogramelor vertebrale, carotidiene și a arcului aortic se fac prin acces arterial transfemural. Puncționarea arterei femurale oferă o cale de acces retrogradă prin aortă către arcul aortei și marile vase. Cea mai temută complicație este accidentul vascular cerebral. Trombusul se formează în sau de-a lungul cateterului iar trombusul sau placa aterosclerotică poate fi dislocată de cateter sau de forța injectării și poate emboliza distal în circulația cerebrală. Durata și extensia deficitului neurologic ischemic depind de mărimea și lungimea embolusului, compoziția sa (cel recent se fragmentează repede), localizarea sa și de existența circulației colaterale. Factorii de risc ai complicațiilor ischemice sunt experiența limitată din partea angiografistului, ATS, vasospasmul, debitul cardiac mic, capacitatea scăzută de transport a oxigenului, vârsta înaintată și migrena. Riscul variază, dar reprezintă circa 4% pentru AIT sau AVC, 1% pentru deficit permanent și este foarte scăzut (<0,1%) pentru moarte.

Agentul de contrast ionic injectat în vascularizația cerebrală poate fi neurotoxic dacă bariera hematoencefalică este alterată fie de o boală, fie prin injectarea unei substanțe hiperosmolare. Agenții ionici sunt mai puțin tolerați decât cei nonionici, datorită probabil modificărilor induse în potențialele electrice ale membranei celulare. Pacienții cu dolicoectazia arterei bazilare pot suferi disfuncții reversibile și pierderea memoriei de scurtă durată, datorită trecerii lente a substanței de contrast și a expunerii prelungite consecutive a creierului. Rar, se rupe un anevrism intracranian în timpul injectării, ducând la hemoragie subarahnoidiană, probabil datorită presiunii mari la injectare.

Angiografia spinală Angiografia spinală poate fi indicată pentru a evalua malformațiile vasculare și tumorile și a identifica artera Adamkiewicz înainte de repararea unui anevrism aortic. Această procedură durează și necesită folosirea unui volum mare de substanță de contrast; incidența complicațiilor serioase ca parapareza, încețoșarea subiectivă a vederii și alterarea vorbirii este de circa 2%.

Neuroradiologia intervențională Acest domeniu în dezvoltare rapidă asigură opțiuni terapeutice noi la pacienții cu probeleme neurovasculare dificile. Procedurile existente includ terapia cu spirală detașabilă pentru anevrisme, embolizarea cu lichid adeziv a malformațiilor arteriovenoase, angioplastia cu balon a stenozei sau vasospasmului, embolizarea transarterială sau transvenoasă a fistulelor arteriovenoase durale, ocluzia cu balon a fistulelor vertebrale și cavernoase – carotidiene, tratamentul endovascular al malformațiilor venei lui Galen, embolizarea preoperatorie a tumorilor și tromboliza unei tromboze acute arteriale sau venoase. Multe din aceste boli supun pacientul la un risc mare de hemoragie cerebrală, AVC sau moarte. Riscurile terapeutice sunt comparabile mai degrabă cu cele ale neurochirurgiei decât cu cele ale radiologiei.

Cele mai mari rate de complicații sunt întâlnite după terapiile care tratează bolile cu cel mai mare risc. Într-o serie mare de anevrisme intracraniene dificile chirurgicale tratate cu baloane detașabile, Higashida și colegii au raportat o incidență a AVC-ului de 7,4% și o rată a morții de 9,8%. Acestea trebuie considerate în lumina morbidității și mortalității mari asociate cu anevrismele neabordabile (capitolul 366). Apariția spiralelor detașabile electrolitic poate reduce aceste rate, dar terapia endovasculară este încă rezervată tratamentului anevrismelor care nu pot fi subiectul craniotomiei standard și a clepping-ului chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

Berg KJ, Jacobsen JA: Nephrotoxicity related to contrast media, in *Patient Safety and Adverse Events in Contrast Medium Examinations. International Congress Series 816*, I Enge, J Edgren (eds). Amsterdam, Excerpta Medica, 1989

Donaghy M et al: Encephalopathy after iohexol myelography. Letter. Lancet 2:887, 1985
Earnest F , 4th et al: Complications of cerebral angiography: Prospective assessment of risk. Am J Roentgenol 142:247, 1984
Gaa J et al: Noninvasive perfusion imaging of human brain tumors with EPISTAR. Eur Radiol 6(4):518, 1996
Guglielmi G: Embolization of intracranial aneurysms with detachable coils and electrothrombosis, in *Interventional Neuroradiology: Endovascular Therapy of the Central Nervous System,* F Vinuela et al (eds). New York, Raven Press, 1992, p 63
Guglielmi G et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J Neurosurg 75:8, 1991
Higashida RT et al: Intracranial aneurysms: Interventional neurovascular treatment with detachable balloons–results in 215 cases. Radiology 178:663, 1991
Katayama H: Report of the Japanese Committee on Safety of Contrast Media. Presented at the Radiological Society of North America Meeting, Chicago, IL, November 1988
Mani RL, Eisenberg RL: Complications of catheter cerebral arteriography: Analysis of 5,000 procedures. II. Relation of complication rates to clinical and arteriographic diagnoses. Am J Roentgenol 131:867, 1978
Mattay VS et al: Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. Radiology 201(2):399, 1996
Pan XM et al: Assessment of carotid artery stenosis by ultrasonography, conventional angiography, and magnetic resonance angiography: Correlation with ex vivo measurement of plaque stenosis. Vasc Surg 21(1):82, 88, 1995
Riederer SJ et al: New technical developments in magnetic resonance imaging of epilepsy. Magn Reson Imaging 13(8):1095, 1995
Shellock FG, Kanal E: Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. J Magn Reson Imaging 1:97, 1991
Sorensen AG et al: Hyperacute stroke: Evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. Radiology 199(2):391, 1996
Wilton NC et al: Epidural blood patch for postdural puncture headache: It's never too late. Anesth Analg 65:895, 1986

363

Joseph B. Martin, Frank M. Longo

DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL BOLILOR NEUROLOGICE

Progresul accelerat realizat în cadrul „Proiectului Genomului Uman“ va continua rata de descoperiri ale genelor implicate în bolile neurologice. Valabilitatea pe scară largă a testărilor ADN a schimbat deja abordările diagnostice tradiționale, dar a ridicat noi probleme etice. De exemplu, descoperirea genelor „susceptibile“ care nu cauzează direct boala, dar pot influența debutul ei din punct de vedere al vârstei de debut sau evoluția ei, a creat complexitate în aplicarea diagnosticului molecular, în special în ghidarea folosirii terapiei preventive. În acest capitol, vom revedea abordările diagnosticului molecular relevante în bolile neurologice și se va arăta cum pot contribui aceste abordări în actul medical.

DIAGNOSTICUL BOLILOR NEUROLOGICE BAZAT PE TESTAREA ADN-ULUI Ca și alte proceduri de diagnostic prin metode de laborator, folosirea corespunzătoare a testării ADN-ului în condiții clinice necesită ca medicul clinician să aibă cunoștințe generale despre abordările disponibile pentru diagnosticul molecular. Majoritatea bolilor enumerate în tabelul 363-1 au fost cartografiate la regiuni cromozomiale specifice, deși pentru multe dintre acestea gena specifică afectată de mutații nu a fost încă identificată. Testarea presimptomatică sau diagnosticul ADN în anumite boli este posibil prin studiul legăturilor genetice familiale. Aceasta necesită stabilirea corectă a relațiilor din familie (ca de exemplu, paternitatea), așa încât statusul clinic familial să fie precis realizat, ca markerii să fie disponibili și ca un număr adecvat de membrii de familie să fie genotipizați.

În cazul multor pacienți, toate aceste cerințe elimină posibilitatea diagnosticării ADN.

Diagnosticul direct al ADN-ului poate fi folosit într-un număr mare de boli. Cele mai multe mutații cauzatoare de boală rezultă din substituții ale unei singure baze ce duc la substituții ale unui aminoacid (mutații cu sens greșit), din semnale de oprire prematură a translației (mutații nonsens) sau din tăieri anormale în transcripția ADN-ului. Alte mutații rezultă din deleția ADN sau din instabilitatea trinucleotidelor repetitive. În cazul bolilor genetice în care fenotipul patologic este cauzat doar de o mutație sau de un număr mic de mutații bine definite într-o genă dată, detecția mutației poate fi folosită ca diagnostic. Abilitatea de detecție a mutației elimină necesitatea examinării fizice și a studiului legăturilor genetice folosite cu scop diagnostic.

Abordări pentru detecția mutațiilor ADN *Secvențializarea directă a ADN-ului pacientului* Aceste metode necesită, în general, amplificarea ADN-ului prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Cu metodele cele mai curente, se realizează secvențializarea a doar 300 până la 400 de baze ADN; deci, aceste strategii sunt cel mai bine aplicate când o regiune limitată conține majoritatea potențialelor locuri unde se află mutația. Secvențializarea directă a ADN-ului permite să fie detectate mutații noi și scade șansele rezultatelor „fals-negative“. În anumite cazuri, este dificil de interpretat semnificația unor mutații cu sens greșit necaracterizate anterior. Ele pot coda pentru polimorfisme ale aminoacidului fără consecințe dăunătoare sau în alte cazuri pot cauza boala. Segregarea aceleiași mutații cu fenotipul bolii într-o familie sau substituția aminoacizilor non-conservanți, în special în regiuni proteice critice, va sugera ultimul caz.

Hibridizarea alele-specifică a oligonucleotidelor Această tehnică, în care oligonucleotide secvențial-specifice recunosc în mod diferențiat segmente de ADN cu secvențe normale sau mutații, este cel mai bine folosită în detectarea de mutații cunoscute și poate fi aplicată unor numere mari de mostre.

Modele ale endonucleazei de restricție diferențiate ale ADN-ului amplificat prin PCR ADN-ul este supus digestiei de către enzime de restricție, care recunosc atât secvențe normale, cât și cele cu mutații ale ADN-ului; mărimea modelului fragmentelor de ADN rezultate indică dacă mostra de ADN conține secvențe normale sau variante ale sale (vezi capitolul 65). Această metodă este, de asemenea, direcționată către detectarea mutațiilor cunoscute.

Analiza polimorfismelor conformaționale monocatenare Segmente ale genei interesate, cu câteva sute de baze în lungime, sunt amplificate prin PCR și realizează electroforeza în condiții de denaturare. Alterarea structurii ADN-ului, indusă de mutație, duce la modele electroforetice alterate. Această abordare poate detecta în mod direct mutații noi. Un număr mare de mostre fie acoperă mulți exoni ai unei gene mari, fie poate fi realizat de la un număr mare de pacienți.

Detecția delețiilor ADN prin hibridizarea in situ prin fluorescență Delețiile ADN sunt detectate prin hibridizarea cromozomilor cu o probă fluorescentă corespunzând genei care ne interesează. Hibridizarea in situ prin fluorescență (FISH) poate detecta deleții mai mici decât cele de minimum 200-3000 Kb, care pot fi observate prin tehnici de stratificare în benzi.

Testarea citogenetică Cromozomii izolați din limfocitele din sângele periferic sau din țesuturi sunt colorate, permițând identificarea inserțiilor, a delețiilor, a altor anomalii cromozomiale și estimarea numărului cromozomial (vezi capitolul 66).

Câteva tulburări, ca de exemplu, distrofia musculară (DM), neurofibromatoza (tipul 1 și 2) și scleroza laterală amiotrofică familială (ALST) pot fi determinate de zeci de mutații diferite dintr-o genă. Heterogenitatea genetică a unei regiuni întinse

Tabelul 363-1

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
BOLI NEURODEGENERATIVE						
Demență Alzheimer debut precoce	AD4: 1q31-42	Demență, pierderea memoriei, boală Alzheimer tipică	AD	Mutații în gena presenilin-2 (*SM2*); produsul este o proteină de membrană care poate fi implicată în transportul intracelular al proteinelor		367
Demență Alzheimer debut precoce	AD3: 14q24.3	Demență, pierderea memoriei, boală Alzheimer tipică; responsabilă pentru majoritatea cazurilor de boală familială Alzheimer	AD	Mutații în gena presenilină-1 (*S182*), produsul este o proteină de membrană care poate fi implicată în transportul intracelular al proteinelor		367
Boala Alzheimer, debut tardiv, familial și sporadic	AD2: 19q13.2	Pierderea memoriei, demență	Codominant	Apolipoproteina E4 este asociată cu un risc crescut și debut precoce al bolii. Apo E este secretată de astrocite și internalizată de neuroni, unde reprezintă suportul funcțiilor celulare ce necesită mobilizarea lipoproteinei	Da	367
Boală familială Alzheimer cu mutații în proteina precursoare a amiloidului	AD1: 21q21.3-22.05	Cauză rară de debut precoce al bolii Alzheimer	AD	Mutații punctiforme în gena APP, ce alterează metabolismul APP	Posibil	367
Boala Huntington*	4p16.3	Coree, depresie, demență; rigiditate și epilepsie la pacienții tineri	AD	Triplete CAG repetitive în gena care codifică o proteină nouă huntingtin → tract poliglutamic expansionat în proteină, care poate determina dobândirea de funcții toxice	Da	367
Boala familială Creutzfeld-Jakob	20pter-p12	Encefalopatie spongiformă cu demență, mioclonus	AD	Mutația genei proteinei prionice		379
Insomnia fatală familială	20pter-p12	Insomnia cu debut la adult	AD	Mutația genei proteinei prionice		27
Boala Gerstmann-Straüssler-Scheinker	20pter-p12	Encefalopatie spongiformă cu demență, mioclonus	AD	Mutația genei proteinei prionice		379
Tulburări motorii						
Ataxia telangiectazică	11q22.3	Degenerare cerebeloasă, coreoatetoză, apraxie oculară, telangiectazie oculocutanată, imunodeficiență, endocrinopatie	AR	Mutații în gena *ATM*, care codifică proteina cu regiuni similare cu fosfatidilinozitol 3' kinaza, un mediator al transducției semnalului factorilor de creștere și diferențiere, și rad 3,0, o proteină reglatoare a ciclului celular/de reparare a ADN-ului		369
Ataxie cerebeloasă autosomal dominantă cu distrofie maculară pigmentară (ADCAII)	3p12-21.1	Ataxie cerebeloasă, scăderea acuității vizuale, oftalmoplegie, scăderea sensibilității vibratorii, creșterea ROT	AD	Necunoscut; cartografiat la 8 cM		Holmberg et al.
Atrofie dentorubro-palidoluisiană (DRPLA)	12p12.3-13.1	Ataxie, coreoatetoză, demență, epilepsie mioclonică progresivă (PME), afecțiune psihiatrică	AD	Expansiuni CAG repetitive la nivelul genei DRPLA – funcție necunoscută; PME mult mai frecvent cu expansiuni largi	Da	369
Ataxie episodică tipul 1 (EA-1)	12p13	Episoade ataxice ce durează secunde până la minute, miokimie, coreoatetoză paroxistică kinesogenică ce răspunde la acetazolamidă și fenitoin	AD	Mutații la nivelul genei canalului de potasiu (KCNA 1)		369
Ataxie episodică tip 2 (EA-2)	19p13	Episoade ataxice ce durează ore-zile, nistagmus, cefalee, semne și atrofie progresivă cerebeloasă ce răspund la acetazolamidă	AD	Necunoscut		369

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
Ataxia Friedreich	9q13-21.1	Debut la pubertate; ataxie, dizartrie, reflexe absente, sensibilitate vibratorie și de poziție diminuată, cardiomiopatie, diabet zaharat	AR	Expansiunea genei repetitive GAA a X25 (*frataxin*)	Posibil	369 Campuzo et al.
Ataxie cu deficiență de vitamina E asemănătoare ataxiei Friedreich (AVED)	8q13	La fel ca la ataxia Friedreich, dar cu deficiență severă de vitamina E	AR	Mutații în gena proteinei de transfer a α-tocoferolului (α TTP) → legare alterată a vitaminei E la VLDL		369
Distonie ereditară progresivă cu fluctuații diurne marcante	14q22.1-22.2	Distonie a extremităților inferioare distale în prima decadă, se extinde în ani și la celelalte membre; simptome maxime seara, scad dimineața, răspunde bine la levodopa	AD? predominantă la femei	Mutații în gena I ciclohidrolazei → deficit de biopterin → scăderea activității tirozin hidroxilazei → dopamină scăzută		Ichinose et al
Boala Machado-Joseph (MJD)	14q24.3-31	Ataxie, oftalmopareză, semne ale tractului corticospinal, distonie, rigiditate, amiotrofie	AD	Expansiuni repetitive CAG în gena *MJD1*	Da	369
Ataxie spinocerebeloasă -1 (SCA1)	6p22-23	Ataxie, demență progresivă, spasticitate, debut în decada 3 sau a 4-a; anticipație în generații succesive	AD	Expansiunea trinucleotidului repetat (CAG) în ataxin-1; gena *SCA1*codifică ataxina-1	Da	369
Ataxie spinocerebeloasă -2 (SCA2)	12q23-24.1	Trăsături suprapuse cu cele ale SCA1, dar hipotonie și oftalmoplegie mai frecvente	AD	Necunoscut; anticipație prezentă, sugerând posibilitatea unei expansiuni repetitive de trinucleotid		369
Ataxia spinocerebeloasă-3 (SCA3)	14qter-24.3	Similar cu MJD	AD	Expansiuni repetitive CAG în gena *MJD1*	Da	369
Ataxia spinocerebeloasă-4 (SCA4)	16qter-24	Ataxie, neuropatie axonală, semne corticospinale, mișcări normale ale ochilor	AD	Necunoscut		369
Ataxia spinocerebeloasă-5 (SCA5)	11 centromeric	Ataxie, disartrie	AD	Necunoscut		369
Distonie torsiune	9q34	Debut precoce, distonie generalizată, apare în ambele pedigree-uri (evrei Ashkenazi și non-evrei)	AD	locus DYT1; gena necunoscută	Da	367
Boala Wilson	13q14.3	Tulburare a transportului cuprului în ficat; semne extrapiramidale, boli psihiatrice	AR	Mutații în gena *ATP7B* ce codifică ATP-aza membranară tipul-P transportoare de cupru, 57% similar cu cea asociată cu sindromul Menkes (MNK)		345
Retinita pigmentară						
Retinita pigmentară-1	3q21-24	Cecitate nocturnă, pierderea câmpului vizual periferic, cecitate, ERG anormal	AD	Mutații în gena ce codifică rodopsina → interferență în procesul de maturare a proteinei de tip sălbatic		28
Retinită pigementară legată de periferină	6p21.1-cen	Cecitate nocturnă, pierderea vederii periferice ce duce la cecitate	AD	Mutații în gena RDS/periferina, o proteină membranară fotoreceptoare		28
Paraplegia spastică						
Paraplegie spastică familială autozomal dominantă (SPG3, SPG4, SPG6)	SPG3: 14q SPG4: 2p21-24 SPG6: 15q11.1	Paraplegia pură spastică	AD	Necunoscut		370
Paraplegie spastică familială autozomal recesivă	8q	Paraplegie spastică pură	AR	Necunoscut		370
Paraplegia spastică-2 familială legată de cromozomul X (SPG2)	Xq21-22	Paraplegie spastică pură inițială; implicarea întregului SNC de-a lungul anilor	X-LR	Mutația genei proteinei proteolipidice mielină – alelică cu Pelizaeus-Merzbacher		367

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
Boli vasculare						
Arteriopatie autozomală dominantă cerebrală cu infarcte subcorticale (CADASIL)	19q12	Infarcte subcorticale multiple, demență	AD	Necunoscut		Tournier-Lasserve et al.
Angiopatie cerebrală amiloidă familială(tip Dutch)	21q21.3-22.05	Hemoragie cerebrală	AD	Mutații punctiforme în gena APP	Posibil	Levy et al.
Migrenă hemiplegică familială	19p13	Debut la 5-30 ani, aură cu pareză unilaterală și alte simptome focale ce durează 30-60 minute; urmată de cefalee, pot avea semne cerebelare persistente	AD	Necunoscut, poate fi legat de ataxia episodică – tipul 2		364
Angiopatie ereditară cistatin C amiloidă (HCCAA) (Icelandic)	20p11.2	Hemoragie cerebrală	AD	Mutații în gena cistatin C, produsul este un inhibitor de cistein protează, formează amiloid care se depozitează în pereții vaselor cerebrale		Levy et al.
Diverse						
Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzwieg)	4q24	Deficiență de vitamina E, neuropatie, ataxie, retinită pigmentară, acantocitoză	AR	Mutații în gena ce codifică o subunitate mare a proteinei de transfer microsomal a trigliceridelor (MTP) → modificări în sinteza VLDL		Narcisi et al.
Adrenoleucodistrofia	Xq28	Leucodistrofie, hipoadrenalism, neuropatie moderată, calviție, hipogonadism	X-LR	Mutații în gena proteinei ALD, un transportor de membrană peroxizomal; asociată cu β-oxidarea modificată a acizilor grași saturați foarte lungi, neramificați, în peroxizomi		380
Sindrom Mankes (boala părului de culoarea oțelului)	Xq13.3	Păr de culoare deschisă, retardare și dezvoltare întârziată, cvadripareză spastică, convulsii	X-LR	Mutații în *ATP7A* ce codifică MNK, o proteină similară cu ATP-aza membranară tipul P transportoare de cationi; poate fi implicată în transportul cuprului de-a lungul membranelor; mutațiile pot duce la deficiența cuprului		Das et al.
SINDROAME EPILEPTICE						
Grand mal de trezire (AGM)	6p	Debut în adolescență, grand mal-ul pur apare la trezire	?	De asemenea, legat la EJMI – poate fi alelic cu epilepsia mioclonică juvenilă		365
Epilepsie neonatală benignă-1 (EBNI)	20q13.2-13.3	Convulsii generalizate, debut neonatal, evoluție benignă, de obicei se rezolvă la 6-12 luni, 10-15% au mai târziu în viață, convulsii	AD	Mutații în subunitatea 4 α a genei receptorului nicotinic neuronal al acetilcolinei		365
Epilepsie benignă neonatală-2 (EBN2)	8q	Nediferențiabil clinic de EBN1	AD	Necunoscut		365
Epilepsie parțială familială	10q	Convulsii parțiale simple, inteligență normală	AD, penetranță redusă	Necunoscut; cartografiat la 10 cM		365
Epilepsie mioclonică juvenilă (JME)	6p11-21.2	Debut în adolescență, mioclonii, convulsii tonico-clonice generalizate	Nesigur	Locusul genei numit EJM1		365
Epilepsie progresivă cu retardare mentală (EPMR))	8pter-p22	Normal la naștere, debutul convulsiilor generalizate la 5-10 ani, retardare mentală severă la 2-5 ani după debutul convulsiei	AR	Necunoscut; cartografiat la 7 cM		365
Epilepsie nocturnă de lob frontal (ADNFLE)	20q132-13.3	Convulsii nocturne	AD	Poate fi alelic cu EBN1, de asemenea, cu o electroencefalogramă normală la voltaj scăzut		365

(continuare)

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
Epilepsie mioclonică progresivă, tipul Unverricht-Lundborg tip (EPM1)	21q22.3	Convulsii generalizate, mioclonus reactiv la stimul, debut la 6-15 ani, progresiv	AD	Necunoscut; EPM1 cartografiat la 300 kb		365
BOLI NEUROMUSCULARE						
Bolile neuronului motor						
Scleroză amiotrofică laterală familială, la adult dominantă (ALS1)	21q22.1	Slăbiciune musculară, atrofie musculară, spasticitate, ROT vii; circa 10% din cazuri sunt familiale, nediferențiabile de forma sporadică	AD	Mutații punctiforme în superoxid dismutaza Cu, Zn (SOD1) în anumite familii (20%); există heterogenitate → posibil leziunea neuronului motor datorată deto-xificării defectuoase a speciilor de oxigen reactive	Da	370
Scleroză amiotrofică laterală familială, juvenil-recesivă (ALS2)	2q33-35	Debut precoce și progresie lentă față de ALS1	AR	Necunoscut		370
Scleroză amiotrofică laterală familială, la adult, dominantă (ALS3)	11	Similar cu ALS1	AD	Mutații în gena neurofilamentelor proteice cu lanțuri grele → ruperea legăturilor neurofilamentelor		370
Atrofie spinală musculară (SMA) I-III	5q11.2-13.3	SMA I: boala infantilă(Werdnig-Hoffman) – prezentă în luna a III-a de viață, hipotonie, slăbiciune a musculaturii proximale, areflexie SMA II: debut în copilărie, slăbiciune a musculaturii de centură/membre, areflexie, 70% nu merg niciodată fără ajutor SMA III: boala juvenilă (Kugelberg-Welander) – debut după vârsta de 2 ani, slăbiciune musculară progresivă, lent simetrică, proximală, cu excepția musculaturii bulbare	AR	Cartografiat la o regiune de circa 1 Mb; regiunea este instabilă și foarte polimorfă ceea ce face ca datele de cartografiere să fie dificil de intrepretat; au fost identificate 2 gene posibile: „proteina inhibitorie a apoptozei neuronale“ – gena (NAIP) cu aminoacid omolog cu proteinele inhibitorii ale apoptozei baculovirale și gena neuronului motor de supraviețuire (SMN) ce codifică o proteină nouă de 294 aminoacizi.	Da	370
Atrofie musculară spinobulbară (sindrom Kennedy)	Xq12	Slăbiciune și atrofie musculară	X-LR	Trinucleotide repetitive în gena receptorului androgen → tractul poliglutamic expandat din proteină poate cauza pierderea parțială a anumitor funcții fiziologice și dobândirea altora	Da	370
Boli musculare						
Miotonia Becker (miotonie congenitală recesivă)	7q35	Similar cu miotonia congenitală	AR	Mutații *CIC*-1 cunoscute în circa 16% din cazurile neînrudite		383
Boala nucleului central (CCD)	19q13.1	Miopatie proximală neprogresivă, debut la sugar	AD	Mutație la gena receptorului ryanodinei (*RYR-1*); alelică cu MHS1		383
Distrofie musculară congenitală (deficit merozinic)) (CMD)	6q2	Slăbiciune și hipotonie la naștere, contracturi ale membrelor la naștere sau mai târziu	AR	Mutații probabile în gena merozinei		383
Sindroame miastenice congenitale/ sindrom „de canal lent“ (SCS)	2q, 17p	Slăbiciune, fatigabilitate, hipotonie, atrofie musculară	AR	Mutații în genele ce codifică subunitățile receptorului acetilcolinei → cinetică alterată a canalului		Sine et al.
Distrofie musculară Duchenne/Becker (DMD/BMD)	Xp21.2	DMD: debutul slăbiciunii musculare precoce, progresiv; BMP are debutul mai tardiv și este mai puțin severă	X-LR	Mutații în gena distrofinei,ducând la absența completă sau deleții majore ale distrofinei (DMD) sau alterări mai puțin severe ale structurii distrofinei (BMD) → ruperi ale legăturilor dintre	Da	383

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozo-mială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
				microfilamente și complexul glicoproteic trans-sarcolemal, ce mediază adeziunea la merozina proteică a matricei extracelulare → poate duce la leziunea membranei, cu contracție		
Distrofie musculară Emery-Dreifuss	Xq28	Debut în copilărie, evoluție benignă cu contracturi precoce, pierderea progresivă a musculaturii predominant humeral/peroneal, defecte de conducere cardiacă – aritmii, bloc cardiac	X-LR	Mutații în gena emerinei; codifică o proteină bogată în serină cu 254 aa, care poate fi ancorată de membrană și are funcție necunoscută		383
Distrofie facioscapulohumerală	4q35	Slăbiciune, atrofia mușchilor feței și umerilor	AD	Necunoscut; prezintă anticipație, care poate fi asociată cu deleții succesive într-o regiune cu repetiții în tandem		383
Distrofie musculară congenitală tipul Fukuyama (FCMD)	9q31-33	Slăbiciune și hipotonie la naștere, polimicrogirie cerebrală și cerebelară și chisturi cerebelare, anomalii oculare; se suprapune cu sindromul Walker-Warburg	AR	Necunoscut; propus alelic cu sindrom Walker-Warburg		383
Mioglobinuria ereditară	1p32	Mialgie episodică, rabdomioliză, mioglobinurie prezentă în decada a 2-a și a 3-a de viață	AR	Mutații în gena ce codifică carnitin-palmitoil-transferaza II → import redus de acizi grași cu catenă lungă în mitocondrie → disfuncție mitocondrială		Taroni et al.
Paralizie periodică hiperkaliemică (HYPP)	17q23.1-25.3	Miotonie, paralizie periodică areflexivă	AD	Mutație punctiformă în subunitatea α a canalului de sodiu (SCN4A) → alterarea inactivării curentului de Na^+ – apar variante normokaliemice (normo PP)		383
Paralizie periodică hipokaliemică (HOKPP)	1q32	Similar cu HYPP, dar atacurile sunt acompaniate de hipokaliemie, sunt inițiate de insulină și epinefrină, durează mai mult, iar pacienții nu au miotonie	AD	Pierderea funcției dată de mutații în subunitatea α-1 a genei receptorului dihidropiridinei (DHP), un canal de calciu tipul-L de voltaj lent → ?ruperea dominant negativă a funcției canalului (scăderea curentului de Ca^{2+}); expresie prodominantă la bărbați, poate datorită efectului hormonal		383
Distrofie musculară membru-centură, autozomal dominantă 1A (LGMD1A)	5q22.3-31.3	Debut tardiv (a 3-a decadă) cruțând fața; progresie lentă	AD	Necunoscut; cartografiat în 7 cM		383
Distrofie musculară membru-centură, autozomal recesiv 2A (LGMD2A)	15q15.1-21.1	Atrofie simetrică progresivă a musculaturii membrelor proximale, începând în primele două decade	AR	Mutații în gena ce codifică proteaza 3 neutră activată de calciu (CANP3), o largă subunitate genetică importantă, dar necesită probabil și o altă mutație, până azi neidentificată, pentru exprimarea genei (model digenic)		383
Distrofie musculară membre-centură, autozomal recesivă 2B (LGMD2B)	2p13-16	Centura pelvină este afectată prima, debut în decada a 2-a de viață	AR	Necunoscut		383
Hipertermie malignă (MHS1) și boala nucleului central (CCD)	19q13.1	Sensibilitate la anestezice volatile, contracție musculară	AD	Mutație la gena receptorului ryanodinei (*RYR 1*) la 19q13.1 → ? alterări ale eliberării Ca^{2+} când este moderată → contracții excesive; când este severă (ca în CCD) → toxicitate mitocondrială mediată de Ca^{2+}		MacLennan

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
Hipertermia malignă (MHS2, 3, 4)	MHS2: 17q11.2-24 MHS3: 7q21-22 MHS4: 3q13.1	Sensibilitate la anestezice volatile, contracție musculară	AD	Necunoscut		MacLennan
Miotonie congenitală (MC dominantă, boala Thomsen)	7q35	Debut în prima decadă, rigiditate musculară/miotonie, hipertrofie musculară fără slăbiciune musculară	AD	Mutații cunoscute în gena canalului clorid (*ClC-1*) responsabile de circa 15% din cazurile de MC. Mutațiile duc la pierderea funcției, iar canalul funcțional se aseamănă cu un homooligomer → mecanism dominant-negativ		383
Distrofie miotonică	19q13.3	Boală multisistemică: cataractă, miotonie, slăbiciune, alopecie frontală, retardare mentală	AD, anticipație	CTG repetitive la capătul 3' al genei miotonin protein kinazei, produsul este asociat membranei, localizat în principal la joncțiunile neuromusculare și miotendinoase; expresia genelor adiacente pot fi, de asemenea, afectate	Da	383
Miopatie nemalină	1p13-q25	Miopatie cel mai frecvent congenitală, non sau lent progresivă, formele variază de la severă la moderată la adult.	AD (alte forme AR)	Forma dominantă asociată cu mutația genei α tropomiozină (*TPM 3*). Mutația Met9Arg poate crește afinitatea tropomiozin-actinei → formarea corpusculilor		383
Distrofie musculară oculofaringeană (OPMD)	14q11.2-13	Debut de obicei după 50 de ani, ptoză, disfagie	AD	Gena necunoscută, cartografiată lângă β-miozina cardiacă		383
Paramiotonia congenitală (PC)	17q23.1-25.3	Rigiditate musculară indusă la rece (miotonie) și slăbiciune, paralizie periodică ocazională	AD	Mutații SCN4A; alelic cu HYPP		383
Miotonie agravată de potasiu (PAM)	17q23.1-25.3	Rigiditate musculară sensibilă la potasiu (miotonie) și slăbiciune, ocazional paralizie periodică	AD	Mutații SCN4A; alelic cu HYPP {apar și alte variante („miotonia canalului de sodiu")}		Hoffman et al.
Distrofie musculară autozomal recesivă severă în copilărie (SCARMD, LGMD2C, LGMD2D)	13q12, 17q21	Similar cu DMD sau BMD	AR	Forma legată de 17q21; mutații ale genei adhalin; aceasta este o componentă a complexului glicoproteic membranar notat mai sus; forma legată 13q12: gena necunoscută		383
Boala tresăririlor (hiperekplexia)	5q21-31	Tresăriri exagerate, hipertonie neonatală, mioclonus nocturn	AD, AR	Mutații în subunitatea α1 a receptorului inhibitorului de glicină mecanisme necunoscute, prin mutații Arg 271 văzute în anumite cazuri umane determină sensibilitate scăzută a agonistului la un model de șoarece		22; Rees et al.
Miopatie miotubulară legată de cromozomul X	Xq28	Hipotonie neonatală severă, apnee, moarte perinatală frecventă	X-LR	Necunoscut		Wallgren-Pettersson et al.
Neuropatii periferice						
Boala Charcot-Marie-Tooth tip 1A (CMT1A)	17p11.2	HMSNI: debut variabil, neuropatie motorie > senzorială, atrofie musculară distală, reflexe absente, arc înalt al tălpii, viteze de conducere scăzute;+/– alungirea nervului	AD	Mutații sau duplicație de1,5 Mb în gena ce codifică proteina periferică mielinică (PMP-22), produsul fiind un component al mielinei compacte	Da	381

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produși genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
Boala Charcot-Marie-Tooth tipul 1B (CMT1B)	1q22	HMSNI	AD	Mutații în gena P_0, produsul fiind o componentă a mielinei compacte		381
Boala Charcot-Marie-Tooth tipul 1 legată de cromozomul X (CMTX1, 2, 3)	CMTX1: Xq13.1 CMTX2: Xp22.2 CMTX3: Xq26	HMSNI	Legat de cromozomul X dominant	CMTX1: mutații în gena connexin 32 ce codifică o proteină de joncțiune localizată în nodulii Ranvier și despicăturile Schmidt-Lanterman. mielină periferică necompactată din CMTX2,3: gene necunoscute	Da	381
Boala Charcot-Marie-Tooth, tipul 2A (CMT2A)	1p35-36	HMSNII: Debut tardiv, neuropatie axonală senzitivo-motorie, viteze de conducere în general normale	AD	Necunoscut		381
Boala Charcot-Marie-Tooth tipul 4A (CMT4A)	8q13-21.1	HMSNI	AR	Necunoscut		381
Boala Dejerine-Sottas, tipul A (DSDA)	17p11.2-12	HMSNIII: Debut la naștere/sugari, deficite senzitivo-motorii încet progresive, arcade înalte, scolioză, ataxie, nervi alungiți, viteze de conducere foarte scăzute	AD	Mutații *PMP-22* (vezi mai sus)		362
Boala Dejerine-Sottas tipul B (DSDB)	1q22-23	HMSNIII	?	Mutații *Po* (vezi mai sus)		362
Polineuropatie amiloidică familială (FAP)	18q11.2-12.1	Neuropatie periferică senzorială/autonomă, cardiomiopatie	AD	Mutații în gena transthyretin → formare de amiloid	Da	381
Neuropatie ereditară cu paralizii de presiune, tipul A (HNPPA)	17p11.2	Neuropatii recurente de presiune/comprimare, demielinizări segmentare	?AD	Deleții *PMP-22*; CMT1A și HNPPA pot rezulta din produse reciproce ale încrucișărilor genetice inegale	Da	381
TUMORI ALE SNC						
Neurofibromatoză, tipul I (Von Recklinghausen) (NF1)	17q11.2	Neurofibromatoză multiplă, 1: 3500 indivizi, spoturi café-au-lait, glioame maligne, noduli Lisch în iris	AD	Întrerupere a genei *NF1*; codifică neurofibromina, un membru a Ras-GTP-azei ce activează familia de proteine (GAP)		375
Neurofibromatoză tipul 2 (NF2)	22q12.2	Neurom acustic; meningioame bilaterale	AD	Deleții în gena *NF2* ce codifică pentru merlin/schwannomină, o proteină tumorală supresoare cu o similitudine secvențială cu fosfataza tirozinei și proteine de legătură a citoscheletului	Da	375
Retinoblastom	13q14.1-14.2	40% ereditar, 60% neereditar, tumori multiple în forma moștenită	AR	Mutații sau deleții ale genei *Rb* cauzează boala; proteina Rb este un supresor tumoral 105-KDa	Posibil	28,65
Von Hippel-Lindau tipul 1, 2 (VHL 1, VHL 2)	3p25-26	Tipul 1: angioame retiniene, hemangioblastoame ale SNC, chisturi pancreatice la unii Tipul 2: Identic cu tipul 1 plus feocromocitoame	AD	Tipul 1: 56% microdeleții, inserții, mutații nonsens în gena *VHL*, un supresor tumoral cu o funcție necunoscută Tipul 2: 96% mutații cu sens greșit în gena *VHL*	Da	375
DEFECTE DE MIGRARE ȘI DIFERENȚIERE NEURONALĂ						
Malformații cerebrale cavernoase familiale	7q11.2-21	Convulsii, cefalee, hemoragie intracerebrală, defecte neurologice	AD	Necunoscut		Dubrovsky et al.
Sindrom X fragil A (FRAXA)	Xq27.3	Retardare mentală, cap de mărime mică, frunte lată, macroorhidism	X-LR	Expansiuni repetitive CGG în regiunea 5' a genei *FMR-1* → inhibiția transcripțională a genei datorată excesului de metilare, ca și inhibiția translațională. Produsul *FMR-1* conține domenii KH și cutia RGG, motive găsite în proteinele de legare ale ADN-ului	Da	Feng et al.
Sindrom X fragil E (FRAXE)	Xq28	Retardare mentală moderată	X-LR	Expansiuni repetitive CGG/CCG la 600 kb distal	Da	Knight et al.

(continuare)

Tabelul 363-1 *(Continuare)*

Clasificarea bolilor neurologice

Boala	Localizarea cromozomială	Fenotip- caracteristici clinice principale	Mod de ereditate	Genotip/Produsi genetici/Mecanisme de boală	Testări genetice	Capitol
				locul FRAXA; reglarea transcripției în dezvoltare, recent descoperită în regiune		
Hidrocefalie datorată stenozei apeductului lui Silvius (HSAS)	Xq28	Hidrocefalie cu retardare mentală moderată până la severă, degete mari hipoplastice în adducție (25% din cazuri), parapareză spastică, aplazie sau hipoplazie a tractului corticospinal și a corpului calos	X-LR	Mutații în gena L1 – produsul este o moleculă de adeziune celulară multifuncțională/ multidomeniu		Wong et al.
Sindromul MASA (sindrom Gareis-Mason)	Xq28	Retardare mentală, afazie, mers stepat (datorită paraparezei spastice) și police în adducție (datorat extensorului lung al policelui, absent sau hipoplazic); pot avea și hidrocefalie	X-LR	Mutații ale genei L1		Wong et al.
Paraplegie spastică legată de cromozomul X, tipul 1 (SPX2 sau SPG1)	Xq28	Paraplegie spastică, ataxie, absența extensorului lung al policelui	X-LR	Mutații ale genei L1		367; Wong et al.
Sindrom Kallmann	Xp22.3	Anosmie cu hipogonadism (deficiența GnRH); sindrom datorat insuficientei migrări neuronale olfactorii	X-LR	Mutații în gena (*KALIG-1*) ce codifică proteina omoloagă cu moleculele de adeziune a celulelor neuronale (N-CAM)		337
Miller-Dieker lisencefalia	17p13.3	Microcefalie, micrognație, epilepsie, agirie datorită insuficienței migrării neuronale corticale	AD	Mutație în gena *LIS-1* ce codifică subunitatea (reglatorie) 45-KDa a PAF acetilhidrolazei; parte a enzimei heterotrimerice care inactivează PAF; PAF este presupus a modula diferențierea sau migrarea neuronală; efectele mutației la nivelul PAF-ului sunt necunoscute	Da	Hattori et al.
Boala Norrie (ND)	Xp11.4	Malformație a retinei, surditate, retardare mentală	X-LR	Mutații în *ND*; compararea secvenței și modelarea ei sugerează similitudinea cu familia B a factorilor de creștere și transformare cu componentă cisteinică		Chen et al., Berger
Scleroză tuberoasă tipul 1	9q34	1: 10,000 nou-născuți, retardare mentală, convulsii, adenom sebaceu	AD	Necunoscut; poate un supresor de creștere		White
Scleroza tuberoasă tipul 2	16p13.3	Hamartoame, epilepsie, retardare mentală	AD	Gena ce codifică tuberina, care este omoloagă cu GTP-aza ce activează proteina GAP3, efectele mutațiilor la nivelul funcției proteinei sunt necunoscute		Rouleau et al.
Sindrom Waardenburg-1 (WS1)	2q35	Surditate, amnezie, distopia canthorum, anomalii pigmentare	AD	Mutație în genele pereche (*PAX-3*); produsul este un factor de transcripție implicat în patternul embrionic/migrarea creastei neurale; heterozigoții au WS1, homozigoții au WS3, care este mai sever și include anomaliile membrului superior		Tassabehji
Sindrom Waardenburg -2 (WS2)	3p12.3-14.1	Surditate, amnezie, distopia canthorum, heterocromia irisului,colorație gri precoce	AD	Mutații în gena microftalmiei (*MITF*), gena ce codifică un factor de transcripție în „fermoar" leucină-helix-buclă-helix-bază		Tassabehji
Sindrom Walker-Warburg (WWS)	9q31-33	Lisencefal, anomalii oculare, hidrocefalie, hipoplazie de calos, agenezie septală, distrofie musculară congenitală	AR	Necunoscut; propus alelic cu FCMD		Arahata et al.

* BH determină demență și tulburări de mișcare.

NOTĂ: AD = autosomal dominant; AR = autosomal recesiv; SNC = sistem nervos central; ERG = electroretinogramă; GnRH – hormonul eliberator de gonadotropină; HMSN = neuropatie ereditară motorie și senzorială ; Rb = retinoblastom; VLDL= lipoproteină cu densitate f.mică; X-LR, = X-linkat recesiv.

a unei gene date este comună multor gene implicate în bolile metabolice. Multe metode de analiză ADN sunt centrate pe mutațiile punctiforme recurente sau pe segmentele ADN relativ scurte. Folosind astfel aceste metode, mutațiile sunt găsite doar la 2/3 din pacienții cu distrofie musculară Duchenne (DMD), distrofie musculară Becker (BMD) și neurofibromatoză tip 2 și la mai puțin de jumătate din pacienții cu neurofibromatoză tip 1. Progrese în PCR multiple și în analiza polimorfismului lanțului unicatenar au crescut realizările acestor metode, dar clinicianul trebuie să fie averitizat de „sensibilitatea" fiecărei analize ADN.

Detecția de anomalii ale proteinei În anumite cazuri, metodele diagnostice bazate pe proprietățile sau funcțiile proteinelor sunt mult mai efective și eficiente decât testele bazate pe ADN. Estimarea activității enzimatice tradiționale continuă să fie utilă pentru diagnosticul multor boli metabolice și funcțiile proteinelor pot fi utile detectării altor boli. De exemplu, estimările imunologice pot arăta niveluri proteice scăzute sau distribuție aberantă a distrofiei din biopsia musculară a unui pacient la care nu au fost detectate mutații ADN.

COMPLICAȚII ȘI LIMITĂRI ALE TESTĂRII GENETICE Limitările testării ADN trebuie, de asemenea, să fie luate în considerare. Dacă presupusul diagnostic este eronat sau dacă fenotipul se suprapune altor boli, detecția de alele normale ale genei testate are o valoare limitată.

Mutații diferite din aceeași genă pot produce fenotipuri diferite (*heterogenitate alelică*), iar mutații în gene diferite pot produce același fenotip (*heterogenitate genetică nonalelică*). Alte fenomene, cum ar fi fenocopiile, penetranța incompletă, fenotip cu debut dependent de vârstă, moștenire poligenică, moștenire mitocondrială de suprimare și mutații dinamice (trinucleotide repetitive) pot face dificilă interpretarea testărilor genetice.

Heterogenitate genetică nonalelică Heterogenitatea genetică nonalelică (cunoscută, de asemenea, ca heterogenitate genetică) descrie prezența unor indivizi sau familii cu sindroame clinice și/sau patologice similare ce au mutații în gene diferite, ca în boala Charcot-Marie-Tooth (CMT; vezi tabelul 363-1). Pentru CMT tipul 1A, locul mutației este la nivelul cromozomului 17p11.2, iar gena afectată codează gena proteinei mielinei periferice (PMP-22). CMT tipul 1 B este clinic similară cu CMT 1A, dar mai puțin frecventă, este cauzată de o mutație la nivelul cromozomului 1q, care rezultă dintr-o mutație în gena pentru componenta compactă Po a mielinei. Boala Alzheimer familială (BA) este cauzată de mutații în genele localizate pe cromozomul 14 (*presenilin 1*, ce cauzează 70-80% din BA cu debut precoce), cromozomul 1 (*presenilin 1*) și pe cromozomul 21 (*proteina precursoare a amiloidului*). Câteva forme de ataxie spinocerebeloasă autozomal dominantă tipul T, incluzând boala SCA 1 și SCA 3/ Machado-Joseph (MJD), sunt cauzate de expansiunea de CAG repetitive în gene localizate la nivelul 6 p 23 (*SCA 1*) și 14q 32 (*SCA 3/MJD 1*). ALS familială poate fi cauzată de mutații în gena ce codifică dismutaza superoxid 1 (SOD 1) citosolică cupru/zinc sau, mai puțin frecvent, gena subunității neurofilamentului greu. Retinita pigmentară poate fi cauzată de mutații în mai mult de 10 gene diferite.

Heterogenitatea alelică Mutații diferite în aceeași genă (mutații alelice) cauzează DMD și BMD (gena distrofinei, Xp 21.2) și atrofiile musculare spinale cu debut infantil și juvenil (5 q 11.2 -13.3). Boala Creutzfeldt-Scheinker familială, insomnia familială fatală și boala Gerstmann-Straüssler-Jacob sunt toate cauzate de mutații alelice în gena proteinei prionice (20 pter-p12), fiecare dintre acestea ducând la izoforme proteice distincte aberante sau la alterații în expresie.

Fenocopii Pacienții pot avea o simptomatologie clinică care se aseamănă cu un fenotip patologic, dar care nu are o cauză genetică. Exemplele includ demența vasculară ce apare ca boală Alzheimer familială, coreea indusă de toxine sau medicamente ce mimează boala Huntington (BH) și deficiența de vitamină E ce se aseamănă cu ataxia Friedreich.

Expresivitate variabilă Expresivitatea variabilă apare când severitatea bolii produsă de o alelă mutantă variază de la moderată la gravă. Expresia fenotipului patologic poate fi modificată de alți factori, cum ar fi alelele altor gene cu predispoziție, factori din mediul înconjurător, sexul și vârsta. Variația în expresie poate, de asemenea, să apară ca urmare a variațiilor somatice în trinucleotidele repetitive, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat.

Penetranța incompletă Penetranța se referă la exprimarea sub forma „totul-sau-nimic" a genotipului mutant. Dacă o boală este exprimată la mai puțin de 100% de indivizi care sunt purtători ai alelei anormale, se spune că este o penetranță incompletă.

Ereditatea poligenică Anumite boli sunt cauzate de mutații concomitente, din gene multiple. Într-o formă a retinitei pigmentare, mutațiile sunt prezente atât în genele RDS/periferină, cât și în genele *ROM1*. În mod similar, anumite forme de boală Hirschprung pot apărea din cauza unor mutații simultane în locusuri la nivelul 13 q 22 și 21 q 22.

Influența fondului genetic MJD și SCA 3 sunt ataxii autozomal dominante descrise în etnii diferite și având caracteristici distincte. MJD apare în familii cu orgine portughezo-azoriană și se manifestă ca ataxie ereditară cu distonie, rigiditate, fasciculație faciolinguală și ochi proeminenți. În familii de origine franceză cu ataxie progresivă și dizartrie, gena SCA 3 a fost cartografiată la nivelul unui loc al cromozomului 14 q, lângă locusul MJD. Este acum clar că MJD și SCA 3 sunt ambele cauzate de expansiunea aceluiași tract al CAG repetitive în aceeași genă (*MJD1*) în 14 q 32.1. Deși expansiunile în *MJD 1* sunt cele mai comune mutații la pacienții germani cu SCA, diagnosticul de MJD nu a fost inițial luat în considerație în această populație. Sunt necesare studii ulterioare, pentru a observa extensia cu care fondul genetic determină heterogenitate fenotipică.

GENE SUSCEPTIBILE Variațiile sau mutațiile alelice pot produce creșterea susceptibilității la boli specifice. Detecția unor astfel de polimorfisme ADN pot influența diagnosticul diferențial, cum ar fi genotiparea alelelor *APOE* în diagnosticul bolii Alzheimer. Apolipoproteina E (apo E) este o proteină compusă din 299 aminoacizi implicați în mobilizarea și reutilizarea lipoproteinei colesterolului. Apo E secretată de astrocite pare a fi internalizată de neuroni, via receptorii lipoproteinelor cu densitate mică, unde contribuie la funcția neuronală. Cele trei izoforme ale Apo E (apo E2, apo E3 și apo E4) sunt derivate din cele trei alele corespondente ale genei APOE, localizate la 19q13.2; alelele apo E4 sunt bine reprezentate în boala Alzheimer sporadică și familială, iar prezența lor este un factor de risc semnificativ pentru această boală. În contrast, alela apo E2 este slab reprezentată și poate, astfel, avea un efect „protector" (vezi capitolul 367)

Incidența crescută a genotipului *APOE4/4* la pacienții cu BA a crescut posibilitatea ca evaluarea genotipului *APOE* să fie utilă în diagnosticarea pacienților cu demență. De exemplu, din moment ce BA este responsabilă de circa 2/3 din demențele cu debut tardiv, probabilitatea ca un pacient vârstnic să aibă BA este de aproximativ 0,66. Bazându-ne pe studii preliminare, se pare că probabilitatea unui pacient cu demență cu genotipul *APOE4/4* să aibă într-adevăr BA crește la 0,94, iar la un pacient cu genotipul *APOE3/4* să ajungă la 0,81.

Ca o metodă de cercetare, genotiparea *APOE* este pe cale de a contribui substanțial la înțelegerea mecanismelor neurobiologice a BA și de a deveni o metodă importantă de clasificare în studiile clinice ulterioare. Pe de altă parte, datele actuale nu pot încă hotărî, din anumite motive, aplicarea și folosirea de rutină a metodei în estimarea clinică a demenței. În primul rând, nu rezultă din studiile epidemiologice pe grupe de vârstă date accesibile despre genotipul *APOE*. Dacă un băiat de 25

ani se prezintă cu demenţă şi are genotipul *APOE4/4* este totuşi foarte puţin probabil să aibă BA. În al doilea rând, din moment ce indivizii ce au toate genotipurile *APOE* pot avea AD, aceste genotipuri nu pot exclude sau include cu siguranţă diagnosticul de boală Alzheimer. Chiar dacă genotiparea creşte probabilitatea ca un pacient să aibă BA, nu se exclude însă posibilitatea să existe o cauză tratabilă a demenţei. Studiile diagnostice actuale pentru pacienţii cu demenţă sunt focalizate pe detectarea cauzelor reversibile de demenţă şi, astfel, se poate argumenta că rezultatele privind genotipul *APOE* nu vor putea schimba evaluarea diagnostică şi, deci, nu ar trebui folosite de rutină. Totuşi, genotiparea *APOE* ar putea fi eventual combinată cu alte teste diagnostice, cum ar fi β-amiloidul din LCR sau nivelul τ proteinei, cu scopul de a forma un „panel" de date cu o sensibilitate şi specificitate acceptabile, necesare diagnosticului (vezi capitolul 367).

Problema genotipării *APOE* predictive pentru indivizii asimptomatici trebuie, de asemenea, luată în considerare. Până când genotiparea va putea contribui la identificarea indivizilor ce ar putea beneficia de terapie preventivă, mulţi clinicieni vor considera testarea predictivă a nu fi etică. Mai mult, previziunile folositoare privind vârsta de debut a bolii, bazate doar pe genotiparea *APOE*, nu sunt posibile. În cazul celor 2% din populaţie cu genotipul *E4/E4* cu risc crescut de boală, perioada de risc se extinde de la 50 de ani până dincolo de 90 de ani.

ABORDAREA TESTĂRII GENETICE O indicaţie de analiză ADN o reprezintă confirmarea diagnostică pentru o boală specifică, deja sugestionată prin estimarea clinică. Testarea ADN-ului poate fi, de asemenea, utilă în limitarea diagnosticului diferenţial, în situaţiile în care sunt posibile multiple diagnostice. Testarea ADN-ului pentru BH permite deseori pacienţilor să evite neuroimagistica şi alte studii diagnostice. Altă aplicaţie a analizei genetice este testarea presimptomatică la membrii familiei cunoscuţi sau suspectaţi a avea o anumită boală. În aceste cazuri, cele mai frecvente motive pentru care indivizii doresc testarea sunt problemele legate de organizarea vieţii lor, de planurile de reproducere şi de eliminare a stresului de a nu-şi şti propriul status de purtător de boală. Dezvoltarea de noi terapii care întârzie debutul sau evoluţia bolilor neurodegenerative va asigura crearea unor indicaţii noi de utilizare a testării presimptomatice.

Testarea genetică ar trebui să fie realizată doar în contextul sfatului genetic, unde implicaţiile rezultatelor potenţiale ca urmare a testelor sunt pe deplin înţelese şi se asigură servicii complete de suport a individului şi familiei. Clinicienii ce doresc realizarea testărilor genetice trebuie să fie familiari cu unele probleme, cum ar fi acceptul pacientului informat complet, riscul de sinucidere, suportul continuu ce trebuie asigurat pacientului, asigurarea, discriminarea survenită în angajări pentru muncă, testarea minorilor şi testarea din probe de ţesut fetal.

Un index computerizat al laboratoarelor ce oferă servicii de diagnostic ADN, cunoscut ca Helix, este accesibil celor din serviciile medicale, iar informaţii despre accesul şi/sau enumerarea unor laboratoare noi pot fi obţinute la oficiul Helix [(206) 527-5742]. Multe centre universitare oferă testări pentru multiple boli neurogenetice.

CLASIFICAREA CLINICĂ ŞI GENETICĂ A BOLILOR GENETICE Bolile neurogenetice au fost clasificate în mod tradiţional şi etichetate pe baza conceptelor clinice şi fiziopatologice. Complexitatea, variabilitatea fenotipului şi caracteristicile care se suprapun limitează rezoluţia clasificării bazate pe fenotip şi confundă nosologia bolilor. Identificarea markerilor bolii şi descoperirea mutaţiilor cauzatoare de boală au asigurat o bază pentru redefinirea acestor clasificări. De exemplu, distincţia dintre neurofibromatoză tipul 1 şi tipul 2 are la bază descoperirea că sunt produse de mutaţii în gene diferite, ce aparţin unor familii de gene distincte: proteina activată de GTP-ază şi de proteina citoscheletului merlină (schwannomină). În contrast, observaţia că DMD şi BMD sunt cauzate de mutaţii la nivelul aceleiaşi gene a arătat că există mecanisme fiziopatologice împărţite de aceste boli şi a scăzut distincţia dintre aceste boli. Mutaţii în gene diferite pot duce la sindroame clinice care se suprapun în cazul ataxiilor ereditare. În alte contexte, boli cu fenotipuri diferite sunt cauzate de mutaţii în aceeaşi genă; ambele boli legate genetic de cromozomul X, parapareza spastică şi hidrocefalia ereditară, sunt cauzate de mutaţii la nivelul genei ce codifică molecula de adeziune a celulei L1.

Bolile neurogenetice cu localizare genetică cromozomială cunoscută sunt clasificate ţinând cont de fenotipul clinico-patologic din tabelul 363-1. Bolile neurogenetice rezultate din mutaţii în ADN-ul mitocondrial sunt revăzute în capitolul 383. Bolile cromozomiale ce implică aberaţii structurale grosiere sau alterări de număr (aneuploidie) cauzează un număr mare de sindroame, multe dintre ele incluzând şi retardarea mentală (vezi capitolul 383).

În clasificarea folosită în tabelul 363-1, primul grup este reprezentat de bolile neurodegenerative care implică deteriorarea şi moartea neuronilor, care apar după o dezvoltare normală. Aceste boli pot afecta orice porţiune a sistemului nervos. Al doilea grup îl reprezintă sindroamele epileptice. Al treilea grup este reprezentat de bolile neuromusculare care afectează sistemul nervos periferic, joncţiunea neuromusculară sau muşchiul. Al patrulea grup este reprezentat de tumorile sistemului nervos central. Al cincilea grup îl reprezintă anomaliile de dezvoltare caracterizate prin defecte în dezvoltarea şi migrarea neuronală. Posibilitatea testării prin laboratoarele de diagnostic ADN este astfel indicată.

Moduri diferite de moştenire există în fiecare din aceste categorii. Bolile genetice neurologice cu mutaţii moştenite într-o manieră mendeliană autozomal dominantă includ BH, BA familială, ALS, DM, CMT, paralizia periodică hiperkaliemică familială, SCA şi scleroza tuberoasă. Bolile autozomal recesive includ ataxia Friedreich (AF), boala Wilson, ataxia telangiectazică, boala Tay-Sach şi alte boli lizozomale, în timp ce DMD, atrofia musculară spinobulbară (sindromul Kennedy), sindromul Kellmann şi sindromul de X fragil sunt tulburări recesive legate de cromozomul X. Modele de transmitere non-mendeliană, ca ereditatea maternă, pot rezulta din mutaţii mitocondriale (vezi capitolul 383) şi din trinucleotide repetitive instabile (vezi mai jos).

Tipurile de mutaţii ce determină boli genetice neurologice includ deleţii la nivelul genei (cel mai frecvent fapt în DMD), inserţii (de exemplu, boala Von Hippel-Landau tipul 1), duplicaţii (de exemplu, CMT 1A), translocaţii care întrerup gena (neurofibromatoza tipul 1) şi mutaţii punctiforme (de exemplu, în gena superoxid-dismutazei în ALS). Mutaţiile punctiforme pot substitui o bază alternativă, şi astfel să altereze secvenţa de aminoacizi (mutaţii cu sens greşit), sau să introducă codoni de oprire ce duc la trunchierea prematură a translaţiei proteinei (mutaţii nonsens). Aceste alterări ADN sunt considerate mutaţii „statice" deoarece ele, în general, rămân stabile în timpul meiozei şi asigură baza eredităţii clasice mendeliene. Trinucleotidele repetitive instabile determină mutaţii „dinamice" şi sunt responsabile de fenomenul clinic al anticipaţiei.

MECANISME DE MOARTE CELULARĂ INDUSE GENETIC În bolile genetice au fost propuse trei mecanisme generale de moarte celulară: (1) pierderea funcţiei, (2) efecte dominant-negative şi (3) dobândirea de funcţie.

În *tulburările cu pierderea funcţiei,* mutaţia duce la deficienţa unei enzime sau proteine, rezultând disfuncţia celulară. Exemplele cel mai bine definite sunt tulburările lizozomale de depozitare, în care deficienţele enzimatice în metabolismul complexului lipidic duc la acumularea constituenţilor celulari normali sau anormali. Modul de moştenire al acestor boli

este cel mai adesea autozomal recesiv, dar poate fi, de asemenea, și legat de cromozomul X sau să fie rezultatul unei mutații la nivelul celulei germinative, moștenite combinat, și a unei mutații somatice dobândite („a doua lovitură“) care înlătură ambele alele (ca de exemplu, pierderea genei supresoare a dezvoltării, cum se întâmplă în tumori ca retinoblastomul). Este mult mai puțin comun ca aceste tulburări să fie rezultatul mutațiilor autozomal dominante. Un astfel de exemplu este mutația unei alele a genei receptorului LDL („haplo-insuficiență“), cu compensare insuficientă a alelelor normale, rezultând în hipercolesterolemia familială.

În cazul *efectului dominant-negativ*, mutația anormală este în competiție cu sau anulează funcția alelică normală la nivelul ADN-ului, ARN-ului sau a proteinei. Acest mecanism a fost postulat a fi un exemplu important de disfuncție celulară în osteogeneza imperfectă, unde proteina colagenului anormal duce la distrucția fibrilelor de colagen. Un mecanism dominant-negativ a fost propus în diabetul zaharat, prin observațiile că transcripțiile ARN cu CTG repetitiv precipită transcripțiile ARN normal. Bolile dominante adevărate, ca BH și SCA 1, în care genotipul heterozigot determină întregul spectru al fenotipului patologic, ar putea fi rezultatul fie al efectelor dominant-negative, fie al efectelor cu adevărat toxice ale pierderii funcțiilor. În primul caz, proteinele cu tracturi poliglutaminice expansionate ar putea forma oligomeri cu izoforme proteice normale și astfel ar interfera cu funcția lor. În cazul *efectelor cu dobândiri de funcție*, funcția celulară anormală, determinată de mutația la nivelul unei alele, ar putea, într-un anumit mod, să ducă la susceptibilitatea celulei la efecte toxice, fie că alelele normale sunt exprimate sau nu.

TULBURĂRI ASOCIATE CU TRINUCLEOTIDE REPETITIVE Cel puțin 10 boli neurologice sunt determinate de expansiuni anormale ale trinucleotidelor repetitive (tabelul 363-2). Un mod util de organizare a acestor boli și de înțelegere a mecanismelor lor se poate baza pe localizarea expansiunilor ce se repetă la nivelul genei. Expansiunile se pot afla în regiunea 5' netranslatată (UTR), în regiunea deschisă de citire (porțiunea translatată a genei), în 3' UTR sau la nivelul intronilor.

Patru locusuri de X fragil localizate pe brațul lung al cromozomului X (FRAXA, FRAXE, FRAXF și FRA 16A) sunt asociate cu expansiunile trinucleotidelor repetitive CGG sau CCG (vezi, de asemenea, capitolul 66). Locusul FRAXA este asociat cu sindromul X fragil, cea mai frecventă cauză de retardare mentală. FRAXA este localizată în 5' UTR a genei *FMR 1*, care codifică o proteină identificată ca fiind FMRP. Pierderea acesteia este responsabilă pentru fenotipul sindromului X fragil. Un mecanism propus a conta în detecția sindromului de X fragil este acela că CGG repetitive expansionate sunt metilate și devin ținte ale proteinelor de legare metil CpG, care inhibă transcripția. Un model de pierdere a funcției este sugerat de studii care arată nivelurile scăzute de ARN *FMR1* și de proteină FMRP la pacienții cu X fragil și de identificarea a doi pacienți cu caracteristicile clasice ale sindromului X fragil, cu deleții intragenice cu pierderea funcției. În expansiunea a mai mult de 200 de repetări, inhibiția translației transcriptului afectează, de asemenea, nivelurile FMRP. Expansiunile la locusul FRAXE sunt asociate cu o formă moderată de retardare mentală.

A doua categorie de boli cu expansiune trinucleotidică constă din 6 boli neurodegenerative în care expansiunea de CAG în regiunea translatată codifică o proteină aberantă, cu un tract poliglutaminic expansionat. Întinderile repetărilor de CAG, care variază între 5 și 37 la alelele normale în fiecare condiție, sunt crescute de 2-4 ori în mutație. Debutul bolii la o vârstă precoce și severitatea crescută a bolii neurologice demonstrează o corelare izbitoare cu numărul mare de repetări. Alelele normale identificate până acum niciodată nu conțin mai mult de 38 de repetări de CAG. Un mecanism de boală posibil este acela că tractul poliglutaminic expansionat duce la pierderea funcției proteinei. Alelele pacienților homozigoți pentru BH au fenotipuri similare cu cele ale pacienților heterozigoți.

Aceste observații sugerează un model unde dobândirea unei funcții este toxică pentru neuroni. O posibilitate este aceea că tracturile poliglutaminice expansionate asigură un substrat pentru transglutaminazele ce duc la încrucișări anormale ale proteinelor. Aceste tracturi pot, de asemenea, dobândi funcția „fermoarelor polare“, prin formarea legăturilor de hidrogen dintre lanțul principal și amidele lanțului lateral al proteinelor ce interacționează. În ambele modele, pierderea funcției proteinei critice, inhibată sau depleționată de interacții aberante cu tracturile poliglutaminice expansionate, va duce la degenerare neuronală. CAG ce se repetă în porțiunea translatată a genei sunt într-adevăr translatate în proteină. Șoarecele transgenic ce exprimă o genă umană SCA 1 cu un CAG repetitiv expansionat dezvoltă fenotipul caracteristic doar când transgena este exprimată. Un

Tabelul 363-2

Boli neurologice determinate de expansiunea trinucleotidelor repetitive

Boală	Sediul repetiției	Efectul pe expresia genică
Fragil X-A	CGG repetat la sediul 5' al inițierii tranziției; la unii pacienți, s-au identificat mutații punctiforme	Lipsa expresiei FMR-1
Fragil X-E	CGG/CCG repetat, relația cu genele este necunoscută	Necunoscut
Atrofia denta-rubropalidoluisiană (ADRQL)	CAG repetat în interiorul FDC	Expresie genică normală
Boala Huntington	CAG repetat în interiorul FDC	Transcripția IT15 evidențiază expresie normală, fără selectivitate celulară; tractul poligutaminic expansionat poate altera intersecția proteinei huntingtină cu proteina 1 asociată huntingtinei (HAP-1) sau GAPDH.
Sindromul Kennedy	CAG repetat în interiorul FDC al genei receptorului androgenic	Expresie genică normală; tract poliglutaminic în receptorul androgenic
Ataxia spinocerebeloasă tip 1 (ASC 1)	CAG repetat în interiorul PDC	Expresie genică normală
Ataxia spinocerebeloasă tip 2 (ASC 2)	CAG repetat în interiorul PDC	Expresie genică normală
Ataxia spinocerebeloasă tip 3 (ASC 3), denumită și boala Machado-Joseph	CAG repetat în interiorul PDC	Expresie genică normală
Distrofia miotonică	CGT repetat în regiunea 3' netranslată a genei *DM-1*, capătul 5' al homeodomeniului genei proteice asociate DM; au fost descrise și cazuri fără repetiții	Diminuarea expresiei genice; posibil efect dominant-negativ la nivelul ARN
Ataxia Friedreich	GAA repetat în interiorul 1 al genei X25	Diminuarea nivelurilor ARNm datorată inhibiției transcripției sau fragmentării ARN-ului rupt.

NOTĂ: FDC, Fereastră deschisă de citire

studiu a arătat că tracturile poliglutaminice ale proteinelor care determină BH și atrofia dentatorubro-palidoluisiană (DRPLA) interacționează cu dehidrogenaza gliceraldehidă-3-fosfat și astfel ar putea avea un efect dăunător asupra metabolismului energetic neuronal.

Modelele de pierdere a funcțiilor ale bolilor tractului poliglutaminic trebuie, de asemenea, să reconsidere observațiile că fiecare boală neurodegenerativă afectează doar populații neuronale regionale specifice, însă proteinele asociate cu aceste boli sunt exprimate pe scară largă. O posibilitate este aceea că fiecare din aceste proteine poliglutaminice interacționează cu proteine ce rămân a fi descoperite, care sunt într-adevăr specifice tipului de celulă. O astfel de candidată este proteina asociată bolii Huntington (HAP 1). HAP 1 este exprimată selectiv în țesutul cerebral și demonstrează asocierea crescută cu forme ale acestei proteine cu lungimi crescute ale repetărilor glutaminei. Un alt mecanism potențial de specificitate dependentă de tipul celular este că instabilitatea somatică a CAG repetitive duce la expansiuni mai mari în populații celulare specifice. Variațiile relativ mici, de 3-5, în numărul tripletelor repetitive în gena BH, în diferite regiuni ale creierului, face ca această explicație să fie puțin posibilă.

În cea de a treia categorie de boli cauzate de trinucleotidele repetitive, expansiunile ce se repetă apar în regiunea 3' UTR. Doar o singură boală demonstrează expansiunea în această regiune. În DZ, o GTC (CAG în sens opus) se repetă de multe ori, de la 5 la 40 de repetări în alelele normale, până la câteva kilobaze în cazurile severe. Expansiunea ce se repetă este variabilă în țesuturi diferite, indicând că erorile în replicarea ADN-ului pot apărea în timpul meiozei și în timpul mitozei celulei somatice. Din moment ce motivele secvenței de ADN în 3' UTR a transcripțiilor ARN reglează stabilitatea lor și procesarea, expansiunile din această regiune ar putea afecta nivelurile de transcripție și alterează nivelurile protein-kinazei din DZ. Analiza cantitativă a ARN-ului mesager din biopsiile musculare demonstrează scăderea marcată, specifică bolii, a kinazei-DZ a ARNm la pacienții cu DZ cu debut la adult. Nivelurile transcripțiilor normale ale DZ, ca și cele mutante au scăzut, sugerând un mecanism nou al unei mutații dominant-negative ce se întâmplă la nivelul ARN-ului.

Un al doilea mecanism potențial în DZ este acela că expansiunea GTC repetitive ar putea inhiba exprimarea genelor învecinate. Gena *DMR-N9* este localizată imediat în sus (telomeric) de gena kinazei DZ, iar expresia cea mai mare a *DMR-N9* este în țesutul neural și în testiculi; astfel, alterări în exprimarea ei pot determina modificări patologice la aceste niveluri. O genă nouă ce codifică un homeodomeniu (proteina homeodomeniu asociată locusului DZ) este localizată imediat în jos (centromeri) de repetările GTC. Ruptura structurii cromatinei adiacente de către expansiunile repetitive este un mecanism prin care exprimarea genelor adiacente poate fi inhibată. În mod alternativ, expansiunile repetitive într-un locus pot afecta exprimarea a mai mult de o genă, printr-un efect ce acționează în poziția *cis,* iar transcripțiile ce conțin expansiunea pot altera nivelurile derivate de la alele separate, printr-un efect ce acționează în poziția *trans.*

A patra categorie a bolilor cu trinucleotide repetitive apare când expansiunea se repetă într-un intron. FA este determinată de expansiunea unui triplet GAA în intronul 1 a genei *X25*. Nivelurile scăzute de ARNm sunt datorate fie inhibiției transcripției, fie tăierii ARN-ului rupt. În concordanță cu modelul de moștenire autosomal recesiv și cu mecanismul de boală cu pierderea de funcție, majoritatea pacienților cu AF au fost testați pentru a demonstra homozigozitatea pentru alelele expansionate, în timp ce câțiva sunt heterozigoți cu o combinație a unei alele expansionate și cu mutații punctiforme în alte alele. FA nu este asociată cu anticipația (vezi mai jos) și se manifestă mai des în timpul adolescenței decât la adult, caracteristici ce o diferențiază de alte boli datorate trinucleotidelor repetitive.

Descoperirea tripletelor repetitive a dat o precizie moleculară conceptelor vechi, cum ar fi *anticipația* (debut precoce al bolii în generații succesive, care este asociat cu expansionarea în continuare a repetărilor anormale la acei indivizi care sunt mult mai grav afectați) și a ajutat variațiilor în expresia genei. Variațiile în trinucleotidele repetitive în BH (și în mod particular în DZ) au dat o explicație moleculară conceptelor de *expresie variabilă* (unde variațiile repetărilor ce apar printre membrii unei familii pot duce la un debut precoce sau la simptome sau semne mai severe, așa cum se întâmplă în BH juvenil). Studiile sugerează că alte boli neurologice și psihiatrice ce implică anticipația cresc posibilitatea ca boli adiționale, datorate trinucleotidelor repetitive, să fie descoperite în viitor.

EREDITATEA MENDELIANĂ ONLINE LA OM (OMIM) Catalogul OMIM conține o listă, frecvent pusă la curent cu ultimele noutăți ale tuturor tulburărilor genetice. Pentru fiecare boală se pot obține informații despre manifestările clinice, studiile cartografice și identitatea (dacă se cunoaște) genei relevante și statusul testării genetice. OMIM este localizată la Centrul Național de Informație Biotehnologică și poate fi accesat via Internet. OMIM Home Page este http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.

BIBLIOGRAFIE

Bird TD: Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's disease: A cautionary view. Ann Neurol 38:2, 1995

Bird TD: Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. Ann Neurol 38:141, 1995

Burke JR et al: Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. Nat Med 2:347, 1996

Campuzano V et al: Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 271:1423, 1996

Das S et al: Diverse mutations in patients with Menkes disease often lead to exon skipping. Am J Hum Genet 55:883, 1994

Doerflinger N et al: Ataxia with vitamin E deficiency: Refinement of genetic localization and analysis of linkage disequilibrium by using new markers in 14 families. Am J Hum Genet 56:1116, 1995

Dubovsky J et al: A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. Hum Mol Genet 4:453, 1995

Feng Y et al: Translational suppression by trinucleotide repeat expansion at *FMR1*. Science 268:731, 1995

Fink JK et al: Autosomal dominant, familial spastic paraplegia, type I: Clinical and genetic analysis of a large North American family. Neurology 45:325, 1995

Fu Y-H et al: An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic dystrophy. Science 255:1256, 1992

Harding AE: Clinical features and classification of inherited ataxias. Adv Neurol 61:1, 1993

Hoffman EP et al: Overexcited or inactive: Ion channels in muscle disease. Cell 80:681, 1995

Holmberg M et al: Localization of autosomal dominant cerebellar ataxia associated with retinal degeneration and anticipation to chromosome 3p12-p21.1. Hum Mol Genet 4:1441, 1995

Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 72:971, 1993

Ichinose H et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. Nat Genet 8:236, 1994

International Huntington Association (Iha) And The World Federation Of Neurology (Wfn) Research Group On Huntington's Chorea: Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. Neurology 44:1533, 1994

Knight SJL et al: Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in *FRAXE* mental retardation. Cell 74:127, 1993

Lander ES, Schork NJ: Genetic dissection of complex traits. Science 265:2037, 1994

La Spada AR et al: Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nat Genet 2:301, 1992

Levy E et al: Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science 248:1124, 1990

LONGO FM: Transgenic mice: What are we learning about gene function and neurological disease? Neuroscientist 1:309, 1995
MACLENNAN DH: Discordance between phenotype and genotype in malignant hyperthermia. Curr Opin Neurol 8:397, 1995
NARCISI TM et al: Mutations of the microsomal triglyceride-transfer-protein gene in abetalipoproteinemia. Am J Hum Genet 57:1298, 1995
REES MI et al: Evidence for recessive as well as dominant forms of startle disease (hyperekplexia) caused by mutations in the a1 subunit of the inhibitory glycine receptor. Hum Mol Genet 3:2175, 1994
ROSES AD: Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. Ann Neurol 38:6, 1995
SERVADIO A et al: Expression analysis of the ataxin-1 protein in tissues from normal and spinocerebellar ataxia type 1 individuals. Nat Genet 10:94, 1995
SINE SM et al: Mutation of the acetylcholine receptor alpha subunit causes a slow-channel myasthenic syndrome by enhancing agonist binding affinity. Neuron 15:229, 1995
TARONI F et al: Identification of a common mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myoglobinuria patients. Nat Genet 4:314, 1993
TOURNIER-LASSERVE E et al: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet 3:256, 1993
WALLGREN-PETTERSSON C et al: The myotubular myopathies: Differential diagnosis of the X-linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. J Med Genet 32: 673, 1995
WONG EV et al: Mutations in the cell adhesion molecule L1 cause mental retardation. Trends Neurosci 18:168, 1995

SECȚIUNEA 2

AFECȚIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

364 *Neil H. Raskin*

MIGRENA ȘI SINDROMUL CEFALEEI CLUSTER

MIGRENA

Termenul *migrenă* provine de la Galen, ce a folosit *hemicrania* pentru a descrie o tulburare periodică ce constă în durere hemicraniană, foarte puternică, paroxistică, vărsături, fotofobie, ce apare la intervale regulate și este ameliorată de întunericul profund și somn. *Hemicrania* a fost mai târziu denaturată în latina vulgară ca *hemigranea* și *migranea*; ulterior cuvântul similar *migraine* a fost acceptat în secolul XVIII și de atunci a predominat. Totuși, timpul a dovedit că era un înțeles eronat pentru afecțiunea dată, deoarece se manifestă prin durere de cap lateralizată în mai puțin de 60% din cazuri. Mai mult, sublinierea exagerată pe trăsăturile dramatice ale migrenei a dus adesea la concluzia nepotrivită că cefaleea periodică care nu are asemenea manifestări nu are mecanism migrenos. A devenit clar că atacurile severe de cefalee, indiferent de cauză, au cel mai adesea caracter pulsatoriu și sunt asociate cu vărsături și sensibilitate la nivelul scalpului. Durerile de cap mai ușoare tind a fi mai dificil de descris – încordare, disconfort în bandă ce implică frecvent întregul cap – profilul de „cefalee de tensiune". Aceste profiluri clinice diferite ce nu sunt determinate de o anomalie structurală intracraniană sau de o boală sistemică reprezintă probabil puncte diferite dintr-un continuum de stări clinice, mai degrabă decât entități clinice disparate. Nu se știe dacă la baza acestor profile diferite de cefalee stă un singur mecanism comun. O definiție de lucru a migrenei oferită aici este de cefalee benignă recurentă și/sau disfuncție neurologică ce urmează, de obicei, după interludii fără durere și este provocată frecvent de stimuli stereotipi.

Migrena poate fi identificată prin activatorii ei (vin roșu, menstre, foame, privare de somn, lumină puternică, parfumuri, perioade de depresie) și prin ceea ce o ameliorează (somnul, sarcina, veselia, sumatriptanul). Este de departe mai frecventă la femei; există o predispoziție ereditară către atacuri; fenomenele circulatorii craniene ce însoțesc crizele par a fi secundare unei disfuncții primare a sistemului nervos central (SNC).

SUBTIPURI CLINICE Denumirea de *migrenă clasică* (migrenă cu aură) este atribuită sindromului de cefalee asociat cu simptome premonitorii senzitive, motorii sau vizuale; *migrena comună* (migrenă fără aură) este atribuită cefaleei neprecedate de tulburări neurologice. Migrena comună este cea mai frecventă problemă clinică și tulburările neurologice focale sunt mai frecvente în timpul crizelor de cefalee decât ca sindrom prodomal. Fenomenele neurologice focale fără cefalee sau vărsături au devenit cunoscute ca *echivalențe de migrenă* sau *accesorii* și par a fi mai întâlnite la pacienții între 40 și 70 ani. Termenul de *migrenă complicată* a fost folosit, în general, pentru a descrie fenomene focale neurologice dramatice, depășind astfel *migrena clasică*; este de asemenea, folosit și pentru a descrie o criză de migrenă ce lasă un deficit neurologic rezidual persistent.

Migrena comună Cea mai liberală definiție a migrenei comune este cefaleea benignă periodică, cu durată de câteva ore, adesea atribuită de cei suferinzi „tensiunii". Definiția clasică a migrenei cuprinde adesea numai pacienții cu crize severe, nu și pe aceia cu durere de cap ceva mai mică; astfel, în combinații variate, durerea unilaterală, însoțită de greață sau vărsături, istoric familial, răspunsul la ergotamină și sensibilitatea scalpului au fost considerate necesare pentru stabilirea diagnosticului de migrenă. Totuși, necesitatea utilizării de astfel de trăsături clinice pentru a diagnostica migrena nu a fost niciodată stabilită categoric (tabelul 364-1). Migrena comună este tipul cel mai frecvent de cefalee relatat de pacienți.

Migrena clasică Cele mai frecvente simptome premonitorii relatate de pacienții cu migrenă sunt cele vizuale, generate de disfuncția neuronilor din lobii occipitali. Scotoamele și/sau halucinațiile apar la aproximativ o treime din pacienți și sunt, de obicei, în părțile centrale ale câmpurilor vizuale. La aproximativ 10% din pacienți apare un sindrom foarte caracteristic; de obicei, începe cu un scotom paracentral, ce ia încet forma literei „C". La marginile externe ce se extind apar unghiuri luminoase, care devin colorate pe măsură ce scotomul sclipitor se mărește și se mută către periferia jumătății de câmp vizual afectat. El dispare eventual la orizontul periferic vizual, întregul proces durând 20-25 minute. Acest fenomen nu apare niciodată *în timpul* fazei dureroase a unei crize și este patognomonic pentru migrenă, nefiind descris niciodată în asociere cu o anomalie cerebrală structurală. Este obișnuit cunoscut ca *spectre de întărire,* deoarece marginile crenelate ale „C" -ului din halucinație au părut dr. Hubert Airy a semăna cu „un turn fortificat cu bastioane în jur"; termenul de „spectru" este utilizat în sensul de apariție spectrală.

Migrena bazilară Simptomele ce se referă la o tulburare a funcției trunchiului cerebral, cum ar fi vertijul, dizartria sau diplopia, apar ca unice manifestări ale atacului la aproximativ 25% din pacienți. Bickerstaff a atras atenția pe o secvență

Tabelul 364-1

Simptome de însoțire a crizelor severe de migrenă într-un grup de 500 pacienți

Simptom	Procent de pacienți afectați
Greață	87
Vărsături	56
Diaree	16
Fotofobie	82
Tulburări vizuale	36
Spectre de întărire	10
Scotoame	26
Parestezii	33
Sensibilitatea scalpului	65
Amețeli	72
Vertij	33
Alterări ale stării de conștiență	18
Convulsii	4
Sincopă	10
Stări confuzionale	4

SURSĂ: NH Raskin: *Headache*, 2d ed New York, Churchill Livingstone, 1988.

stereotipă de manifestări neurologice dramatice, cuprinzând adesea orbire totală și încețoșarea senzorială ce apar frecvent, dar nu exclusiv, la adolescente. Aceste episoade încep cu pierderea totală a vederii, asociată sau urmată de asocierea de vertij, ataxie, dizartrie, tinnitus și parestezii distale și periorale. Cam la un sfert din pacienți survine și stare confuzională. Simptomele neurologice persistă, de obicei, de la 20 la 30 minute și, în general, sunt urmate de cefalee occipitală pulsatilă. Acest sindrom de migrenă bazilară este cunoscut ca fiind prezent și la copii și la adulți cu vârsta mai mare de 50 de ani. Alterarea senzorială poate persista până la 5 zile și poate lua forma unei stări confuzionale, semănând superficial cu reacțiile psihotice. Ca o regulă, revenirea după episod este totală.

Carotidinia Sindromul carotidiniei, denumit uneori *cefalee inferioară* sau *migrenă facială*, este mai frecvent întâlnit la pacienții vârstnici, cu incidența maximă între decadele a 4-a și a 6-a de viață. Durerea este, de obicei, localizată în mandibulă sau gât, deși uneori apare durere periorbitală sau în maxilarul superior; poate fi continuă, adâncă, surdă și poate deveni nevralgică sau pulsatilă uneori. Există frecvent paroxisme ascuțite, ca acele de gheață. Crizele apar o dată sau de mai multe ori pe săptămână, fiecare durând de la câteva minute la câteva ore. Ipsilateral cu durerea sunt prezente, de obicei, sensibilități, pulsații proeminente ale arterei carotide cervicale și tumefierea țesuturilor moi de deasupra arterei; mulți pacienți relatează, de asemenea, cefalee ipsilaterală pulsatilă concomitentă cu crizele de carotidinie sau între acestea. Un factor precipitant comun al acestor crize sunt traumatismele dentare. Implicarea arterei carotide pare, de asemenea, să fie frecventă în formele mai tradiționale de migrenă; mai mult de 50% din pacienții cu crize migrenoase frecvente au sensibilitate carotidiană în câteva puncte pe partea pe care au cel mai des atacurile migrenoase hemicraniene.

PATOGENIE Orientările moderne către studiul migrenei încep cu publicarea în 1873 de către Liveing a primului mare tratat dedicat migrenei, „Contribution to the Pathology of Nerve Stormes". Liveing credea că între migrenă și epilepsie există o analogie evidentă și că fenomenele circulatorii ce apăreau în timpul crizelor migrenoase erau secundare descărcărilor cerebrale sau, „atacurilor nervoase". Atenția a fost focalizată pe trăsăturile vasculare ale migrenei de către Graham și Wolff în anii 1930, care au arătat că administrarea de ergotamină scade amplitutidinea pulsațiilor arterei temporale la pacienții cu migrenă, că acest efect e frecvent, deși *nu consecvent*, asociat cu o diminuare a durerii de cap. Datorită acestor observații și a unor dovezi mai puțin substanțiale, mulți ani s-a crezut că faza dureroasă a crizelor migrenoase este cauzată de vasodilatația extracraniană și că simptomele neurologice sunt cauzate de vasoconstricția intracraniană, ipoteza „vasculară" a migrenei.

K.S.Lashley, psiho-fiziolog la Harvard, a fost în 1941 printre primii care și-a descris propriile spectre de întărire ale atacurilor migrenoase detaliat și la intervale scurte. El a putut estima că evoluția scotomului apare în cortexul occipital la o rată de 3 mm/min. El a speculat că un val de excitație intensă, urmat de o undă de inhibiție completă a activității, este propagat de-a lungul cortexului vizual. În 1944, fenomenul care a devenit cunoscut ca *depresie expansivă* a fost descris de fiziologul brazilian Leao în cortexul cerebral al animalelor de laborator. Este o depresie cu eliberare de potasiu, cu evoluție lentă (2-3 mm/min) a activității corticale, precedată de o undă de activitate metabolică crescută, ce poate fi produsă printr-o varietate de stimuli experimentali, incluzând hipoxia, traumatisme mecanice și aplicația locală de potasiu. Aceste observații nu pot fi integrate cu ușurință într-un model vascular simplu al migrenei.

Teoriile actuale ale patogeniei migrenei se concentrează pe trei mecanisme și regiuni anatomice. Prima – există o componentă vasomotorie mediată de constricția sau dilatația arterelor din interiorul și din afara creierului. A doua – există un stimul în trunchiul cerebral, probabil în neuronii serotoninergici din cordonul dorsal. A treia – există o activare a unui sistem vascular-trigeminal, alcătuit din neuroni centrali din nucleul trigeminal caudal, ce se termină în pereții arteriali, și care eliberează neuropeptide vasoactive. Nu este cunoscut rolul fiecărui sistem în producerea simptomelor specfice migrenei; e posibil ca activarea oricărei dintre cele trei să fie *suficientă* pentru producerea cefaleei și acel mecanism poate predomina într-un anumit sindrom migrenos. De exemplu, evoluția spectrului de întărire poate fi în întregime neurogenică, necesitând doar activarea sistemului cordonului posterior.

Componenta vasomotorie Studiile fluxului sanguin cerebral regional au arătat că la pacienții cu migrenă clasică există în timpul atacurilor o hipoperfuzie corticală modestă ce începe în cortexul vizual și se întinde cu o viteză de 2-3 mm/min. Scăderea fluxului sanguin atinge 25-30% (insuficient pentru a explica simptomele prin ischemie) și progresează anterior ca un val, independent de topografia arterelor cerebrale. Valul de hipoperfuzie persistă de la 4 la 6 ore, pare a urma circumvoluțiile cerebrale și nu traversează șanțul central sau lateral, progresând spre lobul frontal prin insulă. Perfuzia structurilor subcorticale e normală. Simptomele neurologice controlaterale apar în timpul hipoperfuziei temporoparietale; uneori, hipoperfuzia persistă în aceste regiuni după ce simptomele cedează. Mai frecvent, progresia anterioară frontală continuă pe măsură ce începe faza de cefalee. Puțini pacienți cu migrenă clasică nu au anomalii de flux; un pacient a dezvoltat ischemie locală suficientă pentru a declanșa simptome. Totuși, ischemia locală nu pare a fi *necesară* pentru apariția simptomelor focale. În timpul migrenei comune, în mod obișnuit, nu sunt prezente anomalii de flux.

Proiecțiile serotoninergice și cordonul dorsal Luate împreună, datele farmacologice despre migrenă indică spre implicarea neuronilor serotoninergici. Cu aproximativ 35 de ani înainte, s-a găsit că metisergidul antagonizează anumite acțiuni periferice ale serotoninei [5-hidroxitriptamina (5-HT)] și a fost introdus ca primul drog capabil să prevină atacurile migrenoase. Apoi, s-a găsit că nivelurile plachetare de serotonină scad considerabil la debutul cefaleei și că episoadele migrenoase pot fi declanșate de droguri care produc eliberarea serotoninei. Asemenea modificări în nivelurile circulante s-au dovedit a fi fără importanță, iar interesul pentru rolul umoral al serotoninei în migrenă a scăzut. În momentul de față, există o renaștere a interesului, aproape în întregime datorată introducerii medicamentului sumatriptan, ce este deosebit de eficient pentru crizele de migrenă. Încă de și mai mare interes este faptul că suma-

triptan-ul este un medicament proiectat, sintetizat pentru a activa selectiv o anumită subpopulație de receptori de serotonină.

Există patru familii principale de receptori 5-HT – tipurile 1, 2, 3 și 4; au fost identificate subtipuri de receptori pentru fiecare tip. Multe medicamente eficiente în profilaxia migrenei sunt antagoniști ai tipului 2, în timp ce agenții abortivi sunt agoniștii tip 1. Sumatriptan-ul este cel mai puternic agonist al receptorilor $5\text{-}HT_{1D}$ și este mai puțin potent pentru receptorii $5\text{-}HT_{1A}$ și $5\text{-}HT_{1B}$. Din contră, dihidroergotamina, alt medicament foarte eficient în ameliorarea crizelor de migrenă, este cel mai puternic agonist al receptorilor $5\text{-}HT_{1A}$ și este de un ordin de mărime mai puțin eficient la nivelul receptorilor $5\text{-}HT_{1D}$. După administrarea orală, dihidroergotamina se găsește la nivel cerebral în cea mai mare concentrație în cordonul posterior al mezencefalului. Rafeul dorsal este un bun candidat pentru generarea migrenei și este locul de acțiune al medicamentelor antimigrenoase; aici se află cea mai mare concentrație a receptorilor pentru serotonină din țesutul cerebral. Majoritatea sunt de tipul $5\text{-}HT_{1A}$, dar sunt prezenți și receptori $5\text{-}HT_{1D}$.

Stimularea electrică în apropierea neuronilor cordonului dorsal poate determina cefalee asemănătoare migrenei (vezi și capitolul 15). În timpul episoadelor de migrenă, crește fluxul sanguin local din punte și mezencefal; această tulburare rezultă probabil din creșterea activității celulare din cordonul dorsal și locus ceruleus. Există proiecții din cordonul dorsal ce se termină în arterele cerebrale și alterează fluxul sanguin cerebral. Există și proiecții majore de la cordonul dorsal la centrii vizuali importanți, incluzând corpul geniculat lateral, coliculii superiori, retina și cortexul cerebral. Aceste proiecții serotoninergice variate pot reprezenta substratul neural pentru caracteristicile circulatorii și vizuale ale migrenei. Celulele cordonului dorsal sunt inactive în timpul somnului profund, iar somnul este cunoscut ca ameliorând migrena; medicamentele de profilaxie a migrenei inhibă, de asemenea, activitatea celulelor din cordonul dorsal printr-un efect agonist direct sau indirect (figura 364-1).

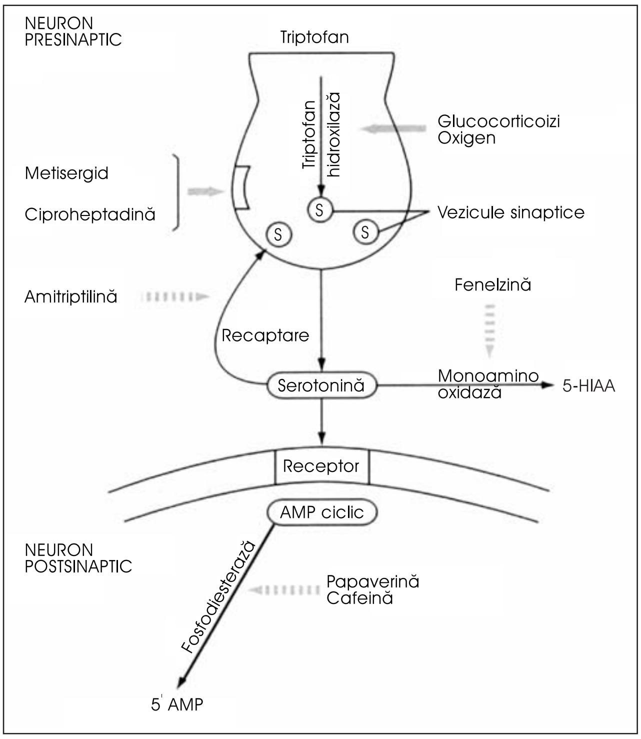


FIGURA 364-1 Acțiunile medicamentelor antimigrenoase la nivelul sinapselor din prozencefal și trunchiul cerebral. Săgețile continue indică acțiuni stimulatoare sau agoniste, iar cele întrerupte indică acțiuni inhibitorii. 5-HIAA, acid 5 hidroxi-indolacetic (din *HN Raskin, Headache, 2 nd ed, New York, Churchill Livingstone, 1988*).

Sistemul vascular trigeminal Activarea celulelor din nucleul caudal trigeminal din bulb (centru de prelucrare al durerii din regiunea capului și feței) produce eliberarea de neuropeptide vasoactive, inclusiv substanțe P și peptidul legat de gena calcitoninei, la nivelul terminațiilor vasculare ale nervului trigemen. Moskowitz și colaboratorii au presupus că acești neurotransmițători peptidici induc o inflamație sterilă, ce activează aferențele nociceptive trigeminale cu originea în peretele vascular, contribuind suplimentar la apariția durerii. Acest mecanism poate sta la baza edemului țesuturilor moi și a sensibilității vaselor sanguine, ce însoțesc crizele de migrenă.

Bazele genetice ale migrenei sunt în cea mai mare măsură necunoscute. Studii familiale arată că e posibil să existe heterogenitate genetică (adică gene independente pentru migrenă). Analiza prin linkaj genetic a fost pozitivă într-un sindrom migrenos rar, migrena hemiplegică familială autozomal dominantă (vezi capitolul 363). În această boală, apar hemiplegii și deficite senzoriale pe jumătate de corp, ce persistă de la ore la zile, după care survine migrena. La aproximativ o jumătate din familii s-a găsit o mutație în subunitatea α–1 a canalului de calciu de tip P/Q a unei gene localizate pe cromozomul 19.

TRATAMENT

Principiul de bază al terapiei este utilizarea judicioasă a unuia sau mai multor medicamente ce sunt relativ specifice pentru migrenă.

Tratamentul în faza acută În general, trebuie utilizată o doză adecvată din orice agent ales la debutul crizei. Dacă este necesară medicație adițională în primele 30-60 minute – deoarece simptomele au reapărut sau nu au dispărut – doza inițială trebuie crescută la crizele următoare. Absorbția medicamentului este alterată în timpul crizelor migrenoase, din cauza motilității gastrointestinale reduse. Întârzierea absorbției apare în absența grețurilor și este legată de severitatea și nu de durata crizei. Din această cauză, când medicamentele orale eșuează, trebuie încercate alte căi, inclusiv ergotamina intrarectal, sumatriptan subcutanat, dihidroergotamină parenteral, clorpromazină și proclorperazină intravenos.

Pentru pacienții care au durere cu instalare prelungită, agenții orali pot fi suficienți. Când aspirina și acetaminofenul eșuează, este foarte eficientă adăugarea de butalbital și cafeină la aceste analgezice; frecvent sunt folositoare ibuprofenul (600-800 mg) și naproxenul (375-750 mg). Compușii de izometepten, 1-2 capsule, sunt eficienți în „migrena comună“, ușoară și moderată. Când aceste măsuri eșuează, trebuie luată în considerare o terapie mai agresivă (tabelul 364-2).

Se poate încerca o doză de ergotamină care să nu producă greață; doza ce produce greață – probabil prin efect central – este prea mare și poate intesifica cefaleea. Doza medie orală este de 3 mg (3 tablete de 1mg de ergotomină-cafeină). Medicamentul există și sub formă de supozitoare (2 mg); doza medie este de o jumătate de supozitor (1mg), iar mulți pacienți au un rezultat excelent cu un sfert de supozitor (0,5 mg). Sumatriptan-ul poate fi administrat în doză orală de 50 mg sau 6 mg subcutanat; există o rată înaltă de recurențe, pentru că drogul are timp de înjumătățire scurt (2 ore), astfel încât poate fi necesară a doua doză.

Dihidroergotamina este disponibilă sub formă de preparate parenterale și spray nazal. Concentrația plasmatică maximă de dihidroergotamină este atinsă la 45 minute după administrare subcutanată, 30 minute după administrare intramusculară și la 3 minute după administrare intravenoasă. Dacă atacul nu a ajuns la paroxism, administrarea subcutanată sau intramusculară de 1mg este suficientă la aproximativ 90% din pacienți. Spray-ul nazal dă niveluri serice substanțiale în 45-60 minute. Un protocol intravenos obișnuit este reprezentat de administrarea în 2 minute a unui amestec de 5 mg proclorperazină și 0,5 mg de dihidroergotamină (sunt miscibile).

Dacă cefaleea pacientului devine un sindrom cronic, zilnic, analgezicele de tip opioid trebuie limitate la 2 zile din 7. Principalul tratament al acestor pacienți este administrarea zilnică de amitriptilină (30-100 mg) sau nortriptilină (40-120 mg). Dacă simptomele nu cedează, pot fi necesare acid valproic (500-2000 mg) sau fenelzină (45-90 mg).

Profilaxia În prezent este disponibil un număr mare de droguri ce au capacitate de a stabiliza migrena (tabelul 364-3). Acestea trebuie luate zilnic. Decizia utilizării lor depinde de frecvența crizelor și de cât de bine răspund la tratamentul acut. Prezența de minim două sau trei crize pe lună poate fi o indicație pentru această abordare. Există un decalaj de 2 săptămâni înainte de a se vedea un efect. Drogurile majore și dozele zilnice recomandate sunt după cum urmează: propranolol (60-320 mg), amitriptilină (10-175 mg), valproat (500-1500 mg), verapamil (160-480 mg), fenelzină (30-75 mg) și metisergid (2-8 mg). Fenelzina și metisergidul sunt, de obicei, rezervate cazurilor recalcitrante, din cauza efectelor secundare, potențial grave. Fenelzina este un inhibitor de monoaminoxidază; din această cauză, este contraindicată asocierea cu alimente care conțin tiramină, decongestionante și meperidină. Metisergidul poate produce fibroză retroperitoneală sau de valve cardiace când este utilizat mai mult de 8 luni, astfel încât este necesară monitorizarea pacienților care-l iau; riscul de complicații fibrotice este de aproximativ 1:1500 și este probabil reversibil după întreruperea medicamentului.

Probabilitatea succesului terapeutic al drogurilor antimigrenoase este de 60-75%; dacă medicamentul este evaluat lunar sunt șanse mari să se obțină stabilizarea efectivă în câteva luni. Marea majoritate a pacienților sunt tratați eficient cu propranolol sau amitriptilină; pentru o rezolvare mai rapidă pot fi folosite valproatul, metisergidul sau fenelzinul. Odată atinsă stabilizarea, medicamentul este menținut 5-6 luni și apoi doza se scade treptat, pentru a evalua necesitatea continuării lui. Mulți pacienți pot întrerupe medicația și pot avea crize mai puține și mai ușoare pentru o perioadă lungă, sugerând că aceste medicamente pot modifica evoluția naturală a migrenei.

Metode nefarmacologice Pacienții cu migrenă nu au un stress mai puternic decât oamenii fără cefalee; răspunsul exagerat la stress pare a fi problema. Din moment ce emoțiile de zi cu zi nu pot fi eliminate, este de ajutor scăderea răspunsului la stress prin diferite tehnici, atât timp cât aceste metode sunt practic continue. Ele includ yoga, meditația transcendentală, hipnoza și tehnicile de condiționare, cum ar fi bio-feedback-ul. Pentru cei mai mulți pacienți, aceste metode au, în cel mai bun caz, un rol adjuvant farmacoterapiei.

Tabelul 364-3

Medicamente eficiente în profilaxia migrenei

Medicament	Limitele dozei zilnice (mg)	Cele mai frecvente efecte adverse
Amitriptilina	10-175	Sedare, gură uscată, creștere în greutate
Propanolol	60-320	
Nadolol	40-160	
Atenolol	50-200	Letargie, insomnie, amețeli, impotență
Timolol	20-60	
Metoprolol	50-200	
Papaverină	300-900	Greață
Ciproheptadină	8-32	Sedare, creștere în greutate
Verapamil	160-480	Constipații, greață, retenție de lichide, amețeli, hipotensiune
Fenelzină	30-75	Insomnie, amețeli, dificultăți în micțiune, creștere în greutate
Acid valproic	500-1500	Greață, creșterea în greutate, tremor, căderea părului
Metisergid	2-8	Greață, crampe musculare, insomnie, creștere în greutate, vasoconstricție periferică, fibroză retroperitoneală la folosire îndelungată (>6 luni)

CEFALEEA CLUSTER

În trecut au fost utilizate mai multe nume pentru această entitate, cum ar fi *sindromul Reader, cefalalgia histaminică și nevralgia sfenopalatină*. *Cefaleea cluster* este acum definită ca sindrom distinct, a cărui recunoaștere este importantă, din moment ce poate determina tratamentul. Tipul episodic este cel mai întâlnit și este caracterizat prin 1-3 atacuri scurte de durere periorbitală pe zi, timp de 4-8 săptămâni, urmate de un interval fără durere, în medie 1 an. Forma cronică, ce poate fi de novo sau după câțiva ani de durere episodică, se caracterizează prin absența perioadelor susținute de remisiune. Fiecare tip se poate transforma în celălalt. Bărbații sunt afectați de 7-8 ori mai frecvent decât femeile; de obicei, nu există factori ereditari. Deși debutul e de obicei între 20 și 50 de ani, poate apărea și în prima decadă de viață. Propranololul și amitriptilina sunt, în general, ineficiente. Litiul este benefic pentru cefaleea cluster și ineficient în migrenă. Astfel, sindromul cluster este clinic, genetic și terapeutic diferit de migrenă. Cu toate acestea, ocazional sunt prezente trăsături mixte ale celor două maladii, sugerând unele elemente comune în patogenia lor.

TRĂSĂTURI CLINICE Durerea periorbitală sau, mai puțin frecvent, temporală, începe pe neașteptate și are caracter de crescendo timp de 5 minute. Frecvent este cumplită și profundă, fără fluctuații și calitativ explozivă; rareori, este pulsatilă. Durerea este strict unilaterală și de obicei afectează aceeași parte timp de mai multe luni. Atacurile durează de la 30 minute la 2 ore; frecvent se asociază și alte simptome ipsilaterale, cum ar fi lăcrimarea, înroșirea ochiului, obstrucția nazală, ptoza palpebrală și greața. Alcoolul provoacă atacurile în aproximativ 70% din cazuri, dar încetează să le mai declanșeze când acestea se remit; această vulnerabilitate de declanșare la alcool este patognomonică pentru cefaleea cluster. Spre

Tabelul 364-2

Tratamente utilizate pentru remiterea migrenei

Timpul de atingere al durerii maxime,* ore	Prima opțiune terapeutică	A doua opțiune terapeutică	A treia opțiune terapeutică
>3	Ergotamină, tablete (Wigraine), 2-3 tablete	Compuși de izometepten (Midrin), 1-2 tablete	Combinații de butalbital cu aspirină sau acetaminofen (Fiorinal, Floricet, Esgic), 1-2 tablete
1-3	Dihidroergotamină, spray nazal (Migrenal), o doză (2mg)	1/2 supozitor cu ergotamină (=1mg) (Cafergot, Wigraine)	Sumatriptan (Imitrex), 1 tabletă, 25–50mg
<1	Sumatriptan (Imitrex), 6mg s.c.	Dihidroergotamină (DHE-45), 1mg i.m. sau s.c.	Butorfanol nazal (Stadol), 1-2mg

* Timpul necesar durerii să atingă intensitatea maximă de la primele semne percepute de pacient.

deosebire de migrenă, numai rareori alimentele sau factorii emoționali precipită durerea.

La aproximativ 85% din pacienți există o periodicitate frapantă a crizelor. Minim unul din atacurile zilnice apare la aproape aceeași oră în fiecare zi pe durata perioadei cu cefalee cluster. Debutul este nocturn la aproximativ 50% din cazuri și, în aceste cazuri, durerea trezește de obicei pacientul după 2 ore de la adormire.

PATOGENEZĂ Crizele dureroase nu se însoțesc de modificări semnificative ale fluxului cerebral. Poate cea mai puternică dovadă pentru un mecanism central este periodicitatea atacurilor; existența unui mecanism central este, de asemenea, sugerată de observația că simptomele vegetative ce însoțesc durerea sunt bilaterale și mult mai severe pe partea dureroasă. Hipotalamusul poate fi locul de activare în această boală. Hipotalamusul posterior conține celule ce reglează funcțiile vegetative, iar hipotalamusul anterior conține celule (în nucleii suprachiasmatici) ce constituie pacemaker-ul circadian principal la mamifere. Pentru explicarea simptomelor cefaleei cluster este necesară activarea ambelor. Pacemaker-ul e modulat prin proiecțiile cordonului posterior serotoninergic. Se poate trage concluzia că atât migrena, cât și cefaleea cluster rezultă din neurotrasmiterea serotoninergică anormală, deși apar în locuri diferite.

Rx TRATAMENT

Cel mai satisfăcător tratament este administrarea de medicamente pentru a preveni crizele de cefalee cluster, până când perioada dureroasă se termină. Medicamentele eficiente în profilaxie sunt prednisonul, litiul, metisergidul, ergotamina și verapamilul. Litiul (600-900 mg/zi) pare să fie în mod particular de folos în formele cronice. O cură de 10 zile de prednison, începând cu 60 mg pe zi, timp de 7 zile, urmate de o scădere rapidă, poate întrerupe perioada de durere la mulți pacienți. Când se folosește ergotamina, este mai eficientă când este administrată 1-2 ore înainte de o criză prevăzută; pentru pacienții care au un singur episod nocturn, 1mg de ergotamină administrat ca supozitor la culcare poate fi singura medicație necesară. Când ergotomina este utilizată zilnic, pacienții trebuie educați în ceea ce privește simptomele precoce ale ergotismului; doza trebuie limitată la 14 mg pe săptămână.

Pentru criza în sine, inhalarea de oxigen (9 l/min, pe mască) este tratamentul cel mai eficient; deseori, este necesară inhalarea de oxigen 100% timp de 15 minute. Autoadministrarea de lidocaină intranazal, fie 4% topic, fie 2% uleios, pe partea inferioară a cornetului nazal inferior poate produce bloc ganglionar sfenopalatin, ce este deosebit de eficient în terminarea crizei. Sumatriptanul, 6 mg subcutanat, va scurta de obicei atacul la 10-15minute.

BIBLIOGRAFIE

Bates D et al: Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 44:1587, 1994

Davidoff RA: *Migraine*. Philadelphia, Davis, 1995

Ferrari MD, Saxena PR: On serotonin and migraine; a clinical and pharmacological review. Cephalalgia 13:151, 1993

Goadsby PJ, Edvinsson L: Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Brain 117:427, 1994

Joutel A et al: Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. Am J Hum Genet 55:1166, 1994

Kelly K: Cardiac arrest following use of sumatriptan. Neurology 45:1211, 1995

Lauritzen M: Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. Brain 117:199, 1994

Mclachlan RS, Girvin JP: Spreading depression of Leao in rodent and human cortex. Brain Research 666:133, 1994

Moskowitz MA: The visceral organ brain: Implications for the pathophysiology of vascular head pain. Neurology 41:182, 1991

Olesen J: Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: Pathophysiological implications. Cerebrovasc Brain Metab Rev 3:1, 1991

Olesen J et al (eds): *The Headaches*. New York, Raven, 1993

Ophoff RA et al: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. Cell 87:543, 1996

Plosker GL, Mctavish D: Sumatriptan: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Drugs 47:622, 1994

Report Of The Quality Standards Subcommittee Of The American Academy Of Neurology: Practice parameter: Appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. (Summary statement.) Neurology 45:585, 1995

Weiller C et al: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Med 1:658, 1995

Welch KMA: Drug therapy of migraine. N Engl J Med 329:1476, 1993

Winner P et al: A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. Arch Neurol 53:180, 1996

Woods RP et al: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 331:1689, 1994

365 CRIZELE COMIȚIALE ȘI EPILEPSIA

Daniel H. Lowenstein

O criză comițială (de la latinescul *sacire,* „a fi posedat“) este un eveniment paroxistic, datorat unor descărcări hipersincrone, excesive, anormale dintr-un grup de neuroni din sistemul nervos central (SNC). În funcție de distribuția descărcărilor, această activitate anormală a SNC poate avea diferite manifestări, mergând de la o activitate convulsivă dramatică, până la experiența unor fenomene ce nu sunt lesne de observat din exterior. Deși incidența și prevalența crizelor comițiale sunt influențate de mai mulți factori, aproximativ 5-10% din populație vor avea cel puțin un episod în timpul vieții, cu cea mai mare incidență în primii ani ai copilăriei sau la vârste înaintate. Deoarece crizele sunt frecvente, această problemă clinică este întâlnită frecvent în practica medicală, într-o diversitate de situații.

Termenul de comițialitate trebuie delimitat cu atenție de acela de epilepsie. *Epilepsia* descrie o condiție în care o persoană are convulsii *recurente,* datorate unui proces subiacent cronic. Această definiție implică faptul că o persoană cu un singur episod sau cu episoade recurente datorate unor circumstanțe evitabile nu are epilepsie. Epilepsia se referă la un fenomen clinic mai degrabă decât la o singură entitate patologică, din moment ce există mai multe forme și etiologii pentru ea. Totuși, printre multiplele cauze de epilepsie, există unele *sindroame epileptice*, în care caracteristicile clinice și patogenice sunt distincte și sugerează o etiologie subiacentă specifică.

Dacă folosim definiția epilepsiei ca două sau mai multe atacuri neprovocate, incidența ei este de aproximativ 0,3-0,5% în diferite populații pe glob, iar prevalența a fost estimată la 5-10 oameni la 1000.

CLASIFICAREA CRIZELOR COMIȚIALE

Un pas esențial în evaluarea și tratamentul unui pacient cu convulsii este determinarea tipului crizei ce a avut loc. Importanța acesteia nu e exagerată – clasificarea crizelor este esențială pentru stabilirea condiției diagnostice în situații etiologice diferite, selectarea tratamentului adecvat și pentru că poate aduce informații foarte importante privind prognosticul. În 1981, Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (The International League Against Epilepsy – ILAE) a publicat o versiune modificată a Clasificării Internaționale a Atacurilor Epileptice,

care continuă să fie un sistem util de clasificare (tabelul 365-1). Acest sistem se bazează pe elementele clinice ale atacurilor și elementele asociate electroencefalografice (EEG). Alte elemente potențial distinctive, cum sunt etiologia sau substratul celular, nu sunt incluse în sistemul de clasificare, deși acesta, probabil, se va schimba în viitor, cu cât se vor ști mai multe despre mecanismele fiziopatologice ce stau la baza diferitelor tipuri de atacuri.

Principala caracteristică care diferențiază diferitele tipuri de atacuri este activitatea *parțială* (sinonim cu *focală*) sau *generalizată*. Atacurile parțiale sunt acelea în care activitatea este restrânsă la arii mici din cortexul cerebral. Atacurile generalizate implică regiuni difuze din creier afectate simultan, în mod bilateral și simetric. De regulă, crizele parțiale sunt asociate tipic cu anomalii structurale ale creierului. Din contră, crizele generalizate sunt rezultatul anomaliilor structurale, biochimice sau celulare, cu o distribuție mai largă. Continuă să fie dezbătute alte aspecte ale clasificării crizelor comițiale și semiologiei (fenomenologiei) între epileptologi, între care definiția alterării conștienței, utilizarea termenului de „parțial" în loc de „focal" și conceptul de aură.

CRIZELE COMIȚIALE PARȚIALE Crizele parțiale apar în regiuni mici ale creierului. Dacă în timpul atacului este păstrată pe deplin conștiența, manifestările clinice sunt considerate relativ simple și atacul este numit *criză parțială-simplă*. Dacă este alterată conștiența, simptomatologia este mai complexă, iar atacul este denumit *criză parțială – complexă*. Un subgrup important suplimentar cuprinde acele crize care încep ca parțiale și apoi se răpândesc difuz cortical, adică sunt *crize parțiale cu generalizare secundară*.

Crizele parțiale simple Crizele parțiale simple determină simptome motorii, senzoriale, vegetative sau psihice, fără o alterare evidentă a conștienței. De exemplu, un pacient care are o criză parțială motorie ce ia naștere din cortexul motor primar drept, în vecinătatea zonei care controlează mișcările mâinii, va observa prezența de mișcări involuntare controlateral, la mâna stângă. Aceste mișcări sunt în mod tipic clonice (adică mișcări repetitive, de flexie /extensie), cu o frecvență de aproximativ 2-3 ori pe zi; pot fi, de asemenea, observate posturi tonice pure. Deoarece regiunea corticală care controlează mișcările mâinii este în imediata vecinătate a regiunii pentru expresia feței, atacul poate determina și mișcări anormale ale feței, sincron cu cele ale mâinii. Înregistrările EEG cu electrozi pe scalp în timpul crizei (adică o EEG în ictus) pot arăta descărcări anormale într-o zonă foarte limitată din aria cerebrală învecinată dacă focarul se află pe convexitatea cerebrală. Totuși, în criză, activitatea din structurile cerebrale profunde frecvent nu este înregistrată de EEG standard și poate necesita electrozi intracranieni pentru detectare.

Au o valoare mai mare trei elemente adiționale ale crizelor motorii parțiale. Primul, la unii pacienți, mișcările anormale pot începe într-o zonă foarte mică, cum ar fi la degete, și pot progresa gradat (în secunde sau minute) și pot include porțiuni mai mari ale extremităților. Acest fenomen a fost pentru prima dată descris de Hughlings Jackson și este cunoscut ca „marșul Jacksonian", reprezentând răspândirea activității de-a lungul unei regiuni din ce în ce mai mare din cortexul motor. Al doilea, pacienții pot avea o pareză localizată (paralizia lui Todd), cu durata de minute sau ore, în regiunile implicate după o criză. Al treilea, în rare cazuri, atacul poate continua ore sau zile. Această situație, denumită *epilepsia partialis continua*, este adesea complet refractară la tratament medical.

Alte forme de crize parțiale simple includ pe acelea ce determină modificări în senzațiile somatice (ex., parestezii), vizuale (fulgere luminoase sau halucinații formate), echilibrului (senzație de cădere sau vertij) sau disfuncții vegetative (flushing, transpirații, piloerecție). Crizele parțiale simple ce iau naștere în cortexul temporal sau frontal pot determina și alterări ale auzului, mirosului sau funcțiilor corticale înalte (simptome psihice). Acestea cuprind senzații intense și neobișnuite de mirosuri (ex., cauciuc ars, kerosen) sau sunete (sunete elementare sau cu grad înalt de complexitate) sau o senzație epigastrică ce se ridică de la stomac sau piept spre cap. Unii pacienți descriu trăiri interne ciudate, cum ar fi frică, presimțirea unei schimbări iminente, detașare, depersonalizare, „*déja vu*" sau iluzii în care obiectele sunt micșorate (micropsia) sau mărite (macropsia). Uneori, asemenea simptome preced o criză parțială complexă sau secundar generalizată; aceste crize parțiale simple au rol de avertizare sau *aură*.

Crizele parțiale-complexe Crizele parțiale complexe se caracterizează prin activitate focală, însoțită de alterarea tranzitorie a capacității pacientului de a-și menține contactul normal cu mediul înconjurător. Practic, aceasta înseamnă că pacientul nu este capabil să răspundă la stimuli vizuali sau verbali în timpul crizei și are alterată amintirea sau conștiența fazei acute. Atacul începe frecvent cu o aură (adică o criză parțială simplă), care este stereotipă pentru pacient. Începutul fazei ictale constă frecvent în oprire bruscă a activității sau privire fixă, iar acestea marchează momentul din care pacientul va avea amnezii. Oprirea activității se însoțește, de obicei, de automatisme, care sunt acte stereotipe, involuntare, ce acoperă o gamă largă de manifestări. Automatismele pot fi constituite din acte foarte simple, cum ar fi mestecatul, plescăitul din buze, înghițitul sau mișcări ale mâinii de „culegere" sau activități mai complexe, cum ar fi manifestări emoționale sau fuga. După atac, pacientul este confuz, iar tranziția către recuperarea totală a conștienței poate dura de la secunde până la o oră. Examinarea atentă a pacientului imediat după atac poate arăta amnezia anterogradă sau, în cazul implicării emisferei dominante, afazie post-ictală.

EEG de rutină, interictal (adică între crize) la pacienții cu crize parțiale complexe este adesea normală sau poate arăta scurte descărcări, numite *vârfuri epileptiforme* sau *unde ascuțite*. Din moment ce crizele parțiale complexe încep adesea în lobul temporal medial sau frontal inferior, adică regiuni aflate departe de scalp, înregistrarea EEG în timpul crizei poate să nu determine localizarea. În orice caz, focarul este detectat adesea utilizând electrozi speciali, cum ar fi cei sfenoidali sau cei implantați intracranian chirurgical.

Gama de comportamente clinice potențial legate de crizele parțiale complexe este așa de largă, încât este recomandată o atenție extremă înainte de a trage concluzia că episoadele stereotipe de acte atipice sau bizare nu sunt datorate unui atac de epilepsie. În asemenea cazuri, este absolut necesar să se efectueze studii EEG mai detaliate, pentru a determina dacă respectivele acte comportamentale sunt determinate de un atac de epilepsie.

Crizele parțiale cu generalizare secundară Crizele parțiale se pot propaga și cuprinde ambele emisfere cerebrale, producând o criză generalizată, de obicei de tip tonico-clonic (va fi discutată mai jos). Generalizarea secundară se observă

Tabelul 365-1

Clasificarea crizelor comițiale

1. Crize comițiale parțiale
   - A. Crize parțiale-simple (cu semne motorii, senzoriale, vegetative sau psihice)
   - B. Crize parțiale-complexe
   - C. Crize parțiale cu generalizare secundară
2. Crize comițiale generalizate primar
   - A. Absența (petit mal)
   - B. Tonico-clonice (grand mal)
   - C. Tonice
   - D. Atone
   - E. Miclonice
3. Crize comițiale neclasificate
   - A. Crizele neonatale
   - B. Spasmele infantile

frecvent după crize parțiale simple, în special după acelea cu focar în lobul frontal, dar poate fi asociată și cu crize parțiale ce apar oriunde în creier. O criză cu generalizare secundară e adesea dificil de diferențiat de o criză tonico-clonică generalizată primar, din moment ce crizele motorii au tendința de a accentua faza convulsiilor generalizate, care este mai dramatică, și de a trece cu vederea simptomele focale, mai subtile, prezente la debut. În unele cazuri, debutul focal al atacului devine aparent numai când o anamneză atentă identifică o aură (adică o criză parțială simplă). Totuși, adesea, debutul focal nu este evident clinic și poate fi evidențiat numai după analiza atentă a EEG. Cu toate acestea, diferențierea între aceste două entități este foarte importantă, din moment ce pot fi diferențe semnificative în evaluarea și tratamentul crizelor parțiale față de cele generale.

CRIZELE GENERALIZATE Prin definiție, crizele generalizate iau naștere în ambele emisfere simultan. Totuși, este imposibil în mod curent să se excludă în întregime existența unui focar de activitate anormală ce inițiază crizele înainte de o generalizare secundară rapidă. Din acest motiv, crizele generalizate pot fi definite practic ca fiind evenimente electrografice și clinice bilaterale, fără debut focal detectabil. Din fericire, un număr de subtipuri de crize generalizate au elemente distinctive ce ușurează diagnosticul clinic.

Absențele (crizele petit mal) Absențele se caracterizează prin pierderi de conștiență scurte, bruște, fără pierderea controlului postural. Atacul durează obișnuit numai câteva secunde, conștiența revine la fel de brusc cum a fost pierdută și nu există confuzie postcritică. Deși pierderile scurte de conștiență pot fi inaparente clinic sau pot reprezenta singura manifestare de descărcare, absențele sunt, de obicei, însoțite de semne motorii bilaterale, discrete, cum ar fi clipitul rapid din pleoape, mișcări de mestecare sau mișcări clonice ale mâinilor, de mică amplitudine.

Absențele încep aproape întotdeauna în copilărie (la vârsta de 4-8 ani) sau la începutul adolescenței și sunt tipul principal de criză la 15-20% din copiii cu epilepsie. Atacurile pot apărea de sute de ori pe zi, dar copilul poate să nu le sesizeze sau să nu relateze existența lor. Aceasta poate conduce la situația în care pacientul se străduiește tot timpul să adune laolaltă experiențe ce au fost întrerupte de atacuri. Din moment ce semnele clinice sunt discrete, în special pentru părinții tineri nu este surprinzător că primul indiciu de epilepsie este adesea o stare inexplicabilă de visare și un declin în performanțele școlare, sesizat de profesori.

Marca electrofiziologică a crizelor tipice de absență este o descărcare vârf-undă de 3Hz, simetrică și generalizată, care începe și se termină brusc, pe un fond EEG normal. Perioadele de descărcare vârf-undă durează mai mult de câteva secunde și se corelează, de obicei, cu semnele clinice, dar EEG arată adeseori mult mai multe perioade de activitate corticală anormală decât sunt bănuite clinic. Hiperventilația tinde să provoace aceste descărcări electrografice și chiar crizele și este folosită de rutină în timpul înregistrării EEG.

Absențele tipice nu sunt asociate cu alte probleme neurologice și răspund bine la tratamentul cu anticonvulsivante specifice. Deși estimările variază, aproximativ 60-70% din acești pacienți vor avea remisiune spontană în timpul adolescenței. Din nefericire, un număr semnificativ de pacienți care nu au remisiune asociază crize tonico-clonice generalizate și suferă de problemele epilepsiei cronice.

Absențele atipice Absențele atipice au elemente ce se abat de la cele tipice, clinic și EEG. De exemplu, pierderea cunoștienței este, de obicei, de durată mai mare și mai puțin abruptă în debut și remisiune, iar atacul e însoțit de semne motorii mai evidente, ce pot include elemente focale sau de lateralizare. EEG arată un model vârf-undă lent, generalizat, cu o frecvență de 2,5/s sau mai puțin, precum și alte anomalii. Absențele atipice sunt, de obicei, însoțite de anomalii structurale difuze sau multifocale ale creierului, cum ar fi retardul mental. Mai mult, atacurile răspund mai puțin la anticonvulsivante, comparativ cu absențele tipice.

Crizele comițiale tonico-clonice generalizate (grand mal) Crizele tonico-clonice primar generalizate sunt principalul tip de criză la aproximativ 10% din toate persoanele cu epilepsie. Ele sunt, de asemenea, cel mai frecvent tip de atac ce apare ca urmare a dereglărilor metabolice și, din această cauză, sunt înregistrate frecvent în multe situații clinice diferite. Criza începe de obicei abrupt, fără avertizare, deși unii pacienți descriu simptome premonitorii vagi în orele dinaintea atacului. Aceste prodroame trebuie diferențiate de aurele stereotipe asociate cu crizele focale generalizate secundar. Faza inițială a atacului este, de obicei, contracția tonică a musculaturii întregului corp, numărându-se printre elementele clasice ale fenomenului. Contracția tonică a mușchilor expiratori și ai laringelui la debut vor determina un geamăt sau țipăt puternic. Respirațiile sunt stânjenite, secrețiile se acumulează în orofaringe și pacientul devine cianotic. Contracțiile mușchilor maxilarului pot determina mușcarea limbii. O creștere marcată a tonusului simpatic duce la creșterea frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și la modificarea dimensiunilor pupilei. După 10-20 sec., faza tonică a atacului trece tipic în faza clonică, produsă prin suprapunerea de perioade de relaxare musculară pe contracții musculare tonice. Perioadele de relaxare se prelungesc progresiv până la sfârșitul fazei, care, de obicei, nu durează mai mult de 1 minut. Faza postcritică este caracterizată prin lipsa răspunsului, hipotonie musculară și hipersalivație, ce poate determina respirație stertoroasă și obstrucție parțială a căilor aeriene. În acest punct, poate apare și incontinență urinară sau fecală. Pacienții revin gradat la starea de conștiență, în minute până la ore, și în timpul acestei tranziții este o perioadă tipică de confuzie postcritică. Pacienții vor acuza apoi cefalee, fatigabilitate și dureri musculare, ce pot dura mai multe ore. Durata alterării conștienței în faza postcritică poate fi foarte lungă, adică mai multe ore, la pacienții cu crize prelungite sau boli ale SNC subiacente, cum ar fi atrofia cerebrală alcoolică.

În timpul fazei tonice a crizei, EEG arată o creștere progresivă a activității cu voltaj mic, generalizată, urmată de descărcări cu mai multe vârfuri cu amplitudine mare, generalizate. În faza clonică, activitatea cu amplitudine mare este întreruptă tipic de unde lente, astfel încât se formează un model undă-vârf. EEG postcritică arată încetinire difuză, ce se recuperează gradat, pe măsură ce pacientul se trezește.

Există mai multe variante de crize tonico-clonice generalizate, cuprinzând crize pur tonice și pur clonice. Crizele tonice sunt scurte, cu durata de numai câteva secunde și sunt de menționat în mod special, deoarece se asociază, de obicei, cu sindroame epileptice cunoscute ca având crize mixte fenotipic, cum este sindromul Lennox-Gastaut (discutat mai jos).

Crizele atone Crizele atone se caracterizează prin pierderea bruscă a tonusului muscular postural, cu durata de 1-2 sec. Conștiența este alterată pentru foarte puțin timp, dar, de obicei, nu există confuzie postcritică. O criză foarte scurtă poate determina numai căderea rapidă a capului sau mișcare „de aprobare“ din cap, în timp ce atacurile mai lungi vor determina căderea pacientului. Aceasta poate fi destul de dramatică și extrem de periculoasă, deoarece există un risc mare de rănire directă a capului în timpul căderii. EEG arată descărcări vârf-undă generalizate, scurte, urmate imediat de unde lente difuze, ce se corelează cu pierderea tonusului muscular. La fel cu crizele pur tonice, crizele atone sunt, de obicei, asociate cu sindroame epileptice cunoscute.

Crizele mioclonice Mioclonia este o contracție musculară scurtă, ce poate implica numai o parte a corpului sau întregul corp. O formă fiziologică frecventă, normală de mioclonie este mișcarea bruscă, ca o smucitură, observată la adormire. Mioclonia patologică este văzută cel mai frecvent în asociere

cu boli metabolice degenerative ale SNC sau afectarea anoxică a creierului (vezi capitolul 21). Cu toate că diferențierea de alte forme de convulsii este imprecisă, crizele mioclonice sunt considerate evenimente epileptice adevărate, din moment ce sunt determinate de disfuncții corticale (și nu de afectări subcorticale sau spinale). EEG arată descărcări vârf-undă sincrone, bilateral. Crizele mioclonice, de obicei, coexistă cu alte forme de afecțiuni cu crize generalizate și sunt elementul predominant al epilepsiei mioclonice juvenile (discutată mai jos).

CRIZE COMIȚIALE NECLASIFICATE Nu toate tipurile de crize pot fi clasificate în parțiale sau generalizate. Aceasta pare a fi adevărat mai ales pentru crizele care apar la nou-născuți (adică la vârsta mai mică de 1 lună) și sugari (mai mici de un an). Fenotipurile distincte de convulsii la aceste vârste mici rezultă, în parte, din diferențele în funcția neuronală și conexiunile din SNC-ul imatur față de cel matur.

Crizele neonatale Crizele neonatale sunt în mod caracteristic foarte discrete (în special pentru ne-neonatolog) și pot consta din episoade scurte de apnee, devieri oculare, clipit sau mișcări repetitive ale brațelor și membrelor inferioare. În asemenea cazuri, EEG este vitală pentru diagnostic. Crizele tonico-clonice generalizate, crizele clonice multifocale și miocloniile pot fi, de asemenea, observate la unii pacienți, dar acestea sunt mai degrabă excepții, decât regulă.

Spasmele infantile Spasmele infantile se observă, de obicei, la copiii sub 12 luni și se caracterizează prin mișcări bruște ale capului, trunchiului sau membrelor, ce apar în grupuri de 10-20 mișcări pe episod. Spasmul clasic este o flexie bruscă a gâtului și abdomenului cu extensia membrelor (criza „în briceag"), deși sunt descrise și alte combinații de flexie și extensie. Spasmele infantile sunt frecvent destul de discrete și pot fi extrem de asemănătoare cu semnele de disconfort ale unui copil cu colici. EEG arată *hipsaritmie*, ce constă în vârfuri multifocale lente, cu amplitudine mare și mai multe tipuri de alte anomalii pleiomorfe. Spasmele infantile sunt întâlnite frecvent în asociere cu alte semne de disfuncție a SNC, ce cuprind întârziere în dezvoltare și retard mental.

SINDROAME EPILEPTICE

În plus față de recunoașterea diferitelor tipuri de crize, este utilă cunoașterea mai multor sindroame mai frecvente, deoarece aceasta ajută deseori la stabilirea tratamentului și prognosticului. Sindroamele epileptice sunt maladii în care epilepsia este un element dominant și există dovezi suficiente (prin observații clinice, EEG, radiologice sau genetice) care sugerează un mecanism subiacent comun. Mai jos sunt arătate câteva exemple.

SINDROAME EPILEPTICE IDIOPATICE (PRIMARE) **Convulsiile neonatale benigne** Convulsiile neonatale benigne sunt o boală generalizată idiopatică observată la nou născuții normali, între ziua a 2-a și a 6-a de viață. Crizele sunt de obicei tonice sau se manifestă ca scurte perioade de apnee și se remit spontan în zile sau săptămâni; copiii nu vor mai avea probleme. Un subgrup de pacienți au o formă moștenită a acestui sindrom, cunoscut sub numele de convulsii neonatale familiale benigne. A fost găsită o mutație în cromozomul 20, asociată cu boala, la cel puțin o familie.

Epilepsia mioclonică juvenilă Epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ) este o boală cu crize generalizate, de cauză necunoscută, ce apare în primii ani ai adolescenței și se caracterizează prin paroxisme mioclonice bilaterale, ce pot fi unice sau repetitive. Atacurile mioclonice sunt cel mai frecvente dimineața, după trezire și pot fi provocate de privarea de somn. Conștiența este păstrată dacă miocloniile nu sunt foarte severe. Mulți pacienți au și atacuri tonico-clonice și până la o treime au absențe. Entitatea este de altfel benignă și, deși remisiunea completă e rară, crizele răspund bine la medicație anticonvulsivantă. Frecvent există istorii familiale de epilepsie, iar studiile genetice sugerează o cauză poligenică (vezi capitolul 363).

Epilepsia benignă a copiilor cu vârfuri centrotemporale Aceasta este o epilepsie focală, idiopatică ce apare la copii de altfel normali, cu vârste între 3 și 13 ani și poate ajunge la 25% din epilepsiile din copilărie. Pacienții au crize scurte, parțiale-simple, caracterizate prin simptome motorii și senzitive pe jumătate de față, ce se pot răspândi la membre sau se pot generaliza. Cele mai multe crize, în special cele care se generalizează, apar în timpul somnului. EEG între crize arată un model distinctiv de vârf cu amplitudine mare sau unde ascuțite în regiune centrotemporală, ce pot trece dintr-o parte în alta. Atacurile sunt ușor de tratat cu anticonvulsivante și se remit aproape întotdeauna până la 15 ani. Boala se transmite autozomal dominant, cu penetranță variabilă, iar mulți membri ai familiei aparent neafectați au anomalii EEG.

SINDROAMELE EPILEPTICE SIMPTOMATICE (SECUNDARE) **Sindromul Lennox-Gastaut** Sindromul Lennox-Gastaut apare la copii (cu vârste între 1 și 8 ani) și este definit de următoarea triadă: (1) crize de multe tipuri (ce cuprind de obicei crize generalizate tonico-clonice, atone și absențe atipice); (2) o EEG ce arată descărcări lente (< 3Hz) vârf-undă și o varietate de alte anomalii și (3) alterarea funcțiilor cognitive la majoritatea pacienților, dar nu în toate cazurile. Sindromul Lennox-Gastaut se asociază cu suferință a SNC sau disfuncții din diferite cauze, ce cuprind anomalii de dezvoltare, hipoxie/ischemie perinatală, traumatisme, infecții și alte leziuni dobândite. Natura multifactorială a acestui sindrom sugerează că este un răspuns nespecific al creierului la lezare neuronală difuză. Din nefericire, mulți pacienți au un prognostic rezervat, din cauza bolii SNC subiacente și a consecințelor psihosociale și fizice ale epilepsiei severe, insuficient controlate. Un sindrom similar la sugari, ce evoluează frecvent în sindrom Lennox-Gastaut, este *sindromul West*, caracterizat prin spasme infantile, alte elemente de disfuncție cerebrală și un model EEG caracteristic.

Sindromul epilepsiei lobului temporal medial Epilepsia lobului temporal medial (ELTM) este cel mai frecvent sindrom asociat cu crize parțiale complexe și este un exemplu de epilepsie parțială simptomatică. Elemente distincte clinice, electroencefalografice și histopatologice definesc sindromul (tabelul 365-2). Rezonanța magnetică (RM) de înaltă rezoluție poate detecta scleroză caracteristică în hipocamp, ce pare elementul esențial fiziologic al ELTM pentru mulți pacienți (figura 365-1); recunoașterea acestui sindrom este foarte importantă, deoarece tinde să fie refractar la tratamentul cu medicamente anticonvulsivante, dar răspunde foarte bine la intervenție chirurgicală. Progrese majore în înțelegerea mecanismelor de bază s-au făcut prin studierea modelelor experimentale ale ELTM, discutate mai jos.

CAUZELE CRIZELOR COMIȚIALE ȘI ALE EPILEPSIEI

Crizele comițiale sunt rezultatul dezechilibrului balanței normale din SNC dintre excitație și inhibiție. Date fiind numeroasele elemente care controlează excitabilitatea neuronală, nu este surprinzător că există multe modalități de a perturba această balanță și, de aici, multe cauze diferite pentru crizele comițiale și epilepsie. Înțelegerea mecanismelor de bază implicate rămâne foarte limitată și, în consecință, nu există un cadru de lucru bazat pe concepții mecaniciste, riguroase pentru organizarea tuturor etiologiilor. Din punct de vedere conceptual, trei observații clinice importante subliniază cum o varietate de factori determină anumite condiții ce pot produce crize comițiale sau epilepsie la un anumit pacient.

1. *Creierul normal poate avea crize comițiale în anumite condiții; există diferențe individuale între susceptibilitatea sau pragul pentru crize.* De exemplu, crizele pot fi induse

Tabelul 365-2

Caracteristicile sindromului de epilepsie de lob temporal medial

ANAMNEZA	
Istoric de crize febrile	Rare crize generalizate secundar
Istoric familial pozitiv pentru epilepsie	Crizele se pot remite și pot reapărea
Debut precoce	Crize adesea intratabile
OBSERVAȚII CLINICE	
Frecvent aură	Posturi unilaterale
Oprire din activitate/privire în gol	Dezorientare postcritică, pierderi de memorie, disfazie (dacă focarul se află în emisfera dominantă)
Automatisme complexe	
EXAMENE DE LABORATOR	
Vârfuri temporale anterioare, unilaterale sau bilaterale, pe EEG	
Hipometabolism la PET interictal	
Hipoperfuzie la SPECT interictal	
Deficite de memorie material-specifice la amobarbital intracranian (test Wada)	
Elemente RM:	
Hipocamp mic cu creșterea semnalului la secvențele T_2.	
Lob temporal mic	
Creșterea cornului temporal	
Elemente histopatologice:	
Pierderi foarte specifice de populații celulare din hipocamp în cele mai multe cazuri	

PRESCURTĂRI: PET – positron emission tomography (tomografie cu emisie de pozitroni); SPECT – single photon emission computed tomography (tomografia computerizată de emisie a unui singur tip de fotoni)

de febra mare la copii care sunt, de altfel, normali și care nu au nici un fel de probleme neurologice, inclusiv epilepsia. Totuși, crizele febrile apar la numai 3-5% din copii. Aceasta implică existența unor *factori endogeni* variați, subiacenți ce influențează pragul de declanșare a crizei. Unii dintre acești factori sunt în mod clar genetici, după cum a fost arătat că istoricul familial de epilepsie va influența posibilitatea de apariție a crizelor la indivizi normali. Dezvoltarea normală joacă un rol important, din moment ce creierul pare să aibă diferite praguri pentru crize în diferite etape ale maturizării.

2. *Există multe afecțiuni ce au o probabilitate foarte mare de a determina o maladie cronică comițială.* Unul din cele mai bune exemple este traumatismul cranian penetrant sever – ce se asociază până la 50% cu riscul de a determina epilepsie. Tendința mare a leziunilor cerebrale traumatice severe de a duce la epilepsie sugerează că acestea determină modificări patologice cu durata lungă în SNC, ce transformă o rețea neuronală prezumtiv normală într-una cu hiperexicitabilitate anormală. Acest proces este cunoscut ca *epileptogeneză*, iar modificările specifice care determină scăderea pragului pentru crize pot fi considerate *factori epileptogeni*. Alte situații asociate cu epileptogeneza cuprind accidentele cerebrale vasculare, infecțiile și anomaliile de dezvoltare ale SNC. De asemenea, anomaliile genetice asociate cu epilepsia, cum ar fi mutațiile genice asociate cu convulsiile neonatale familiale benigne sau EMJ, cel mai probabil implică procese care declanșează apariția de seturi specifice de factori epileptogeni.

3. *Crizele comițiale sunt episodice.* Pacienții cu epilepsie au intermitent crize și, în funcție de cauza determinantă, mulți pacienți sunt complet normali pentru luni sau chiar ani între crize. Aceasta implică faptul că există *factori precipitanți* sau provocatori care induc crizele la pacienții cu epilepsie. În mod asemănător, factorii precipitanți sunt cei responsabili pentru determinarea unei singure crize la indivizi fără epilepsie. Factorii precipitanți sunt aceia care interferă cu procesele fiziologice intrinseci, cum ar fi stress-ul fizic sau fiziologic, privarea de somn sau modificările hormonale asociate ciclului

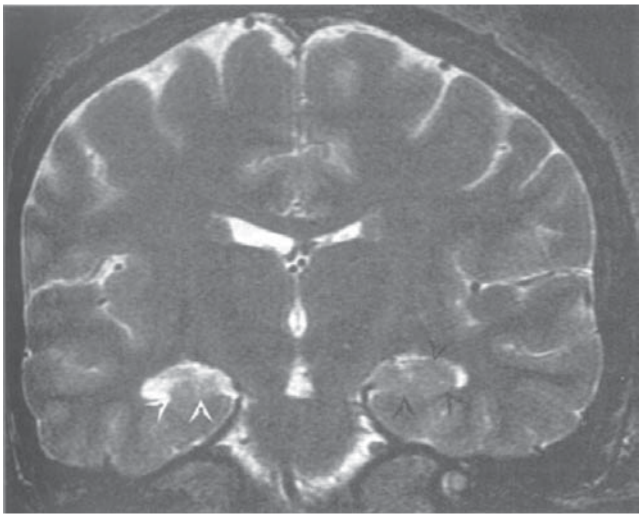


FIGURA 365-1 Epilepsia lobului temporal medial. EEG a sugerat un focar în lobul temporal drept. Imaginile de rezonanță magnetică, ecou de spin rapid T_2 cu rezoluție înaltă secțiune coronală obținute prin corpul hipocampului, arată semnal cu intensitate anormal de mare în hipocampul drept (săgeți albe; a se compara cu hipocampusul normal din stânga-săgeți negre), sugestive pentru scleroză temporală medială.

menstrual. Ei includ și factori exogeni, cum ar fi expunerea la substanțe toxice și anumite medicamente.

Aceste observații subliniază conceptul că multe din cauzele crizelor comițiale și epilepsiei rezultă din jocul dinamic dintre factorii endogeni, factori epileptogeni și factori precipitanți. Trebuie analizat cu atenție rolul potențial al fiecăruia când se stabilește atitudinea adecvată la pacienții cu crize comițiale. De exemplu, identificarea factorilor predispozanți (de ex., istoric familial de epilepsie) la un pacient cu convulsii febrile crește necesitatea urmăririi atente și a evaluării diagnostice mai agresive. Găsirea unei leziuni epileptogene poate ajuta la estimarea recurenței crizelor și duratei tratamentului. În sfârșit, înlăturarea sau modificarea factorilor precipitanți poate fi o metodă sigură și eficientă pentru prevenirea altor crize, mai mult decât folosirea profilactică a medicamentelor anticonvulsivante.

CAUZE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ În practică este utilă aprecierea etiologiilor crizelor în funcție de vârsta pacientului, deoarece vârsta este unul dintre cei mai importanți factori ce determină atât incidența, cât și etiologiei crizelor comițiale sau epilepsiei (tabelul 365-3).

În timpul *perioadei neonatale și copilăriei mici,* cauzele potențiale includ encefalopatia hipoxic-ischemică, traumatismele, infecțiile SNC, anomaliile congenitale ale SNC și bolile metabolice. Copiii născuți din mame ce utilizează droguri neurotoxice, cum sunt cocaina, heroina sau etanolul, sunt susceptibili la convulsii, din cauza sevrajului la drog în primele câteva zile de la naștere. Hipoglicemia și hipocalcemia, complicații secundare ale leziunilor perinatale, de asemenea, sunt cauze de convulsii imediat după naștere. Convulsiile datorate deficitelor metabolice înnăscute încep, de obicei, odată cu hrănirea regulată, caracteristic la 2-3 zile după naștere. Deficitul de piridoxină (vitamina B_6), o cauză importantă de convulsii neonatale, poate fi tratat eficient prin suplimentarea cu piridoxină. În acest interval de timp, sunt, de asemenea, întâlnite forme moștenite sau idiopatice de convulsii neonatale benigne.

Cele mai frecvente convulsii care apar în *perioada de sugar mare sau preșcolar mic* sunt cele febrile, ce sunt crize asociate cu febră, dar fără dovada infecției SNC sau a altor cauze definite. Prevalența per total este de 3-5% și chiar mai mare în unele părți ale lumii, cum ar fi Asia. Pacienții au frecvent istoric familial de convulsii febrile sau epilepsie. Convulsiile febrile apar, de obicei, între 3 luni și 5 ani și au un vârf al incidenței între 18 și 24 luni. Scenariul tipic este prezența

Tabelul 365-3

Cauzele crizelor comițiale

Nou-născuți (<1 lună)	Hipoxie și ischemie perinatală Traumatism și hemoragie intracraniană Infecție acută SNC (meningită virală și bacteriană) Dezechilibre metabolice (hipoglicemie, hipocalcemii, hipomagneziemie, deficit de piridoxină) Abstinența la droguri Anomalii de dezvoltare (genetice și dobândite) Boli genetice
Sugari și copii (>1 lună și < 12 ani)	Crize febrile Boli genetice (metabolice, degenerative, sindroame epileptice primare) Infecții SNC Anomalii de dezvoltare (dobândite și genetice) Traumatisme Idiopatice
Adolescenți (12-18 ani)	Traumatisme Boli genetice Infecții Tumori cerebrale Utilizarea de droguri ilegale Idiopatice
Adulți tineri (18-35 ani)	Traumatisme Sevraj alcoolic Utilizarea de droguri ilegale Tumori cerebrale Idiopatice
Ceilalți adulți (>35 ani)	Boli cerebrovasculare Tumori cerebrale Sevraj alcoolic Dezechilibre metabolice (uremie, insuficiență hepatică, anomalii electrolitice, hipoglicemie) Boala Alzheimer și alte boli degenerative ale SNC Idiopatice

de convulsii tonico-clonice, generalizate la un copil, în timpul unei stării febrile, în situația unor infecții recurente a copilăriei, cum ar fi otita medie, infecțiile respiratorii sau gastroenteritele. Convulsiile apar cel mai probabil în timpul fazei de creștere a curbei temperaturii (adică în timpul primei zile), mai degrabă decât în timpul remisiei bolii. O criză febrilă *simplă* este un eveniment izolat, unic, scurt, simetric. Crizele febrile *complexe* au activitate comițială repetată, mai mult de 15 minute, sau au fenomene de focar. Aproximativ o treime din pacienții cu crize febrile vor avea o recurență, dar mai puțin de 10% au trei sau mai multe episoade. Recurențele sunt mai probabile când crizele febrile apar în primul an de viață. Crizele febrile simple nu se asociază cu creșterea riscului de dezvoltare a epilepsiei, în timp ce crizele febrile complexe au un risc de 2-5%; alți factori de risc includ preexistența deficitelor neurologice și istoric familial de crize în afara febrei.

Copilăria marchează vârsta la care sunt prezente multe dintre sindroamele epileptice bine definite, cuprinzând absențele tipice ale copilului și epilepsia benignă a copilului, cu vârfuri centro-temporale. Unii copii, de altminteri normali, dezvoltă crize tonico-clonice generalizate, idiopatice, fără alte elemente care să permită încadrarea în sindroame specifice. Epilepsia de lob temporal este de obicei prezentă în copilărie și poate fi legată de scleroza lobului temporal medial (parte a sindromului ELTM) sau de alte anomalii de focar, cum ar fi disgenezia corticală. Alte tipuri de crize parțiale, inclusiv cele cu generalizare secundară, pot fi manifestări relativ tardive ale unei boli de dezvoltare, unei leziuni dobândite, cum ar fi traumatismul cranian, al unei infecții a SNC (în special encefalita virală) sau, foarte rar, a unei tumori a SNC. Este, de asemenea, perioada la care este identificat sindromul Lennox-Gastaut, aproape întotdeauna la un copil ce are și alte probleme neurologice, cum ar fi encefalopatia statică.

Perioada adolescenței și de adult tânăr este una de tranziție, în timpul căreia sindroamele epileptice genetice sau idiopatice, inclusiv EJM și absențele juvenile, devin mai puțin frecvente, în timp ce încep să predomine epilepsiile secundare leziunilor SNC dobândite. Crizele pacienților din acest interval de vârstă se pot asocia cu traumatismele craniene, infecții SNC (incluzând infecții parazitare, cum este cisticercoza), tumori cerebrale, anomalii congenitale ale SNC, utilizarea de droguri ilegale sau sevrajul alcoolic.

Traumatismele craniene sunt o cauză frecventă de epilepsie la adolescenți și adulți. Leziunile capului pot fi determinate de mai multe mecanisme, iar posibilitatea dezvoltării epilepsiei se corelează bine cu severitatea leziunii. Un pacient cu plagă penetrantă a capului, fractură craniană cu înfundare, hemoragie intracraniană și comă posttraumatică prelungită sau amnezie are un risc de 40-50% de a face epilepsie, în timp ce un pacient cu traumatism cranian închis și contuzie cerebrală are un risc de 5-25%. Crizele recurente apar, de obicei, în primul an după traumatismul cefalic, deși sunt bine cunoscute și intervale de 10 ani sau chiar mai mari. În studii controlate, leziunile ușoare, definite ca o comoție cu amnezie sau pierderea conștienței pentru mai puțin de 30 minute, nu au fost găsite a se asocia cu creșterea posibilității de epilepsie. Cu toate acestea, cei mai mulți specialiști au pacienți ce au crize parțiale în primele ore sau zile de la un traumatism ușor și vor dezvolta ulterior crize cronice de același tip; asemenea cazuri pot reprezenta exemple rare de epilepsie cronică provocată de rănirea ușoară a capului.

Cauzele crizelor comițiale la *adulții vârstnici* cuprind bolile cerebrovasculare, traumatismele (inclusiv hematomul subdural), tumorile SNC și bolile degenerative. Bolile cerebrovasculare pot număra până la aproximativ 50% din cazurile noi de epilepsie la pacienții cu vârstă mai mare de 65 ani. Crizele acute (adică cele care apar în timpul accidentului vascular) sunt asociate mai frecvent cu accidentul embolic, decât cu cel hemoragic sau trombotic. Crizele cronice apar în mod tipic după luni sau ani de la evenimentul inițial și sunt asociate cu toate formele de accident vascular.

Tulburările metabolice, cum sunt dezechilibrele hidro-electrolitice, hipo- sau hiperglicemia, insuficiența renală și insuficiența hepatică pot determina crize la orice vârstă. În mod asemănător, bolile endocrine, hematologice, vasculitele și multe alte boli sistemice pot determina crize pe un interval larg de vârste. La fel, o mare diversitate de medicamente și droguri sunt cunoscute a precipita crizele (tabelul 365-4).

Tabelul 365-4

Medicamente și alte substanțe care pot determina crize comițiale

Antimicrobiene β – lactamice și compuși înrudiți Chinolone Izoniazida Ganciclovir Anestezice și antiaritmice Antagoniști β adrenergici Anestezice locale Agenți din clasa 1B Imunosupresoare Ciclosporina OKT3 (anticorpi monoclonali împotriva limfocitelor T) Psihotrope Antidepresive Antipsihotice Litiu	Substanțe de contrast radiologice Teofilina Sevrajul la medicamente sedativ-hipnotice Alcool Barbiturice Benzodiazepine Utilizare de droguri Amfetamina Cocaina Fenciclidina Metilfenidat

MECANISMELE FUNDAMENTALE

MECANISME ALE INIȚIERII CRIZEI ȘI PROPAGĂRII Crizele parțiale pot începe într-o regiune corticală foarte mică și apoi să se întindă la regiunile învecinate, adică există o fază de *inițiere a crizei* și o fază de *propagare a crizei*. Studiile pe modele experimentale ale acestor faze sugerează că faza de inițiere este caracterizată prin două evenimente ce au loc într-un agregat de neuroni: (1) descărcări de potențiale de acțiune cu frecvență înaltă și (2) hipersincronizare. Descărcările sunt determinate de o depolarizare relativ prelungită a membranei neuronale, datorată unui influx al calciului extracelular (Ca^{2+}), ce conduce la deschiderea canalelor de sodiu (Na^+) voltaj dependente; influx de Na^+; generarea de potențiale de acțiune repetitive. Acesta este urmat de potențialul hiperpolarizant mediat de receptori pentru acidul γ – aminobutiric (GABA) sau canale de potasiu (K^+), depinzând de tipul de celulă. Descărcările sincrone de la un număr suficient de mare de neuroni determină așa numita descărcare-vârf pe EEG.

În mod normal, răspândirea descărcărilor este prevenită de hiperpolarizarea intactă și o regiune înconjurătoare de inhibiție, creată de neuroni inhibitori. Dacă există o activare suficientă, există o recuperare a neuronilor înconjurători, printr-un număr de mecanisme. Descărcările repetitive conduc la următoarele: (1) o creștere a K^+ extracelular ce frânează extinderea hiperpolarizării și depolarizează neuronii învecinați; (2) acumulare de Ca^{2+} în terminațiile presinaptice, ceea ce conduce la creșterea eliberării de neurotransmițători și (3) activare indusă de depolarizarea subtipului *N* – metil – D-aspartat (NMDA) al receptorului aminoacid excitator, ceea ce determină creșterea influxului de Ca^{2+} și activare neuronală. Recrutarea unui număr suficient de neuroni determină o pierdere a inhibiției înconjurătoare și propagarea activității la arii vecine, prin conexiuni corticale locale și la arii mai îndepărtate, prin căi comisurale lungi, cum este corpul calos.

Mulți factori controlează excitabilitatea neuronală și, astfel, există multe mecanisme potențiale de alterare a tendinței neuronale pentru descărcări. Exemple de mecanisme *intrinseci* ale neuronului cuprind modificări în conductanța canalelor ionice, răspunsul caracteristic al receptorilor de membrană, sistemele-tampon citoplasmatice, sistemele de mesageri secunzi și expresia proteică determinată de transcripția genelor, translație și modificările posttranslaționale. Mecanismele *extrinseci* neuronului cuprind modificări în cantitatea sau tipul neurotransmițătorilor din sinapse, modularea receptorilor de către ionii extracelulari și alte molecule și proprietățile spațiale și temporale ale energiei sinaptice și nesinaptice. Celelalte celule, care nu sunt neuroni, cum sunt astrocitele și oligodendrocitele au, de asemenea, un rol important în multe din aceste mecanisme.

Anumite cauze cunoscute ale crizelor se explică prin aceste mecanisme. De exemplu, ingestia accidentală de acid domoic, care este un analog de glutamat (principalul neurotransmițător excitator din creier), determină crize prin activarea directă a receptorilor pentru aminoacizii excitatori, în tot SNC. Penicilina, care poate să scadă pragul pentru crize la oameni și este puternic convulsivantă în modelele experimentale, scade inhibiția, antagonizând efectele GABA și ale receptorilor săi. Mecanismele fundamentale ale altor factori precipitanți ai acceselor, cum sunt privarea de somn, febra, sevrajul alcoolic, hipoxia și infecțiile, nu sunt tot atât de bine înțelese, dar probabil că implică perturbări asemănătoare în excitabilitatea neuronală. La fel, factorii endogeni care determină pragul individual pentru crize pot fi, de asemenea, asociați cu aceste proprietăți. Cunoașterea mecanismelor răspunzătoare pentru inițierea și propagarea celor mai multe crize generalizate (cuprinzând tipurile tonico-clonic, mioclonic și atonic) rămâne rudimentară și reflectă limitele înțelegerii conexiunilor cerebrale la nivel de sistem. Mult mai mult este cunoscut despre originea descărcărilor vârf-undă generalizate, în absența crizelor. Acestea par a fi legate de ritmurile oscilatorii generate în mod normal în timpul somnului, de circuite ce conectează talamusul și scoarța cerebrală. Acest comportament oscilator implică o interacțiune între receptorii $GABA_B$, canalele de Ca^{2+} tip T și canalele de K^+, localizate în interiorul talamusului. Studii farmacologice indică faptul că modularea acestor receptori și canale poate conduce la crize de tip absență și există o teorie conform căreia formele genetice de absențe pot fi asociate cu mutații în componentele acestui sistem.

MECANISMELE EPILEPTOGENEZEI Epileptogeneza se referă la transformarea unei rețele neuronale normale într-una cu hiperexcitabilitate cronică. De exemplu, deseori, este o întârziere de luni până la 10 ani între lezarea inițială a SNC, cum ar fi prin traumatism, accident vascular sau infecție, și prima criză comițială. Leziunea pare a iniția un proces ce scade treptat pragul pentru criză în regiunea afectată, până când apare o criză comițială. În multe forme de epilepsie idiopatice sau genetice, epileptogeneza este probabil determinată de evenimente survenite în dezvoltare.

Studiile anatomopatologice ale hipocampului la pacienții cu epilepsie de lob temporal au sugerat că unele forme de epileptogeneză sunt legate de *modificări structurale ale rețelelor neuronale*. De exemplu, mulți pacienți cu sindrom ELTM au o pierdere de neuroni foarte selectivă, care se crede că are o contribuție la inhibiția principalilor neuroni excitatori aflați în girul dentat. Există dovezi că, în răspuns la pierderea de neuroni, există o reorganizare sau „înmugurire“ a neuronilor care au rămas, într-un mod ce afectează excitabilitatea rețelei. Unele din aceste modificări pot fi detectate în modele experimentale de crize prelungite electric sau leziuni traumatice ale creierului. Astfel, o leziune inițială, cum ar fi un traumatism cranian, poate conduce la modificări de structură focale, foarte bine localizate, ce determină hiperexcitabilitate locală. Hiperexcitabilitatea locală conduce la modificări structurale ulterioare, ce evoluează în timp, până când leziunea produce crize evidențiabile clinic. Modele asemănătoare au adus, de asemenea, dovezi puternice pentru alterările pe termen lung ale *proprietăților biochimice, intrinseci ale celulelor* din rețea; de exemplu, modificările cronice în funcția receptorului pentru glutamat. Studii recente ale unui sindrom epileptic rar ce apare în copilărie (sindromul Rasmussen) au arătat posibilitatea ca unele forme de epileptogeneză să fie determinate de un răspuns imun în care autoanticorpii împotriva receptorilor pentru glutamat să conducă la activarea acestora, depolarizare, criză comițială și leziune celulară excitotoxică.

CAUZELE GENETICE ALE EPILEPSIEI Au fost descoperite de curând cauzele genetice pentru câteva sindroame epileptice. Epilepsia mioclonică cu fibre roșii zdrențuite (EMFRZ) este asociată cu o mutație în ARNt de lizină mitocondrial. Mutația în gena B cistatină poate determina altă formă de epilepsie mioclonică progresivă (tipul Unverricht-Lundborg), iar o mutație în gena ce codifică subunitatea β_4 a receptorului de acetilcolină pare a fi responsabilă pentru un sindrom epileptic de lob frontal ce constă în crize parțiale nocturne (vezi capitolul 363). A fost localizat pe diverși cromozomi un număr de alte sindroame epileptice. Epilepsia a fost produsă la șoarecii transgenici cu o mare varietate de mutații obținute prin inginerie genetică, ceea ce sugerează că multe anomalii genetice potențiale pot determina o schimbare în pragul pentru crize.

MECANISME DE ACȚIUNE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE Medicamentele antiepileptice disponibile în mod curent par a acționa în primul rând prin blocarea inițierii sau răspândirii excitației. Fenitoina, carbamazepina, acidul valproic și lamotrigina inhibă potențialele de acțiune dependente de Na^+ într-un model dependent de frecvență, rezultând o blocare preferențială a activității de înaltă frecvență,

susținută, caracteristică neuronilor cu descărcare explozivă din focarul crizei. Fenitoina pare, de asemenea, să supreseze răspândirea crizei prin inhibarea de canale de Ca^{2+} voltaj – dependente specifice. Benzodiazepinele și barbituricele amplifică inhibiția prin interacțiuni selective cu receptorii GABA. Acidul valproic crește concentrația de GABA în creier, probabil prin interacțiunea cu enzime implicate în sinteză (decarboxilaza acidului glutamic) și catabolismul (GABA transaminaza) GABA. Gabapentinul, care este un analog structural al GABA, pare a crește nivelurile de GABA prin creșterea sintezei de GABA și a eliberării și, poate, de asemenea, determina o scădere în sinteza glutamatului. Cele mai eficiente două medicamente pentru absențe, etosuximida și acidul valproic, acționează probabil prin inhibarea canalelor de Ca^{2+} de tip T din neuronii talamici.

Spre deosebire de numărul relativ mare de medicamente antiepileptice ce pot atenua crizele, nu există în momentul de față medicamente cunoscute a preveni formarea unui focar epileptogen după leziuni ale SNC la oameni. Eventuala dezvoltare de asemenea medicamente „antiepileptogenice“ va avea un rol important în prevenirea urgenței epileptice după injurii precum traumatisme craniene, accident vascular cerebral și infecții SNC.

EVALUAREA PACIENTULUI CU CRIZĂ COMIȚIALĂ

Când un pacient se prezintă la scurt timp după o criză, prima prioritate este atenția la semnele vitale, menținerea funcțiilor respiratorie și cardiovasculară și tratamentul crizei, dacă se reia (vezi „Tratament“). Afecțiunile care sunt cu potențial fatal, cum ar fi infecția SNC, anomaliile metabolice sau toxicitatea drogurilor, trebuie recunoscute și tratate adecvat.

Când pacientul nu este în criză, evaluarea se va axa inițial pe prezența sau nu a istoricului de crize în antecedente (figura 365-2). Dacă este prima criză a pacientului, atunci se va accentua pe (1) stabilirea dacă episodul relatat a fost mai degrabă criză comițială decât alt eveniment paroxistic, (2) determinarea cauzei accesului, prin identificarea factorilor de risc și a evenimentelor precipitante și (3) decizia dacă este necesară terapia anticonvulsivantă în plus față de tratamentul pentru orice altă boală subiacentă.

La pacienții cu crize anterioare sau istoric de epilepsie, evaluarea este îndreptată spre (1) identificarea cauzei subiacente și a factorilor precipitanți și (2) determinarea corectitudinii terapiei curente a pacientului.

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC Anamneza trebuie să determine în primul rând dacă evenimentul a fost cu adevărat o criză comițială. Este esențială alocarea de suficient timp pentru a corela istoricul în profunzime, deoarece, *în multe cazuri, diagnosticul de crize comițiale se bazează numai pe elemente clinice; examenul fizic și studiile de laborator sunt adesea normale*. Având în vedere caracteristicile diferitelor tipuri de crize, întrebările trebuie să se focalizeze pe simptomele dinaintea, din timpul și de după episod, cu scopul de a diferenția o criză de alte evenimente paroxistice (vezi „Diagnosticul diferențial al crizelor comițiale“). Crizele apar frecvent în afara spitalului, iar pacientul poate fi luat prin surprindere de acces și de faza postcritică imediată; din acest motiv, martorii trebuie întrebați cu atenție.

Anamneza trebuie, de asemenea, să se focalizeze pe factorii de risc și pe evenimentele predispozante. Indiciile, precum predispoziția spre crize comițiale, cuprind istoricul de crize febrile, aură sau crize scurte, nerecunoscute ca atare și istoric familial de convulsii. Factorii epileptogenici, cum ar fi traumatisme craniene anterioare, accident vascular, tumoră sau malformații vasculare, trebuie identificați. La copii, o evaluare atentă a jaloanelor dezvoltării mentale poate aduce dovezi despre boli SNC subiacente. Trebuie, de asemenea, identificați factorii precipitanți, cum ar fi privarea de somn, boli sistemice, dezechilibre electrolitice sau metabolice, infecții acute, medicamente care scad pragul convulsivant (vezi tabelul 365-4) sau consumul de alcool sau droguri ilegale.

Examenul fizic general include căutarea de semne de infecție sau boală sistemică. Examinarea atentă a pielii poate arăta semne de scleroză tuberoasă (adenoame sebacee, pete „în frunză de frasin“), neurofibromatoză (pete café au lait, neurofibroame periferice), sindrom Sturge-Weber (angiom facial) sau boală cronică de ficat sau rinichi. Prezența unei organomegalii poate indica o tezaurismoză, iar asimetria membrelor poate oferi un indiciu pentru leziunea cerebrală apărută devreme în dezvoltare. Trebuie căutate semne de traumatisme craniene și folosirea de droguri ilicite sau alcool. Auscultația cordului și a arterelor carotide poate identifica o anomalie ce predispune la boală cerebrovasculară.

Toți pacienții necesită examen neurologic complet, cu sublinierea în special a semnelor ce denotă boală cerebrală emisferică (vezi capitolul 360). Evaluarea atentă a stării mentale (cuprinzând memoria, limbajul și gândirea abstractă) poate sugera leziuni în lobii frontal anterior, parietal sau temporal; testarea câmpurilor vizuale va ajuta la detectarea leziunilor căilor optice și lobilor occipitali. Testele screening pentru funcția motorie, cum ar fi pronația, reflexele tendinoase profunde, mersul și coordonarea, pot sugera leziuni în cortexul motor (frontal), iar testele de sensibilitate corticală (ex., stimularea simultană dublă) pot decela leziuni în cortexul parietal.

EXAMENE DE LABORATOR Examenele sanguine de rutină sunt indicate pentru a identifica cele mai frecvente cauze metabolice de crize comițiale, cum ar fi anomaliile electrolitice, ale glicemiei, calciului sau magneziului și boală renală sau hepatică. Trebuie făcute teste-screening pentru toxine în sânge și urină la toți pacienții din grupul de risc, în special când nu a fost identificat clar un factor precipitant. Dacă există orice suspiciune de meningită sau encefalită, este indicată o puncție lombară; aceasta este obligatorie la toți pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane, chiar în absența semnelor și simptomelor sugestive de infecție.

Tuturor pacienților ce au o posibilă boală cu crize comițiale trebuie să li se facă o EEG (vezi capitolul 361) cât mai curând posibil. EEG poate ajuta la stabilirea diagnosticului de epilepsie, poate încadra tipul de criză și aduce dovezi pentru existența unui anumit sindrom epileptic. Dacă pacientul are crize frecvente, cum ar fi un copil cu absențe, EEG poate confirma prezența crizei și ajuta la identificarea tipului de criză. La pacienții cu crize rare, EEG poate arăta posibile anomalii ale activității dintre crize astfel încât, când e combinată cu date clinice și radiologice, ajută la stabilirea diagnosticului. Totuși, existența modelelor epileptiforme, cum sunt vârfurile și undele ascuțite, nu sunt ele însele diagnostice, din moment ce pot fi întâlnite la 1-2% din indivizii normali. În mod ideal, EEG trebuie făcută după privare de somn, pentru a crește câmpul diagnostic potențial al studiului.

Aproape toți pacienții cu crize nou instalate trebuie să aibă un studiu imagistic al creierului, pentru a determina dacă există o anomalie structurală subiacentă responsabilă pentru crize. Principala excepție de la regulă o constituie copiii ce au un istoric neclar și examen fizic sugestiv pentru crize generalizate benigne, cum ar fi absențele. RM s-a dovedit a fi superioară tomografiei computerizate (TC) în detectarea leziunilor cerebrale asociate cu epilepsia. În unele cazuri, RM va identifica leziuni cum ar fi tumorile, malformații vasculare sau alte boli ce necesită tratament imediat. Utilizarea noilor metode de RM a crescut sensibilitatea în detectarea anomaliilor de arhitectură corticală, cuprinzând atrofia hipocampului asociată cu scleroza temporală medială, anomaliile de migrare ale neuronilor corticali. În asemenea cazuri, rezultatele nu vor duce la tratament imediat, dar vor oferi o explicație pentru

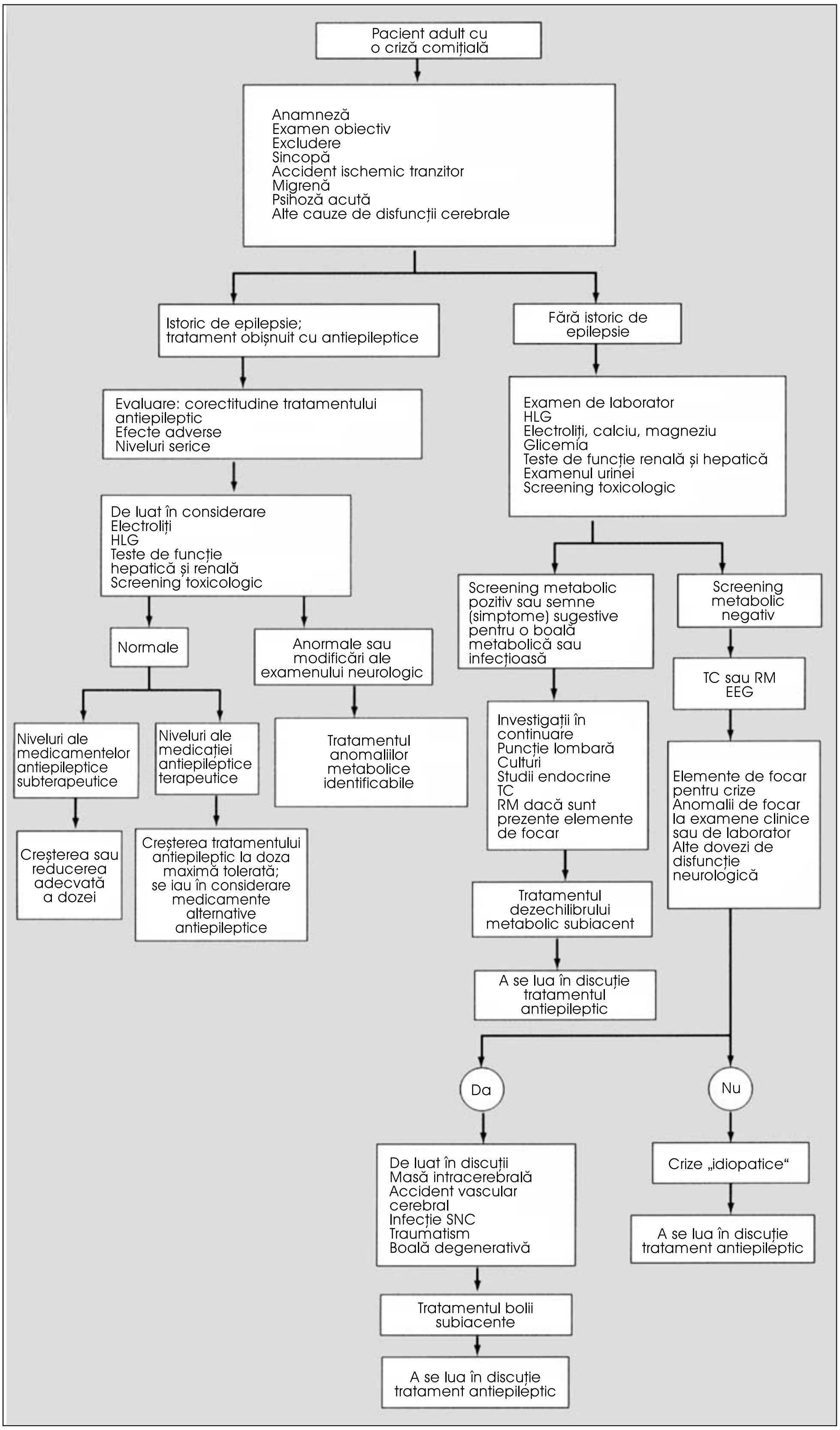


FIGURA 365-2 Evaluarea pacientului adult cu o criză comițială. HLG – hemoleucograma completă; TC – tomografie computerizată; RM – imagistică prin rezonanță magnetică; EEG – electroencefalografie, SNC – sistem nervos central

crizele pacientului și indică necesitatea tratamentului anticonvulsivant cronic sau posibilă chirurgie de rezecție.

La pacienții cu suspiciune de infecție SNC sau leziune solidă, TC trebuie făcută de urgență, când RM nu este disponibilă imediat. În caz contrar, de obicei, e bine să obținem un studiu RM în primele câteva zile de la evaluarea inițială. Procedeele imagistice funcționale, cum sunt tomografia cu emisii de pozitroni (PET), SPECT (single photon emission computes tomography) sunt și ele, de asemenea, utilizate pentru a evolua anumiți pacienți cu crize refractare la tratament medical (discutat mai jos).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CRIZELOR COMIȚIALE

Numeroasele maladii care pot mima crizele comițiale sunt enumerate în tabelul 365-5. În cele mai multe cazuri, crizele comițiale pot fi diferențiate de aceste situații prin anamneză meticuloasă și studii de laborator relevante. Uneori, pentru stabilirea unui diagnostic corect pot fi necesare studii suplimentare cum ar fi monitorizarea video EEG, studii ale somnului, testul înclinării mesei sau studii de electrofiziologie cardiacă. Două din cele mai frecvente sindroame ce trebuie diferențiate sunt detaliate mai jos.

Sincopa Dilema diagnostică cea mai des întâlnită este diferențierea între o criză generalizată și sincopă. Observațiile pacientului și martorilor ce pot ajuta la discriminarea între cele două sunt arătate în tabelul 365-6. Caracteristicile crizei comițiale cuprind prezența aurei, cianoza, pierderea conștienței, manifestări motorii cu durata de minim 30 sec., dezorientare postcritică, dureri musculare și senzație de somn. Din contră, un episod sincopal este mai probabil dacă evenimentul a fost provocat de durere acută sau anxietate sau a apărut imediat la ridicarea în clinostatism sau poziția șezândă. Pacienții cu sincopă descriu adesea o trecere stereotipă între conștiență și inconștiență, ce include oboseală, transpirații, greață și întunecarea vederii și au pierderi de conștiență relativ scurte. Cefaleea sau inconștiența pot fi observate și după o criză comițială și după sincopă și de aceea nu sunt elemente folositoare în diferențiere. Este frecvent întâlnită o perioadă scurtă (adică 1-10 sec.) de activitate motorie convulsivă imediat la începutul unui episod sincopal, în special dacă pacientul rămâne în poziția ridicată după leșin (ex., în scaunul dentistului) și, de aceea, are o scădere importantă în perfuzia cerebrală. Rareori, un episod sincopal poate induce crize tonico-clonice complexe. În asemenea cazuri, evaluarea trebuie focalizată pe ambele cauze ale evenimentului sincopal, precum și pe posibilitatea ca pacientul să aibă o tendință spre crize recurente.

Tabelul 365-5

Diagnosticul diferențial al crizelor comițiale

1. Sincopa Sincopa vasovagală Aritmie cardiacă Valvulopatie cardiacă Insuficiență cardiacă Hipotensiune ortostatică 2. Afecțiuni psihologice Crize psihogene Hiperventilație Atac de panică 3. Dezechilibre metabolice Abuz de alcool Delirium tremens Hipoglicemie Hipoxie Droguri psihoactive (de ex., halucinogene) 4. Migrena Migrena confuzională Migrena bazilară	5. Atacul ischemic tranzitor (AIT) AIT bazilar 6. Anomalii ale somnului Narcolepsia/cataplexia Miocloniile benigne de somn 7. Anomalii ale mișcărilor Ticuri Mioclonii nonepileptice Coreoatetoză paroxistică 8. Aspecte speciale la copii Pauze în respirație Migrenă cu durere abdominală recurentă și vărsături periodice Vertij paroxistic benign Apneea Spaime nocturne Somnambulism

Crizele psihogene Crizele psihogene sunt manifestări non-epileptice care seamănă cu crizele comițiale. Manifestarea este frecvent parte dintr-o reacție de convulsie precipitată de stres psihoemoțional. Anumite manifestări, cum este întoarcere capului dintr-o parte în alta, mișcările clătinate, cu amplitudine mare și asimetrice ale membrelor, smuciturile tuturor membrelor fără pierderea conștienței, împingerea pelvisului și țipătul sau vorbitul în timpul evenimentului sunt cel mai frecvent asociate cu crize psihogene, mai degrabă decât cu epilepsie. Totuși, diferențierea este uneori dificilă numai pe elemente clinice și există multe exemple de erori diagnostice făcute de epileptologi experimentați. Pentru crizele psihogene este în mod special adevărat că seamănă cu crizele parțiale-complexe, din moment ce manifestările comportamentale ale crizelor parțiale complexe (în special cu originea în lobul frontal) pot fi foarte neobișnuite, iar în ambele cazuri, EEG de suprafață efectuat de rutină poate fi normală. Monitorizarea video-EEG este frecvent folositoare când observațiile clinice nu pot stabili un diagnostic. Crizele tonico-clonice generalizate produc întotdeauna modificări de EEG, în timpul sau după criză. Dacă se suspectează crize parțiale complexe cu originea în lobul temporal, poate fi necesară utilizarea de electrozi adiționali, în afară de electrozii standard de pe scalp (de ex., electrozi sfenoidali), pentru a determina localizarea crizei. Măsurarea nivelurilor serice de prolactină poate, de asemenea, ajuta la diferențierea dintre crizele organice și psihogene, din moment ce cele mai multe crize generalizate și multe din crizele parțiale-complexe sunt însoțite de creșterea prolactinei serice (în perioada imediată de 30 min. după atac), în timp ce crizele psihogene – nu. Este important de notat că diagnosticul de criză psihogenă nu-l exclude pe cel de epilepsie, deoarece acestea două coexistă deseori.

℞ TRATAMENT

Terapia pacientului cu crize comițiale este de cele mai multe ori multivalentă, cuprinzând tratamentul afecțiunilor subiacente ce determină sau contribuie la crize, evitarea factorilor precipitanți, supresia crizelor recurente prin tratament profilactic cu medicamente anticonvulsivante sau chirurgical și se adresează mai multor elemente psihologice și sociale. Planul de tratament trebuie individualizat, date fiind multiplele tipuri și cauze de crize, precum și diferențele dintre eficacitatea și toxicitatea medicației antiepileptice la diferiți pacienți. În cele mai multe cazuri, un neurolog cu experiență în tratamentul epilepsiei trebuie să schițeze și să supravegheze aplicarea strategiei terapeutice. Mai mult decât atât, pacienții cu epilepsie refractară sau cei care necesită terapie cu mai multe medicamente antiepileptice trebuie să rămână sub îngrijirea permanentă a unui neurolog.

Tratamentul afecțiunilor subiacente Dacă singura cauză a unei crize este o perturbare metabolică, cum ar fi niveluri serice anormale de glucoză sau electroliți, atunci tratamentul este menit să îndrepte problema metabolică și să prevină recurența ei. De obicei, nu este necesar tratament cu medicamente antiepileptice, cu excepția situațiilor în care dezechilibrul metabolic nu poate fi corectat rapid și pacientul riscă să aibă și alte crize. Dacă această criză are drept cauză aparentă un medicament (de ex., teofilina) sau utilizarea de droguri ilegale (de ex., cocaina), atunci terapia adecvată este evitarea drogurilor; de obicei, nu este nevoie de medicație antiepileptică decât dacă mai apar crize.

Crizele determinate de leziuni structurale SNC, cum sunt tumorile cerebrale, malformațiile vasculare sau abcesele cerebrale, pot să se remită după tratamentul adecvat al leziunii subiacente. Totuși, în ciuda înlăturării leziunii structurale, există pericolul ca focarul de epilepsie să rămână în țesutul înconjurător sau să se dezvolte *de novo*, ca rezultat al gliozei și al altor procese induse de actul chirurgical, iradiere sau alte tratamente. Din această cauză, cei mai mulți pacienți sunt menținuți pe medicație antiepileptică minim 1 an, iar încercarea de a o scoate se face numai dacă pacientul nu a mai avut nici o criză. Dacă accesele sunt refractare la medicație, pacientul poate beneficia de înlăturarea chirurgicală a regiunii cerebrale epileptogene (vezi „Tratamentul chirurgical al epilepsiei refractare“).

Evitarea factorilor precipitanți Din păcate, se cunosc puține despre factorii specifici ce determină exact momentul în care un pacient cu epilepsie va avea o criză. Unii pacienți pot să identifice situații speciale ce par a scade pragul pentru crize; aceste situații trebuie evitate. De exemplu, un pacient care are crize când este privat de somn trebuie atenționat să-și mențină un orar normal de somn. Mulți pacienți observă o asociere între ingestia de alcool și crize; ei trebuie încurajați

Tabelul 365-6

Elemente clinice care diferențiază crizele generalizate tonico-clonice de sincopă

Elemente	Criza tonico-clonică	Sincopa
Factori precipitanți imediați	De obicei, nici unul	Stres emoțional, manevra Valsalva, alte cauze specifice
Simptome premonitorii	Nu sau aura(ex., miros ciudat)	Oboseală, greață, diaforeză, întunecarea vederii
Poziția la debut	Variabilă	De obicei ortostatism
Tranziția la inconștiență	Frecvent imediată	Gradată, în câteva secunde*
Durata inconștienței	Minute	Secunde
Durata mișcărilor tonice sau clonice	30-60 sec.	Niciodată mai mult de 15 sec.
Aspectul feței în timpul evenimentului	Cianoză, spumă la gură	Paloare
Dezorientare și somnolență după eveniment	Mai multe minute, până la ore	<5minute
Dureri musculare după eveniment	Adesea	Uneori
Mușcarea limbii	Uneori	Rareori
Inconștiență	Uneori	Uneori

* Poate fi bruscă în anumite aritmii cardiace

să-și schimbe obiceiurile în ceea ce privește băutura. Există, de asemenea, cazuri rare de pacienți cu crize induse de stimuli foarte specifici, cum sunt jocurile video, muzica sau vocea cuiva („epilepsia reflexă“). Dacă există o asociere între stress și crize, pot fi folositoare tehnicile de reducere a stress-ului, cum ar fi efortul fizic, meditația sau psihoterapie.

Tratamentul medicamentos antiepileptic Tratamentul medicamentos antiepileptic este principalul tratament pentru cei mai mulți pacienți cu epilepsie. Obiectivul final este prevenirea completă a crizelor fără a determina efecte adverse, preferabil cu un singur medicament și cu un program de administrare ușor de urmat de către pacient. Clasificarea crizelor comițiale este un element important în schițarea planului terapeutic, din moment ce unele medicamente antiepileptice au acțiuni diferite împotriva diferitelor tipuri de crize. Totuși, este o suprapunere considerabilă între multe medicamente antiepileptice, astfel încât alegerea tratamentului este determinată mai mult de necesitățile specifice ale pacientului, în special de aprecierea subiectivă a efectelor adverse.

MOMENTUL ÎN CARE SE INIȚIAZĂ TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTIC Terapia medicamentoasă antiepileptică trebuie începută la orice pacient cu crize recurente, de etiologie cunoscută sau nu, sau dacă nu poate fi tratată cauza. Este controversat dacă este necesară inițierea terapiei la un pacient cu o singură criză. Trebuie tratați pacienții cu o singură criză datorată unei leziuni identificabile, cum ar fi tumoră a SNC, infecție sau traumatism, pentru care există dovezi puternice că leziunea este epileptogenică. Nu este cunoscut riscul de recurență a crizelor la un pacient cu crize idiopatice sau aparent fără elemente de declanșare; estimările sunt cuprinse între 31 și 71% în primele 12 luni după criza inițială. Această incertitudine ia naștere din diferențele dintre tipurile de crize și etiologii în numeroasele studii epidemiologice publicate. Factorii de risc acceptați general că se asociază cu crize recurente cuprind următoarele: (1) examen neurologic anormal; (2) crize sub formă de status epilepticus; (3) paralizia postcritică Todd, (4) istoric familial puternic de crize comițiale sau (5) EEG anormală. Cei mai mulți pacienți cu unul sau mai mulți din acești factori de risc trebuie tratați. Probleme cum ar fi angajarea sau șofatul pot influența, la fel, decizia de a începe sau nu tratamentul. De exemplu, un pacient cu o singură criză idiopatică și a cărui slujbă depinde de șofat este preferabil să ia medicamente antiepileptice, mai degrabă decât să riște recurențe și o posibilă pierdere a dreptului de a șofa.

SELECTAREA MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE Alegerea medicamentelor antiepileptice în Statele Unite pentru diferitele tipuri de crize este arătată în tabelul 365-7, iar principalele caracteristici farmacologice ale celor mai frecvent utilizate sunt în tabelul 365-8. Medicamentele mai vechi, cum sunt fenitoina, acidul valproic, carbamazepina și etosuximida sunt, în general, utilizate ca terapie de primă linie pentru majoritatea crizelor, deoarece, per total, sunt la fel de eficiente ca cele comercializate recent și semnificativ mai ieftine. În comparație, experiența cu gabapentina și lamotrigina este mai limitată în Statele Unite, iar utilizarea lor se face ca adjuvanți sau terapie alternativă. Felbamatul, introdus în 1993, se asociază cu o incidență relativ crescută a anemiei aplastice ireversibile și insuficiență hepatică și este recomandat în prezent numai pentru pacienții refractari la tratament medicamentos.

În plus față de eficacitate, alți factori influențează alegerea specifică a medicației inițiale a unui pacient; dintre aceștia sunt: administrarea convenabilă a dozelor (de ex., o dată pe zi în loc de trei sau patru ori pe zi) și posibilele efecte adverse. Aproape toate medicamentele antiepileptice folosite obișnuit pot determina efecte similare, legate de doză, cum ar fi sedarea, ataxia și diplopia. Este necesară supravegherea strânsă pentru asigurarea faptului că acestea sunt recunoscute prompt și reversibile. Cele mai multe medicamente pot determina, de asemenea, toxicitate prin idiosincrazie, cu rash, supresie a măduvei osoase sau hepatotoxicitate. Deși rare, aceste reacții adverse trebuie analizate atent în timpul alegerii medicamentului, iar pacienții necesită examene de laborator (ex., hemoleucograma completă și teste ale funcției hepatice) înainte de începerea tratamentului (pentru stabilirea valorilor bazale) și în timpul stabilirii cantității necesare de medicament.

1. *Alegerea medicamentelor anticonvulsivante pentru crizele parțiale* Drogul de elecție inițial pentru tratamentul crizelor parțiale este carbamazepina sau fenitoina, inclusiv pentru cele cu generalizare secundară. Per total, ele au eficacitate foarte asemănătoare, dar diferențele în farmacocinetică și toxicitatea sunt determinanții principali pentru utilizarea la un anumit pacient. Fenitoina are timp de înjumătățire relativ lung și oferă avantajul că poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi, în comparație cu administrarea de 2 sau 3 ori pe zi pentru carbamazepină. Un avantaj al carbomazepinei este că metabolismul urmează farmacocinetica de prim ordin, iar relația dintre doză, nivelurile serice și toxicitate este lineară. Din contră, fenitoina are o cinetică de saturație, astfel încât creșteri mici în dozele de fenitoină peste doza standard de echilibru pot precipita efecte adverse serioase. Aceasta este una din cauzele principale ale toxicității fenitoinei. Utilizarea pe termen lung a fenitoinei se asociază cu efecte cosmetice nedorite (ex., hirsutism, îngroșarea trăsăturilor feței și hipertrofie gingivală), astfel încât este evitată la pacienții tineri, care vor avea nevoie de tratament pentru mai mulți ani. Carbamazepina poate determina leucopenie, anemie aplastică sau hepatotoxicitate și, de aceea, va fi contraindicată la pacienții cu predispoziție pentru asemenea probleme.

Acidul valproic este o alternativă eficientă pentru unii pacienți cu crize parțiale, în special când au generalizare secundară. Efectele adverse gastrointestinale sunt mai puține când se utilizează valproat-semisodium (Depakote). Acidul valproic poate da și el supresie reversibilă a măduvei osoase și hepatotoxicitate și sunt necesare examene de laborator pentru a monitoriza toxicitatea. Acest medicament trebuie evitat la pacienții cu afectare hepatică sau medulară preexistentă. Insuficiența hepatică letală, ireversibilă apare mai degrabă ca reacție de idiosincrozie decât ca efect legat de

Tabelul 365-7

Alegerea medicației anticonvulsivante

Convulsii cu debut focal*	Convulsii generalizate: Tonico-clonice generalizate	Absențe	Mioclonice	Atonice
DE PRIMĂ ALEGERE				
Carbamazepina Fenitoina Acidul valproic	Acidul valproic Carbamazepina Fenitoina	Etosuximida Acidul valproic	Acidul valproic	Acidul valproic
ALTERNATIVE				
Lamotrigina Gabapentina Fenobarbital Primidona	Fenobarbital Primidona	Acetazolamida Clonazepam Fenobarbital	Clonazepam Acetazolamida	Clonazepam

* Convulsii tonico-clonice simple-parțiale, complexe-parțiale și generalizate secundar

Tabelul 365-8

Medicamente antiepileptice frecvent utilizate

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite și intervale de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		Interacțiune medicamentoasă
						Neurologice	Sistemice	
Fenitoină (difenilhidantoină)	Dilantin	Tonico-clonice (grand mal) Debut focal	300-400 mg/zi (3-6 mg/kg la adult, 4-8 mg/kg la copil, în fiecare zi, de 2 ori /zi	24 ore (variații mari, depinzând de doză)	10-20 μg/ml	Ataxie Necoordonare Confuzie Cerebeloase	Hiperplazie gingivală Limfadenopatie Hirsutism Osteomalacie Îngroșarea feței Rash cutanat	Niveluri crescute de izoniazidă, sulfonamide Niveluri scăzute de carbamazepină, fenobarbital Alterarea metabolismului folaților
Carbamazepină	Tegretol	Tonico-clonice Debut focal	600-1800 mg/zi (15-35 mg/kg, copil) 2-4 ori/zi	13-17 ore	4-12 μg/ml	Ataxie Amețeli Diplopie Vertij	Anemie aplastică Leucopenie Iritație gastrointestinală Hepatotoxicitate	Niveluri scăzute de fenobarbital, fenitoină Nivelurile crescute de eritromicină, propoxifen, izoniazidă, cimetidină
Acidul valproic	Depokane Depakote	Tonico-clonice Absențe Absențe atipice Mioclonice Debut focal	750-2000 mg/zi (20-60 mg/kg), de 2-4 ori/zi	15 ore	50-150 μg/ml	Ataxie Sedare Tremor	Hepatotoxicitate Trombocitopenie Iritații gastrointestinale Creștere în greutate Alopecie tranzitorie Hiperamoniemie	Nivelurile scăzute de carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
Fenobarbital	Luminal	Tonico-clonice Debut focal	60-180 mg/zi (1-4 mg/kg adulți); (3-6 mg/kg, la copil) de 4 ori/zi	90 ore (70 ore la copil)	10-40 μg/ml	Sedare Ataxie Confuzie Amețeli Scăderea libidoului Depresie	Rash cutanat	Niveluri crescute de: acid valproic, fenitoină Crește metabolizarea altor medicamente prin inducție enzimatică hepatică
Primidona	Mysoline	Tonico-clonice Debut focal	750-1000 mg/zi (10-25 mg/kg) de 2-3 ori pe zi	Primidona 8-15 ore Fenobarbitalul, 90 ore	Primidona 4-12 μg/ml Fenobarbitalul 10-40 μg/ml	Același ca la fenobarbital		
Etosuximida	Zarotin	Absențe (petit mal)	750-1250 mg/zi (20-40 mg/kg) de 4-2 ori /zi	60 ore, adult 30 ore, copil	40-100 μg/ml	Ataxie Letargie Cefalee	Iritație gastrointenstinală Rash cutanat Supresie a măduvei osoase	
Gabapentin	Neurotin	Debut focal	900-2400mg/zi de 3-4 ori/zi	5-9 ore	nu sunt stabilite	Sedare Amețeli Ataxie Fatigabilitate	Iritație gastrointestinală	Nu sunt cunoscute interacțiuni semnificative
Lamotrigina	Lamictal	Debut focal Sindrom Lennox-Gastaut	150-500 mg/zi de 2 ori/zi	25 ore 14 h (cu inductori enzimatici) 59 ore (cu acid valproic)	nu sunt stabilite	Amețeli Diplopie Sedare Ataxie Cefalee	Rash cutanat Sindrom Stevens-Johnson	Nivelurile scăzute de carbamazepină, fenobarbital, fenitoină. Niveluri crescute de acidul valproic
Clonazepam	Klonopin	Absențe Absențe atipice Mioclonii	1-12 mg/zi (0,1-0,2 mg/kg) de 4-3 ori /zi	24-48 ore	10-70 μg/ml	Ataxie Sedare Letargie	Anorexie	Nivelurile scăzute de carbamazepină, fenobarbital
Felbamat	Felbatol	Debut focal Sindrom Lennox-Gastaut	2400-3600 mg/zi (45 mg/kg la copil) de 3-4 ori/zi	16-22 ore	nu sunt stabilite	Insomnie Amețeli Sedare Cefalee	Anemie aplastică Insuficiență hepatică Scădere în greutate Iritație gastrointenstinală	Crește fenitoina, acidul valproic, metaboliții activi ai carbamazepinei

doză şi este o complicaţie relativ rară; riscul este maxim la copiii mai mici de 2 ani, în special la aceia care iau şi alte medicamente antiepileptice sau care au deficienţe metabolice congenitale. Din această cauză, tratamentul cu acid valproic trebuie utilizat la sugari şi copii mici doar când beneficiile depăşesc în mod clar riscurile.

Lamotrigina, gabapentina şi fenobarbitalul sunt medicamente suplimentare folosite curent pentru tratamentul crizelor parţiale, cu sau fără generalizare secundară. Lamotrigina pare a avea un profil de eficacitate similar cu cel al majorităţii medicamentelor standard, dar poate determina rash sever sau sindrom Stevens-Johnson, în special la copii. Lamotrigina trebuie începută foarte lent când se utilizează ca tratament adăugat acidului valproic, deoarece acesta determină o inhibiţie a metabolismului lamotriginei, care determină o creştere marcată a timpului său de înjumătăţire. Gabapentina este singurul dintre medicamentele antiepileptice standard ce nu are interacţiuni medicamentoase semnificative. Aceasta o face potenţial utilă ca tratament adjuvant la pacienţii cu susceptibilitate crescută pentru reacţiile adverse ale altor medicamente. Deoarece clearance-ul său este exclusiv renal, gabapetina este, de asemenea, utilă la pacienţii cu boli hepatice severe. Până de curând au fost utilizate larg, ca primă linie terapeutică pentru multe forme de epilepsie, fenobarbitalul şi alţi compuşi barbiturici. Totuşi, barbituricele determină frecvent la adulţi sedare, hiperactivitate la copii precum şi alte modificări cognitive mai discrete; din acest motiv, utilizarea lor trebuie limitată la situaţiile în care nu există altă alternativă terapeutică.

2. *Alegerea medicamentelor antiepileptice pentru crizele generalizate* Acidul valproic este considerat în momentul de faţă cea mai bună alegere iniţială pentru tratamentul crizelor tonico-clonice generalizate primar, iar carbamazepina şi fenitoina sunt alternative adecvate. Acidul valproic este, de asemenea, în mod special eficient în absenţe, crizele miotonice şi atone; din acest motiv, este medicamentul de elecţie la pacienţii cu sindroame epileptice cu mai multe feluri de crize. Etosuximida rămâne medicamentul preferat pentru tratamentul absenţelor necomplicate, dar nu este eficient pentru crizele tonico-clonice sau parţiale. Etosuximida determină rareori supresie a măduvei osoase, astfel încât se recomandă monitorizarea periodică a hemoleucogramei. Clonazepamul este o alternativă pentru tratamentul absenţelor, crizelor mioclonice şi atone, dar nu este indicat pentru tratamentul celorlalte tipuri de crize. Acest lucru e deosebit de important, deoarece se abuzează de medicament pentru calităţile sale sedative şi hipnotice, mai mult decât pentru efectele antiepileptice. Deşi s-a aprobat utilizarea pentru crizele parţiale, lamotrigina e dovedit eficientă în sindroame epileptice cu crize generalizate, mixte, cum sunt sindroamele EMJ şi Lennox-Gastaut.

INIŢIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI Din cauză că răspunsul la orice medicament antiepileptic este imprevizibil, pacienţii trebuie instruiţi cu grijă în privinţa tratamentului. Ei trebuie să înţeleagă că scopul este prevenirea crizelor şi minimalizarea efectelor adverse; determinarea dozei optime se face adesea prin încercări şi uneori conduce la erori. Acest proces poate dura luni sau mai mult, dacă la început crizele au avut frecvenţă scăzută. Cele mai multe anticonvulsivante trebuie introduse relativ lent, pentru a minimaliza efectele adverse, iar pacienţii trebuie să se aştepte la efecte minore, cum ar fi uşoară sedare, uşoare modificări cognitive sau dezechilibru, ce se vor rezolva în câteva zile. Dozele de început sunt, de obicei, cele mai mici valori din tabelul 365-8. Creşterile ulterioare trebuie făcute numai după atingerea unui echilibru la doza anterioară (adică după un interval de timp mai mare sau egal cu 5 ori timpul de înjumătăţire).

Monitorizarea nivelului seric al medicamentului anticonvulsivant poate fi foarte utilă în stabilirea orarului iniţial al administrărilor. Totuşi, intervalele terapeutice de concentraţii serice publicate sunt numai un ghid aproximativ pentru determinarea dozei exacte la un anumit pacient. Determinantul cheie este măsurarea clinică a frecvenţei crizelor şi prezenţa efectelor adverse, nu valorile de laborator. Testele convenţionale măsoară nivelul seric total de medicament (adică atât liber, cât şi legat de proteine), deşi concentraţia de medicament liber este cea care reflectă nivelurile extracelulare din creier şi se corelează cel mai bine cu eficacitatea. Astfel, pacienţii cu niveluri scăzute ale proteinelor serice (de ex., scăderea albuminei din cauza alterării funcţiei hepatice sau renale) poate conduce la creşterea raportului de medicament liber faţă de cel legat, iar concentraţia de medicament liber poate fi adecvată pentru controlul crizelor. Aceşti pacienţi pot avea un nivel „subterapeutic“, dar doza trebuie schimbată numai dacă rămân necontrolate crizele, nu pentru atingerea „nivelului terapeutic“. În practică, monitorizarea nivelurilor terapeutice este utilă nu numai pentru iniţierea şi modificarea tratamentului, ci şi pentru determinarea complianţei.

În cazul în care crizele continuă în ciuda creşterii gradate până la doza maximă tolerată şi complianţa este dovedită, devine necesară înlocuirea cu alt medicament antiepileptic. Aceasta se face menţinând pacientul pe primul medicament, până se adaugă al doilea. Doza celui de-al doilea trebuie ajustată astfel încât să scadă frecvenţa crizelor, fără a determina toxicitate. Odată aceasta atinsă, primul medicament poate fi retras gradat (de obicei, dacă nu e toxicitate semnificativă, în săptămâni). Apoi, doza celui de-al doilea medicament e ajustată pe baza răspunsului crizelor şi a efectelor adverse.

CÂND SE ÎNTRERUPE TRATAMENTUL În total, aproximativ 70% din copiii şi 60% din adulţii care au crizele complet controlate cu medicamente antiepileptice pot întrerupe eventual tratamentul. Studii clinice sugerează că următorul profil de pacient are cele mai mari şanse de a rămâne fără crize după întreruperea medicamentului: (1) control medicamentos complet al crizelor pentru 1-5 ani; (2) crize de un singur tip, fie parţiale, fie generalizate; (3) examen neurologic normal, inclusiv inteligenţa şi (4) EEG normală. Intervalul fără crize adecvat nu este cunoscut şi, fără îndoială, că variază între diferitele forme de epilepsie. Totuşi, pare rezonabil ca întreruperea tratamentului să fie începută după 2 ani la un pacient care întruneşte clar toate criteriile de mai sus, vrea să îl întrerupă şi înţelege clar toate riscurile potenţiale şi beneficiile. În cele mai multe cazuri, este preferabil să se scadă gradat doza de medicament, în 2-3 luni. Cele mai multe recurenţe apar în primele 3 luni după întreruperea tratamentului, iar pacienţii trebuie avizaţi să evite situaţiile posibil periculoase în această perioadă, cum sunt condusul maşinii sau înotul nesupravegheat.

TRATAMENTUL EPILEPSIEI REFRACTARE Aproximativ o treime din pacienţii cu epilepsie nu răspund la tratamentul cu un singur medicament şi devine necesară utilizarea unei combinaţii de droguri pentru controlul crizelor. Pacienţii care au epilepsie focală datorată unei leziuni structurale sau aceia care au mai multe tipuri de crize şi întârziere comportamentală sunt în mod special susceptibili la asocieri. În momentul de faţă, nu există guideline-uri clare pentru combinaţie raţională, dar, în cele mai multe cazuri, terapia combinată iniţială este cu 2 sau 3 medicamente de primă alegere, adică fenitoină, carbamazepină şi acid valproic. Dacă aceste medicamente nu dau rezultate, este indicată adăugarea de noi droguri, cum ar fi lamotrigina şi gabapentina. Pacienţii cu crize mioclonice rezistente la acid valproic pot beneficia de asocierea de clonazepam, iar cei cu absenţe pot răspunde la o combinaţie de acid valproic cu etosuximidă. Aceleaşi principii pentru monitorizarea răspunsului terapeutic, toxicităţii şi nivelurilor serice ce se aplică la monoterapie se aplică şi la politerapie; trebuie recunoscute potenţialele interacţiuni

medicamentoase. Dacă nu există nici o îmbunătățire, poate fi adăugat un al treilea medicament, timp în care primele două sunt menținute. Dacă nu există răspuns, medicamentul considerat mai puțin eficient dintre primele două trebuie întrerupt gradat.

Tratamentul chirurgical al epilepsiei refractare 20% din pacienții cu epilepsie sunt rezistenți la tratament medical, în pofida eforturilor de a găsi o combinație eficientă de medicamente antiepileptice. Pentru unii, intervenția chirurgicală poate fi foarte eficientă, reducând substanțial frecvența crizelor și chiar oferind control complet. Înțelegerea valorii potențiale a chirurgiei este importantă în special când, în momentul diagnosticului, pacientul are sindrom epileptic considerat probabil rezistent la medicamente. Mai degrabă decât supunerea pacientului la 10 ani de tratament medical inutil și traume psihosociale asociate crizelor, pacient trebuie să încerce un tratament eficient, dar relativ scurt, apoi trebuie trimis pentru evaluare chirurgicală.

Cea mai frecventă intervenție chirurgicală pentru pacienții cu epilepsie de lob temporal implică rezecția porțiunii anteromediale a lobului (lobectomie temporală) sau o rezecție mult mai limitată a hipocampului și amigdalei. Crizele focale ce iau naștere în regiunile extratemporale pot fi suprimate printr-o rezecție focală a neocortexului sau înlăturarea precisă a leziunii identificate (lezionectomie). Când nu poate fi înlăturată regiunea corticală, uneori se utilizează secțiuni subpia (pia mater) multiple ce întrerup conexiunile intracorticale, prevenind propagarea crizei. Pentru unii pacienți cu crize severe datorate anomaliilor hemisferice, cum sunt hemimegaloencefalul sau alte anomalii displazice, se utilizează hemisferectomia sau rezecția multilobară; rezecția corpului calos s-a dovedit a fi eficientă pentru cuparea crizelor tonice sau atone, de obicei când fac parte dintr-un sindrom cu crize mixte (ex., sindromul Lennox-Gastaut).

Evaluarea prechirurgicală e menită să identifice bazale structurale și funcționale ale crizelor pacientului. Monitorizarea video-EEG a pacientului internat e utilizată pentru localizarea anatomică a focarului crizei și pentru a corela activitatea electrofiziologică anormală cu manifestările comportamentale ale crizei. Înregistrările de rutină pe scalp sau scalp-sfenoidale sunt, de obicei, suficiente pentru localizare, iar noile tehnici neuroimagistice au făcut să fie mai puțin frecvente monitorizările electrofiziologice invazive, cum ar fi implantarea de electrozi în profunzime sau subdural. RM cu rezoluție înaltă este utilizată de rutină pentru identificarea leziunilor structurale. Studiile imagistice funcționale, ca SPECT sau PET, sunt adjuvante pentru verificarea localizării unui focar epileptogen, aparent cu o anomalie anatomică. Odată ce o localizare a fost presupusă, pot fi folosite studii suplimentare, inclusiv teste neuropsihice și testul intracarotidian cu amobarbital (testul Wada), pentru evaluarea localizării ariilor limbajului, memoriei și pentru a determina consecințele funcționale posibile ale înlăturării chirurgicale ale regiunii epileptogene. În unele cazuri, se face cartografiere corticală, pentru a determina extensia exactă a rezecției ce urmează a fi făcută în momentul intervenției chirurgicale. Aceasta implică înregistrări electrofiziologice și stimulare corticală la pacientul în stare de veghe, pentru a identifica extensia modificărilor epileptice și pentru funcționalitatea regiunilor corticale în cauză.

Progresele în evaluarea prechirurgicală și tehnicile de neurochirurgie au condus la o creștere constantă a succesului chirurgical în epilepsie. Complicațiile chirurgicale semnificative numără mai puțin de 5%, iar utilizarea procedurilor de cartografiere funcțională reduce marcat sechelele neurologice determinate prin înlăturarea sau secționarea țesutului cerebral. De exemplu, aproximativ 70% din pacienții cu lobectomie temporală nu vor mai avea crize, iar cel puțin alți 15-25% vor avea o scădere cu minim 90% a frecvenței crizelor. O îmbunătățire marcată se observă de obicei la pacienții care au suferit hemisferectomie pentru crize catastrofale, determinate de anomalii emisferice mari. În general, postoperator, pacienții rămân pe tratament antiepileptic medicamentos, dar scăderea marcată a numărului de crize datorită intervenției va avea un efect benefic foarte mare asupra calității vieții.

STATUS EPILEPTICUS Termenul de status epilepticus se referă la crize continue sau discrete și repetitive, cu alterarea conștienței în perioada intercritală. În mod tradițional, se consideră că durata activității epileptice necesară pentru definirea statusului epilepticus este de 15-30 minute. Totuși, o definiție mai practică este de a considera status epilepticus ca fiind situația în care durata crizelor necesită utilizarea acută de medicație anticonvulsivantă, obișnuit când crizele durează mai mult de 5 minute.

Status epilepticus este o urgență, deoarece în urma crizei prelungite pot apărea disfuncții cardiovasculare, hipertermie și dezechilibre metabolice care conduc la leziuni neuronale ireversibile după aproximativ 2 ore. Mai mult, leziunile SNC pot apărea chiar dacă pacientul este paralizat prin bloc neuromuscular, dar pe EEG continuă să aibă criză. Cele mai frecvente cauze de status epilepticus sunt sevrajul la anticonvulsivante, lipsa complianței, dezechilibrele metabolice, toxicitatea drogurilor, infecțiile SNC, tumorile SNC, epilepsia refractară și traumatismele craniene.

Status epilepticus generalizat este evident când pacientul are convulsii. Totuși, după 30-45 minute de criză neîntreruptă, semnele devin din ce în ce mai discrete. Pacienții pot avea ușoare mișcări clonice numai la degete sau mișcări rapide și fixe ale ochilor. Se pot întâlni episoade paroxistice de tahicardie, hipertensiune și dilatație pupilară. În astfel de cazuri, EEG poate fi singura metodă care stabilește diagnosticul. Astfel, dacă pacientul nu mai are convulsii evidente, dar rămâne comatos, trebuie făcută o EEG, pentru a exclude desfășurarea unui status epilepticus.

Primul pas în evaluarea pacientului cu status epilepticus este tratarea problemelor acute cardiorespiratorii sau hipertermiei, efectuarea unui examen medical scurt și al unuia neurologic, stabilirea unei linii venoase și trimiterea de probe la laborator pentru identificarea anomaliilor metabolice. Apoi, trebuie începută fără întârziere terapia anticonvulsivantă; o abordare terapeutică este sugerată în figura 365-3.

ÎN AFARA CRIZELOR: ALTE ELEMENTE DE ABORDAT

Comportamentul dintre crize Adesea, efectele adverse ale epilepsiei depășesc apariția clinică a crizelor, extinderea acestor efecte depinzând mult de etiologia crizei, gradul în care aceasta e controlată și de prezența efectelor adverse ale tratamentului antiepileptic. Mulți pacienți cu epilepsie sunt în întregime normali între crize și au o viață realizată și plină de succes. Din contra, pacienții cu crize secundare anomaliilor de dezvoltare sau leziunilor cerebrale dobândite pot avea alterarea funcțiilor cognitive sau alte deficite neurologice. Anomaliile EEG interictale frecvente s-au dovedit a fi asociate cu disfuncții discrete ale memoriei și atenției. Pacienții cu multe crize, în special cu centrul de excitație în lobul temporal, observă deseori o alterare a memoriei de scurtă durată, ce poate progresa în timp.

Pacienții cu epilepsie au risc crescut de apariție a diferite probleme psihiatrice, cuprinzând depresia, anxietatea și psihoze. Acest risc este foarte variabil, depinde de mulți factori, dintre care etiologia, frecvența și severitatea crizelor, vârsta pacientului și istoricul. Depresia apare la aproximativ 20% din pacienți, iar incidența sinuciderii este mai mare la pacienții cu epilepsie

decât în populația generală. Depresia trebuie tratată prin psihoterapie sau medicație antidepresivă. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei nu au tipic efect pe crize, în timp ce antidepresivele triciclice pot scădea pragul pentru crize. Anxietatea poate fi o manifestare a crizei, iar comportamentul anxios sau psihotic se poate observa uneori în cadrul delirului postictal. Psihoza interictală e un fenomen rar, ce apare caracteristic după o perioadă în care crizele au frecvență din ce în ce mai mare. De obicei, există un interval scurt de luciditate, cu durata până la o săptămână, urmat de comportament psihotic, agitație, cu durata de zile sau săptămâni. Psihoza trece de obicei de la sine, dar toate necesită medicație antipsihotică și anxiolitică.

În momentul de față, există o controversă în ceea ce privește faptul dacă pacienții cu epilepsie (în special parțial-complexă) au o „personalitate interictală" stereotipă. Punctul de vedere predominant este că trăsăturile de personalitate anormale sau neobișnuite observate la acești pacienți sunt, în cele mai multe cazuri, datorate nu epilepsiei, ci leziunilor cerebrale structurale subiacente, efectelor medicamentelor antiepileptice sau factorilor psihosociali.

Elemente psihosociale Există încă un stigmat cultural asupra epilepsiei, deși acesta scade lent în societățile cu educație sanitară eficientă. Din cauza acestuia, mulți pacienți cu epilepsie au diferite temeri, cum ar fi aceea de a deveni retardați mental sau de a muri în timpul unei crize; aceste elemente trebuie analizate atent în educația unui pacient despre epilepsie, în educația membrilor familiei, profesorilor, colegilor de serviciu și altor asociați. Fundația Americană pentru Epilepsie (The Epilepsy Foundation of America (1-800-EFA-1000) este o organizație pentru sprijinul pacienților și o sursă folositoare de material educațional.

Angajarea și condusul mașinii Mulți pacienți cu epilepsie au dificultăți în obținerea sau menținerea unui serviciu, chiar atunci când crizele lor sunt bine controlate. Legislația federală și statală este menită să prevină discriminările angajaților cu epilepsie, iar pacienții trebuie încurajați să înțeleagă și să-și ceară drepturile legale. În aceste condiții, pacienții beneficiază mult și de asistența caselor de sănătate, care acționează ca avocat pentru bolnav.

Pierderea licenței pentru șofat este una din cele mai grave consecințe sociale ale epilepsiei. Medicul trebuie să cunoască foarte bine legislația locală în ceea ce privește șofatul și epilepsia, deoarece legile diferă mult între state și țări. În toate cazurile, este responsabilitatea medicului de a avertiza pacienții de pericolul la care se expun pe ei sau pe alții șofând dacă crizele lor nu sunt controlate (în afară de crizele ce nu se asociază cu alterarea conștienței sau controlului motor). În general, cele mai multe state permit pacientului să conducă mașina la un interval de la ultima criză variind între 6 luni și 2 ani (cu sau fără medicație).

ELEMENTE PARTICULARE ALE EPILEPSIEI LA FEMEI

Epilepsia catamenială Unele femei au o creștere marcată a frecvenței crizelor în timpul menstrelor. Aceasta se crede că reflectă fie efectele estrogenilor și progesteronului asupra excitabilității neuronale, fie modificările nivelurilor de medicamente antiepileptice în ser, determinate de alterarea legării de proteine. Acetazolamida (250-500 mg/zi) a fost găsită eficientă ca terapie adjuvantă, atunci când este începută cu 7-10 zile înainte de începutul menstrei și administrată pe toată durata sângerării. Unele paciente pot beneficia de creșterea dozei de medicament antiepileptic în timpul acesta sau de controlul ciclului menstrual prin utilizarea de anticoncepționale orale.

Sarcina Cele mai multe femei cu epilepsie ce rămân gravide vor avea o sarcină necomplicată și vor naște un copil normal. Totuși, epilepsia implică riscuri importante pentru o sarcină. La aproximativ 50% din femei, frecvența crizelor rămâne neschimbată, crește în 30% din cazuri și scade la 20%. Modificările în frecvența crizelor sunt atribuite efectelor endocrine asupra SNC, variațiilor și farmacocineticii medicamentelor antiepileptice (cum ar fi accelerarea metabolizării hepatice sau efecte pe legarea de proteine plasmatice) și modificărilor în complianța la tratament. Din această cauză, este necesar ca pacientele să fie văzute la intervale mai mici în timpul sarcinii și să se monitorizeze nivelurile serice ale medicației antiepileptice. Dacă există o creștere în frecvență a crizelor sau o înrăutățire a efectelor adverse ale medicamentelor, poate fi utilă măsurarea concentrației de drog nelegat de proteine.

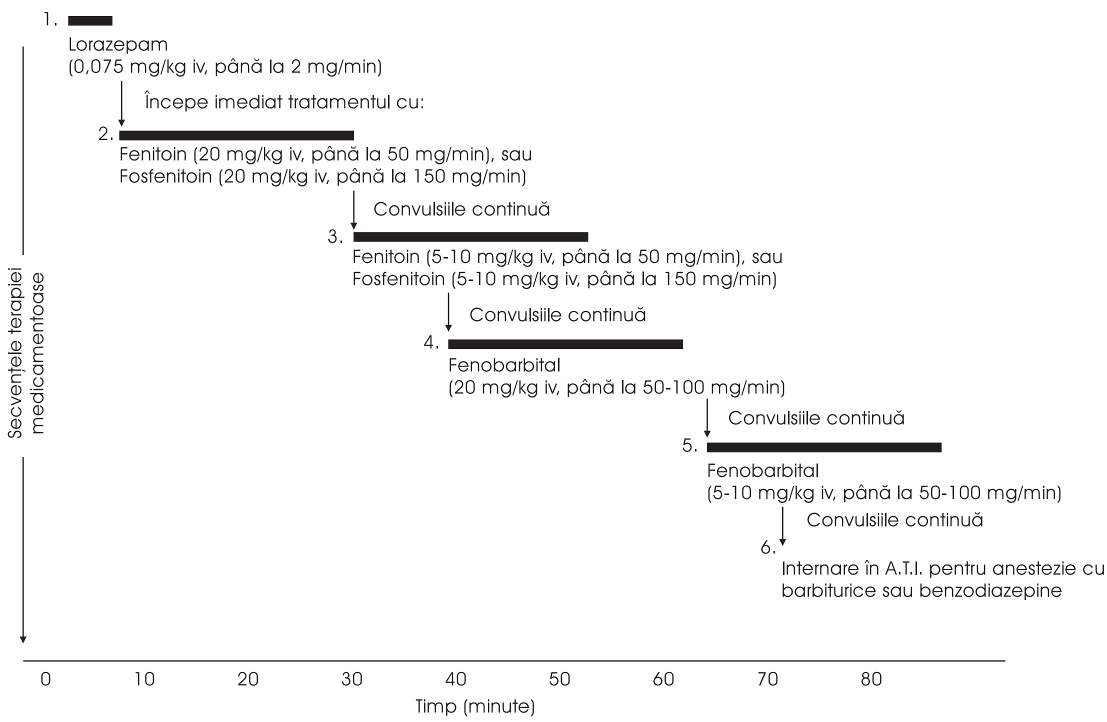


FIGURA 365-3 Tratamentul farmacologic în status epilepticus tonico-clonic generalizat la adulți

Incidența totală a anomaliilor fetale la copiii născuți din mame cu epilepsie este de 5-6%, comparativ cu 2-3% la femeile sănătoase. În parte, incidența mai mare este cauzată de efectele teratogene ale medicamentelor antiepileptice, iar riscul crește cu numărul de medicamente utilizate (ex., 10% risc de malformații la administrarea de trei medicamente). Inițial, s-a atribuit fenitoinei un sindrom cuprinzând dismorfism facial, cheiloschizis, palatoschizis, anomalii cardiace, hipoplazie digitală a unghiilor, dar acum acest sindrom este asociat și cu alte medicamente antiepileptice de primă linie (adică la folosirea de carbamazepină și acid valproic). De asemenea, acidul valproic și carbamazepina sunt asociate cu o incidență de 1-2% de defecte ale tubului neural, în comparație cu 0,5-1% în restul populației.

Deoarece pericolul de crize necontrolate este considerabil mai mare pentru mamă și copil decât efectul teratogen al medicamentelor, în prezent se recomandă ca femeile gravide să fie menținute pe tratament eficient. Când este posibil, pare mai prudent să menținem pacienta pe monoterapie, la cele mai mici doze eficiente, în special în timpul primului trimestru. Pacientelor trebuie, de asemenea, să li se administreze folați (1-4 mg), deoarece se crede că efectele antifolice ale anticonvulsivantelor joacă un rol în apariția anomaliilor de tub neural, deși, în această situație, beneficiile tratamentului rămân nedovedite.

Medicamentele care produc inducție enzimatică, cum sunt fenitoina, fenobarbitalul și primidona, determină un deficit reversibil și tranzitoriu al factorilor coagulării ce depind de vitamina K la aproximativ 50% din nou-născuți. Deși hemoragia neonatală e rară, mama trebuie tratată cu vitamina K oral (20 mg/zi) în ultimele 2 săptămâni de sarcină, iar copilul trebuie să primească la naștere 1 mg de vitamina K intramuscular.

Alăptatul Medicamentele antiepileptice sunt excretate în lapte în grade variate. Raportul dintre concentrația medicamentului în lapte față de cea din ser este de aproximativ 80% pentru etosuximidă, 40-60% pentru fenobarbital, 40% pentru carbamazepină, 15% pentru fenitoină și 5% pentru acidul valproic. Date fiind beneficiile per total ale alăptatului și lipsa dovezilor de afectare pe termen lung a copilului din cauza expunerii la medicamente antiepileptice, mamele cu epilepsie nu trebuie descurajate în a-și alăpta copiii. Aceasta trebuie reconsiderată totuși dacă apar orice dovezi de afectare a copilului, cum ar fi letargia sau hrănirea deficitară.

BIBLIOGRAFIE

Brodie MJ, Dichter MA: Antiepileptic drugs. N Engl J Med 334:168, 1996

Engel J JR: *Seizures and Epilepsy.* Philadelphia, FA Davis, 1989

Engel J JR: Surgery for seizures. N Engl J Med 334:647, 1996

Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (eds): *Epilepsy,* 2d ed. London, Chapman and Hall Medical, 1995

MCNAMARA JO: Cellular And Molecular Basis Of Epilepsy. J Neuroscience 14:3413, 1994

Noebels JL: Targeting epilepsy genes. Neuron 16:241, 1996

Sackellares JC, Berent S (eds): *Psychological Disturbances in Epilepsy.* Boston, Butterworth-Heinemann, 1996

Steinlein OK et al: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 11:201, 1995

Wyllie E (ed): *The Treatment of Epilepsy,* 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

366

J. Donald Easton, Stephen L. Hauser, Joseph B. Martin

BOLI CEREBROVASCULARE

Bolile cerebrovasculare predomină în perioada de mijloc și târzie a vieții. Produc aproximativ 200.000 de morți în Statele Unite în fiecare an, dar, în egală măsură, și disconfort neurologic. Incidența atacurilor crește cu vârsta și afectează mulți oameni în „epoca lor de aur“, un segment al populației cu o creștere rapidă. Aceste boli produc fie ischemie-infarct, fie hemoragie intracraniană (tabelul 366-1). În țările vestice, ischemia și infarctul constituie 85-90% dintre atacuri, în timp ce 10-15% sunt hemoragii intracraniene; hemoragia atinge un procentaj mai mare în Asia. Morbiditatea și mortalitatea prin boli cerebrovasculare a scăzut în ultimii ani, datorită mai ales recunoașterii și tratamentului bolilor arteriale și cardiace incriminate, inclusiv a hipertensiunii.

Cele mai multe boli cerebrovasculare prezintă debut brutal, cu deficit neurologic focal. Deficitul poate rămâne fix, se poate ameliora rapid sau se poate agrava progresiv. Acest debut brusc al unui deficit neurologic neconvulsivant este cunoscut ca atac, accident vascular cerebral sau apoplexie. În Statele Unite, termenul *stroke* (atac) este folosit în mod generic mai ales în sensul de infarct cerebral. Este preferabilă folosirea unor termeni mai exacți: ischemie cerebrală, infarct cerebral, hemoragie intracerebrală etc.

Ischemia cerebrală este produsă de o reducere a fluxului cerebral cu durată de câteva secunde până la câteva minute. Dacă oprirea durează mai mult de câteva minute, apare infarctarea țesutului cerebral. O reducere *generalizată* a fluxului sangvin cerebral datorată hipotensiunii sistemice (de exemplu, în aritmiile cardiace, infarctul miocardic sau șocul hemoragic) produce, de obicei, sincope (vezi capitolul 20), infarcte în zonele de graniță dintre teritoriile de distribuție ale arterelor cerebrale mari sau necroză cerebrală întinsă, în funcție de durata hipotensiunii. Ischemia sau infarctul *focal*, pe de altă parte, sunt produse, de obicei, de boli în chiar vasele cerebrale sau prin embolizare din surse arteriale proximale sau din inimă (tabelul 366-2).

Hemoragia intracraniană poate să apară în parenchimul cerebral, spațiul subarahnoidian sau în spațiul subdural ori epidural. Hematoamele subdurale și epidurale sunt de obicei traumatice, nu prin boli cerebrovasculare, fiind discutate în altă parte. Majoritatea hemoragiilor intracerebrale sunt asociate hipertensiunii; hemoragiile spontane, malformațiile arteriovenoase (MAV) și sângerările intraneoplazice sunt cauze mai rare. Hemoragia subarahnoidiană (HSA) este datorată, de obicei, rupturii unui anevrism sacular sau, mai rar, unui MAV. Uneori, nu poate fi găsită sursa hemoragiei.

FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ A ISCHEMIEI ȘI INFARCTULUI CEREBRAL Din primele 10 secunde ale opririi irigației cerebrale apare insuficiența metabolică a țesutului cerebral. Electroencefalograma evidențiază încetinirea activității electrice, iar disfuncția cerebrală devine clinic manifestă. Dacă circulația este restabilită imediat, apare recuperare funcțională completă și promptă. Dacă persistă tulburările de perfuzie, recuperarea funcțonală poate să apară în minute, chiar ore, și poate fi incompletă. În plus, în timpul insuficienței circulatorii, pot să apară fenomenul de sludge, hiperpermeabilitate capilară, iar fluxul sangvin poate să nu se mai restabilească, chiar și atunci când cauza primară este corectată (fenomenul de „ne-reperfuzie“). Perioade prelungite de ischemie duc la necroză tisulară francă. Edemul cerebral urmează să apară și evoluează în următoarele 2-4 zile. Dacă zona infarctată este mare, edemul poate produce efect de masă considerabil, cu toate consecințele cunoscute (vezi capitolul 374).

Tabelul 366-1

Clasificarea bolilor cardiovasculare

Ischemie-infarct cerebral	Hemoragie intracraniană
Ocluzie trombotică	Intracerebrală
Ocluzie embolică	Subarahnoidiană
Arterio-arterială	Subdurală (de obicei traumatică)
Cardiogenică	Epidurală (traumatică)

Cea mai frecventă cauză de ischemie și infarct cerebral o reprezintă *ateroscleroza cu trombembolism și embolismul cardiogen* (vezi tabelul 366-2).

ISCHEMIA ȘI INFARCTUL CEREBRAL

Boala cerebrovasculară ischemică este împărțită în două categorii distincte: trombotică și embolică. Cauza exactă a ischemiei adeseori nu poate fi determinată. Când apare la vârstnici, mai ales la cei cu manifestări de ateroscleroză, termenul *aterotrombotic* sau *aterotrombembolic* este folosit atunci când pare probabil să apară tromboza indusă de ateroscleroză, iar trombusul poate fi lizat sau embolizat distal și fragmentat. Accidentele vasculare cerebrale (AVC) trombotice apar fără semne premonitorii la 80-90% dintre pacienți. 10-20% din AVC sunt precedate de unul sau mai multe accidente ischemice tranzitorii (AIT). Adesea, AVC trombotice prezintă simptome fluctuante, agravate în câteva minute sau ore. AVC embolice se prezintă adesea cu un deficit neurologic care este maxim la debut.

FIZIOPATOLOGIE De obicei, ateroscleroza este maximală la nivelul bifurcațiilor arteriale și afectează, de obicei, originea arterei carotide interne la nivelul gâtului, ca și originea ramurilor arteriale majore sau minore din interiorul craniului. Cu toate că indivizii cei mai afectați de ateroscleroză au probabilitate mai mare de a face un AVC, corelația aceasta este doar aproximativă. Unii pacienți cu infarcte mari au boală minimă, iar alții sunt lipsiți de simptome ischemice, deși au ocluzii la nivelul uneia sau mai multor artere cerebrale majore. Integritatea circulației colaterale intra- și extracraniene, statusul funcțional cardiovascular și, posibil, factorii hematologici joacă un rol în determinarea probabilității ca o leziune aterosclerotică să determine ischemie sau infarct.

Plăcile aterosclerotice pot determina stenoză arterială, care produce *obstrucție hemodinamică a fluxului*. Dacă această scădere regională a fluxului sangvin cerebral este sub nivelul critic, va produce un eveniment ischemic permanent sau tranzitor. În plus, *embolia arterio-arterială* pare să reprezinte o cauză importantă de ischemie și infarct retinian și emisferic. Atunci când placa aterosclerotică de pe peretele arterial ulcerează, materialul necrotic (cristale de colesterol, resturi de țesut conjunctiv calcificat etc.) se poate dizloca și joacă rol de embol sau poate oferi o suprafață pe care apar agregarea plachetară și coagularea fibrinei. Cheagul fibros rezultat se poate, de asemenea, disloca în circulația arterială, sau se poate mări, producând obstrucția trombotică a arterelor. Nu se cunoaște contribuția spasmului vascular la ischemia și infarctul cerebral. *Infarctele lacunare* sunt mici infarcte în substanța albă profundă a emisferelor sau trunchiului cerebral. Sunt, de obicei, datorate lipohialinozei indusă de hipertensiune sau aterosclerozei arterelor penetrante mici, mai degrabă decât aterosclerozei arterelor mari sau cardioembolismului.

Deși cauza exactă a ischemiei sau infarctului la un pacient cu ateroscleroza nu este întotdeauna cunoscută, modificarea primară este în mod clar ateroscleroza, cu leziunea ei complicată, placa fibroasă. Placa conține variate grade de degenerare, care pot determina *stenoză* sau *ulcerare*, cu *tromboză* sau *embolizare* ulterioară.

Tabelul 366-2

Cauzele atacului ischemic

Tromboză
- Ateroscleroza
- Vasculite
  - Colagenoze vasculare: arterita temporală (cu celule gigante), arterita granulomatoasă, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, arteritele granulomatoase ale vaselor mari (arterita Takayasu, sifilisul)
  - Meningite: tuberculoasă, micotică, bacteriană, herpes zoster
- Disecțiile: carotidiene, vertebrale sau ale arterelor intracraniene de la baza creierului (spontane sau traumatice)
- Boli hematologice: policitemia, trombocitoza, coagularea intravasculară diseminată, disproteinemii, siclemia, purpura trombocitară trombocitopenică
- Alte afecțiuni: consumul de cocaină și amfetamine, boala Moyamoya, displazia fibromusculară, maladia Binswanger

Embolism
- Origine cardiacă (vezi tabelul 366-4)
- Origine aterotrombotică arterială: bfurcația arterei carotide comune, sifonul carotidian, artera vertebrală distală, arcul aortic

Origine necunoscută
- Asocieri: stare de hipercoagulabilitate secundară unor boli sistemice, carcinoame (în special pancreatic), eclampsia din sarcină, contraceptive orale, lupus, anticoagulante, deficitul de factor C, deficitul de factor S, mutațiile factorului V etc.

Vasoconstricție
- Vasospasm cerebral după hemoragie subarahnoidiană
- Vasoconstricție cerebrală reversibilă: idiopatică, migrenă, traumatism sau eclampsia din sarcină

Venoase
- Deshidratare, infecție pericraniană, stări postpartum sau postoperatorii, cancer sistemic.

Totuși, frecvent, infarctele cerebrale apar la vârsnici fără o sursă evidentă. Termenul de *aterotrombembolism cerebral cu sursă necunoscută* este folosit. Unii autori presupun că evenimentul este de origine embolică atunci când apare un AVC brutal, iar monitorizarea cordului, ecocardiografia și studiile Doppler carotidian, vertebral și transcranian eșuează în a dezvălui sursa. Aproximativ 40% din pacienții cu atacuri ischemice intră în această categorie, una dintre cele mai surprinzătoare probleme ale bolii cerebrovasculare. Analize sofisticate ale sistemului hemostatic, factorilor de coagulare sangvină și ale anticorpilor arată că pacienții cu hipercoagulabilitate sunt predispuși la embolism cerebral. Hipercoagulabilitatea poate fi indusă de anticorpi antifosfolipidici, mutații ale factorului V, deficitului de proteină C, deficitului de proteină S, deficitului de antitrombină III, neoplasmelor sistemice și leziunilor tisulare traumatice sau chirurgicale. Aceste condiții fiziopatologice contribuie neîndoielnic la aterotrombembolismul cerebral, dar importanța lor este necunoscută.

EDEMUL CEREBRAL La nivel celular, au fost descrise câteva tipuri de edem cerebral: citotoxic, vasogenic, interstițial și ischemic. Diversele tipuri diferă prin cauză, timpul necesar dezvoltării, regiunii cerebrale afectate și răspunsul la variate metode de prevenire sau tratament.

Edemul citotoxic este determinat de umflarea gliei, neuronilor, celulelor endoteliale și începe în câteva minute de la o injurie, de tipul hipoxiei. Datorită insuficienței pompei de sodiu energo-dependentă de la nivelul membranei, sodiul se acumulează intracelular, iar apa trece din spațiul extracelular în cel intracelular, pentru a menține echilibrul osmotic. Edemul citotoxic afectează predominant substanța cenușie.

Edemul vasogen, cel mai frecvent tip de edem cerebral, apare datorită creșterii permeabilității celulelor endoteliului capilar; este afectată mai ales substanța albă. Alterarea barierei hematoencefalice permite trecerea proteinelor din spațiul intravascular, prin peretele capilar, în spațiul extracelular. Acest mecanism permite scurgerea substanțelor de contrast care produc la tomografia computerizată (TC) și rezonanța

magnetică (RM) aspectul de „contrast crescut“. Acesta este în opoziție cu edemul citotoxic, în care nu este afectată permeabilitatea vaselor cerebrale.

Edemul interstițial este observat în hidrocefalie, atunci când scurgerea lichidului cefalorahidian (LCR) este obstruată și crește presiunea intraventriculară. Apare mobilizarea sodiului și a apei prin peretele ventricular în spațiul paraventricular.

Ischemia cerebrală apare inițial în edemul citotoxic, și, ulterior, în cel vasogen. Fiziopatologia este suficient de caracteristică, pentru ca mulți autori să propună descrierea unui „edem ischemic“. La câteva minute de la debutul ischemiei, celulele încep să se umfle, mai ales cele din jurul capilarelor. Umflarea este mai vizibilă la astrocite decât la neuroni. Dacă circulația este restabilită rapid, aceste modificări pot fi reversibile. Dacă nu este, o serie de modificări suplimentare se suprapun peste edemul citotoxic inițial. Pe măsură ce edemul apare în glia ce înconjoară capilarele și în celulele endoteliale, lumenul capilar este comprimat progresiv. Deci, chiar dacă circulația este restabilită, capilarele comprimate pot să nu fie perfuzate. Acest fenomen de ne-reperfuzie poate contribui la dezvoltarea ischemiei și a necrozei.

În faza vasogenică, crește permeabiliatea membranei capilare. Unele studii indică faptul că această permeabilitate crescută este datorată atât creșterii transportului prin pinocitoză la nivelul endoteliului, cât și distrucției joncțiunilor strânse dintre celulele endoteliale. Permeabilitatea barierei hematoencefalice tinde să crească după restabilirea fluxului în ariile ischemice, iar rapiditatea cu care apare edemul depinde de durata și severitatea ischemiei. Ca și în alte forme de edem vasogenic, substanța albă este afectată cu predilecție.

Necroza se dezvoltă simultan cu edemul citotoxic și vasogen. Glia și neuronii sunt susceptibili în mod deosebit la necroză, în timp ce endoteliul capilar este relativ rezistent. Cu degradarea acestor elemente celulare, osmolaritatea crește, ceea ce accentuează acumularea suplimentară de apă.

Edemul ischemic ajunge la maxim la 2-4 ore după infarct și cedează la sfârșitul celei de a doua săptămâni. Dacă infarctul și edemul nu sunt suficiente pentru a provoca decesul, în cursul zilelor și săptămânilor care urmează, în aria de necroză apar modificările inflamatorii și fagocitoza, care îndepărtează resturile necrotice și resorb edemul. Este posibil ca edemul, prin el însuși, să contribuie la ischemie și, astfel, la lărgirea progresivă a infarctului.

MECANISMELE CELULARE ALE LEZIUNII NEURONALE ISCHEMICE Studii experimentale ale AVC ischemic focal susțin conceptul că în centru este o zonă de ischemie severă, „miezul ischemic“. Acesta este înconjurat de o arie cu perfuzie redusă, „penumbra ischemică,“ în care celulele pot rămâne viabile pentru câteva ore. În centrul ischemic, eșuează aportul de glucoză și oxigen, ceea ce duce la depleția rapidă a rezervelor și moarte celulară. Etiologia leziunii celulare progresive și morții celulelor din penumbra ischemică a fost clarificată. *Acidoza* este produsă prin metabolizarea anaerobă a glucozei în acid lactic; cum sângele transportă de departe mai multă glucoză decât oxigen, în țesuturile hipoxice aportul de glucoză poate fi adecvat pentru a suporta metabolismul anaerob. *Excitotoxicitatea* apare prin eliberarea exagerată și aportul inadecvat (la nivel astrocitar) al neurotransmițătorului excitator glutamat (capitolul 380). Glutamatul activează receptorul pentru *N*-metil-D-aspartat (NMDA), crescând nivelurile de calciu intracelular, ceea ce duce la activarea proteazelor, lipazelor și a altor mediatori ai leziunii celulare; de asemenea, produce depolarizarea membranară și întinderea depresiei (capitolul 365), crescând cererile energetice și nivelurile de glutamat extracelular. *Radicalii liberi* (specimene de oxigen parțial redus) produc leziunea ADN, a proteinelor și acizilor grași. Inducția *morții celulare programate (apoptoză)* poate să apară ca un mecanism de moarte celulară. Drogurile neuroprotective care interferă cu aceste procese ale leziunii celulare reprezintă terapii noi, potențial importante pentru tratamentul bolilor cerebrovasculare.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC AVC ischemic tipic se prezintă ca un debut brusc al unui deficit neurologic focal și se caracterizează clinic prin tipul de debut și evoluția ulterioară. Un AIT se manifestă printr-un deficit neurologic cu durată de sub 24 ore (de obicei 5-20 minute). Este asociat unui mini-avertisment sau unui AVC tranzitor, deoarece se rezolvă rapid, dar adesea anunță un atac important. Deficitul este focal și localizat într-o zonă perfuzată de o arteră specifică. Această definiție a AIT exclude presincopa și sincopa, care sunt datorate unei ischemii cerebrale difuze, nu locale.

Mecanismele fiziopatologice care se presupun a fi responsabile de AIT sunt: (1) fluxul scăzut într-o arteră, datorită ocluziei sau stenozei, sau (2) embolismul cu origine cardiacă sau cu un tromb sau un rest de placă de aterom dintr-o arteră proximală. Orice proces obstructiv vascular într-o arteră extra- sau intracraniană poate cauza un AIT, prin reducerea fluxului, dacă circulația colaterală către zona cerebrală ischemică este, de asemenea, afectată (vezi figurile 366-1 și 366-2); poate

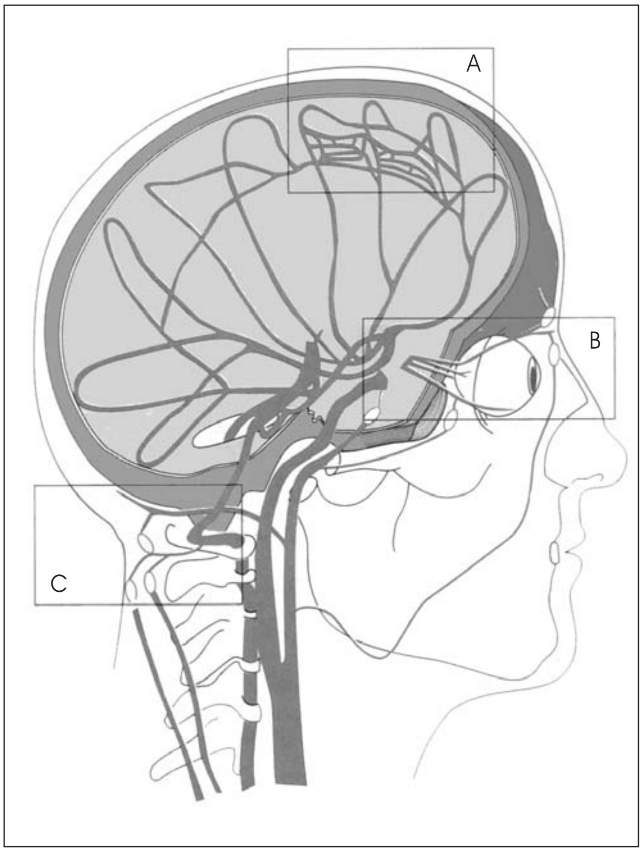


FIGURA 366-1 Dispunerea arterelor mari care transportă sânge de la cord la creier pe partea dreaptă. Sunt, de asemenea, figurate vasele circulației colaterale, care pot influența efectele ischemiei cerebrale *(A, B, C)*. Nu este evidențiat poligonul Willis, care oferă, de asemenea, o sursă pentru circulația colaterală. *A.* Canale anastomotice între ramurile distale ale arterelor cerebrale anterioară și medie, numite canale anastomotice de irigație sau ale zonei de graniță. Se observă că ele apar între arterele cerebrale posterioară și mijlocie și între anterioară și posterioară. *B.* Canalele anastomotice care apar în interiorul orbitei între ramuri ale arterei carotide externe și ramura oftalmică a arterei carotide interne. *C.* Canale anastomotice în întregime extracraniene între ramurile musculare ale arterelor cervicale ascendente și ramurile musculare ale arterei occipitale, care se anastomozează cu artera vertebrală distală. Se observă că artera occipitală ia naștere din artera carotidă externă, astfel permițând compensarea debitului în sistemul vertebral, datorită sistemului carotidian. (*Prin amabilitatea lui C.M. Fisher, M. D.*)

duce la tromboză arterială. Dacă simptomele sau semnele persistă peste 24 ore, a apărut infarctul. Chiar și simptomele cu durată de o oră pot fi asociate cu infarctul.

Deoarece presincopa și sincopa sunt adeseori confundate cu ischemia cerebrală focală, este necesară distingerea acestor stări și fiziopatologia lor de ischemia cerebrală focală (vezi capitolul 20).

Deficitul neurologic ischemic reversibil este un termen rar folosit pentru definirea unui eveniment ischemic, în care deficitul dispare de obicei în 24-72 ore, dar care poate dura până la o săptămână pentru a se rezolva.

Un *accident vascular cerebral complet*, sau infarctul cerebral de tip trombotic, este de obicei nonhemoragic. Tipic, evoluează către deficitul maxim în câteva ore. Adesea, pacientul se trezește cu deficit complet. Un AVC complet este uneori anunțat de unul sau mai multe AIT în zilele, săptămânile sau lunile precedente. Este mai probabil atunci când cauza o reprezintă o stenoză arterială strânsă. AVC ischemice sunt produse de aceleași mecanisme fiziopatologice responsabile de apariția AIT. Ateroscleroza complicată cu tromboză însoțește cele mai multe AVC trombotice, iar embolismul din ateroscleroza proximală sau inimă însoțește cele mai multe AVC embolice.

În *AVC progresiv*, sau AVC în evoluție, ischemia focală se agravează din minut în minut sau din oră în oră. De obicei, sunt creșteri progresive ale deficitului neurologic, care se întind de-a lungul câtorva ore. Totuși, în teritoriul posterior, AVC poate evolua de-a lungul a 2, 3 sau câteva zile. Mulți clinicieni includ în această entitate *AIT în crescendo*; de exemplu, debutul brusc al unei serii de atacuri ischemice de-a lungul câtorva ore sau zile. În timp ce pot fi incriminate mai multe mecanisme, unul dintre ele pare să fie trombusul-în-evoluție, cu o extindere a trombului de la locul de origine în artera primară, obliterând progresiv ramurile colaterale, în final interferând cu vasele anastomotice.

Simptomele și semnele AVC ischemic variază in funcție de localizarea ocluziei și extinderea fluxului colateral cruțat. Prezentarea tipică este debutul brutal al hemiparezei la un individ situat la un grup de vârstă aterosclerotică. Teoretic, poate să apară orice semn de disfuncție cerebrală. Simptomele și semnele bolii sistemului carotidian afectează cel mai frecvent distribuția arterei cerebrale medii, iar pacientul poate etala hemipareză, deficit hemisenzorial, hemianopsie controlaterale. Dacă este implicat emisferul dominant, de obicei apare un grad de afazie. Infarctul lacunar este frecvent în teritoriul de distribuție al ramurilor lenticulostriate ale arterei cerebrale mijlocii.

Oricare dintre teritoriile de irigație (carotidian sau vertebrobazilar) poate fi implicat. Descrierile următoare corespund ischemiei și infarctului în arterele specifice, datorate trombozei, cu toate că pot să apară sindroame similare în alte tipuri de patologie arterială, după AVC embolic și, ocazional, după hemoragie intracerebrală.

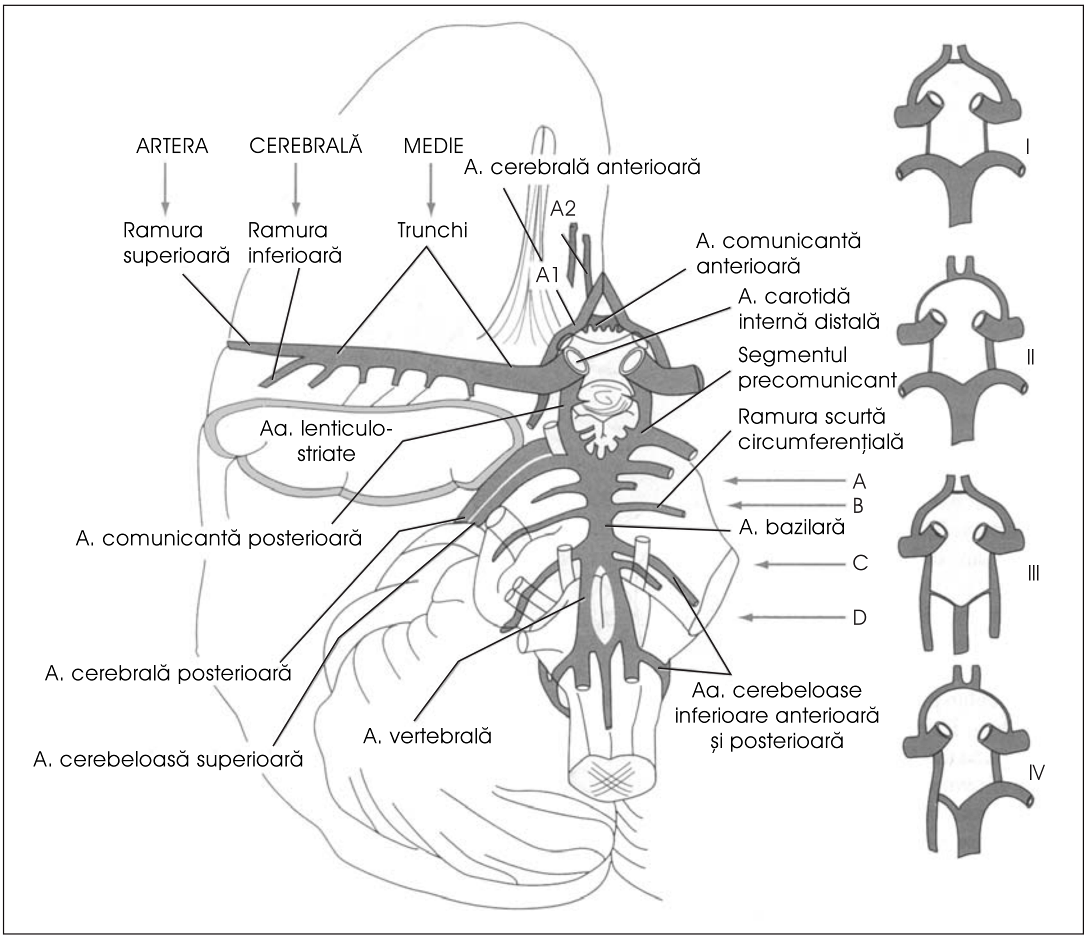


FIGURA 366-2 Diagrama trunchiului cerebral, a cerebelului, a lobului frontal inferior drept și a lobului temporal secționat. Sunt evidențiate ramurile principale ale sistemului arterial vertebro-bazilar. Apare trunchiul arterei cerebrale mijlocii, cu arterele lenticulostriate, mici, penetrante în profunzime și poligonul Willis cu arterele sale mici, penetrante în profunzime. Cifrele romane I, II, III și IV reprezintă câteva dintre variantele posibile ale poligonului Willis datorate atreziei uneia sau mai multora dintre componentele sale arteriale. Săgețile *A*, *B*, *C* și *D* indică cele patru secțiuni transversale ale trunchiului cerebral ale căror diagrame sunt redate mai jos (D = Fig. 366-7, A = Fig. 366-8, B = Fig. 366-9, C = Fig. 366-10). Deși sindroame vasculare tipice ale punții și bulbului au fost indicate prin arii hașurate în figurile 366-7 până la 366-10, hașurarea a fost arbitrară. Atunci când artera bazilară sau arterele vertebrale sau una din ramurile penetrante sunt ocluzionate, apare o mare variabilitate a întinderii și localizării infarctului. Această variabilitate există datorită variantelor în dispunerea anatomică a arterelor și în disponibilitatea circulației colaterale. Astfel, sindroamele ictale produse sunt deseori atipice, incomplete, sau interferă unul cu altul. (*Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.*)

Boala aterotrombotică a arterei carotide interne și a ramurilor sale *Fiziopatologie* Originea arterei carotide interne este cel mai comun sediu al aterosclerozei și al aterotrombozei suprapuse care duce la AIT sau AVC. Mai rar, poate fi responsabilă localizarea bolii în sifon (porțiunea în formă de S a arterei carotide interne din sinusul cavernos) ori în segmentul (trunchiul) proximal al arterelor cerebrale medie sau anterioară. Aceste localizări intracraniene predomină la afro-americani și asiatici. Rareori, sediul poate fi originea arterei carotide comune.

ARTERA CAROTIDĂ INTERNĂ Ateroscleroza în artera carotidă internă proximală este de obicei mai severă în primii 2 cm și ia naștere din peretele posterior, deseori extinzându-se inferior, în artera carotidă comună. Ateroscleroza în acest loc este deseori manifestată printr-un atac minor sau AIT produse prin embolism sau, mai puțin frecvent, prin debit scăzut.

Embolii care iau naștere dintr-o leziune aterosclerotică stenozantă sau ulcerată la originea arterei carotide interne pot produce ocluzia arterei oftalmice, a trunchiului arterei cerebrale medii sau a uneia din ramurile sale, sau, mai rar, a arterei cerebrale anterioare. Mici emboli plachetari care ocluzionează ramurile arterei oftalmice produc cecitate monoculară tranzitorie (amauroză fugace). Embolii mari pot ocluziona trunchiul proximal al arterei cerebrale medii, ducând la o ischemie devastatoare a întregului teritoriu al cerebralei medii (substanța albă profundă, nucleii lenticulari și suprafața corticală). În unele cazuri, apare numai un infarct profund, deoarece fluxul colateral spre suprafața corticală este suficient (vezi figura 366-1*A*). Embolii mari pot ocluziona parțial un vas mare, pot migra sau se pot liza și dispersa, producând un deficit neurologic care fluctuează (atac în evoluție) sau dispare.

La unii pacienți, o placă ulcerată poate fi unica leziune de la bifurcația carotidiană, dar mai des există o stenoză însoțitoare, cu un diametru rezidual al lumenului de mai puțin de 50% sau mai mult. O leziune nestenozantă sau ușor stenozantă a arterei carotide, însoțită de un AVC sau un AIT unic, prelungit, sugerează faptul că sursa embolului este cordul. Leziunile ateromatoase la originea vaselor mari ale arcului aortic pot produce, de asemenea, embolii cerebrale, care produc ischemii tranzitorii sau infarcte, dar incidența acestui mecanism este considerată a fi mică.

Când mecanismul este *debitul scăzut*, există probabil un flux colateral inadecvat prin poligonul Willis.

ARTERA CAROTIDĂ INTERNĂ INTRACRANIANĂ Deși mai puțin obișnuite, leziunile sifonului pot produce ictusuri sau AIT, ale căror fiziopatologie și manifestări clinice sunt aceleași cu cele discutate mai sus.

ARTERA CEREBRALĂ MEDIE În contrast cu artera carotidă internă, ocluzia trunchiului arterei cerebrale medii sau a uneia dintre ramurile sale mari este de obicei datorată mai degrabă unui embol (de origine arterială, cardiacă sau necunoscută) decât aterotrombozei intracraniene, cu toate că aterotromboza intracraniană este frecventă la afro-americani și asiatici. Ateroamele simptomatice rareori apar distal de prima bifurcație a arterei cerebrale medii. Deoarece poligonul Willis este situat proximal de originea arterei cerebrale medii, fluxul sanguin colateral spre teritoriul arterei cerebrale medii trebuie să ia naștere din vasele mici de pe suprafața corticală de graniță și din cele anastomotice ale arterelor cerebrale anterioară și posterioară.

ARTERA CEREBRALĂ ANTERIOARĂ Depozitele ateromatoase în segmentul proximal al arterei cerebrale anterioare rareori sunt simptomatice, deoarece ocluzia este ocolită de circulația colaterală din artera comunicantă anterioară. Totuși, dacă artera comunicantă anterioară are o atrezie congenitală sau dacă leziunile ateromatoase apar distal în artera cerebrală anterioară, se pot produce AVC sau AIT.

Sindroame clinice ARTERA CEREBRALĂ MEDIE Ramurile corticale ale arterei cerebrale medii irigă suprafața laterală a emisferei, cu excepția (1) polului frontal și a unei fâșii de-a lungul marginii superomediale a lobului frontal, irigate de artera cerebrală anterioară și (2) a circumvoluțiunilor temporale inferioare și ale polului occipital, care sunt în teritoriul arterei cerebrale posterioare (figura 366-3).

Artera cerebrală medie proximală dă naștere ramurilor penetrante care irigă putamenul, partea externă din globus pallidus, brațul posterior al capsulei interne deasupra planului marginii superioare a globus pallidus, corona radiata adiacentă, corpul și capul superior și lateral al nucleului caudat. În cisterna silviană, la majoritatea pacienților, trunchiul arterei cerebrale medii se împarte în *ramificațiile superioară* și *inferioară*. Ramurile inferioare irigă cortexul parietal inferior și temporal, iar cele din ramificația superioară irigă cortexul frontal și parietal superior (figura 366-4). Există o variabilitate considerabilă în ceea ce privește irigația lobului temporal între cele două ramificații care irigă aceste zone, două treimi din indivizi având o ramificație inferioară care irigă regiunile de deasupra girusului angular.

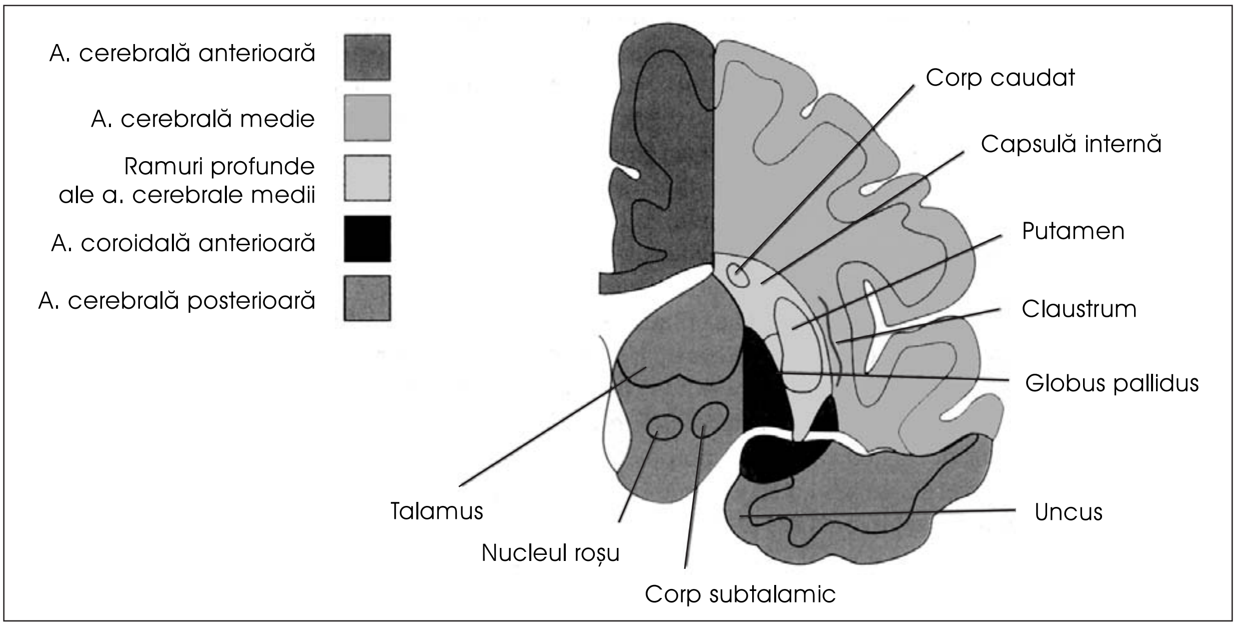


FIGURA 366-3 Diagrama unei emisfere cerebrale în secțiune frontală, în care sunt arătate teritoriile marilor vase cerebrale. (*Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.*)

Dacă întreaga arteră cerebrală medie este ocluzionată la nivelul trunchiului său, blocând atât ramurile penetrante, cât și pe cele corticale, manifestările clinice sunt hemiplegia, hemianestezia contralaterale și hemianopsia omonimă. Dacă cea implicată este emisfera dominantă, este, de asemenea, prezentă afazia globală. Dacă este afectată emisfera nedominantă, apar apraxia constructivă și anosognozia (vezi figura 366-4). De asemenea, poate apărea dizartria.

Sindroamele de teritoriu complet al cerebralei medii apar cel mai des când un embol ocluzionează trunchiul arterei. Fluxul sanguin cortical colateral și diferitele configurații arteriale sunt probabil responsabile de apariția sindroamelor de arteră cerebrală medie parțiale. Sindroamele de teritoriu parțial ale arterei cerebrale medii se pot, de asemenea, datora unui embol care pătrunde în trunchiul arterei cerebrale medii, fără să producă ocluzie completă sau care se lizează și se mută distal. Simptomele și semnele pot fluctua la un astfel de pacient (atac în evoluție).

Sindroamele parțiale care rezultă din ocluzia embolică a unei singure ramuri cuprind numai o pareză a mâinii, sau a mâinii și a brațului (sindromul brahial) sau pareză facială cu afazie motorie, cu sau fără pareza brațului (sindromul frontal opercular). O combinație de tulburări senzoriale, deficit motor și afazie motorie sugerează că un embol a ocluzionat ramificația superioară în zona ei proximală și a infarctizat largi porțiuni din cortexul frontal și parietal (vezi figura 366-4). Dacă apare afazia Wernicke fără pareză, este probabil implicată ramificația inferioară a arterei cerebrale medii care irigă partea posterioară (cortexul temporal) a emisferei dominante (vezi figura 366-4). Manifestările principale sunt vorbirea în jargon și o incapacitate de a înțelege limbajul scris și oral, deseori însoțite de o hemianopsie sau cuadrant anopsie omonime în cadranul superior contralateral. Hemiasomatognozia sau agnozia spațială fără pareză indică faptul că este implicată ramificația inferioară a arterei cerebrale mijlocii în emisfera nedominantă.

ARTERA CEREBRALĂ ANTERIOARĂ Artera cerebrală anterioară este împărțită în două segmente: precomunicant (A1), numit și trunchi, în poligonul Willis, care face legătura între artera carotidă internă și artera comunicantă anterioară, și segmentul postcomunicant (A2), distal de artera comunicantă anterioară (vezi figura 366-2). Segmentul A1 al arterei cerebrale anterioare dă naștere la multiple ramuri penetrante profunde, care irigă brațul anterior al capsulei interne, substanța perforată anterioară, corpul amigdaloid, hipotalamusul anterior și partea inferioară a capului nucleului caudat (vezi figura 368-3).

Ocluzia segmentului A1 al arterei cerebrale anterioare este de obicei bine tolerată, datorită fluxului colateral. Ocluzia unui singur segment A2 al arterei cerebrale anterioare duce la simptomele contralaterale notate în legenda figurii 366-5. Dacă ambele segmente A2 iau naștere dintr-un singur trunchi cerebral anterior (atrezia segmentului A1 contralateral), atunci ocluzia afectează ambele emisfere. Rezultă o abulie profundă (o întârziere a răspunsului motor și verbal) și semne piramidale bilaterale, cu paraplegie și incontinență urinară.

ARTERA COROIDĂ ANTERIOARĂ Această arteră ia naștere din artera carotidă internă și irigă brațul posterior al capsulei interne și substanța albă posterolaterală, prin care trec câteva

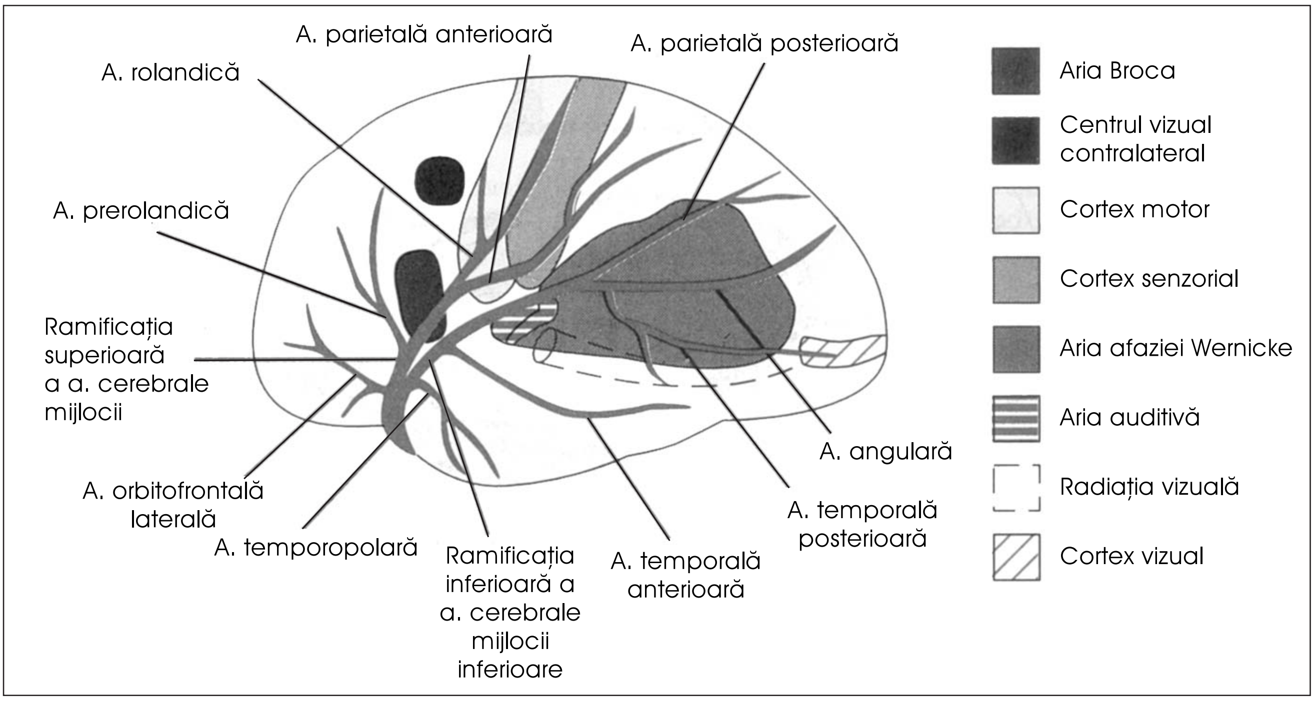


FIGURA 366-4 Diagrama unei emisfere cerebrale (vedere laterală), în care sunt indicate ramurile și distribuția arterei cerebrale medii și principalele regiuni ale localizărilor cerebrale. Se observă bifurcarea arterei cerebrale medii într-o ramificație superioară și una inferioară. (*Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.*)

Semne și simptome: *Structuri implicate*

Paralizia pe partea contralaterală a feței, brațului și piciorului, diminuarea sensibilității în aceeași arie (se examinează prin înțepături cu acul, atingerea cu vată, vibrații, perceperea poziției membrului respectiv, discriminarea tactilă între două puncte, stereognozia, localizarea tactilă, barognozia, cutaneografia): *Aria motorie somatică a feței și brațului și fibrele care coboară din aria piciorului pentru a pătrunde în corona radiata și sistemul senzitiv somatic corespunzător*
Afazie motorie: *Arie motorie a vorbirii din emisfera dominantă*
Afazie centrală, surditate verbală, anomie, vorbire în jargon, agrafie senzitivă, acalculie, alexie, agnozie digitală, dezorientarea stânga-dreapta (ultimele patru constituie sindromul Gerstmann): *Aria centrală, suprasilviană a vorbirii și cortexul parieto-occipital al emisferei dominante*
Afazia de conducere: *Aria centrală a vorbirii (operculul parietal)*
Apractognozia emisferei minore (amorfosinteza), anosognozia, hemiasomatognozia, anosodiaforia, agnozia pentru jumătatea stângă a spațiului exterior, apraxia de îmbrăcare, apraxie constructivă, distorsionarea coordonatelor vizuale, pierderea acurateței în localizare în hemicâmp, scăderea capacității de a aprecia distanțele, citirea cu susul în jos, iluzii vizuale (de exemplu, pacientului i se poate părea că o altă persoană merge pe masă): *Lobul parietal nedominant (arie corespunzătoare ariei vorbirii din emisferul dominantă); pierderea memoriei topografice este de obicei datorată unei leziuni în emisfera nedominantă, ocazional uneia în emisfera dominantă*
Hemianopsie omonimă (deseori în cadranul inferior omonim): *Radiațiile optice, profund în circumvoluțiunea a doua temporală*
Paralizia mișcărilor conjugate ale globilor oculari spre partea opusă: *Câmpul frontal de pe partea opusă sau fibrele care pleacă din el*

din fibrele geniculocalcarine (figurile 366-3 și 366-6). Sindromul clinic complet al ocluziei arterei coroidiene anterioare constă în hemiplegie contralaterală, hemianestezie (hipoestezie) și hemianopsie omonimă. Totuși, deoarece acest teritoriu este irigat, de asemenea, de vasele penetrante din trunchiul cerebralei mijlocii și din comunicanta posterioară și arterele coroidiene posterioare, apar sindroame cu deficite minime și, frecvent, pacienții recuperează parțial sau complet.

ARTERA CAROTIDĂ INTERNĂ Tabloul clinic al ocluziei carotidei interne variază în funcție de cauza ischemiei: trombus propagat, embolism sau debit scăzut. Cortexul irigat de cerebrala medie este cel mai des afectat. Totuși, cu un poligon Willis competent, ocluzia poate fi în întregime asimptomatică. Dacă apare propagarea unui trombus, în sus, prin artera carotidă internă, în trunchiul cerebralei medii sau prin embolizarea trunchiului arterei cerebrale medii, simptomele sunt identice cu cele ale ocluziei trunchiului cerebralei medii (vezi mai sus). Uneori, se produce un infarct masiv, care afectează substanța albă profundă și suprafața corticală. Când sunt ocluzionate ambele origini ale arterelor cerebrale anterioară și mijlocie printr-un embol spre capătul arterei carotide, se asociază abulie și/sau stupor cu hemiplegie, hemianestezie și afazie sau anosognozie. Când artera cerebrală posterioară ia naștere din artera carotidă internă (o configurație neobișnuită, numită *arteră cerebrală posterioară fetală*), poate fi, de asemenea, ocluzionată și dă naștere unor simptome raportate la teritoriul său periferic (vezi figurile 366-5 și 366-6).

Ocluzia carotidei poate produce infarct prin debit scăzut dacă poligonul Willis este incomplet. Teritoriul ramurilor corticale distale ale arterei cerebrale medii tinde să fie implicat, dând naștere unei pareze tranzitorii sau treptat progresive a șoldurilor, umerilor sau brațelor. Alte AIT sugestive pentru insuficiența carotidiană cuprind parestezii unilaterale recurente ale limbii, buzelor, obrajilor sau ale mâinii, cu sau fără deficit motor. În plus față de irigarea creierului ipsilateral, artera carotidă internă perfuzează nervul optic și retina, prin artera oftalmică. La aproximativ 25% din bolile simptomatice ale carotidei interne, cecitatea monoculară tranzitorie recurentă (CMT sau amauroza fugace) avertizează asupra leziunii. Pacienții pot descrie o umbră, care pare că străbate sus sau jos câmpul vizual, sau pot spune că periferia imaginii se șterge. Ei se pot plânge, de asemenea, că vederea era încețoșată în acel ochi sau că jumătatea superioară sau inferioară a imaginii se

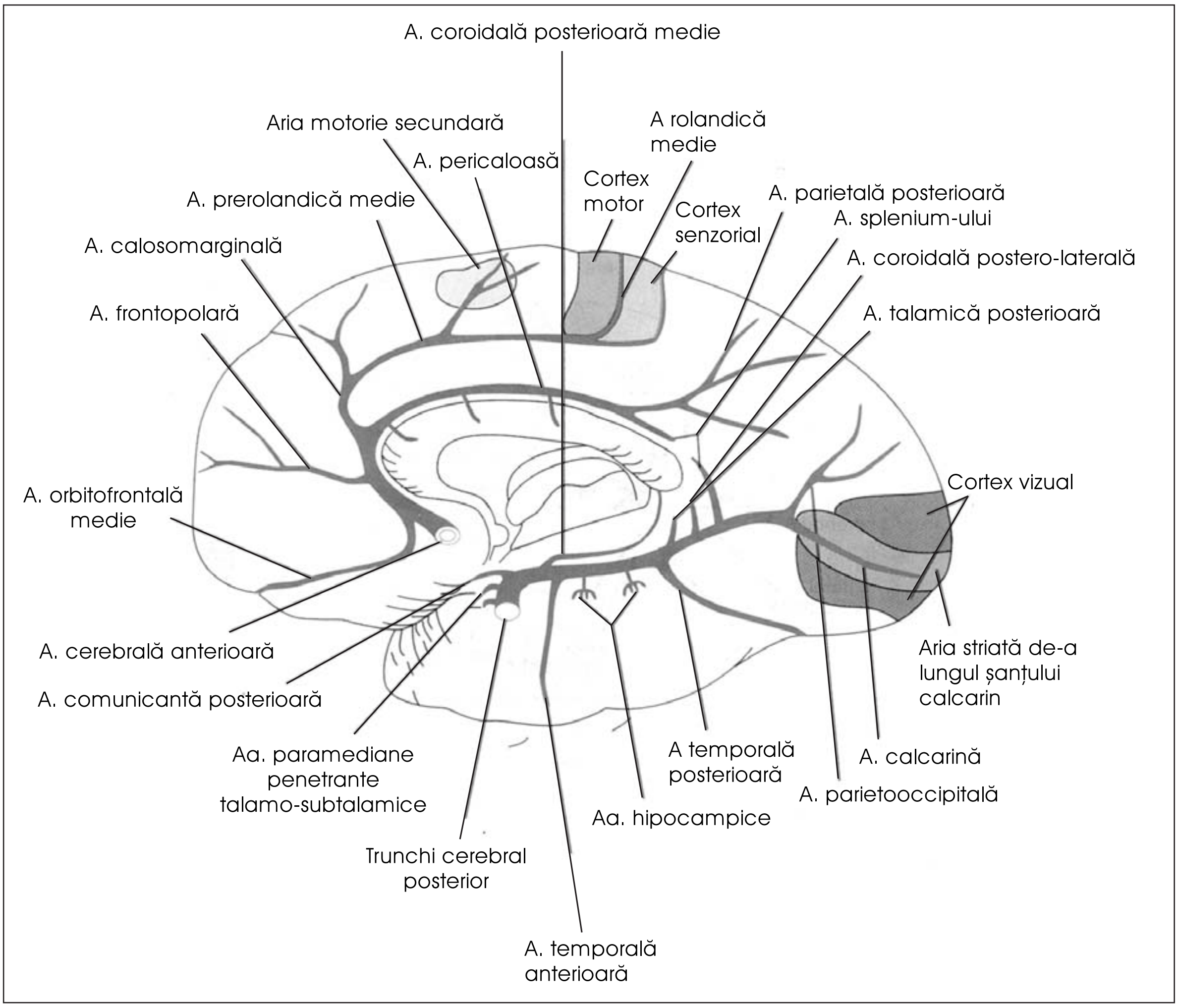


FIGURA 366-5 Diagramă a unei emisfere cerebrale, fața medială, evidențiind ramurile și distribuția arterei cerebrale anterioare și principalele regiuni ale localizărilor cerebrale. (*Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.*)

Semne și simptome: *Structuri implicate*

Paralizia plantei și gambei pe partea opusă: *Arie motorie a membrului inferior*
Un grad mic de pareză al brațului de pe partea opusă: *Interesarea ariei corticale a brațului sau a fibrelor descendente din ea spre corona radiata*
Pierderea corticală a sensibilității degetelor de la picioare, a plantei și a gambei: *Aria senzitivă pentru plantă și gambă*
Incontinență urinară: *Aria senzitivo-motorie din lobul paracentral*
Reflex de apucare contralateral, reflex de supt; rigiditate paratonică: *Suprafața medială a ariei motorii secundare situată posterior pe lobul frontal (localizare probabilă)*
Abulie (mutism akinetic), lentoare, reacții întârziate, întreruperi intermitente, pierderea spontaneității, voce șoptită, distragerea reflexă spre stimuli vizuali și sonori: *Localizare incertă – probabil girus cinguli și porțiunea medială inferioară a lobilor frontali, parietali și temporali*
Tulburări de mers și de menținere a poziției: *Cortexul frontal, lângă aria motorie a piciorului*
Dispraxia membrelor stângi, afazie tactilă în membrele stângi: *Corpul calos*

șterge. În cele mai multe cazuri, aceste simptome durează numai câteva minute. Rareori, ocluzia arterei oftalmice sau a arterei centrale a retinei se produce la momentul AIT sau infarctului cerebral.

Evoluția naturală a leziunilor aterosclerotice asimptomatice ale bifurcației carotidiene care produc un suflu este neclară. A fost dovedit faptul că, cu cât leziunea produce o stenoză cu atât mai strânsă, cu atât este mai mare probabilitatea ca pe parcursul timpului să apară simptome. Pacienții cu leziuni stenozante strânse, care sunt semnificative hemodinamic (stenozare în proporție de 75%), pot fi cu un risc mai mare de atac embolic. Deși astfel de pacienți au un flux redus în porțiunea distală a arterei carotide interne, ei rămân asimptomatici, datorită unui flux colateral adecvat în poligonul Willis. Se poate forma un cheag în carotidă, cu flux scăzut și poate fi asociat cu embolismul arterio-arterial.

Un suflu carotidian de înaltă intensitate, care diminuează în diastolă, este deseori asociat cu astfel de leziuni strâns stenozante. Pe măsură ce stenoza devine mai strânsă și fluxul distal de stenoză devine scăzut, suflul devine mai slab și în final dispare când ocluzia este iminentă.

ARTERA CAROTIDĂ COMUNĂ Toate simptomele și semnele neurologice ale ocluziei carotidei interne pot fi prezente în ocluzia arterei carotide comune. Ocluzia bilaterală a arterelor carotide comune la originea lor poate apărea în sindromul

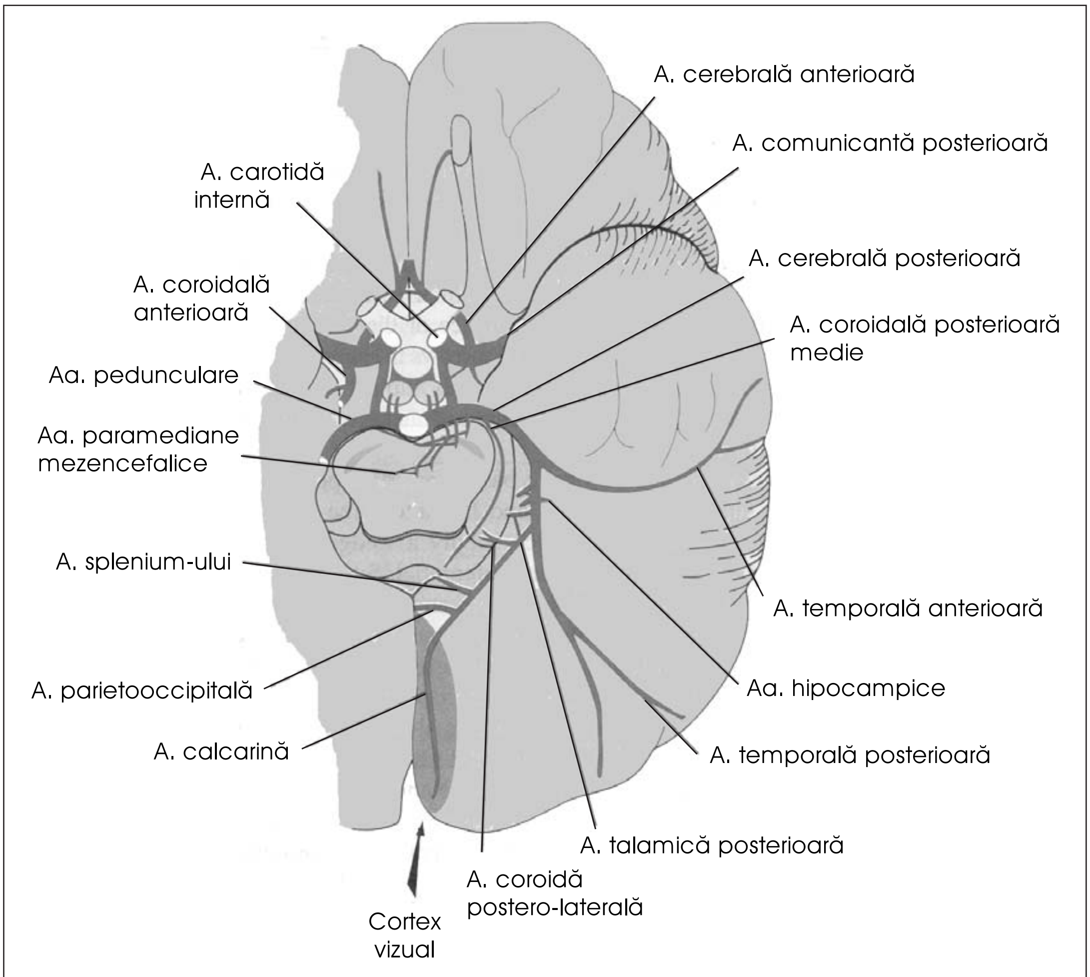


FIGURA 366-6 Fața inferioară a creierului cu ramurile și distribuția arterei cerebrale posterioare. Sunt indicate principalele structuri anatomice. (*Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.*)

Semne și simptome: *structuri implicate*

1. Teritoriul periferic (vezi și figura 366-5)
Hemianopsie omonimă (deseori în cadranul superior): *Cortexul calcarin sau radiațiile optice de vecinătate*
Hemianopsie omonimă bilaterală, cecitate corticală, conștiență asupra cecității sau negarea ei; recunoașterea tactilă a obiectelor, acromatopsie (cecitate pentru culori), pierderea vederii mișcărilor spre și dinspre pacient, incapacitate de a percepe obiectele care nu sunt localizate central, apraxie a mișcărilor oculare, incapacitate de a număra sau a enumera obiecte, tendință de a se lovi de obiecte pe care pacientul le vede și încearcă să le evite: *Lobul occipital bilateral cu interesarea posibilă a lobului parietal*
Dislexie verbală, fără agrafie, anomie pentru culori: *Leziuni ale zonei calcarine în emisfera dominantă și leziuni în partea posterioară a corpului calos*
Tulburări de memorie: *Leziuni în hipocamp bilateral sau numai în emisfera dominantă*
Dezorientare topografică și prosopagnozie: *De obicei cu leziuni în zona calcarină și în girusul lingual din emisfera nedominantă*
Simultagnozie, neatenție vizuală unilaterală: *Cortexul vizual dominant, emisfera contralaterală*
Halucinații vizuale elementare, halucinoză pedunculară, metamorfopsie, teleopsie, lărgire iluzorie a câmpului vizual, reminiscențe, paliopsie, distorsionarea contururilor, fotofobie centrală: *Cortexul calcarin*
Halucinații complexe: *De obicei emisfera nedominantă*
2. Teritoriul central
Sindrom talamic, pierderea sensibilității (de toate tipurile), durere și disestezii spontane, coreoatetoză, tremor intențional, mișcări spasmodice ale mâinilor, hemipareză moderată: *Nucleul posteroventral al talamusului; interesarea părții subiacente a corpului subtalamic sau a tracturilor sale aferente*
Sindromul talamoperforat: ataxie cerebeloasă încrucișată cu paralizie de nerv trei ipsilateral (sindromul Claude): *Tractul dentotalamic și originea nervului trei*
Sindromul Weber: *paralizie de nerv trei și hemiplegie contralaterală: Nervul trei și pedunculii cerebrali*
Hemiplegia contralaterală: *Pedunculii cerebrali*
Paralizia sau pareza mișcărilor oculare verticale, pierderea conjugării axelor oculare, reacție pupilară încetinită la lumină, mioză și ptoză palpebrală ușoară (nistagmusul de retracție și „încrețirea" pleoapelor pot fi asociate): *Fibrele supranucleare ale nervului trei, nucleul interstițial al lui Cajal, nucleul lui Darkschewitsch și comisura posterioară*
Tremor intențional ataxic, ritmic, contralateral, tremor postural: *Tractul dentotalamic (localizare incertă)*

Takayasu („boala fără puls"), sau în sindromul de arc aortic (vezi capitolul 319). A fost semnalat un sindrom incomplet de arc aortic, constând din diferite asocieri de stenoze sau ocluzii de carotide, subclavii sau imprecise (vezi mai jos).

Boala aterotrombotică a sistemului vertebrobazilar-arteră cerebrală posterioară Cele două artere vertebrale se unesc spre a forma artera bazilară la nivelul joncțiunii bulbopontine. Artera bazilară se împarte în două artere cerebrale posterioare în fosa interpedunculară (vezi figura 366-2). Fiecare dintre aceste artere majore dau naștere ramurilor lungi și scurte circumferențiale și ramurilor mai mici penetrante, care irigă cerebelul, bulbul, puntea, mezencefalul, hipotalamusul, talamusul, hipocampul și porțiunile mediale ale lobilor temporali și occipitali. Ateroscleroza are o predilecție pentru originea și segmentele distale ale arterelor vertebrale, partea proximală a arterei bazilare și originea ramurilor majore și minore ale arterelor vertebrale, cerebrale posterioare și a arterei bazilare. Așa cum se poate prevedea, boala ateromatoasă, în funcție de fiecare localizare, are propria sa evoluție naturală și produce propriile sale sindroame clinice.

Fiziopatologie ARTERA CEREBRALĂ POSTERIOARĂ În 75% din cazuri, ambele artere cerebrale posterioare iau naștere din bifurcația arterei bazilare, în 20% din cazuri una sau cealaltă vine din artera carotidă internă ipsilaterală (vezi figura 366-2), iar 5%, din artera carotidă internă ipsilaterală, prin arterele comunicante posterioare. Segmentul precomunicant (porțiunea mezencefalică) al adevăratei artere cerebrale posterioare este atrezic în astfel de cazuri.

Formarea unui aterom la capătul distal al arterei bazilare sau de-a lungul segmentului precomunicant al arterei cerebrale posterioare poate produce simptomatologie prin îngustarea uneia sau mai multor artere mici, penetrante în trunchiul cerebral (vezi figurile 366-2 și 366-6), care irigă pedunculii mezencefalici, substanța neagră, nucleul roșu, nucleii oculomotori, formațiunea reticulată mezencefalică, nucleul subtalamic al lui Luys, decusația pedunculilor cerebeloși superiori, fasciculul medial longitudinal și lemniscului medial. Artera lui Percheron (artera posterioară talamosubtalamoparamediană) este o arteră unică, ce ia naștere din segmentul precomunicant al arterei cerebrale posterioare din stânga sau din dreapta. Se divide în subtalamus, pentru a iriga porțiunile inferomedială și anterioară a talamusului și subtalamusului, bilateral. Ramurile talamogeniculate care au, de asemenea, originea în porțiunea precomunicantă a arterei cerebrale posterioare irigă regiunile dorsală, dorsomedială, anterioară și inferioară ale talamusului și corpului geniculat medial. Artera coroidiană posterioară medială irigă regiunile dorsomedială superioară și dorsoanterioară ale talamusului și corpul geniculat medial, în plus față de procesele coroide ale ventriculului al treilea. Artera coroidiană posterioară laterală irigă plexul coroid al ventriculului lateral.

Un aterom în artera cerebrală posterioară, distal de joncțiunea cu artera comunicantă posterioară (vezi figura 368-6), poate ocluziona micile ramuri circumferențiale care înconjoară mezencefalul, pentru a iriga partea laterală a pedunculilor cerebrali, lemniscul medial, tegmentul mezencefalic, coliculii superiori, corpul geniculat lateral și nucleul posterolateral al talamusului, plexul coroid și hipocampul. În rarele situații, când ateromul apare mai distal în artera cerebrală posterioară (vezi figura 366-6), ocluzia poate produce ischemie și infarct în porțiunea inferomedială a lobului temporal, girusurile parahipocampic și hipocampic și în lobul occipital – inclusiv cortexul calcarin și ariile vizuale de asociație 18 și 19.

ARTERELE VERTEBRALE ȘI CEREBELOASE POSTEROINFERIOARE Fiecare *arteră vertebrală* ia naștere din artera subclaviculară respectivă, fiind împărțită în patru segmente anatomice. Primul segment se întinde de la originea sa până la intrarea în cel de-al șaselea sau al cincilea orificiu vertebral transvers. Al doilea segment traversează orificiile vertebrale de la C6 la C2. Al treilea segment trece prin orificiul transvers și se încurbează în jurul arcului atlasului, spre a străpunge dura, la nivelul foramen magnum. Al patrulea segment se îndreaptă în sus, spre a se uni cu cealaltă arteră vertebrală, pentru a forma artera bazilară; numai cel de-al patrulea segment dă naștere ramurilor ce irigă trunchiul cerebral și cerebelul. *Artera cerebeloasă posteroinferioară,* în segmentele sale proximale, irigă partea laterală a bulbului și, prin ramurile sale distale, suprafața inferioară a cerebelului. Există canale anastomotice între arterele cervicale ascendente, arterele tirocervicale, artera occipitală (ramură a arterei carotide externe) și al doilea segment al arterei vertebrale (vezi figura 366-1).

Leziunile aterotrombotice au o predilecție pentru primul și al patrulea segment al arterei vertebrale. Deși îngustarea ateromatoasă în primul segment (originea) poate fi semnificativă, rareori produce atacuri ischemice în trunchiul cerebral. Fluxul colateral din artera vertebrală contralaterală sau din arterele cervicale ascendente și tirocervicale ascendente sau din occipitale este de obicei suficient pentru a preveni ischemia. Cînd există atrezia unei artere vertebrale și o leziune aterotrombotică amenință originea celeilalte, singurele căi de circulație colaterală sunt din artera cervicală ascendentă, artera tirocervicală și artera occipitală sau prin curgerea retrogradă în artera bazilară prin artera comunicantă posterioară (vezi figurile 366-2 și 366-6). În această situație, există un debit scăzut în sistemul vertebrobazilar și pot apărea AIT. În plus, poate apărea o tromboză incipientă în sistemul proximal bazilar sau distal vertebral. Dacă subclavia este blocată proximal de originea arterei vertebrale, activitatea brațului stâng poate atrage sânge din sistemul vertebrobazilar în care există insuficiență (furt subclavicular). Acest lucru rareori duce la ischemie vertebrobazilară semnificativă, dar poate determina AIT vertebrobazilar.

Ateroamele din cel de-al patrulea segment al arterei vertebrale pot apărea în aceeași măsură atât proximal sau distal de originea arterei cerebeloase posteroinferioare, cât și la joncțiunea cu cealaltă arteră vertebrală, pentru a forma artera bazilară. Când este proximală de originea arterei cerebeloase posteroinferioare, o îngustare ajunsă la nivel critic poate amenința partea laterală a bulbului și suprafața posteroinferioară a cerebelului.

Deși boala ateromatoasă rareori îngustează al doilea și al treilea segment al arterei vertebrale, această regiune este expusă disecțiilor, displaziei fibromusculare și, rareori, lezării printr-un pinten osteofitic în interiorul orificiilor vertebrale.

ARTERA BAZILARĂ Ramuri ale arterei bazilare irigă porțiunea bazală a punții și cea superioară a cerebelului și se încadrează în trei grupuri: (1) paramediane, în număr de 7 până la 10, care irigă o zonă pontină în formă de ic de o parte sau alta a liniei mediane, (2) ramuri scurte circumferențiale, 5 până la 7 la număr, care irigă două treimi laterale ale punții și pedunculii cerebeloși mijlocii și superiori și (3) 2 artere circumferențiale lungi bilaterale (arterele cerebeloasă superioară și cerebeloasă anteroinferioară), care merg în jurul punții, pentru a iriga emisferele cerebeloase.

Leziunile ateromatoase pot apărea oriunde de-a lungul trunchiului bazilar, dar sunt mai frecvente în segmentele proximal bazilar și distal vertebral. Tipic, leziunile ocluzionează atât segmentul bazilar proximal, cât și una sau ambele artere vertebrale. Tabloul clinic variază în funcție de disponibilitatea fluxului colateral retrograd din arterele comunicante posterioare.

Deși aterotromboza ocluzionează ocazional capătul superior al arterei bazilare, sunt mai frecvenți embolii din cord sau segmentele proximale bazilare sau vertebrale.

Manifestări clinice ARTERA CEREBRALĂ POSTERIOARĂ Localizarea ateromului și gradul de îngustare determină sindromul clinic. Deși factori cum ar fi circulația colaterală sau vâscozitatea sângelui pot juca un rol în anumite cazuri, ocluzia embolică este cauza obișnuită de atac în acest teritoriu vascular. Două sindroame sunt remarcate de obicei: (1) semne mezencefalice, subtalamice și talamice, care sunt datorate localizării bolii în segmentul precomunicant al arterei cerebrale posterioare

sau în ramurile sale penetrante și (2) sindroame corticale de lob temporal și occipital, datorate ocluziei segmentului postcomunicant.

1. *Sindroame proximale precomunicante (teritoriul central)* Dacă artera cerebrală posterioară în segmentul său proximal este ocluzionată, infarctul apare de obicei ipsilateral în subtalamus, porțiunea medială a talamusului ipsilateral și pedunculii cerebrali și mezencefal (vezi figura 366-6). Poate să apară hemiplegia secundară infarctului în pedunculii cerebrali. Interesarea nucleului roșu și/sau a tractului dentorubrotalamic poate produce ataxie contralaterală. Poate rezulta o paralizie de nerv trei, cu ataxie contralaterală (sindromul Claude) sau cu hemiplegie contralaterală (sindromul Weber). Dacă este interesat și nucleul subtalamic al lui Luys, poate apărea hemibalism contralateral. Ocluzia arterei lui Percheron produce pareză a mișcărilor oculare în sus și somnolență și este deseori asociată cu abulie. Un infarct extins în mezencefal și subtalamic, care apare în ocluzia bilaterală a trunchiului cerebralei posterioare, este de obicei secundar embolismului. În această situație, apar coma, semnele piramidale bilaterale și „rigiditatea de decerebrare".

Ocluzia ateromatoasă a ramurilor penetrante ale arterelor talamice și talamogeniculate produce sindroame lacunare de mai mică întindere, talamice și talamocapsulare. Cel mai cunoscut este *sindromul talamic al lui Déjerine și Roussy*. Principala sa manifestare este pierderea contralaterală a sensibilității unui hemicorp, atât în ceea ce privește sensibilitatea superficială (termică și dureroasă), cât și sensibilitatea profundă (tactilă și proprioceptivă). Ocazional, poate afecta numai sensibilitatea termică și dureroasă sau numai pe cea vibratorie și artrokinetică. După câteva săptămâni sau luni, poate apărea în ariile afectate o durere chinuitoare, arzătoare. Este devastator de persistentă și răspunde slab la analgezice. Ocazional, anticonvulsivantele și medicația triciclică sunt benefice. Dacă este interesat brațul posterior al capsulei interne, hemipareza poate însoți sindromul hemisenzitiv. Alte semne motorii asociate includ hemibalismul, coreoatetoza, tremorul intențional, discoordonarea și atitudini anormale ale mâinii și brațului, îndeosebi în timpul mersului.

2. *Sindroamele postcomunicante (teritoriul periferic sau cortical)* (vezi și figura 366-6) Ocluzia arterei cerebrale posterioare produce infarct al suprafeței corticale în porțiunile mediale ale lobilor temporali și occipitali. Hemianopsia omonimă contralaterală este manifestarea obișnuită. Ocazional, este interesat numai cadranul superior al câmpului vizual. Dacă ariile vizuale de asociație sunt cruțate și este interesat numai cortexul calcarin, pacientul este conștient de tulburările vizuale. Interesarea porțiunii mediale a lobului temporal și a hipocampului poate produce o tulburare acută de memorie, îndeosebi dacă apare în emisfera dominantă, dar defectul de obicei dispare, deoarece memoria are reprezentare bilaterală. Dacă emisfera dominantă este afectată și infarctul se extinde interesând spleniumul corpului calos, pacientul poate prezenta alexie fără agrafie (vezi capitolul 25). Agnozia vizuală pentru chipuri, obiecte, simboluri matematice și culori și anomia cu erori parafazice (afazie amnestică), de asemenea, pot apărea în această situație, chiar fără interesarea corpului calos. Ocluzia arterei cerebrale posterioare poate produce *halucinoză pedunculară* (halucinații vizuale cu scene și obiecte strălucitoare, colorate).

Infarctul bilateral în porțiunile distale ale arterelor cerebrale posterioare produce cecitate corticală. Pacientul deseori nu este conștient de existența cecității. Indiciul cel mai important al examenului clinic în acestă situație este descoperirea unei reacții pupilare normale la lumină. Pot persista mici insule în câmpul vizual și, de aceea, pacientul relatează că vederea fluctuează, în timp ce imaginile sunt prinse în porțiunile conservate. Rareori, numai vederea periferică este afectată, iar vederea centrală este cruțată, rezultând vederea „prin țeavă de pistol". O constelație de simptome numită *sindromul Balint* poate apărea în leziunile unilaterale sau bilaterale ale ariei vizuale de asociație (vezi capitolul 25). Sindromul cuprinde ataxie optică (incapacitatea de a orienta vizual mișcările membrelor), ataxie oculară (incapacitatea de a orienta axul ocular spre un punct precis în câmpul vizual), incapacitatea de a enumera obiectele dintr-un tablou sau de a percepe înțelesul unui tablou și incapacitatea de a ocoli obiectele care îi stau în drum. Sindromul Balint este observat cel mai des în infarctele bilaterale, secundare debitului scăzut în teritoriile de irigație distale ale cerebralei posterioare și/sau ale cerebralei medii, așa cum se întâmplă după sincopă. Ocluzia embolică a porțiunii superioare a arterei bazilare poate produce un tablou clinic care include oricare sau toate simptomele de teritoriu central sau periferic. Caracteristica sa este bruschețea debutului și bilateralitatea simptomelor, incluzând ptoza palpebrală și somnolența (vezi mai sus, artera lui Percheron).

ARTERELE VERTEBRALE ȘI CEREBELOASE POSTEROINFERIOARE Atacurile ischemice tranzitorii cerebrale rezultând din insuficiența arterei bazilare produc amețeli sau vertij, parestezii pe partea ipsilaterală a feței și în membrele contralaterale, diplopie, răgușeală, dizartrie și disfagie. Hemipareza este rară.

Când rezultă un *infarct*, cel mai des afectează partea laterală a bulbului, cu sau fără partea posteroinferioară a cerebelului (sindromul Wallenberg). Manifestările sale sunt enumerate în figura 366-7. În majoritatea cazurilor, sindromul apare după ocluzia arterei vertebrale ipsilaterale; la ceilalți, este rezultatul ocluziei arterei cerebeloase posteroinferioare. Ocluzia aterotrombotică a ramurilor penetrante în bulb ale arterei vertebrale sau ale cerebeloasei posteroinferioare are ca rezultat sindroame parțiale de bulb ipsilaterale.

Rareori, apare un sindrom medial bulbar, în care piramidele devin infarctizate, producând o hemipareză contralaterală a brațului și piciorului, cruțând fața. Dacă sunt interesate lemniscul medial și fibrele emergente ale nervului hipoglos, poate apărea contralateral pierderea sensibilității artrokinetice și, ipsilateral, pareza limbii.

Infarctul cerebelos cu formare de edem poate duce la *stop respirator subit,* datorat creșterii presiunii intracraniene în fosa posterioară. Somnolența, semnele Babinski, dizartria și pareza bifacială pot fi absente sau prezente numai cu puțin înainte de instalarea stopului respirator. Instabilitatea în mers, amețeala, greața și vărsăturile pot fi singurele semne și simptome timpurii și trebuie să trezească suspiciunea asupra acestei complicații amenințătoare.

ARTERA BAZILARĂ Deoarece trunchiul cerebral conține multe structuri în strânsă apropiere, o diversitate de sindroame clinice pot apărea datorită ischemiei. Interesarea tracturilor corticospinale, a tracturilor corticobulbare și a nucleilor nervilor cranieni, produce obișnuitele semne și simptome (figurile 366-8 până la 366-10).

Din nefericire, simptomele de ischemie tranzitorie sau de infarct în teritoriul arterei bazilare deseori nu indică dacă este implicată chiar artera bazilară sau doar una din ramurile sale, în condițiile în care această diferențiere are implicații terapeutice majore. Tabloul insuficienței bazilare totale este totuși ușor de recunoscut. O asociere de semne ale tracturilor lungi bilaterale (senzitive și motorii) cu semne de nervi cranieni și cu o disfuncție cerebeloasă sugerează acest diagnostic. O stare de „pseudocomă", datorată tetraplegiei vigile, paraliziei bifaciale și orofaringiene, precum și paraliziei mișcărilor orizontale de conjugare ale globilor oculari, apare în infarctul bilateral de bază pontină. Stuporul datorat disfuncției sistemului reticulat activator și tetraplegia cu semne de nervi cranieni sugerează un infarct pontin și mezencefalic superior, complet și devastator (vezi capitolul 24). Scopul terapeutic totuși este recunoașterea ocluziei bazilare *iminente,* înainte ca un astfel de infarct devastator să apară. O serie de AIT și un atac lent progresiv, fluctuant devin extrem de semnificative când sunt expresia unei ocluzii aterotrombotice

a segmentului distal al arterei vertebrale și cel proximal al arterei bazilare.

Atacurile ischemice tranzitorii în teritoriul de distribuție bazilar proximal pot produce amețeli (deseori descrise de pacient ca „senzația că totul se învârte“, „de clătinare“, „de deplasare“, „de dezechilibru“ sau „de gol în cap“). Alte simptome care avertizează asupra trombozei de bazilară includ diplopia, dizartria, parestezii faciale sau periorale și simptome senzitive pe un hemicorp. În general, simptomele de AIT ale ramurilor bazilare afectează trunchiul cerebral pe o parte, în timp ce simptomele AIT ale arterei bazilare afectează de obicei ambele părți, deși o hemipareză „reprezentativă“ a fost scoasă în evidență ca un simptom inițial al ocluziei bazilare. Cel mai des, AIT, indiferent dacă sunt datorate unei ocluzii iminente a arterei bazilare sau unei ramuri a bazilarei, sunt de scurtă durată (5 până la 30 min) și repetitive, apărând de mai multe ori pe zi. Caracterul lor sugerează mai degrabă reducerea intermitentă a debitului decât embolismul recurent.

Ocluzia aterotrombotică a arterei bazilare cu *infarct de trunchi cerebral* produce de obicei semne de trunchi cerebral *bilaterale*. De exemplu, pareza mișcărilor globilor oculari sau oftalmoplegia internucleară se pot asocia cu hemipareză ipsilaterală. În schimb, ocluzia simptomatică a unei ramuri a arterei bazilare, de obicei, produce simptome și semne *unilaterale,* interesând motricitatea, senzitivitatea și nervii cranieni. Ocluzia ramurilor circumferențiale lungi ale arterei bazilare produce sindroame clinice specifice, în funcție de artera implicată.

ARTERA CEREBELOASĂ SUPERIOARĂ Ocluzia arterei cerebeloase superioare are ca rezultat ataxia cerebeloasă ipsilaterală severă, greață și vărsături, dizartrie și, contralateral, pierderea sensibilității dureroase și termice la membre, corp și față. Pot apărea, rar, surditate parțială, tremor ataxic al membrului superior ipsilateral, sindromul Horner și mioclonie palatină. Sindroame parțiale apar frecvent (vezi figura 366-8).

ARTERA CEREBELOASĂ ANTEROINFERIOARĂ Ocluzia arterei cerebeloase anteroinferioare produce grade variabile de infarct, deoarece mărimea acestei artere și teritoriul pe care îl irigă variază invers proporțional cu cele ale arterei cerebeloase posteroinferioare. Principalele simptome includ surditate ipsilaterală, pareză facială, vertij adevărat (amețeală de rotație), greață și vărsături, nistagmus, tinitus și ataxie cerebeloasă, sindrom Horner și pareza mișcării laterale conjugate a globilor

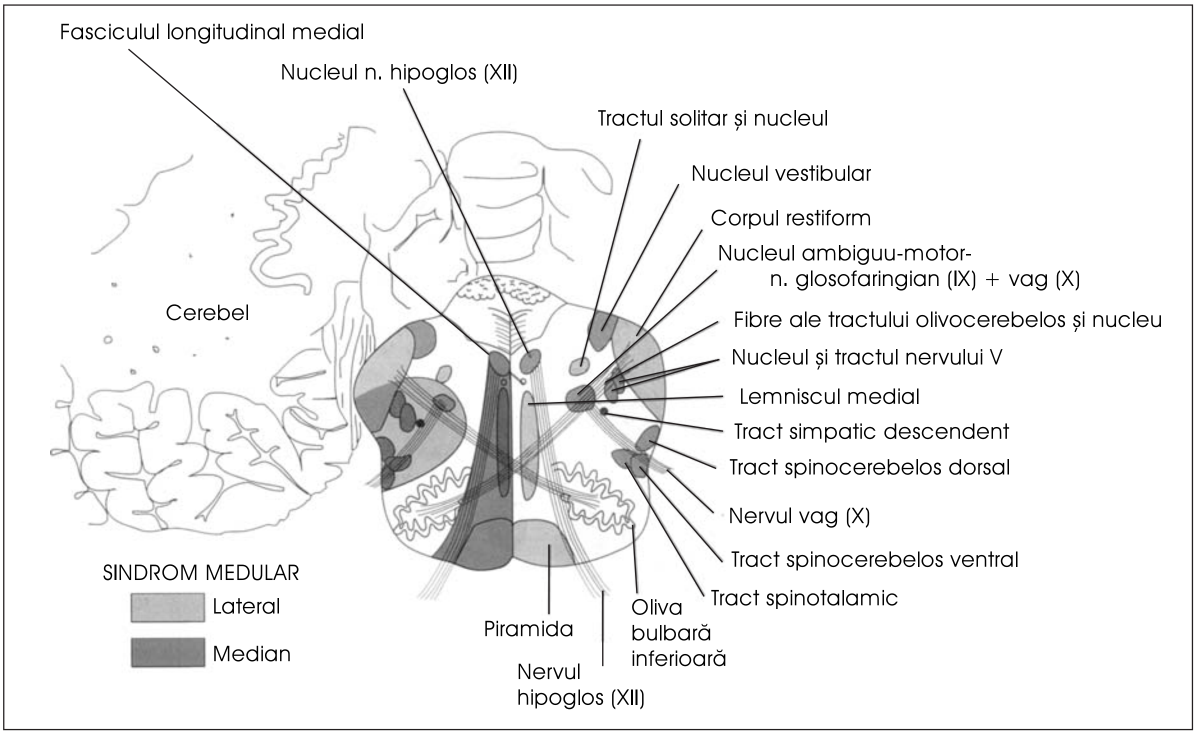


FIGURA 366-7 *(Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.)*

Semne și simptome: *structuri implicate*

1. Sindrom bulbar medial (ocluzia arterei vertebrale sau a unei ramuri ale arterei vertebrale sau arterei bazilare joase)
De partea leziunii:
Paralizia cu atrofie a unei jumătăți de limbă: *Nervul doisprezece ipsilateral*
De partea opusă leziunii:
Paralizia mâinii și piciorului, cruțând fața; scăderea sensibilității tactile și proprioceptive pe jumătate de corp: *Tractul piramidal contralateral și lemniscului medial*
2. Sindromul bulbar lateral (ocluzia oricăruia din cele cinci vase poate fi responsabilă – arterele vertebrală, cerebeloasă, posteroinferioară, bulbară superioară, medie sau inferolaterală)
De partea leziunii:
Durere, pareză, sensibilitate scăzută pe o jumătate de față: *Tracturile descendente și nucleul nervului cinci*
Ataxia membrelor, cădere spre partea leziunii: *Neclar – corpul restiform, emisfera cerebeloasă, fibrele cerebeloase, sau tractul spinocerebelos*
Nistagmus, diplopie, oscilopsie, vertij, greață, vărsături: *Nucleul vestibular*
Sindromul Horner (mioză, ptoză palpebrală, diminuarea sudorației): *Tractul simpatic descendent*
Disfagie, răgușeală, paralizia palatului, paralizia corzilor vocale, diminuarea reflexului de vărsătură prin excitarea faringelui: *Fibrele eferente ale nervilor IX și X*
Pierderea gustului: *Nucleul și tractul solitar*
Parestezii ale brațului, trunchiului și piciorului ipsilateral: *Nucleii cuneatus și gracilis*
De partea opusă leziunii:
Sensibilitate dureroasă și termică diminuată pe jumătate de corp, uneori și la nivelul feței: *Tractul spinotalamic*
3. Sindromul medular total unilateral (ocluzia arterei vertebrale): *Asocierea sindroamelor medial și lateral*
4. Sindromul lateral pontomedular (ocluzia arterei vertebrale): *Asocierea sindroamelor bulbar lateral și pontin lateral inferior*
5. Sindromul de arteră bazilară (sindromul de arteră vertebrală izolată este echivalent): o combinație de diferite sindroame de trunchi cerebral plus acelea care iau naștere în teritoriul de distribuție al arterei cerebrale posterioare
Semne bilaterale de tracturi lungi (senzitive și motorii; tulburări cerebeloase și de nervi cranieni periferici): *Tracturi lungi bilateral, cerebel și nervii cranieni periferici*
Paralizia sau pareza tuturor extremităților plus a musculaturii inervate de la nivel bulbar: *Tracturile corticobulbare și corticospinale bilateral*

oculari. Partea opusă a corpului pierde sensibilitatea dureroasă și termică. O ocluzie aproape de originea arterei poate produce semne de tract corticospinal (vezi figura 366-10).

Ocluzia uneia dintre cele cinci până la șapte ramuri circumferențiale scurte ale arterei bazilare afectează cele două treimi laterale ale punții și/sau pedunculii cerebeloși mijlocii sau superiori, în timp ce ocluzia uneia dintre cele 7 până la 10 ramuri paramediane ale arterei bazilare afectează o arie în formă de ic pe o parte sau alta a liniei mediane pontine (vezi figurile 366-8 până la 366-10).

Boala lacunară Termenul de *infarct lacunar* se referă la infarctul consecutiv ocluziei datorate aterotrombozei sau lipohialinozei a *uneia* dintre ramurile penetrante ale poligonului Willis, ale trunchiului arterei cerebrale mijlocii sau ale arterelor vertebrale sau arterei bazilare.

Fiziopatologie Trunchiul arterei cerebrale mijlocii, arterele care compun poligonul Willis (segmentul A1 al arterei cerebrale anterioare, arterele comunicante anterioară și posterioară și segmentul precomunicant al arterelor cerebrale posterioare) și arterele bazilară și vertebrale, toate dau naștere la ramuri de 100 până la 300 μm în diametru, care penetrează substanța cenușie și albă profundă a creierului sau a trunchiului cerebral (vezi figura 366-2). Fiecare dintre aceste mici ramuri pot fi trombozate ori prin boală aterotrombotică la originea lor, ori prin producerea îngroșării lipohialinotice. Trombozarea acestor vase produce infarcte mici, cunoscute ca *lacune*. Ele variază în mărime de la cele mici, de la 3 la 4 mm la 1 până la 2 cm. Hipertensiunea este principalul factor de risc pentru o astfel de boală a vaselor mici. Infarctele lacunare reprezintă aproximativ 20% din toate atacurile.

Manifestări clinice Infarctele lacunare produc sindroame de atac care pot fi recunoscute. Simptome tranzitorii (AIT lacunare) pot anunța un infarct lacunar; ele pot apărea de mai multe ori pe zi și durează numai câteva minute. Când se instalează infarctul, de obicei produce un deficit brusc, dar poate evolua într-o manieră progresivă pe parcusul câtorva zile. Adeseori recuperarea începe la un interval de ore sau zile după infarct și după săptămâni sau luni poate fi completă sau poate rezulta un deficit rezidual minimal. În unele cazuri, persistă o incapacitate semnificativă. Cele mai frecvente sindroame lacunare sunt următoarele:

1. Hemipareza motorie pură, de la un infarct în brațul posterior al capsulei interne, crus cerebri sau în baza pontină. În acest caz, fața, brațul, gamba, planta și degetele de la picioare sunt aproape întotdeauna interesate.
2. Atacul senzitiv pur, de la un infarct în regiunea ventrolaterală a talamusului.
3. Hemipareza ataxică, de la un infarct în baza punții.
4. Dizartrie și o neîndemânare a mâinii sau brațului, datorate unui infarct în baza punții sau în genunchiul capsulei interne.
5. Hemipareza motorie pură cu „afazie motorie", datorată ocluziei trombotice a ramurilor lenticulostriate care irigă genunchiul și brațul anterior al capsulei interne și substanța albă adiacentă în corona radiata.

Sindroamele care rezultă din ocluzia arterelor penetrante ale segmentului proximal al arterei cerebrale posterioare au fost discutate mai sus. Sindroamele care rezultă din ocluzia arterelor penetrante ale arterei bazilare (vezi figurile 366-8 până la 366-10) cuprind ataxie ipsilaterală și pareză crurală (a piciorului), hemipareză motorie pură cu paralizia mișcărilor orizontale ale globilor oculari și hemipareză cu paralizia de partea opusă a nervului șase. Sindroamele de ramuri bazilare

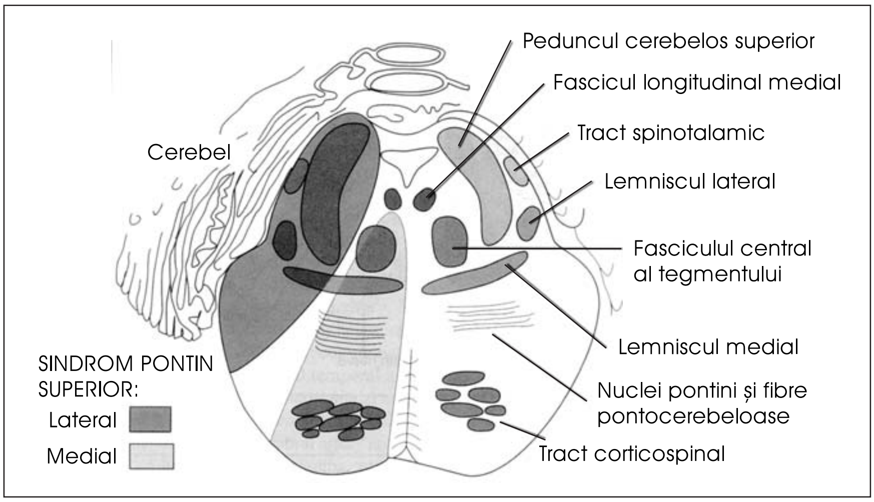


FIGURA 366-8 *(Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.)*

Semne și simptome: *Structuri implicate*

1. Sindromul pontin medial superior (ramurile paramediane ale porțiunii superioare a arterei bazilare)
De partea leziunii:
Ataxie cerebeloasă (probabil): *Pedunculul cerebelos superior și/sau mijlociu*
Oftalmoplegie internucleară: *Fasciculul longitudinal medial*
Sindrom mioclonic și tulburări de motilitate la nivelul palatului, faringelui, corzilor vocale, aparatului respirator, feței, aparatului locomotor, etc.: *Localizarea incertă - fasciculul central al tegmentului (?), fibrele de proiecție în nucleul dințat (?), nucleul olivar inferior (?)*
De partea opusă leziunii:
Paralizia feței, mâinii și piciorului: *Tractul corticobulbar și corticospinal*
Rareori sunt afectate sensibilitățile tactilă, vibratorie și proprioceptivă: *Lemniscul medial*
2. Sindromul pontin lateral superior (sindromul arterei cerebeloase superioare)
De partea leziunii:
Ataxia membrelor și a mersului, cădere spre partea leziunii: *Pedunculii cerebeloși mijlociu și superior, suprafața superioară a cerebelului, nucleul dințat*
Amețeli, greață, vărsături, nistagamus orizontal: *Nucleul vestibular*
Pareza mișcărilor conjugate ale globilor oculari (ipsilateral): Leziunea centrilor pontini contralaterali
Derivația disconjunctă a globilor oculari: *Incertă*
Mioză, ptoză palpebrală, sudorație diminuată la nivelul feței (sindromul Horner): *Fibre simpatice descendente*
Tremor static menționat într-un caz: *Nucleul dințat* (?), *pedunculul cerebelos superior* (?)
De partea opusă leziunii:
Sensibilitate dureroasă și termică diminuată la nivelul feței, membrelor și trunchiului: *Tractul spinotalamic*
Sensibilitate tactilă, vibratorie și proprioceptivă diminuată mai mult la picior decât la mână (există o tendință de incongruență a deficitelor algice și tactile): *Lemniscul medial (porțiunea laterală)*

din segmentul inferior cuprind oftalmoplegie internucleară instalată brusc, paralizia privirii orizontale și ataxie cerebeloasă asociată. Sindroamele care rezultă din ocluzia ramurilor vertebrale cuprind hemipareză motorie pură care cruță fața, prin interesarea piramidelor bulbare, și sindroame care interesează aria bulbopontină laterală, care pot cuprinde vertij, vărsături, pareză facială, sindrom Horner, pareză ipsilaterală de trigemen și pierderea sensibilității contralaterale transmisă prin tracturile spinotalamice.

Un sindrom pseudobulbar cu anartrie, datorat infarctelor bilaterale în capsula internă, poate apărea datorită patologiei localizate în arterele lenticulostriate. Înainte de existența terapiei antihipertensive, multiple lacune produceau deseori *paralizie pseudobulbară,* cu instabilitate emoțională, o stare abulică ușoară și semne piramidale bilateral. Acest sindrom este acum rar.

Boala ateromatoasă aortică Boala aterosclerotică a aortei ascendente este o sursă potențială de emboli cerebrali. Un studiu a găsit o asociere importantă, puternică, între boala aterosclerotică a arcului aortic, demonstrată de ecocardiografia transesofagiană, și riscul de AVC ischemic. Nu se cunoaște exact incidența și evoluția naturală a acestor leziuni.

EVALUAREA IMAGISTICĂ ȘI DE LABORATOR Terapia AVC ischemic presupune un diagnostic precis, care să determine patologia vasculară primară, extinderea și localizarea AVC. Tabloul clinic și evoluția în timp ne orientează adesea asupra cauzei. În mare, diagnosticul exact se bazează pe istoric și examenul fizic, la care se asociază teste sangvine și imagistice cerebrale (TC și rezonanța magnetică nucleară-RMN) și ale vaselor sangvine (ecografia arterială Doppler, angiografia clasică sau asociată cu RMN).

Auscultația atentă a zgomotelor arterelor carotide și ale ramurilor extracraniene poate aduce dovezi suplimentare pentru diagnostic. Studiile diagnostice auxiliare trebuie folosite pentru a confirma sau exclude alte afecțiuni, mai degrabă decât căutarea dovezilor care să susțină fiecare diagnostic posibil. Radiografia toracică, sumarul de urină, viteza de sedimentare a hematiilor, electroliții serici, ureea sangvină, glicemia, testele serologice pentru sifilis, testele de coagulare și statusul funcției tiroidiene pot fi utile în detectarea cauzei precipitante a trombozei vasculare sau hemoragiei intracraniene. O electrocardiogramă (ECG) poate demonstra anomalii ale conducerii, aritmii sau poate dovedi existența unui infarct miocardic recent. Scanarea TC demonstrează adesea existența ariei de infarct și va confirma sau exclude prezența hemoragiei intracerebrale, subdurale sau epidurale sau a altor leziuni masive. Mai mult, poate evidenția anevrisme mari sau sânge subarahnoidian sau intraventricular. Puncția lombară (PL) va confirma sau exclude hemoragia subarahnoidiană, meningita sifilitică sau alte infecții cronice. Nu trebuie efectuată PL la pacienții cu leziuni intracraniene masive (capitolul 360).

Boala aterotrombotică a arterei carotide interne și a ramurilor sale Multiple tehnici de diagnostic sunt utilizabile pentru evaluarea pacienților cu un freamăt carotidian, cu un ictus sau cu un AVC. Rezultatele pozitive trebuie interpretate în context clinic adecvat. De exemplu, un suflu carotidian la nivelul gâtului sau o placă de aterom ulcerată la originea arterei carotide interne depistată la ecografie sau angiografia cu contrast la un pacient cu vorbire alterată sau episoade sincopale, aproape întotdeauna reprezintă o descoperire întâmplătoare. Descoperirile clinice izolate sau excesul de încredere pe datele anamnestice pot duce la diagnosticul incorect, deci terapie inadecvată.

Imagistica cerebrală (figurile 366-11 și 362-3) Imagistica cerebrală rămâne explorarea cea mai importantă în urgență la apariția unui atac.

Scanările prin tomografie computerizată (TC) exclud imediat hemoragia ca fiind cauza atacului și identifică hemoragiile extraparenchimatoase, neoplasmele, abcesele și alte afecțiuni care pot mima un AVC. Mai mult decât atât, ele nu pot detecta cu certitudine infarctele cerebrale

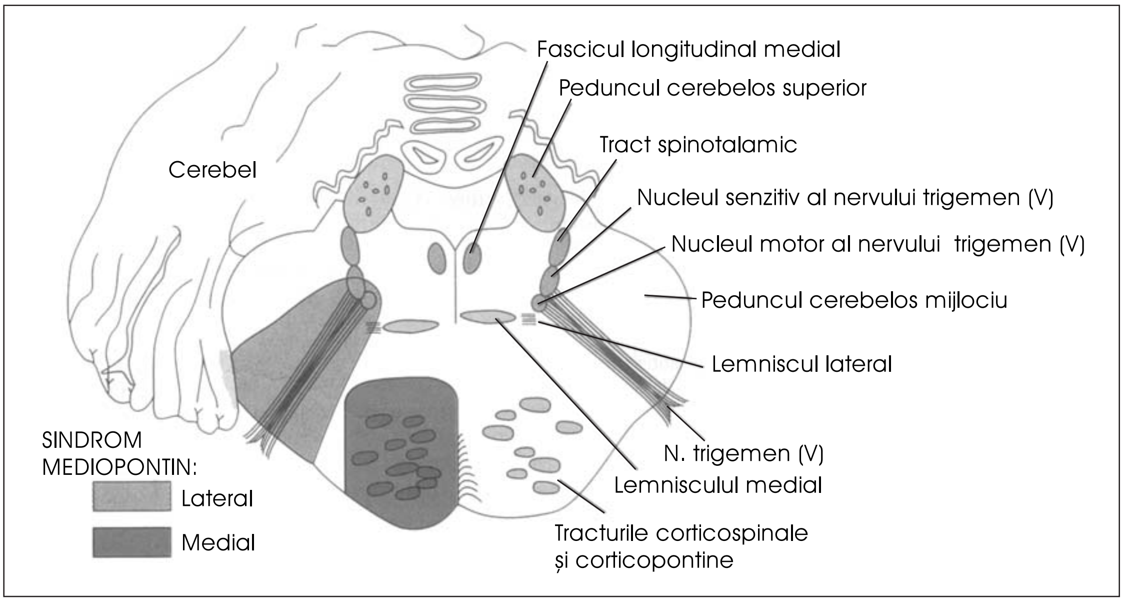


FIGURA 366-9 *(Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.)*

Semne și simptome: *Structuri implicate*

1. Sindromul mediopontin medial (ramurile paramediane ale arterei mediobazilare)
   De partea leziunii:
   Ataxia membrelor și a mersului (mai proeminentă în interesarea bilaterală): *Nucleii pontini*
   De partea opusă leziunii:
   Paralizia feței, brațului și piciorului: *Tractul cortico-bulbar și corticospinal*
   Diminuare variabilă a sensibilității tactile și proprioceptive când leziunea se extinde posterior: *Lemniscul medial*
2. Sindromul mediopontin lateral
   De partea leziunii:
   Ataxia membrelor: *Pedunculul cerebelos inferior*
   Paralizia mușchilor masticatori: *Fibrele motorii sau nucleul nervului cinci*
   Sensibilitate scăzută a feței pe o parte: *Fibrele senzitive sau nucleul nervului cinci*
   De partea opusă leziunii:
   Sensibilitate dureroasă și termică diminuată la nivelul membrelor și trunchiului: *Tractul spinotalamic*

în primele 24 până la 48 h (vezi capitolul 362). Chiar mai târziu, pot eșua în a evidenția micile atacuri ischemice din fosa posterioară sau pot fi imprecise, datorită artefactelor osoase. Scanările TC pot, de asemenea, „scăpa" infarctele de pe suprafața corticală. TC cu substanță de contrast crește specificitatea, prin evidențierea contrastului în infarctele subacute.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) oferă date sigure asupra localizării și întinderii infarctului, nu numai pe suprafața corticală, dar și în substanța albă profundă și în fosa posterioară, în intervalul primei ore de la debut. De asemenea, oferă date despre hemoragia cerebrală primară și alte anomalii. Cu cât este mai mare puterea câmpului, cu atât mai sigure și mai precise vor fi imaginile.

Explorarea fluxului sanguin cu xenon și *tomografia cu emisie de pozitroni* (TEP) pot determina fluxul sanguin și metabolismul cantitativ și calitativ. Totuși, aceste două metode sunt mai adecvate pentru cercetare (capitolul 365).

Imagistica arterelor ANGIOGRAFIA CEREBRALĂ Angiografia cerebrală, realizată prin injectarea selectivă extracraniană de substanță de contrast, prin cateterizare transfemurală, rămâne cea mai de încredere metodă de evaluare a sistemului cerebro-vascular. Poate detecta leziuni ulcerative, stenoze severe și formarea de trombi murali la bifurcația arterei carotide comune, disecția sifonului carotidian sau a vaselor intracraniene, arterite și spasmul, descrie circulația colaterală în jurul poligonului Willis și pe suprafața corticală și evidențiază ocluzia embolică a ramurilor vaselor cerebrale.

În cazul fiecărui pacient, avantajele angiografiei cerebrale selective trebuie puse în balanță cu complicațiile care apar într-un procent de 0,5-3%. Principalele riscuri sunt AVC, reacțiile alergice la substanța de contrast și insuficiența renală. Din cauza riscurilor, atenția este acum îndreptată spre dezvoltarea imagisticii angiografice prin rezonanță magnetică și ecografie (ultrasonografie).

ULTRASONOGRAFIA Măsurarea *directă* la nivelul bifurcației carotidiene are o acuratețe mai mare și este bazată pe ultrasonografia care combină imaginile ultrasonice în modul B cu măsurarea curgerii în diferite locuri prin Doppler pulsatil,

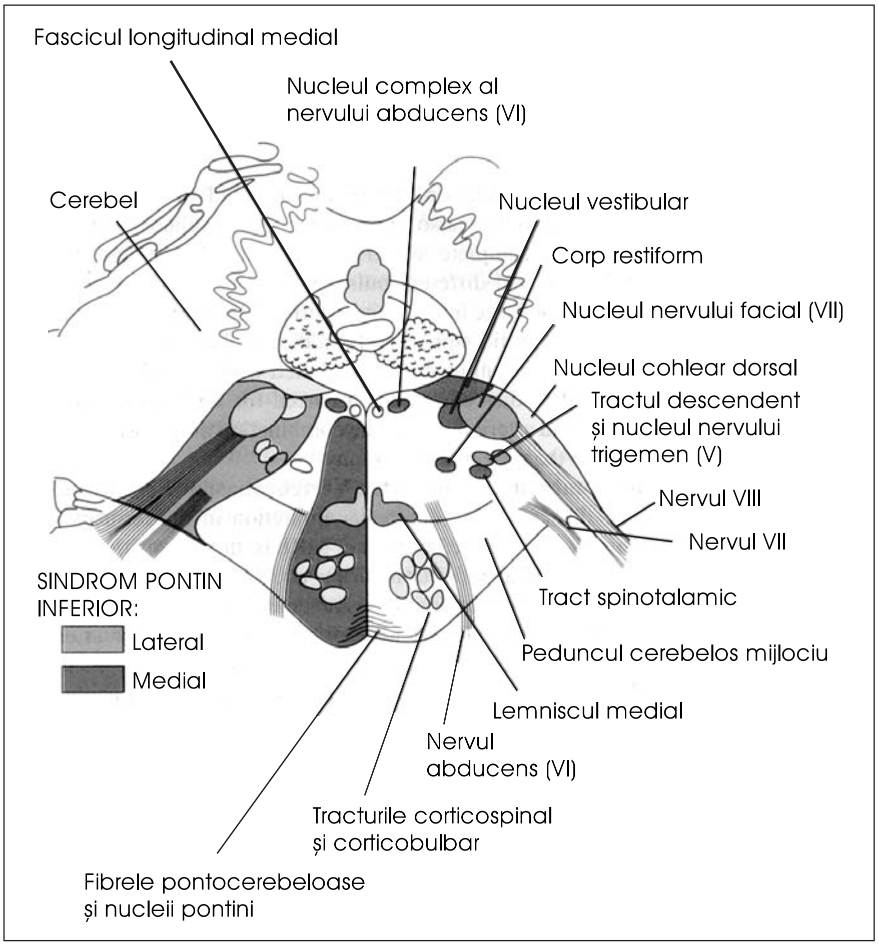


FIGURA 366-10 *(Prin amabilitatea lui C. M. Fisher, M. D.)*

Semne și simptome: *Structuri implicate*

1. Sindromul pontin inferior median (ocluzia ramurii paramediane a arterei bazilare)
   De partea leziunii:
   Paralizia mișcărilor conjugate ale globilor oculari spre partea leziunii (conservarea convergenței): *"Centrul" pentru privirea conjugată laterală*
   Nistagmus: *Nucleul vestibular*
   Ataxia membrelor și mersului: *Pedunculul cerebelos mijlociu (?)*
   Diplopie la privirea laterală: *Nervul abducens*
   De partea opusă leziunii:
   Paralizia feței, mâinii și piciorului: *Tractul corticobulbar și corticospinal în regiunea inferioară a punții*
   Sensibilitate tactilă și proprioceptivă diminuată pe jumătate de corp: *Lemniscul medial*
2. Sindromul pontin inferior lateral (ocluzia arterei cerebeloase anteroinferioare)
   De partea leziunii:
   Nistagmus orizontal și vertical, vertij, greață, vărsături, oscilopsie: *Nervul sau nucleul vestibular*
   Paralizie facială: *Nervul șapte*
   Paralizia mișcărilor conjugate ale globilor oculari spre partea leziunii: *"Centrul" pentru privirea conjugată laterală*
   Surditate, tinitus: *Nervul auditiv sau nucleul cohlear*
   Ataxie: *Pedunculul cerebelos mijlociu și emisfera cerebeloasă*
   Sensibilitate diminuată la nivelul feței: *Tractul descendent și nucleul nervului cinci*
   De partea opusă leziunii:
   Sensibilitate dureroasă și termică diminuată pe jumătate de corp (poate cuprinde și fața): *Tractul spinotalamic*

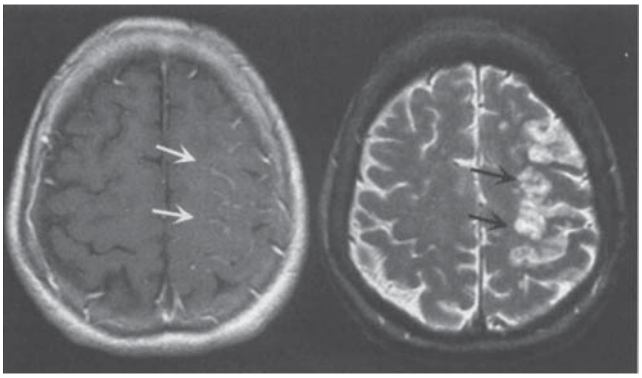


FIGURA 366-11 Rezultatele RMN în infarctul cerebral acut. Debut acut cu hemipareză dreaptă. Imagine axială, postcontrast, T1 (*stânga*), evidențiază creșterea contrastului în patul vascular (*săgețile albe*), distal de stenoza cu grad mare de obstrucție sau ocluzie. Godalinium se filtrează lent în vase prin colaterale, producând accentuarea vaselor distal de ocluzie. 24 ore mai târziu, prelungirea anormală a semnalului în T2 este observată în cortexul irigat de ocluzia arterei cerebrale mijlocii (*imaginea din dreapta, săgețile albe*).

cu interval de frecvență. Evaluarea prin Doppler transcranian a fluxului prin arterele cerebrale mijlocii, anterioare și posterioare și a fluxului vertebrobazilar este, de asemenea, utilă. Această tehnică poate detecta leziunile stenotice în trunchiul cerebralei medii, în porțiunile distale ale arterelor vertebrale și în artera bazilară, deoarece astfel de leziuni cresc viteza de curgere sistolică. Când există o ocluzie sau o stenoză hemodinamic semnificativă la originea arterei carotide interne sau în sifonul carotidian, Doppler-ul transcranian evaluează fluxul colateral prin porțiunea anterioară sau posterioară a poligonului Willis. Din nefericire, aceste explorări nu pot face o diferențiere certă între ocluzia carotidiană completă și cea aproape completă. Acest lucru se poate stabili numai prin angiografie cerebrală.

Tehnicile neinvazive sunt tot mai mult folosite pentru evaluarea pacienților asimptomatici care au suflu carotidian cervical la examenul fizic de rutină. Rolul acestor tehnici în urmărirea bolii cerebrovasculare este nesigur, deoarece tratamentul stenozei carotidiene asimptomatice este controversat (vezi mai jos). Testarea neinvazivă a carotidei este o metodă utilă și lipsită de riscuri pentru documentarea progresiei stenozei.

ANGIOGRAFIA CU REZONANȚĂ MAGNETICĂ (Angiografia RM) Această tehnică neinvazivă, rapid răspândită, aduce imagini ale fluxului arterial. Este valoroasă mai ales pentru identificarea leziunilor circulației carotidiene extracraniene. Aceste imagini tind să supraestimeze gradul stenozei; de asemenea, nu fac distincție clară între ocluzia carotidiană completă și cea aproape completă. Folosind câmpuri de putere mare (1,5 Tesla) și diferite secvențieri pulsatorii, curgerea sângelui poate fi vizualizată în arterele extracraniene și în vasele mari intracraniene extracerebrale. Angiografia RM are dificultăți în a detecta atât leziunile sifonului carotidian și ale trunchiului cerebralei medii, cât și în a măsura cu acuratețe o stenoză care se află la originea arterei carotide interne.

În multe cazuri, *angiografia RM* combinată cu evaluarea neinvazivă a carotidei și explorările Doppler transcraniene limitează necesitatea de a evalua leziunile arterei carotide interne prin angiografie cerebrală convențională. Combinarea acestor metode este mai ieftină decât folosirea angiografiei simple.

Boala aterotrombotică în sistemul vertebrobazilar Scanarea TC poate detecta un infarct cerebelos mare în teritoriul arterei cerebeloase posteroinferioare. RMN poate detecta infarctul cerebelos mai devreme și, prin scanarea cu înaltă rezoluție, poate detecta infarctul lateral bulbar. Angiografia RMN poate determina starea arterei vertebrale și, ocazional, a arterei cerebeloase posteroinferioare. Angiografia cerebrală este rareori necesară dacă angiografia RM este accesibilă pentru evaluarea atacului în acest teritoriu. Explorarea prin Doppler transcranian a fluxului în artera vertebrală îi evaluează starea, dar sensibilitatea sa în detectarea leziunilor stenozante ale porțiunii distale a arterei vertebrale este limitată.

Infarctul în teritoriul periferic al arterei cerebrale posterioare poate fi evidențiat ușor la TC sau RMN. Infarctul în teritoriul central al arterei cerebrale posterioare, îndeosebi în teritoriile irigate de ramurile penetrante ale arterei cerebrale posterioare, nu este detectat cu acuratețe de scanarea TC. RMN poate detecta infarctele din această arie. Angiografia RM și Doppler-ul intracranian pot identifica leziunile aterosclerotice stenozante în porțiunea proximală a arterei cerebrale posterioare.

Scanarea RMN poate detecta infarctul de trunchi cerebral datorat ocluziei atât a arterei bazilare, cât și a ramurilor bazilare. Angiografia RM, combinată cu explorarea Doppler transcraniană, poate eventual înlocui angiografia convențională în furnizarea de date privind starea arterei bazilare. Scanarea TC nu este de încredere în detectarea infarctelor de trunchi cerebral, dar poate evidenția hemoragiile și poate evalua efectul compresiv după un infarct cerebelos întins.

Arteriografia cerebrală selectivă rămâne cea mai bună metodă de evaluare a bolii ateromatoase a arterei bazilare. Arteriografia produce o morbiditate potențială și poate precipita atacul adevărat, a cărui prevenire se urmărește. Este indicată numai când angiografia RM eșuează în a detecta leziunile arteriale bazilare suspicionate clinic, dacă acest fapt ar influența atitudinea terapeutică. Ocazional, injectarea de substanță de contrast angiografică în circulația posterioară precipită o stare de delir, uneori asociată cu cecitate corticală. Această stare reversibilă poate dura 24 până la 38 h sau, rareori, câteva zile.

Lacunele Scanarea TC aduce date asupra majorității infarctelor lacunare supratentoriale, iar RMN explorează cu succes infarctele, atât supratentoriale, cât și infratentoriale, când lacunele sunt de 5 mm sau mai mari. Diagnosticul de infarct lacunar se pune atunci când aria de infarct este mai mică de 2 cm și localizarea sa este atribuită ocluziei ramurilor arteriale mici penetrante ale unui vas mare de la baza creierului.

Tabelul 366-3

Ratele anuale de evenimente vasculare la indivizii cu diferite trăsături ale bolii cerebrovasculare aterotrombotice

Trăsături cerebrovasculare	Probabilitatea anuală de (%) AVC	Deces de cauză vasculară	Deces (indiferent de cauză)
Boală carotidiană asimptomatică	1,3	3,4	6,0
Cecitate monoculară tranzitorie	2,2	3,5	4,3
Accident ischemic tranzitoriu	3,7	2,3	4,0
AVC minor	6,1	3,2	4,9
AVC major	9,0	3,5	7,6
Stenoze carotidiene >70%, simptomatice	15,0	2,0	

NOTĂ: Probabilitatea anuală de AVC la populația vârstnică este de 0,6%.
SURSĂ: Modificat cu permisiunea Wilterdink and Weaston, 1992.

TRATAMENT

Tratamentul AVC aterotrombotic poate fi împărțit în cel profilactic și tratamentul afecțiunii acute.

Profilaxie PRINCIPII GENERALE Sunt multe metode de prevenire a AVC. Unele pot fi aplicate pe scară largă, la nivel populațional, deoarece sunt eficiente, ieftine și au risc minim. Alte măsuri sunt scumpe și au risc important; acestea nu pot fi aplicate pe scară largă, dar pot fi valoroase la pacienții atent selectați, de la care se așteaptă beneficii substanțiale din punct de vedere al costului și riscului. Unele pot fi indicate doar pentru prevenția secundară, la pacienții cu boală cerebrovasculară sau cardiovasculară preexistentă.

Conceptul de *profil de risc clinic* este bine cunoscut, dar adesea neclarificat. Un studiu a analizat diverse date, pentru a determina dacă se poate face o previziune de încredere, bazată pe manifestările clinice ale aterosclerozei cerebrale (de exemplu, suflu cervical, AIT, AVC) asupra riscului anual de AVC (tabelul 366-3). S-a dovedit că rata anuală de AVC este scăzută pentru pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică și mare pentru pacienții care au mai avut un AVC. Analiza a sugerat că profilul caracteristic agravării clinice oglindește progresia riscului crescut de AVC. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET; vezi mai jos) a descoperit că la pacienții cu același grad de stenoză carotidiană (70-99%) nouă factori de risc urmăriți prospectiv au prezis riscul de AVC la pacienții tratați medical. În grupul cu risc mare (cei cu mai mult de șase factori de risc), 39% din pacienții tratați medical au prezentat un AVC ipsilateral în următorii 2 ani. Rata apariției AVC în cadrul grupului cu risc scăzut (mai puțin de șase factori de risc) a fost de mai puțin de jumătate, dar tot a fost 17%. Pacienții cu șase factori de risc au avut un risc intermediar de 23%. Aceste date susțin ideea de profil de risc clinic, asociat factorului de risc dat de ateroscleroză, care estimează probabilitatea AVC.

FACTORII DE RISC AI ATEROSCLEROZEI Capitolul 242 descrie relațiile variațiilor factori de risc ai aterosclerozei. Vârsta avansată, istoricul familial sau de AVC trombotic, diabetul zaharat, hipertensiunea, fumatul, colesterolul plasmatic crescut și alți factori au fost dovediți sau presupuși a fi factori de risc pentru AVC ischemic, mai ales prin legătura lor cu ateroscleroza. Nu este sigur dacă controlul riguros al glicemiei la pacienții diabetici sau alte măsuri generale pot scădea riscul atacurilor. Fumatul trebuie descurajat la oricine.

Dintre factorii aterosclerozei, hipertensiunea este cel mai important. În prima linie de tratament sunt modificările dietetice și ale stilului de viață. Toate stadiile hipertensiunii sunt asociate cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, letale sau neletale, și cu boală renală. Cu cât presiunea arterială este mai mare, cu atât riscul este mai mare. Hipertensiunea stadiul 1, numită anterior „ușoară“, este cea mai frecventă formă a hipertensiunii și, deci, este responsabilă de o mare proporție a morbidității, incapacității și a mortalității suplimentare atribuibile hipertensiunii. Prezența bolii cerebrovasculare nu contraindică tratamentul țintit spre obținerea valorilor normotensive. Astfel, s-a stabilit valoarea tratării hipertensiunii sistolice la vârstnici. Trebuie evitat supratratamentul, datorită stenozelor vasculare totale și a afectării reactivității vasomotorii la acești pacienți. Tratamentul trebuie să fie realizat gradat, în vederea obținerii tensiunii normale.

Recomandările privind tratamentul hiperlipemiei sunt complicate. Existe dovezi puternice privind valoarea tratării hipercolesterolemiei în scopul prevenirii bolii cardiovasculare și a infarctului miocardic acut, dar și a morții de cauză vasculară consecutive. În timp ce beneficiile tratamentului preventiv al AVC sunt mai puțin clare, boala coronariană este cea mai frecventă cauză de moarte la pacienții cu boală cerebrovasculară. La fel ca în cazul tratamentului hipertensiunii, prima linie de tratament o reprezintă modificările dietetice și ale stilului de viață.

AGENȚII ANTIPLACHETARI *Agenții antiagreganți plachetari* previn evenimentele aterotrombotice, inclusiv AIT și AVC. Ei inhibă formarea agregatelor plachetare intraarteriale care se pot forma în arterele afectate, inducând formarea trombușilor și obturând artera sau embolizând în circulația distală. Aspirina și ticlopidina sunt agenții antiaplachetari cel mai des folosiți.

Aspirina este cel mai studiat antiagregant plachetar. Efectele sale antiplachetare sunt realizate prin acetilarea enzimei ciclooxigenază la nivel plachetar. Aceasta inhibă ireversibil sinteza intraplachetară a tromboxanului A_2, o prostaglandină cu acțiune agregantă plachetară și de vasconstricție. Acest efect este permanent și se întinde pe toată durata de viață a trombocitului, de 8 zile. Paradoxal, aspirina inhibă și formarea prostaciclinei în celulele endoteliale, care este o prostaglandină cu acțiune antiagregantă și vasodilatatoare. Acest efect este tranzitoriu. Pe măsură ce aspirina este eliminată din sânge, celulele endoteliale nucleate produc din nou ciclosporină. Aspirina în doze mici, date o dată pe zi, inhibă producția de tromboxan A_2 în plachete, fără să inhibe în mod substanțial formarea ciclosporinei. Astfel, mulți clinicieni recomandă aspirina în doze de 300 mg sau mai puțin, zilnic.

Ticlopidina blochează receptorii ADP plachetari, prevenind cascada care se produce prin activarea receptorului glicoproteinei IIb/IIIa, ceea ce ar duce la legarea fibrinogenului de plachete și agregare plachetară consecutivă (vezi capitolul 60). Ticlopidina este mai eficientă decât aspirina. Cu toate acestea, are dezavantajul de a produce, cu o incidență mică, neutropenie, diaree și rash cutanat. Este frecvent recomandată ca antiagregant antiplachetar doar în cazurile în care aspirina are contraindicații sau nu este eficientă. Dipiridamolul este un agent antiplachetar care acționează prin inhibarea fosfodiesterazei plachetare, care este responsabilă de ruperea AMPc. Apare creșterea AMP ciclic, care inhibă agregarea plachetară. Dipiridamolul nu a fost dovedit ca fiind mai eficient decât aspirina și nu există dovezi ale unui beneficiu suplimentar când este asociat aspirinei.

Multiple studii de mare întindere au demonstrat clar că agenții antiplachetari reduc incidența evenimentelor vasculare aterotrombotice (AVC ischemic, infarct de miocard și moarte prin cauze vasculare) la pacienții cu risc. O reducere totală *relativă* a riscului AVC neletal este apreciată la 25-30% și a evenimentelor totale vasculare de 25%. Reducerea *absolută* variază considerabil în funcție de riscurile fiecărui pacient. Cei cu risc foarte scăzut de AVC par să beneficieze de aceeași reducere relativă, dar riscul lor poate fi atât de scăzut, încât „beneficiul“ nu pare să aibă sens. Pe de altă parte, o persoană cu un risc anual de 10-15%, poate reduce riscul la 7,5-11%.

Aspirina este ieftină, poate fi dată în doze mici, atât inconstant, cât și zilnic; trebuie recomandată tuturor adulților, în scopul prevenirii AVC și a infarctului miocardic. Cu toate acestea, produce efecte adverse, cum ar fi disconfort epigastric, ulcer gastric și hemoragie gastrointestinală. Sângerarea gastrică poate fi asimptomatică și detectabilă doar prin examinarea regulată a materiilor fecale. Poate să apară, fără avertisment, o hemoragie amenințătoare de viață. În consecință, nu trebuie sfătuiți toți cei de 20 sau 30 ani să ia regulat aspirină, deoarece riscul de AVC este scăzut și evident depășit de riscul efectelor adverse. Dimpotrivă, fiecare pacient care a avut un AVC ischemic și care nu are contraindicații ar trebui să ia un agent antiplachetar în mod regulat, datorită riscului anual crescut de a mai face un AVC, risc care este de 8-10%; un alt procentaj mic va face infarct miocardic sau poate muri din altă cauză vasculară. În această ordine de idei, probabilitatea beneficiului depășește cu mult riscul tratamentului.

Alegerea agentului antiplachetar și a dozei trebuie, de asemenea, să pună în balanță riscul de AVC cu beneficiul, riscul și costul tratamentului. Aceste date nu sunt definitive, deci sunt numeroase păreri. Multe autorități în materie cred că dozele mici (30-75 mg/zi) și mari (650-1300 mg/zi) de aspirină sunt la fel de eficiente. Mulți medici din America de Nord recomandă o doză de 300-1300 mg/zi, în timp ce mulți medici europeni recomandă 30-325 mg. La fel, alegerea aspirinei sau ticlopidinei trebuie să cântărească eficacitatea mai mare a ticlopidinei, cu costul și efectele adverse mai ridicate.

TERAPIA ANTICOAGULANTĂ Rolul anticoagulării în boala aterotrombotică cerebrală nu este sigur. Patru studii randomizate, prospective, care au comparat pacienții cu AIT

tratați cu anticoagulante nu au dovedit nici o modificare față de grupul de control în ceea ce privește incidența AVC sau a decesului. Aceste studii randomizate au conținut un număr inadecvat de pacienți pentru a putea stabili un rezultat definitiv.

Heparina este larg folosită pentru „AIT instabil" (de exemplu, AIT cu debut recent sau AIT în crescendo). Nu sunt date privind folosirea sistematică a heparinei la acești pacienți. Această terapie a fost stabilită din motive teoretice și prin extrapolarea rezultatelor obținute din studii ale anticoagulării în AVC progresiv sau infarctul miocardic.

În AVC progresiv, ischemia focală se agravează în câteva ore sau într-o zi sau două. AVC progresiv este frecvent; aproximativ 20% din AVC din teritoriul carotidian, și un procent mai mare pentru teritoriul posterior, progresează. De exemplu, la câteva ore de la debutul AVC, pacientul pare să aibă un deficit stabil, cum ar fi afazie ușoară și hemipareză dreaptă, dar în dimineața următoare apar afazia severă și hemiplegie dreaptă. Este dificil de prezis sau monitorizat evoluția, astfel încât mulți clinicieni heparinizează toți pacienții cu AVC ischemic recent, pentru a preveni agravarea, care apare la 20%. Rezultatele unui studiu recent, randomizat, controlat, care a urmărit administrarea de heparină pentru prevenirea progresiei AVC parțial trombotic nu a susținut folosirea heparinei. Cu toate acestea, heparina este folosită în continuare la mulți dintre acești pacienți. Rata complicațiilor sângerânde în 7 zile de heparinizare este de 10%, cu o rată a sângerării masive de 2%. Valoarea acestei abordări trebuie clarificată.

Un studiu recent a găsit o reducere substanțială a decesului și invalidității din AVC ischemic acut cu nadroparină, o heparină cu greutate moleculară mică, recent descoperită, administrată subcutanat 10 zile. Sunt așteptate confirmări înainte de acceptarea rezultatelor și aplicarea ei pe scară largă. The International Stroke Trial (IST) și Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sunt două studii de mari dimensiuni, care se referă la rolul heparinei și al heparinelor cu moleculă mică în tratamentul AVC ischemic.

Când este folosită, heparinizarea este realizată prin administrarea a 3000-5000 unități de heparină intravenos, urmată de 600-1000 unități/oră prin perfuzie intravenoasă, sub monitorizare, pentru a menține timpul de tromboplastină parțial activată la aproximativ de două ori mai mare față de normal. Acest regim este menținut 2-5 zile; în acest timp, pacientul este monitorizat pentru complicațiile hemoragice și se ia o decizie privind necesitatea endarterectomiei carotidiene și administrarea pe termen lung a warfarinei sau terapiei antiplachetare. Dacă este aleasă anticoagularea pe termen lung, se administrează warfarină. Când rata normalizată internațională (INR) este de circa 3, heparina este întreruptă.

De asemenea, sunt puține date care să susțină folosirea pe termen lung a warfarinei pentru prevenirea AVC aterotrombotic. Două mari studii aflate în desfășurare, The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) și The Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), ar trebui să clarifice rolul anticoagulării în prevenirea și progresiunea unui AVC ischemic. Se poate scurge câtva timp până ca datele să devină accesibile, pentru a decide tratamentul preventiv optim pentru diversele grupe de pacienți cu risc.

TERAPIA CHIRURGICALĂ În cazul bolii aterosclerotice ocluzive, chirurgia se limitează la *endarterectomie carotidiană*, pentru plăcile localizate la originea arterei carotide interne de la nivelul gâtului. Cam 100 000 endarterectomii carotidiene sunt realizate anual în Statele Unite. Intervenția chirurgicală este neobișnuită în teritoriul proximal al carotidei comune, al arterei subclavii și al arterei vertebrale. Anastomozarea extracraniană a arterelor scalpului la arterele majore intracraniene, pentru a ocoli obstrucțiile inoperabile, nu are nici o valoare.

Endarterectomia carotidiană este valoroasă pentru unii pacienți cu stenoze carotidiene, dar nu la toți. Beneficiile variază mult, în funcție de profilul clinic al pacientului și de ratele complicațiilor operatorii. În multe comunități, ratele decesului și ale AVC perioperator ating 3% și, respectiv, 6-8%.

1. *Pacienții simptomatici* Atât NASCET, cât și European Carotid Surgery Study (ECST) au arătat un beneficiu substanțial la pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică mai mare de 70%. În NASCET, rata creșterii cumulative a AVC ipsilateral la 2 ani a fost de 26% pentru pacienții tratați medical și 9% pentru cei care au asociat tratamentului medical endarterectomie carotidiană, corespunzător unei reduceri a riscului relativ de 65% în favoarea chirurgiei. Pentru fiecare 100 din pacienții tratați chirurgical, 17 au evitat un AVC ipsilateral în următorii 2 ani. Rata AVC perioperator și a decesului au fost de 5,8% în grupul chirurgical și de 3,3 în grupul medical în prima lună, în favoarea tratamentului medical. Astfel, mortalitatea și morbiditatea suplimentare atribuibile chirurgiei a fost de 2,5%. Dacă se exclud din analiză evenimentele ischemice minore, rata mortalității și morbidității suplimentare pentru chirurgie a fost de 1,2% (2,1% fără 0,9%), iar rata fatalității suplimentare a fost de 0,3% (0,6% fără 0,3%). Investigatorii NASCET și ECST au concluzionat că pacienții cu stenoză carotidiană de 70-99% beneficiază în mod clar de endarterectomia carotidiană. Rezultatele în spitalele comunitare trebuie să fie similare, dacă pacienții sunt adecvat selectați, iar morbiditatea și mortalitatea sunt la fel de scăzute.

Analiza câtorva subgrupuri a adus câteva informații importante. Riscul cumulativ de AVC ipsilateral este corelat cu gradul stenozei. În timp ce reducerea absolută a riscului în favoarea grupului chirurgical a fost de 17% în NASCET, reducerea riscului la cei cu stenoză de 90-99% a fost de 26%, scăzând la 12% la cei cu stenoză de 70-79%. Riscul cumulativ total pentru un AVC ipsilateral la 2 ani pentru grupul cu stenoză de „grad mare" a fost de 13%, anual. Morbiditatea și mortalitatea operatorii au fost similare la pacienții cu diferite grade de stenoză.

Prezența simptomelor retiniene, versus cele emisferice, gradul stenozei arteriale, întinderea afecțiunilor asociate, morbiditatea și mortalitatea operatorie în spitalul respectiv și alți factori sunt importanți pentru estimarea riscului individual de AVC și, deci, a importanței beneficiului adus de chirurgie. Un pacient cu multiplii factori de risc pentru ateroscleroză, ischemie emisferică simptomatică, stenoză de grad foarte mare la un nivel optim al arterei carotide interne și o morbiditate și mortalitate perioperatorie de sub 6%, în general va beneficia de pe urma endarterectomiei carotidiene. Riscul spontan de AVC este mult mai mare decât riscul operator, iar chirurgia oferă un beneficiu pe termen lung. Pe de altă parte, la un pacient cu puțini factori de risc pentru ateroscleroză, stenoză asimptomatică de grad moderat pe o arteră carotidă internă și o rată a morbidității și mortalității perioperatorii de 6% nu ar trebui să se realizeze endarterectomia carotidiană (vezi mai jos).

Rezumând, este clar că aproximativ unul din patru pacienți simptomatici cu grad înalt de stenoză carotidiană vor avea un AVC ipsilateral în următorii 2 ani, chiar dacă primesc tratamentul adecvat al factorilor de risc și aspirină. Acești pacienți vor beneficia în mod clar de endarterectomia carotidiană, presupunând că este realizată de un chirurg cu rezultate bune. Cu toate acestea, există pacienți în grupul celor cu stenoză ≥70% al căror risc de AVC și risc perioperator este semnificativ mai mare sau mai scăzut decât media grupului.

Studiul ECST a arătat în plus că pacienții cu stenoză 0-29% au risc scăzut de AVC ipsilateral și nu sunt ajutați de chirurgie.

Valoarea endarterectomiei carotidiene la pacienţii cu stenoză carotidiană de 30-60% rămâne nesigură, iar NASCET şi ECST continuă să studieze acest grup.

2. *Pacienţii asimptomatici.* The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) a demonstrat că pacienţii asimptomatici cu stenoza arterei carotide interne mai mare de 60% au risc scăzut de AVC. Mai mult de 1600 pacienţi au fost randomizaţi pentru tratament cu cele mai bune terapii medicale disponibile, faţă de acelaşi tratament asociat endarterectomiei carotidiene. Pacienţii din grupul chirurgical au avut risc de AVC ipsilateral după 5 ani (şi de AVC perioperator şi deces) de 5,1%, în timp ce riscul în grupul nechirurgical a fost de 11%. Aceasta demonstrează o reducere a riscului relativ de 53%; reducerea riscului absolut este de doar 5,9% pentru 5 ani, sau de 1,2% anual. Dacă sunt contabilizate doar AVC majore şi decesele, cifrele comparabile sunt de 43% pentru reducerea relativă a riscului, şi de 2,6% pentru 5 ani, adică 0,5% anual, pentru reducerea riscului absolut. Acest ultim rezultat nu are semnificaţie statistică. Nu este o diferenţă clară din punct de vedere al beneficiului pentru cei cu stenoză moderată (60-80%) faţă de cei cu stenoză severă (80-99%).

Multe dintre AVC din grupul chirurgical au fost produse de angiogramele perioperatorii. Dacă angiografia prin cateter se înlocuieşte cu ultrasonografie sau angiografia RMN, această morbiditate şi mortalitate poate fi evitată.

În timp ce sunt beneficii pentru endarterectomia carotidiană la pacienţii cu stenoză asimptomatică, beneficiile sunt foarte mici. Terapia medicală de reducere a factorilor de risc pentru ateroscleroză asociată aspirinei (325 mg/zi) este recomandată pacienţilor cu stenoză carotidiană asimptomatică.

3. *Concluzii.* Din punctul de vedere al sănătăţii publice, este importantă aprecierea oricărui beneficiu demonstrat de studiile clinice, mai ales dacă intervenţiile costă. În NASCET, a fost o reducere absolută de 17% a AVC ipsilateral, adică este nevoie să se realizeze şase endarterectomii pentru a preveni un AVC ipsilateral. A fost o reducere absolută de 10% a AVC majore şi decesului, adică este nevoie de 10 operaţii pentru a preveni un asemenea dezastru. Mulţi găsesc asemenea cifre acceptabile. Cu toate acestea, la un anumit punct, costul poate fi prea mare. În ACAS, chirurgia a redus riscul absolut al AVC cu 1,2% anual; astfel, trebuie practicate 85 endarterectomii pentru a preveni un AVC anual într-un grup de pacienţi cu asemenea caracteristici. Aceleaşi calcule pentru prevenirea unui AVC major sau fatal arată că sunt necesare 192 endarterectomii.

Endarterectomia carotidiană costă în medie aproximativ 15 000$ în Statele Unite; în Statele Unite sunt realizate aproximativ 100 000 pe an, deci costul anual total atinge 1,5 miliarde $. La un asemenea nivel, costul trebuie luat în considerare când se stabileşte planul terapeutic. Evident, cu cât probabilitatea de producere a unui eveniment este mai mare şi cu cât rata morbidităţii este mai mică, cu atât mai puţini vor avea nevoie să fie trataţi pentru a depăşi acest eveniment. În plus, cu cât evenimentul este mai serios iar tratamentul este mai ieftin, cu atât vor beneficia mai mulţi.

În final, rezultatele studiilor endarterectomiei carotidiene subliniază că boala arterei carotide este marker pentru boala cardiovasculară. Jumătate, până la două treimi dintre decesele acestor pacienţi sunt de cauză cardiacă, iar un procent mult mai mic este datorat AVC (5% pentru pacienţii asimptomatici şi aproape 20% pentru cei simptomatici). Aceasta se petrece în ciuda tratamentului adecvat pentru factorii de risc aterogeni şi administrării de aspirină. Nu a fost determinată evaluarea şi tratamentul cardiac adecvat al acestor pacienţi.

ANGIOPLASTIA Angioplastia este un procedeu experimental pentru prevenirea AVC.

Tratamentul acut *PRINCIPII GENERALE* Când apare infarctul cerebral, scopul este de a ameliora perfuzia cerebrală a ariei ischemice. Astfel, atenţia este orientată către prevenirea complicaţiilor obişnuite la pacienţii căzuţi la pat, adică infecţiile (pneumonia, infecţii cutanate şi de tract urinar) şi tromboza venoasă profundă cu embolism pulmonar.

Tensiunea arterială crescută nu trebuie scăzută, decât dacă există hipertensiune malignă (vezi capitolul 246). Dacă presiunea sangvină este scăzută, este recomandabilă ridicarea ei. Febra este dăunătoare şi ar trebui evitată.

5-10% dintre pacienţi dezvoltă edem cerebral simptomatic, cu consecinţele cunoscute sau herniere cerebrală. Edemul are un maxim în zilele 2 sau 3, dar poate determina efect de masă 10 zile. Cu cât infarctul mai mare, cu atât edemul poate reprezenta o problemă. Chiar un edem redus dintr-un AVC cerebelos poate creşte presiunea intracraniană în fosa posterioară. Compresiunea rezultată la nivelul trunchiului cerebral poate duce la comă şi stop respirator care necesită decompresie chirurgicală imediată. Restricţiile la apă şi manitolul administrat intravenos pot fi folosite pentru creşterea osmolarităţii serului. Trebuie menţinut volumul intravascular.

Alte tratamente pentru ischemia-infarctul cerebral nu s-au dovedit eficiente. Acestea includ folosirea manitolului şi a dextranului cu greutate moleculară scăzută pentru a micşora vâscozitatea sangvină, agenţii dilatatori pentru a creşte fluxul sangvin cerebral, hipotermia şi barbituricele pentru a scăderea cererii metabolice a ţesutului ischemic şi hiperoxigenarea pentru a reduce leziunea hipoxică.

TROMBOLIZA Rolul trombolizei în infarctul cerebral acut nu este clar în întregime. Câteva studii au arătat că ocluziile în arterele corespunzătoare simptomelor sunt frecvent găsite la angiografie; ele sunt eliminate în câteva ore de la infarctul acut. Această asociere între ocluzia aterotrombotică arterială şi simptomele neurologice acute a impulsionat folosirea agenţilor trombolitici la pacienţii cu AVC. În 1992, o meta-analiză a trecut în revistă 60 rapoarte publicate privind terapia trombolitică în AVC. Nu se poate trage o concluzie asupra beneficiilor sau siguranţei, deoarece nu există un control. Cu toate acestea, rata totală de recanalizare la 24 ore în aceste studii limitate a fost de 60%, comparativ cu rata spontană de 20%. Aceste rezultate sunt încurajatoare.

Trei studii recente privind streptokinaza au fost oprite datorită îngrijorării legate de siguranţa pacienţilor trataţi. Rata deceselor a fost mai mare în grupul cu tromboliză, mai ales datorită sângerărilor intracraniene simptomatice. Într-un studiu, a fost o creştere semnificativă a deceselor şi invalidităţii la trei luni, în timp ce în altul, invaliditatea moderată a fost redusă în subgrupul de pacienţi.

The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) a raportat rezultatele unui studiu randomizat care a folosit un activator de plasminogen tisular recombinat (rt-PA), alteplază, (1,1 mg/kg până la maxim 100 mg; 10% in bolus, apoi restul intravenos în 60 minute) versus placebo la pacienţii cu AVC ischemic în primele 6 ore de la debut. Timpul mediu scurs până la instituirea tratamentului a fost de 4 ore. Tromboliza nu a fost eficientă datorită hemoragiei cerebrale excesive. Totuşi, la pacienţii care nu au semne de infarct major la examenul TC, s-a obţinut îmbunătăţirea funcţională. Investigatorii au subliniat faptul că selectarea acestui subgrup este dificilă şi depinde de recunoaşterea trăsăturilor TC timpurii ale infarctului major.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study a evidenţiat beneficiul clar al rt-PA la pacienţii selectaţi cu AVC acut. Studiul NINDS rt-PA a folosit rt-PA alteplaza intravenos (0,9 mg/kg până la maxim 90 mg;10% in bolus, restul în 60 minute) versus placebo la pacienţii cu AVC ischemic debutat de cel mult 3 ore. Hemoragiile cerebrale simptomatice au apărut la 6,4% dintre pacienţii cu rt-PA şi la 0,6% dintre pacienţii cu placebo. A fost o reducere a mortalităţii cu 4% la cei cu rt-PA (21%

la placebo și 17% la cei cu rt-PA) și o creștere cu 12% a numărului de pacienți cu minimă invaliditate (32% la placebo, 44% la cei cu rt-PA). Astfel, în ciuda creșterii incidenței hemoragiei cerebrale simptomatice, tratamentul cu rt-PA început în primele 3 ore de la debut pentru AVC ischemic a îmbunătățit recuperarea clinică. A fost folosită o doză mai mică de rt-PA decât cea folosită în ECASS, și jumătate dintre pacienți au fost tratați în primele 90 minute de la debut, iar cealaltă jumătate între 90 și 180 minute de la debut. Aceste două trăsături pot justifica mare parte din creșterea beneficiului și scăderea sângerărilor, comparativ cu rezultatele din ECASS.

Pare clar că tromboliza funcționează. Cu toate acestea, fereastra terapeutică este îngustă, iar selecția pacienților, aprecierea timpului și doza de drog folosită sunt determinanții cheie ai răspunsului terapeutic. Tromboliza ar trebui realizată doar folosind protocolul strict al studiului NINDS rt-PA, cu protecția adecvată a pacientului prin îndepărtarea completă a riscurilor posibile. Studii suplimentare aflate în urmărire vor clarifica rolul complet al trombolizei în AVC ischemic acut.

REABILITAREA Reabilitarea pacienților cu AVC este importantă și include terapia fizică, ocupațională și a vorbirii. Este direcționată către educarea pacientului și a familiei privind deficitul neurologic, prevenirea complicațiilor imobilizării (de exemplu, pneumonia, escarele cutanate, contracturi musculare) și încurajarea și instruirea pentru depășirea deficitului.

EMBOLISMUL CEREBRAL

FIZIOPATOLOGIA EMBOLISMULUI CEREBRAL CARDIOGEN Cardioembolismul produce aproximativ 15% din toate AVC. AVC produs de boala cardiacă este datorat în principal embolizării de material trombotic format pe peretele atrial sau ventricular, sau pe valvele inimii stângi. Acești trombi se pot detașa și pot emboliza în circulația arterială, unde se pot fragmenta și liza, iar circulația se poate restabili rapid. Alteori, ocluzia arterială poate fi permanentă, iar tromboza distal de obstrucție poate să apară consecutiv întreruperii circulației colaterale.

Embolii de la nivelul inimii ajung cel mai frecvent în artera cerebrală medie sau într-una dintre ramurile ei. Arareori produc infarct în teritoriul arterei cerebrale anterioare. Embolii suficient de mari pentru a obtura trunchiul arterei cerebrale medii (3-4 mm) duc la un AVC întins care afectează atât substanța albă, cât și pe cea cenușie, unele porțiuni ale suprafeței corticale și substanța albă subiacentă. Un embol mai mic poate obstrua o ramură mică penetrantă sau corticală. Localizarea și mărimea infarctului depind de extinderea circulației colaterale cruțate.

Embolismul cerebral cardiogenic se presupune a avea loc atunci când sunt prezente aritmiile cardiace sau anomalii structurale. Cele mai frecvente cauze de AVC cardioembolic sunt fibrilația atrială (FA) nereumatică (adesea numită nonvalvulară), infarctul miocardic, valvele prostetice, boala cardiacă reumatică (BCR) și cardiopatia ischemică (vezi tabelul 366-4). În ultimii ani, multe studii clinice au evaluat tratamentele pentru prevenirea FA nereumatice. A fost efectuat un număr mic de studii pentru tratamentul valvelor cardiace prostetice sau al infarctului miocardic. Celelalte afecțiuni care duc la AVC cardiogenic nu au fost atât de bine studiate.

FA nereumatică este cea mai frecventă cauză de embolism cerebral. Pacienții cu FA au un risc mediu anual de a face AVC de 5%. Cu toate acestea, riscul variază în funcție de prezența unor factori de risc, cum ar fi vârsta avansată, hipertensiunea, disfuncția ventriculului stâng, cardioembolism în antecedente și diabetul zaharat. Pacienții de sub 60 ani care nu prezintă nici unul dintre acești factori de risc au un risc mediu anual de 0,5% de a prezenta un AVC. Cei care au mulți dintre acești factori de risc au un risc mediu anual de 15%; presupusul mecanism de apariție al AVC este formarea trombusului în atriul fibrilant sau în urechiușa atrială, cu embolizare ulterioară.

Infarctul miocardic recent, mai ales când este transmural și când afectează peretele ventricular anteroapical, este un important factor de risc pentru embolizare, mai ales în primele săptămâni.

Cardiomiopatiile cu disfuncția ventriculului stâng sunt frecvent asociate cu formare de trombus în ventriculului stâng.

Valvele cardiace prostetice, mai ales cele mecanice, sunt o cauză frecventă de embolism cerebral.

BCR produce de obicei AVC ischemic, atunci când există o stenoză mitrală sau FA; dilatarea ventriculului stâng și insuficiența cardiacă congestivă sunt factori de risc suplimentari pentru formarea trombilor atriali.

Prolapsul de valvă mitrală poate fi o sursă de emboli. Această afecțiune frecventă poate determina embolism cerebral doar dacă este severă.

Defectele septale congenitale sunt asociate cu embolism cerebral. De obicei, sunt defecte majore, dar o foramen ovale mică sau un anevrism septal pot fi o cauză ocazională. Se presupune că sistemul venos profund este de obicei sursa unei *embolii paradoxale*. Tehnicile de ecocardiografie transesofagiană și cu balon pot evidenția o foramen ovale patentă. Ocazional, alte cauze, cum ar fi grăsimea sau tumori sangvine, endocardita marantică, embolii aerieni și amniotici asociați nașterii pot fi responsabile.

Endocardiata infecțioasă (vezi capitolul 126) produce vegetații care produc multiplii emboli septici. Apariția semnelor și simptomelor multifocale sau difuze la un pacient cu AVC trebuie să ridice suspiciunea unei endocardite bacteriene. Infarctele pot fi de mărime microscopică sau mari; embolii septici pot duce la abcese cerebrale, anevrisme micotice și hemoragie subarahnoidiană (HSA) sau intracerebrală.

De asemenea, endocardita trombotică nebacteriană (marantică), calcificările de inel mitral, afectarea sinoatrială cronică, lupusul eritematos sistemic (vegetațiile Libman-Sacks), mixomul atrial și trombusul arterei pulmonare cresc riscul embolismului cerebral.

MORFOPATOLOGIE Infarctele cerebrale pot fi palide (nehemoragice) sau roșii (hemoragice). Congestia vasculară de diferite grade este frecventă în toate infarctele, dar extravazarea sângelui este de obicei asociată cu infarctul embolic. Deoarece embolii migrează și se lizează, recirculația la nivelul creierului infarctat poate produce hemoragii peteșiale. Uneori, transvazarea sangvină este suficient de importantă pentru a produce *infarct hemoragic* vizibil la TC. *Transformarea*

Tabelul 366-4

Cauze de embolism cerebral cardiogenic
Disritmii
Fibrilația atrială, sindromul de sinus bolnav
Boala coronariană cronică
Infarct miocardic
Cardiomiopatie ischemică
Boala cardiacă reumatică
Stenoza mitrală, cu sau fără fibrilație atrială
Altele
Cardiomiopatii non-ischemice
Valve prostetice
Boli cardiace congenitale: foramen ovale patentă, prolaps de valvă mitrală etc.
Endocardita septică
Calcificarea inelului mitral
Mixom atrial
Embolii grăsoase
Endocardită trombotică nebacteriană
Stări de hipercoagulabilitate: cancer, boli sistemice, contraceptive orale

hemoragică a infarctului palid apare tipic între orele 12 și 36 după embolizare și este adesea asimptomatică. Hemoragia francă în zona de infarct produce aproape întotdeauna agravare clinică. Este mai probabil să se producă atunci când trunchiul arterei cerebrale mijlocii este obstruat și se dezvoltă un infarct mare în teritoriul arterelor lenticulostriate înainte de apariția recirculației.

Infarctul în teritoriile de distribuție ale arterelor penetrante mici lasă, în final, mici cavități sau lacune (infarcte lacunare), în timp ce ocluziile arterelor mari pot produce o arie de necroză care lasă, la sfârșit, o cavitate plină de lichid în creier.

Edemul acompaniază invariabil necroza tisulară. În infarctele mici, poate fi relativ insignifiant. Totuși, în infarctele mari, edemul masiv comprimă țesuturile adiacente și se adaugă procesului ischemic; de asemenea, crește presiunea intracraniană, putând determina hernierea creierului dintr-un compartiment cranian în altul.

MANIFESTĂRI CLINICE Debutul deficitului neurologic datorat embolismului este brusc și de obicei maximal. Deficitul neurologic corespunde cortexului cerebral irigat de artera afectată. Deficitele rezultante sunt asemănătoare celor produse prin leziunile ateromatoase ocluzive (vezi secțiunile despre aterotromboză și atac lacunar). Anumite sindroame neurologice sugerează pregnant embolismul ca mecanism de producere. În teritoriul arterei cerebrale medii, acestea cuprind (1) sindromul frontal opercular, în care există pareză facială și afazie sau dizartrie severă, (2) sindromul plegic brahial sau al mâinii, în care brațul și mâna sau numai mâna sunt paralizate, cu sau fără tulburări senzoriale corticale, (3) sindroamele numai cu afazie Broca sau Wernicke, în care este interesată emisfera dominantă sau (4) sindromul de agnozie vizuală stângă, când este interesat lobul parietal nedominant. Hemianopsia bruscă sugerează existența unui embol în artera cerebrală posterioară; instalarea bruscă a unei pareze sau unei tulburări de coordonare la nivel plantar sugerează embolia în teritoriul cerebralei anterioare. Instalarea bruscă a somnolenței și a unei incapacități de a privi în sus, asociată cu ptoza bilaterală, sugerează existența unui embol la capătul superior al arterei bazilare, îndeosebi în artera lui Percheron (vasele mici care irigă de ambele părți zona medială a subtalamusului și talamusului, luând naștere din partea superioară a arterei bazilare).

Crizele epileptice, consecințe ale infarctului cerebral, apar cel mai des după infarctul embolic. Ele sunt asociate cu infarctul de suprafață corticală supratentorial. 3-5% dintre pacienți dezvoltă epilepsie din luna a 6-a până în luna 18-a după AVC. Multe cazuri de epilepsie idiopatică la vârstnici sunt probabil rezultatul unor infarcte corticale silențioase.

EXAMENE DE LABORATOR Deși TC în perioada apropiată de debut dă de obicei rezultate negative în atacul embolic, ea servește pentru a exclude hemoragia. Mai târziu, vizualizează sediul și extinderea infarctului și poate susține diagnosticul de embolism, prin demonstrarea infarctului hemoragic sau al infarctelor multiple. Cu toate acestea, injuria embolică poate să apară ca o arie unică de hipodensitate, compatibilă cu infarctul palid. Hemoragiile peteșiale pot să nu fie vizualizate ca zone tisulare de densitate crescută, deoarece, când se suprapun pe zona de infarct, hipodensă, densitatea tisulară medie se apropie de cea a creierului normal. Scanarea RMN este cea mai sensibilă metodă de detectare a infarctului embolic.

O evaluare cardiacă completă trebuie făcută atunci când este suspectat embolismul, inclusiv la pacienții tineri și la cei cu istoric de boli cardiace, infarcte multifocale sau hemoragice sau cu convulsii la debut. Monitorizarea ECG continuă poate demonstra aritmie intermitentă. O ecocardiogramă poate evidenția afectarea valvei mitrale, un trombus sau o tumoră cu sediu intracardiac și miocardul akinetic. Ecocardiografia transesofagiană și cea cu balon pot evidenția o foramen ovale patentă.

La pacienții cu infarct miocardic, examenul clinic și modificările ECG, împreună cu ecocardiografia, pot identifica pacienții cu infarcte anteroapicale întinse, anevrisme ventriculare, trombi murali și alți factori care predispun la embolism periferic.

Angiografia cerebrală este arareori indicată. Când este realizată în prima sau a doua zi, evidențiază adesea ocluzia unuia sau mai multor vase. Adesea apare liza completă a embolului, iar angiografia realizată după câteva zile poate fi normală.

LCR obținut imediat după embolismul cerebral este adesea normal. Prezența a mai mult de câteva leucocite sau eritrocite face mai probabilă endocardita bacteriană.

℞ TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu infarct embolic constă în urmărirea AVC, atât în faza acută, cât și în cea cronică, și în prevenirea embolizărilor ulterioare.

Profilaxie Teoretic, fiecare tip de boală cardiacă este asociată cu risc crescut de AVC și cel mai bun tratament pentru embolismul cerebral este profilaxia. În consecință, este indicat tratamentul profilactic tuturor pacienților cu boli cardiace emboligene.

TERAPIA ANTICOAGULANTĂ Câteva studii clinice recente au demonstrat că anticoagularea (INR de 2-3) la pacienții cu FA cronică non-valvulară previne embolismul cerebral și este sigură. Anticoagularea cu warfarină reduce riscurile la aproximativ 65% și, în general, este recomandată acestor pacienți.

De asemenea, anticoagularea reduce riscul de embolism în infarctul miocardic acut. Mulți clinicieni recomandă anticoagularea atunci când există o disfuncție substanțială a ventriculului stâng sau când apare o anomalie majoră, focală a mobilității peretelui.

Pacienții cu boală cardiacă reumatică au risc de embolism sistemic și ar trebui anticoagulați pe termen nelimitat. Această categorie include stenoza mitrală, hipertrofia atriului stâng, insuficiența cardiacă congestivă, FA, iar ecografic se demonstrează existența trombilor atriali. Nu este clar dacă beneficiul din anticoagularea pe termen lung la pacienții cu grad mai mic de afectare depășește riscurile.

Trombembolismul a fost recunoscut ca fiind una dintre cele mai serioase complicații ale implantului de valve prostetice, de când procedura a devenit posibilă, în 1960. De asemenea, anticoagularea cu warfarină s-a dovedit eficientă în prevenirea AVC la acești pacienți, în timp ce agenții antiplachetari nu au fost eficienți; terapia concomitentă cu aspirină adaugă beneficii substanțiale profilaxiei cu warfarină. Sunt recomandate intensități mai mari ale anticoagulării (INR de 3,5) la acești pacienți, față de cei cu FA.

AGENȚII ANTIPLACHETARI Warfarina este mai eficientă decât aspirina în prevenirea AVC ischemic asociat cu FA. Cu toate acestea, unii pacienți cu FA au o rată mai mică a AVC ischemic și nu au nevoie de warfarină. Pe de altă parte, alții au un risc atât de mare de AVC ischemic, încât beneficiile tratamentului cu warfarină depășesc chiar și riscurile crescute ale sângerării. Folosirea oricărui tratament preventiv se bazează pe riscurile relative și beneficiile fiecărui pacient.

Trei studii clinice realizate în ultimii ani au comparat sistematic tratamentul preventiv pentru infarct cerebral cu aspirină versus placebo la pacienții cu FA nonreumatică. În rezumat, ele au arătat o reducere relativă a AVC cu aproximativ 25%, comparativ cu reducerea de 65% obținută cu warfarină. Cu toate acestea, nu toții pacienții cu FA necesită tratament cu warfarină pentru profilaxia AVC. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II trial a arătat că la pacienții cu risc scăzut (cei fără hipertensiune, insuficiență cardiacă recentă sau trombemolism în antecedente), de sub 75 ani,

cărora li s-a administrat aspirină, rata trombembolismului a fost de doar 0,5% pe an. Astfel, pare rezonabilă recomandarea de a trata doar cu aspirină pacienții de până la 75 ani care nu au factori de risc.

Tratamentul acut Tratamentul acut este același cu cel al infarctului trombotic. Dacă indicațiile sunt adecvate, pacientul ar trebui să primească terapie trombolitică. Deoarece sursa embolică persistă cel puțin temporar, acești pacienți au risc de reembolizare temporară. În multe din aceste cazuri, riscul este de aproximativ 0,5-1% pe zi pentru prima sau a doua săptămână. Astfel, este de dorit anticoagularea promptă. Cu toate acestea, în general, se evită heparina cam o săptămână, atunci când infarctul este masiv, deoarece riscul hemoragiei importante crește cu mărimea infarctului. De asemenea, heparinizarea este de evitat dacă este probabilă endocardita bacteriană. Durata anticoagulării este determinată de leziunea cardiacă incriminată și este asociată riscului persistent al unei embolizări viitoare. Dacă sursa embolică este autolimitată sau tratabilă, anticoagularea trebuie întreruptă atunci când perioada cu risc crescut a fost depășită. În infarctul miocardic, aceasta este de 2 sau 3 luni; pentru cardiomiopatia reversibilă poate fi de câteva săptămâni de la restabilirea funcției cardiace. După reconversia FA nonvalvulare, perioada cu risc crescut poate cuprinde câteva săptămâni după stabilirea aparentă a unui ritm sinusal.

În general, dacă sursa embolică nu poate fi eliminată, anticoagularea trebuie continuată pe termen indefinit. Aceasta include pacienții cu BCR, chiar dacă valva mitrală este înlocuită sau FA este convertită cu succes la ritm sinusal normal. De asemenea, sunt incluși pacienții care au unul sau mai mulți emboli sistemici și care au FA nonvalvulară, cardiomiopatie persistentă cu insuficiență ventriculară cronică și, posibil, prolaps important de valvă mitrală.

ALTE CAUZE DE INFARCT CEREBRAL

Disecția arterelor cervicocerebrale Disecția arterelor mari extracraniene poate produce infarct cerebral și este o cauză frecventă de atac la copiii și la adulții tineri. Disecția desparte tunica medie a vaselor sau separă tunica intimă de cea medie. AIT și infarctul apar când îngustarea vasului ajunge la un nivel critic sau când disecția produce emboli. Traumatismele, atât cele severe, cât și cele banale, generează o proporție substanțială de atacuri.

Sediul cel mai frecvent este artera carotidă comună. O paralizie oculosimpatică (sindromul Horner), cu durere ipsilaterală cervicală, de față sau cap, apare în peste jumătate din cazuri. Poate apărea un freamăt pe care bolnavul îl percepe și poate fi prezentă o sensibilitate a bulbului carotidian. Disecția arterei vertebrale poate produce durere nucală, cu semne de ischemie bulbară laterală sau alte sindroame de trunchi cerebral.

În disecția carotidiană, o cecitate monooculară tranzitorie sau un AIT preced infarctul embolic sau de „debit scăzut" în teritoriul irigat, lăsând un timp în care se poate interveni terapeutic. Când pacientul are numai paralizie oculosimpatică, AIT sau un atac minor este recomandată anticoagularea cu heparină. După ce starea pacientului s-a stabilizat, este recomandată anticoagularea cu warfarină pe o perioadă de 4 luni. Angiografia asociată cu RM pune diagnosticul. Repetarea angiografiei arată deseori o recanalizare a lumenului vaselor ocluzionate anterior.

Pacienții cu disecții simptomatice de arteră vertebrală, cerebrală medie sau cerebrală posterioară pot fi, de asemenea, tratați în zona acută cu heparină și mai târziu cu warfarină.

Displazia fibromusculară Displazia fibromusculară a vaselor cervicale produce rar AVC; apare în principal la femeile tinere. Arterele vertebrale sau carotide prezintă multiple inele de îngustare segmentară, alternând cu dilatații. Ocluzia este de obicei incompletă. Procesul este deseori asimptomatic, dar ocazional este asociat cu un freamăt ușor de distins, cu un AIT sau cu un atac. Hipertensiunea, dacă există, poate fi rezultatul stenozei arterei renale. Etiologia și evoluția naturală a displaziei fibromusculare sunt necunoscute (vezi capitolul 248). Simptomele ischemice tranzitorii sau atacul embolic apar, în general, numai când lumenul este foarte îngust. Anticoagularea și antiagregantele pot avea mai mult succes.

Alte arterite Arteritele datorate infecțiilor bacteriene sau sifilitice nu mai sunt la ora actuală o cauză frecventă de tromboză cerebrală. Alte arterite sunt rare, dar pot produce tromboză cerebrală (vezi mai jos și capitolele 312 și 319). Arterita necrozantă sau granulomatoasă, apărând singură sau în asociație cu poliarterita nodoasă generalizată sau cu granulomatoza Wegener, interesează ramurile distale mici (< 2 mm în diametru) ale principalelor artere intracraniene și produce mici infarcte ischemice în creier, în nervul optic sau în măduva spinării. Boala, deși rară, este lent progresivă. Lichidul cefalorahidian deseori are modificări inflamatorii. Arterita idiopatică cu celule gigante, care interesează marile vase care iau naștere din arcul aortic (sindromul Takayasu), în rare ocazii poate produce tromboză carotidiană sau vertebrală. Este o cauză mai puțin frecventă de sindrom de arc aortic în emisfera vestică (vezi capitolul 310).

Arterita temporală (arterita cu celule gigante) (vezi și capitolul 319) Aceasta este o afecțiune relativ comună a persoanelor vârstnice, la care sistemul carotidian extern, îndeosebi arterele temporale, constituie sediul unei inflamații granulomatoase subacute, cu un exsudat cu celule gigante (capitolul 319). Ocluzia ramurilor coroidale posterioare ale arterei oftalmice are ca rezultat cecitatea la unul sau ambii ochi la peste 25% dintre pacienți. Ocazional, poate apărea oftalmoplegia, datorită interesării nervilor oculari. Rareori, produce AVC.

Boala Moyamoya Boala Moyamoya este o boală despre care se știu puține lucruri și este caracterizată de ocluzionarea arterelor mari intracraniene, în special artera carotidă internă și trunchiul arterelor cerebrale medie și anterioară. Arterele lenticulostriate dezvoltă o circulație colaterală cu flux bogat în jurul leziunii ocluzive a cerebralei medii, care pe angiografia cerebrală dă impresia unui rotocol de fum (*moyamoya*). Alte colaterale includ anastomoze transdurale între ramurile suprafeței corticale ale arterei cerebrale medii și arterele scalpului. Boala apare în principal la populația orientală, dar trebuie suspectată când AIT sau atacuri apar la copiii sau adulții tineri. Din cauza incidenței hemoragiei subarahnoidiene prin ruptura canalelor anastomotice transdurale, anticoagularea este riscantă.

Stări de hipercoagulabilitate Anumite boli au fost asociate cu infarcte ischemice în circumstanțe clinice particulare, printr-un mecanism datorat stării de hipercoagulabilitate (vezi capitolele 117 și 118). Acestea cuprind policitemia vera, purpura trombotică trombocitopenică, trombocitoza idiopatică, hiperproteinemia, siclemia și anomaliile familiale de formare a cheagului, de exemplu, deficitul de proteină C. În plus, prezența în circulație a anticorpilor anticardiolipină („lupus anticoagulant") a fost asociată cu atacuri la adulții tineri.

Vasoconstricția segmentară cerebrală reversibilă Vasoconstricția segmentară cerebrală reversibilă pe teritorii largi a fost observată la pacienții cu cefalee severă și semne și simptome neurologice fluctuante. Câteodată rezultă un infarct cerebral. Cauza este necunoscută. Eclampsia, perioada postpartum, traumatismele capului, migrena și intoxicația cu simpatomimetice, toate au fost asociate cu această entitate. Angiografia este singurul mijloc de stabilire a diagnosticului. Lichidul cefalorahidian este normal în cele mai multe cazuri, dar în unele cazuri au fost găsite un nivel crescut al proteinelor și o ușoară pleocitoză limfocitară. Nu se cunoaște nici o terapie eficientă. Menținerea unei presiuni arteriale sistemice normale

sau chiar ușor crescute, împreună cu o hidratare adecvată, pare importantă. Glucocorticoizii și vasodilatatoarele pot fi luate în calcul.

Maladia Binswanger Maladia Binswanger (encefalopatia subcorticală cronică progresivă) este o boală rară, în care substanța albă subcorticală devine infarctizată subacut (vezi capitolul 367). Scanarea TC sau RMN detectează arii periventriculare de distrugeri ale substanței albe și glioză. Există o lipohialinoză în arterele mici ale substanței albe profunde, la fel ca în hipertensiune. Sunt deseori asociate atacuri lacunare. Maladia Binswanger poate reprezenta un tip de infarct ischemic al zonei de graniță din substanța albă dintre arterele penetrante ale poligonului Willis și cele corticale. Din nefericire, bazele fiziopatologice ale bolii rămân necunoscute și boala apare la pacienții mai vârstnici, cu hipertensiune severă de o lungă perioadă de timp.

Agenții contraceptivi orali Agenții contraceptivi orali au fost asociați cu o incidență crescută a atacurilor la femei tinere, dar incidența este minimă dacă nu se asociază cu hipertensiunea, fumatul țigaretelor sau migrena. Hipercoagulabilitatea poate predispune la formarea trombozelor și/sau la embolizări.

Tromboza venoasă Trombozele sinusului lateral sau ale celui sagital sau trombozele venelor corticale mici apar ca o complicație a stării septice, a infecțiilor intracraniene (meningite), a situațiilor asociate cu stări de hipercoagulabilitate, cum ar fi policitemia și siclemia, perioada de sarcină sau postpartum. Trombozele venoase pot produce o creștere a presiunii intracraniene, cefalee, crize epileptice focale și semne neurologice de focar afectând mai mult picioarele decât brațele. Parapareza este frecventă. Infarctul venos masiv cu edem secundar poate fi letal. Scanarea TC arată infarcte hemoragice subiacente venelor ocluzionate și poate evidenția un cheag în sinusul sagital posterior, dar diagnosticul definitiv este pus pe baza angiografiei. Deoarece afecțiunea primară este tromboza, dacă nu predomină hemoragia, se recomandă anticoagularea.

Rx TRATAMENT

Anticoagularea este adesea recomandată ca tratament profilactic la pacienții cu disecție arterială extracraniană cervicocerebrală, prolaps sever de valvă mitrală, sindrom al anticorpilor antifosfolipidici, tromboza de sinus dural-venă corticală și alte situații asociate cu AVC. Va fi dificil de a obține informații definitive referitoare la un tratament adecvat al multor asemenea afecțiuni. Disecția arterială oferă un asemenea exemplu de dificultate. Chiar dacă rata AVC este de 5% după inițierea tratamentului unei disecții cervicale, va fi necesar un lot de aproximativ1600 pacienții pentru a compara două tratamente, cu o șansă de aproximativ 80% de a detecta o reducere de 50% a accidentelor (α = 0,05; cu două aproximări). Pare improbabil ca un asemenea studiu randomizat să fie realizat pentru a evalua valoarea anticoagulării sau a oricărui alt tratament.

Terapia antiplachetară este, de asemenea, recomandată adesea la pacienții cu disecție arterială extracraniană cervicocerebrală, prolaps de valvă mitrală, vasculite și alte afecțiuni asociate cu trombembolism arterial; studiile definitive nu au fost realizate pentru nici una dintre aceste afecțiuni.

HEMORAGIA INTRACEREBRALĂ

Hemoragia intracerebrală este cel mai frecvent tip de hemoragie intracraniană netraumatică (tabelul 366-5). Este o cauză importantă de AVC, mai ales la asiatici și negri. Hipertensiunea și angiopatia amiloidă produc majoritatea acestor hemoragii. Vârsta avansată și consumul important de alcool cresc riscul. Hemoragia indusă de cocaină este cea mai importantă cauză la tineri.

HEMORAGIA INTRACEREBRALĂ HIPERTENSIVĂ

Fiziopatologie și morfopatologie De obicei, hemoragia intracerebrală apare prin ruptura spontană a uni artere penetrante mici în creier. Cele mai frecvente localizări sunt (1) ganglionii bazali (putamen, talamus și substanța albă adiacentă), (2) cerebelul profund și (3) puntea. Când hemoragiile apar în alte arii cerebrale sau la pacienții fără hipertensiune, trebuie luate în calcul tulburările hemoragice, neoplasmele și alte cauze. Sângerarea poate fi mică sau se poate forma un cheag mai mare, care comprimă țesuturile adiacente, provocând herniere și moarte. Apar adesea ruptura sau transvazarea în sistemul ventricular. Hemoragia intraventriculară primitivă este rară. Dacă pacientul supraviețuiește, chegul se lizează, este absorbit, lăsând doar o mică arie de clivaj reziduală.

Majoritatea hemoragiilor intracerebrale datorate hipertensiunii se instalează într-un interval de 30 până la 60 de minute, iar altele, în special cele asociate terapiei anticoagulante, pot apărea într-un timp de 24 până la 48 de ore. Odată ce sângerarea încetează, se știe că, în general, nu reîncepe. După un interval de 1 până la 6 luni, masa hemoragică este în general dezintegrată și înlocuită de o cavitate ca o felie de portocală, căptușită cu țesut glial cicatriceal și macrofage încărcate cu hemosiderină.

Manifestări clinice Deși nu sunt asociate în mod deosebit cu efortul, hemoragiile intracerebrale aproape întotdeauna apar în timp ce pacientul este în stare de veghe și uneori când este supus unui stres. Tabloul clinic este adesea al unui debut brutal a unui deficit neurologic, care, tipic, se agravează constant în 30-90 minute. Cele mai frecvente tablouri clinice sunt prezentate în tabelul 366-6.

Hemoragia în putamen, cea mai frecventă hemoragie datorată hipertensiunii, dislocă invariabil capsula internă adiacentă ganglionilor bazali. Hemiplegia contralaterală este, prin urmare, semnul principal. Fața devine hipotonă pe o parte, vorbirea devine neclară, brațul și piciorul, treptat, devin paretice, iar ochii deviază spre partea opusă hemiparezei. Paralizia se poate înrăutăți, până când membrul afectat devine flasc sau cu rigiditate în extensie, cu semnul Babinski pozitiv de aceeași parte. În cel mai rău caz, somnolența este înlocuită de stupor, ca semn că apare comprimarea porțiunii superioare de trunchi cerebral. Se instalează coma, însoțită de o respirație adâncă, neregulată sau intermitentă, o pupilă ipsilaterală dilatată și fixă, semnul Babinski pozitiv bilateral și rigiditate de decerebrare. În formele ușoare, formarea edemului în regiunea adiacentă a creierului poate produce deteriorarea progresivă în 12 până la 72 h.

Hemoragiile talamice, de asemenea, produc o hemiplegie sau o hemipareză, prin compresia sau disecția capsulei interne adiacentă talamusului. Un deficit senzitiv pregnant, interesând toate tipurile de sensibilitate, este de obicei prezent. Afazia, deseori cu conservarea repetiției verbale, poate apărea după hemoragia în talamusul de partea dominantă (stânga), iar apraxia constructivă sau mutismul apar în unele cazuri de hemoragie în partea nedominantă. De asemenea, poate exista un deficit tranzitoriu de câmp vizual omonim. Hemoragiile talamice produc tulburări oculare severe tipice, în virtutea extinderii mediale în regiunea superioară a mezencefalului. Acestea cuprind, cel mai caracteristic, deviația ochilor în jos și spre interior, astfel încât par să privească nasul pacientului,

Tabelul 366-5

Cauzele hemoragiei intracraniene

Hemoragie intracerebrală spontană	Ruptura unei malformații arterio-venoase
Hipertensivă	Cocaină, amfetamine
Angiopatie amiloidă	Traumatisme (vezi capitolul 374)
Anevrism rupt	Sângerare în tumori cerebrale
Sacular	Tulburări sistemice de coagulare, inclusiv terapia anticoagulantă
Micotic	Infarctul hemoragic

Tabelul 366-6

Simptome și semne frecvent apărute în hemoragia intracerebrală

Localizare	Semne neurologice
Ganglionii bazali	Hemipareză, pierderea sensibilității pe hemicorp, hemianopsie controlaterale Afazia în cazul prinderii emisferului dominant Deviația conjugată a ochilor în jos sau către hematom Obnubilare, stupor sau comă
Cerebel	Vărsături și ataxie Deviație conjugată a ochilor și pupile miotice Obnubilare; stupor sau comă dezvoltate tardiv
Punte	Debut brutal al comei Pupile în vîrf de gămălie, reactive Deviație conjugată a ochilor și pareza mișcărilor oculare Decerebrare sau tonus flasc Respirație ataxică

pupilele inegale, cu absența reflexului fotomotor, devierea disconjugată a globilor oculari, cu ochiul de partea opusă hemoragiei deplasat în jos și medial, iar de partea ipsilaterală, ptoză palpebrală și mioză (sindromul Horner), absența convergenței, paralizia mișcării verticale a globilor oculari.

În hemoragiile pontine, coma profundă, cu tetraplegie apare de obicei în câteva minute. Există deseori rigiditatea de decerebrare pregnantă și pupile mici (1 mm) care reacționează la lumină. Există o diminuare a mișcărilor oculare reflexe orizontale cauzate de întoarcerea capului (cap de păpușă sau manevra oculocefalică) sau de stimularea urechilor cu apă rece (vezi capitolul 24). Hiperpneea, hipertensiunea acută severă și hiperhidroza sunt frecvente. Moartea survine de obicei într-un interval de câteva ore, dar există excepții.

Hemoragiile cerebeloase, de obicei, se instalează în câteva ore, semnele fiind cefalee occipitală, vărsături repetate și incapacitate de a merge sau de a sta în picioare. În cazurile ușoare pot să nu fie alte semne neurologice, prin urmare este imperativă examinarea mersului. Cefaleea occipitală și amețelile sau vertijul pot fi simptome pregnante. Există deseori o pareză a mișcărilor oculare conjugate laterale spre partea hemoragiei, deviația forțată a ochilor spre partea opusă sau o paralizie ipsilaterală de nerv șase. Alte semne oculare mai puțin frecvente cuprind blefarospasmul, închiderea involuntară a unui ochi, spasmum nutans ocular și deviația disconjugată a globilor. Semnele uzuale ale tulburărilor cerebeloase pot fi foarte ușoare sau absente și numai într-un număr mic de cazuri apar nistagmusul și ataxia membrelor. O ușoară pareză facială ipsilaterală și un reflex cornean diminuat sunt frecvente. Pot apărea dizartria și disfagia. Semnul Babinski nu este pozitiv până târziu în evoluția hemoragiei, când aceasta se extinde în trunchiul cerebral. Pe măsură ce orele trec, pacientul devine stuporos, apoi comatos, ca rezultat al compresiunii trunchiului cerebral.

Pe scurt, semnele oculare au fost rezumate ca o metodă de localizare rapidă a hemoragiei. În hemoragia din putamen, ochii sunt deviați de partea opusă paraliziei; în hemoragia talamică, ochii sunt deviați în jos și pupilele pot fi de 2 până la 3 mm și reactive; în hemoragia pontină, mișcările laterale reflexe ale ochilor sunt diminuate și pupilele sunt mai mici de 1 mm, încă reactive; și în hemoragia cerebeloasă, ochii pot fi deviați lateral (spre partea opusă leziunii) în absența paraliziei.

Evaluare imagistică și de laborator Scanarea TC detectează cu acuratețe toate hemoragiile acute cu un diametru de 1 cm sau mai mult din emisferele cerebrale sau cerebeloase (figura 366-12). Hemoragiile pontine mici pot să nu fie identificate, datorită mișcării și artefactelor osoase care umbresc structurile din fosa posterioară. După primele 2 săptămâni, atenuarea razelor X de către sângele coagulat diminuează, până când devine izodens cu porțiunea înconjurătoare din creier. Efectul compresiv și edemul pot rămâne. În unele cazuri, o zonă înconjurătoare cu contrast crescut apare la un interval de 2 până la 4 săptămâni și poate persista luni de zile. RMN-ul, deși mai sensibilă în identificarea leziunilor din fosa posterioară, în majoritatea cazurilor nu este necesară. Vizualizarea curgerii sângelui prin scanare RMN poate identifica malformații arteriovenoase, ca sursă a hemoragiilor. Angiografia este folosită când cauza hemoragiei intracraniene este neclară, îndeosebi dacă hematomul nu este într-unul din cele patru sedii ale hemoragiei datorate hipertensiunii. De exemplu, hemoragia în lobul temporal sugerează ruptura unui anevrism sacular al arterei cerebrale medii.

De vreme ce pacienții au, tipic, semne neurologice focale și obnubilare, și cum adesea prezintă semne de presiune intracraniană crescută, puncția lombară trebuie evitată, putând induce herniere cerebrală. Deși LCR va fi sangvinolent câteva ore după hemoragie, mai ales în hemoragiile mari, nu aduce informații diagnostice definitive.

Rx TRATAMENT

Profilaxie Hipertensiunea este cauza principală a hemoragiei cerebrale primitive. Profilaxia tinde, în principal, să reducă hipertensiunea, consumul excesiv de alcool și administrarea drogurilor ilicite, cum ar fi cocaina și amfetaminele.

Tratamentul acut Aproximativ 75% dintre pacienții cu hemoragie intracerebrală hipertensivă mor. Prognosticul este determinat de mărimea și localizarea hematomului. Hematoamele supratentoriale peste 5 cm în diametrul cel mai mare au, în general, un prognostic nefavorabil, iar hematoamele infratentoriale pontine cu dimensiuni mai mari de 3 cm sunt de obicei letale. Cu posibila excepție a pacienților cu tulburări ale coagulării, nu se poate face nimic în privința hemoragiei. Pare rezonabilă tratarea hipertensiunii severe,

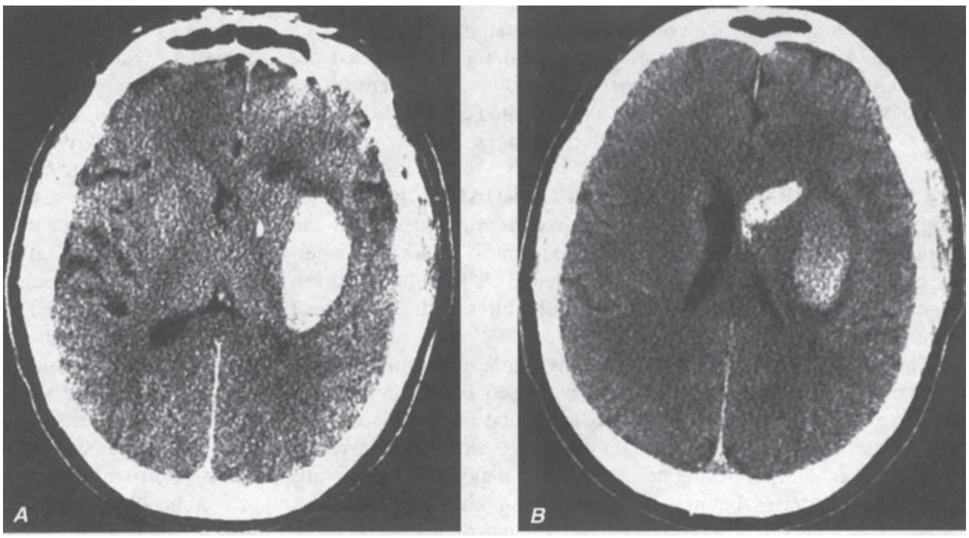


FIGURA 366-12 Debut brusc cu hemipareză. Examenul TC transaxial prin regiunea ganglionilor bazali evidențiază un hematom la nivelul putamenului stâng, cu extensie în cornul frontal stâng al ventriculului lateral (B). Aceasta este o hemoragie hipertensivă tipică.

dar hipotensiunea este un risc. În general, sângerarea se oprește pe măsură ce pacientul ajunge sub îngrijire medicală. Sunt asigurate măsurile de tratare a hipertensiunii intracraniene secundare efectului de masă.

De obicei, evacuarea hematomului nu ajută, cu posibila excepție a hemoragiilor cerebeloase. În hemoragiile cerebeloase, un neurochirurg trebuie consultat imediat, pentru a asista la evaluare, luând în calcul o posibilă intervenție chirurgicală. Cele mai multe hematoame cu diametru >3 cm trebuie evacuate. Dacă pacientul nu prezintă semne focale de trunchi cerebral și dacă hematomul cerebelos este mic, îndepărtarea chirurgicală de urgență poate să nu fie necesară. Pacienții cu hematoame între 1 și 3 cm necesită urmărirea atentă a semnelor de afectare a conștienței, care indică necesitatea intervenției chirurgicale.

Dacă pacientul supraviețuiește hemoragiei inițiale fără semne de leziune cerebrală severă, iar ulterior eșuează în îmbunătățirea stării clinice sau aceasta se agravează, trebuie luată în considerare evacuarea chirurgicală a hematomului.

Țesutul care înconjoară hematomul este deplasat și comprimat, dar nu neapărat infarctat. Astfel, la supraviețuitori, ameliorarea majoră apare pe măsură ce hematomul este resorbit, iar țesutul adiacent își recapătă funcțiile. Tratamentul atent al pacientului în timpul fazei acute a hemoragiei poate duce la o recuperare remarcabilă.

Manitolul și alți agenți osmotici reduc presiunea intracraniană, care a fost crescută de volumul hematomului și de edem (vezi capitolul 374). Glucocorticoizii au o eficacitate insuficient demonstrată în ceea ce privește diminuarea edemului datorat hematomului intracerebral. Atât hipo-, cât și hipertensiunea excesive trebuie evitate. Toxemia gravidică și hipertensiunea malignă asociate cu hemoragie acută trebuie tratate cu prudență, pentru a evita scăderea excesivă sau precipitată a presiunii sanguine.

HEMORAGIA INTRACEREBRALĂ LOBARĂ **Fiziopatologie și morfopatologie** Pe măsură ce s-a îmbunătățit controlul asupra hipertensiunii în populația generală, a crescut proporția relativă de hemoragii în afara ganglionilor bazali și talamus. Aceste „hemoragii lobare” apar la scanarea TC sub forma unor cheaguri ovale sau circulare în substanța albă subcorticală.

Rolul hipertensiunii cronice în geneza lor este controversat, dar multe apar fără un istoric de presiune sanguină crescută. Un număr de alte condiții subiacente sunt găsite în peste 50% din cazuri.

Angiopatia amiloidică, o cauză atât a hemoragiilor lobare unice, cât și a celor recurente la vârstici, poate fi diagnosticată numai prin demonstrarea la necropsie a faptului că vasele cerebrale se colorează intens cu roșu de Congo. Amiloidul este depozitat în pereții arterelor cerebrale, dar nicăieri în altă parte a corpului. Pacienții pot avea hemoragii multiple, cu intervale de luni sau ani între apariții.

Alte cazuri sunt datorate diatezelor hemoragice, deseori asociate administrării de warfarină, hemoragiilor intratumorale, de obicei un melanom sau un gliom și anevrismelor poligonului Willis care sângerează în substanța cerebrală; există încă un mare număr de cazuri a căror cauză rămâne nedescoperită, chiar după explorări funcționale, incluzând și arteriografia. Multe dintre acestea se presupune că sunt datorate malformațiilor arteriovenoase sau angioamelor venoase care au devenit obliterate sau nu apar la angiografie.

Manifestări clinice Simptomele și semnele neurologice ale hemoragiei lobare apar brusc, într-un interval de unul până la câteva minute. Majoritatea hemoragiilor lobare sunt destul de mici pentru a produce un sindrom clinic redus, care simulează o embolie a unui vas care irigă un lob. De exemplu, deficitul neurologic major al hemoragiei occipitale este hemianopsia; al hemoragiei temporale stângi este afazia și delirul; al hemoragiei parietale este deficitul senzitiv pe un hemicorp asemănător celui din sindromul talamic; iar al hemoragiei frontale, pareza brațelor. Hemoragiile mari pot fi asociate cu stupor sau comă dacă ele comprimă secundar partea inferioară a talamusului și mezencefalul. Majoritatea pacienților cu hemoragii lobare au cefalee focală. Contractura cervicală sau crizele epileptice sunt rare, dar mai mult de jumătate din pacienți au vărsături sau sunt inițial somnolenți.

Rx TRATAMENT

În general, în aceste condiții se aplică recomandările de tratament din cazul hemoragiei intracerebrale hipertensive. Dacă leziunea cauzală este descoperită, se tratează corespunzător.

HEMORAGIA INTRACEREBRALĂ ASOCIATĂ CONSUMULUI DE COCAINĂ **Fiziopatologie și morfopatologie** Cocaina crește frecvența cardiacă, tensiunea arterială, temperatura corpului și rata metabolică și este asociată cu ischemia miocardului, rinichilor, intestinelor și creierului.

AVC indus de cocaină este una dintre cele mai importante cauze de AVC la tineri. Cele mai multe AVC asociate cocainei apar la indivizi sub 40 ani. Hemoragia intracerebrală, AVC ischemic și HSA sunt, toate, asociate consumului de cocaină; ele apar indiferent de calea de administrare, atât la începători, cât și la consumatorii cronici. AVC hemoragic apare de două ori mai frecvent decât cel ischemic, mai ales la cocaina hidrocloridă. La administrarea cocainei de bună calitate, complicațiile hemoragice și ischemice apar cu o frecvență aproximativ egală.

Tipic, AVC apare în câteva minute sau ore după administrarea cocainei. Trăsăturile angiografice variază de la artere normale la ocluzia sau stenoza vaselor mari, vasospasm sau modificări importante de tip vasculitic.

Un pic mai mult de jumătate dintre hemoragiile intracraniene asociate cocainei sunt intracerebrale, restul fiind subarahnoidiene. Cocaina crește activitatea simpatică, ceea ce duce la hipertensiune acută, uneori severă, care poate duce la hemoragie. La aproape jumătate din pacienții cu hemoragie intracraniană apar leziunile preexistente. În cazurile de HSA, de obicei este identificat un anevrism sacular; probabil că hipertensiunea acută produce ruptura anevrismului. La pacienții la care este găsită leziunea cauzatoare, aproximativ jumătate au hemoragii lobare sau hematoame localizate în substanța albă subcorticală. Aceasta este atipică pentru hemoragia hipertensivă; totuși, hipertensiunea poate fi responsabilă. Acești pacienți pot avea leziuni nedetectate, cum ar fi malformațiile arteriovenoase criptice, iar unii pot avea infarcte ischemice secundare vasospasmului urmate de reperfuzie și sângerare.

Nu este clar dacă cocaina poate produce vasculită. În timp ce arteriogafiile ocazionale ale pacienților cu AVC asociat cocainei arată artere cu aspect de mătănii sau neregularități sugerând vasculita, aceste trăsături nu sunt specifice, putând fi observate în vasospasm, displazia fibromusculară și alte tulburări.

Amfetaminele determină AVC datorită hipertensiunii acute și vasculitei medicamentoase. Rar, alte droguri stimulante, inclusiv fenilefrina și efedrina au fost incriminate în producerea hemoragiilor intracerebrale.

HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

Ruptura unui anevrism sacular intracranian este cea mai frecventă cauză de hemoragie subarahnoidiană, urmată de malformațiile arteriovenoase. Alte cauze de sângerare sunt MAV sau extensia

în spațiul subarahnoidian a hemoragiilor intracerebrale primitive. Unele cauze sunt idiopatice; acestea sunt frecvent localizate la nivelul cisternelor perimezencefalice și au un prognostic excelent. Ele au, probabil, sursă venoasă sau capilară, mai degrabă decât arterială.

ANEVRISMUL SACULAR Studiile și necropsiile efectuate au estimat că 4% din populație prezintă anevrisme, cu o prevalență de 8-10 milioane cazuri/an; incidența sângerărilor este în jur de 25000-30000 cazuri pe an. Această boală devastatoare produce o mortalitate la 50% din pacienți, în prima lună. Din cei care supraviețuiesc, mai mult de 50% rămân cu deficiențe neurologice majore, ca rezultat al hemoragiilor inițiale sau complicațiilor tardive, cum ar fi repetarea hemoragiei, infarctul prin vasospasm cerebral sau hidrocefalia. Dacă pacientul supraviețuiește, dar anevrismul nu este obstruat, rata anuală a resângerării este de 3%. Date fiind aceste cifre alarmante, accentul terapeutic major trebuie pus pe prevenirea rupturii inițiale și, dacă ruptura apare, pe prevenirea complicațiilor timpurii previzibile.

Fiziopatologie și morfopatologie Anevrismele saculare apar la bifurcațiile arterelor mari de la baza creierului și se rup în spațiul subarahnoidian al cisternelor bazale. Aproximativ 85% din cazuri apar în partea anterioară a poligonului Willis. Sediile frecvente ale anevrismelor saculare cuprind joncțiunea arterei comunicante anterioare cu artera cerebrală anterioară, joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă, bifurcația arterei cerebrale medii, capătul superior al arterei bazilare, joncțiunea arterei bazilare cu artera cerebeloasă superioară sau cu artera cerebeloasă postinferioară 20% din anevrisme apar în locuri identice bilateral. Pe măsură ce anevrismul se dezvoltă, deseori formează un istm cu o cupolă. Lamina elastică internă arterială dispare la baza istmului. Tunica medie se subțiază, iar țesutul conjunctiv înlocuiește fibrele musculare netede. La locul rupturii (cel mai des în cupolă), peretele se subțiază, iar ruptura care permite sângerarea deseori nu este mai mare de 0,5 mm în lungime.

Nu este posibil să se determine care anevrism este probabil să se rupă, dar date restrânse sugerează că acele anevrisme mai mari de 7 mm pot justifica obliterarea chirurgicală profilactică.

Tablou clinic Cele mai multe anevrisme dau HSA fără avertisment.

Simptomele prodromale pot sugera localizarea unui anevrism nerupt și sugerează faptul că acesta se mărește progresiv. O paralizie de nerv trei, îndeosebi când este însoțită de dilatare pupilară, pierderea reflexului fotomotor și durere localizată deasupra sau în spatele ochiului, indică existența unui anevrism în expasiune la joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă. O paralizie de nerv șase poate indica existența unui anevrism în sinusul cavernos, iar defecte de câmp vizual pot apărea în cazul unui anevrism carotidian supraclinoid în expasiune. Durerea occipitală și cervicală posterioară poate semnala existența unui anevrism al arterei cerebeloase posteroinferioare (ACPI) sau al arterei cerebeloase anteroinferioare (ACAI). Durerea în interiorul sau în spatele ochiului și în regiunea inferioară a tâmplei poate apărea datorită unui anevrism în expansiune al cerebralei medii. Cefaleea, în absența semnelor neurologice, este arareori determinată de un anevrism în creștere.

Un anevrism poate produce mici sângerări intermitente în spațiul subarahnoidian, așa numitele scurgeri de avertizare. Cefaleea bruscă inexplicabilă, indiferent de localizare, trebuie să ridice suspiciunea unei hemoragii subarahnoidiene și trebuie să fie investigată.

În momentul ruperii anevrismului, cu apariția hemoragiei subarahnoidiene majore, presiunea intracraniană crește brusc. Tranzitoriu, poate să apară vasospasm brutal, sever și generalizat. Acest lucru poate duce la o pierdere bruscă tranzitorie a cunoștinței, care apare la aproape jumătate din cazuri. Pierderea bruscă a cunoștienței poate fi precedată de un scurt moment de cefalee chinuitoare, dar majoritatea pacienților se plâng de dureri de cap la recăpătarea conștienței. În 10% din cazuri, sângerarea anevrismală poate fi suficient de severă încât să producă pierderea conștienței pentru mai multe zile. În aproximativ 45% din cazuri, cefaleea severă, deseori asociată cu efortul, este acuza care determină prezentarea bolnavului la medic. Acesta poate folosi cuvinte ca „cea mai rea cefalee", chiar la cei fără pierderea conștienței. De obicei, cefaleea este generalizată. Vărsăturile sunt un semn important, iar când sunt asociate cu cefalee bruscă, trebuie întotdeauna să ridice problema unei hemoragii acute subarahnoidiene.

Deși cefaleea bruscă în absența simptomelor neurologice de focar este semnul inechivoc al rupturii anevrismale, pot apărea deficite neurologice focale (în plus față de comprimarea directă a nervilor cranieni prin mărirea anevrismului, amintită mai sus). Anevrismele arterei comunicante anterioare sau anevrismele bifurcației cerebralei medii se pot rupe în porțiunea de creier subiacentă și formează un cheag destul de mare pentru a produce un efect compresiv localizat. Deficitele frecvente care rezultă cuprind hemipareza, afazia și abulia.

Deficitele neurologice tardive Există trei cauze majore ale deficitelor neurologice tardive: reruptura, hidrocefalia și vasospasmul cerebral.

Reruptura Incidența rerupturii în prima lună după hemoragia subarahnoidiană este de 30%. Deoarece reruptura este asociată cu o mortalitate de 60% și rezultate slabe ale terapiei medicale, intervenția chirurgicală timpurie elimină riscul.

Hidrocefalia Hidrocefalia acută poate produce stupor și comă. Mai des, hidrocefalia subacută într-un interval de câteva zile sau câteva săptămâni produce somnolență progresivă sau abulie cu incontinență. Este deseori dificilă diferențierea hidrocefaliei de vasospasmul cerebral simptomatic în arterele comunicante anterioare. Poate dispărea spontan sau poate necesita drenaj ventricular temporar. Hidrocefalia cronică poate apărea la câteva saptămâni sau luni după hemoragia subarahnoidiană. Se poate manifesta cu dificultăți în mers, incontinență sau lentoare mentală (abulie). Cheia diagnosticului poate fi o lipsă a inițiativei în conversație sau un eșec în recăpătarea independenței.

Vasospasmul Îngustarea arterelor de la baza creierului, urmând unei hemoragii subarahnoidiene, apare în mod regulat după HSA. Acest vasospasm cerebral simptomatic după hemoragie subarahnoidiană apare la aproximativ 30% dintre pacienți și este cauza majoră a morbidității tardive sau a morții. Semnele de ischemie, de obicei, apar la 4 până la 14 zile după hemoragia subarahnoidiană inițială, cel mai frecvent după aproximativ 7 zile. Severitatea și distribuția vasospasmului determină dacă va apărea sau nu infarctul cerebral.

Deși mecanismul precis al vasospasmului cerebral este neclar, pare legat de prezența sângelui coagulat și a produșilor de lizare în jurul unei artere. În general, cu cât arterele sunt înconjurate de mai mult sânge, cu atât mai simptomatic va fi vasospasmul.

Vasospasmul cerebral sever simptomatic prezintă semne tipice legate de teritoriile arteriale specifice implicate. De exemplu, spasmul trunchiului cerebralei medii sau a ramurilor sale principale produce hemipareză contralaterală și disfazie (emisfera dominantă). Chiar vasospasmul sever poate să nu producă simptome ischemice, dacă un flux sanguin colateral suficient se dezvoltă prin canalele anastomotice ale zonei de graniță (vezi figura 366-1*A*). Vasospasmul arterei cerebrale anterioare în regiunea proximală este asociat cu abulie și incontinență, în timp ce vasospasmul sever al arterei cerebrale posterioare este asociat cu defecte de câmp vizual de tip hemianopsic. Spasmul sever al arterei bazilare sau arterelor vertebrale produce ocazional ischemie focală de trunchi cerebral. Toate aceste simptome neurologice de focar se pot instala în câteva zile, pot fluctua sau se pot instala rapid.

Edemul cerebral sever apărut la pacienții cu infarct secundar vasospasmului poate crește presiunea intracraniană suficient de mult pentru a reduce perfuzia cerebrală.

Evaluare imagistică și de laborator (figurile 366-13 și 362-1) Trăsătura caracteristică unei rupturi anevrismale este prezența sângelui în LCR. Peste 80% din cazuri prezintă semnele existenței unui cheag subarahnoidian la scanarea TC fără substanță de contrast făcută în primele 72 h de la ruptura anevrismală. O mică hemoragie poate fi neobservată la scanarea TC. Dacă scanarea TC nu stabilește diagnosticul de hemoragie subarahnoidiană, nici nu evidențiază existența unei leziuni cu efect compresiv sau o hidrocefalee prin obstrucție, trebuie practicată puncția lombară, pentru a stabili prezența sângelui subarahnoidian.

Extinderea și localizarea cantității de sânge subarahnoidian poate ajuta la localizarea anevrismului și la identificarea cauzei deficitului neurologic inițial. Cheagul din spațiul subarahnoidian poate ajuta, de asemenea, la anticiparea deficitelor neurologice tardive datorate vasospasmului cerebral. În primul rând, trebuie făcută o scanare TC fără substanță de contrast, deoarece o circulație arterială intensificată la nivelul cisternelor bazale poate fi confundată cu sângele coagulat. O incidență crescută a vasospasmului cerebral simptomatic în teritoriile arterelor cerebrale medie și anterioară a fost găsită la pacienții la care scanarea TC timpurie evidențiază cheaguri subarahnoidiene globulare mai mari de 5 x 3 mm în cisternele bazale, sau straturi de sânge groase de 1 mm sau mai mult în fisurile cerebrale. Scanarea TC nu este foarte eficientă pentru a prevedea vasospasmul arterelor vertebrală, bazilară, sau arterelor cerebrale posterioare.

Puncția lombară făcută înaintea scanării este indicată numai dacă scanarea TC nu este accesibilă în momentul când se suspicionează hemoragia subrahnoidiană. Odată ce diagnosticul de hemoragie subarahnoidiană prin ruptură de anevrism sacular este stabilit, angiografia pe patru vase este în general practicată pentru a localiza și a descrie detaliile anatomice ale anevrismului și pentru a determina dacă există alte anevrisme nerupte.

ECG frecvent prezintă modificări de segment ST și de undă T similare celor asociate bolii cardiace datorată ischemiei coronariene. Complexul QRS prelungit, intervalul QT crescut și undele T „ascuțite" sau adânci și inversate, simetrice, deși sugerează o boală cardiacă primitivă, sunt de obicei secundare hemoragiei intracraniene. Cauza acestor modificări este discutată, dar există dovezi că pot apărea leziuni miocardice structurale după hemoragia acută.

Electroliții serici sunt măsurați deoarece se poate instala hiponatremia prin pierderea urinară de sodiu, posibil datorită peptidelor natriuretice eliberate din creier sau din inimă.

Explorarea Doppler transcraniană a fluxului în arterele cerebrală medie în porțiunea proximală, cerebrale anterioară și posterioară și în artera bazilară poate acum să detecteze cu acuratețe debutul vasospasmului, înainte de apariția simptomelor, și să îi urmărească evoluția și răspunsul la tratament.

Rx TRATAMENT

Reruptura anevrismului este frecventă în primele zile după HSA și este asociată cu o incidență de 60% a deceselor sau a proastei recuperări. În același timp, pacienții care sunt vigili sau doar discret somnolenți, nu au deficit neurologic major și au un anevrism accesibil chirurgical pot beneficia de sutura microchirurgicală a anevrismului. Repararea timpurie

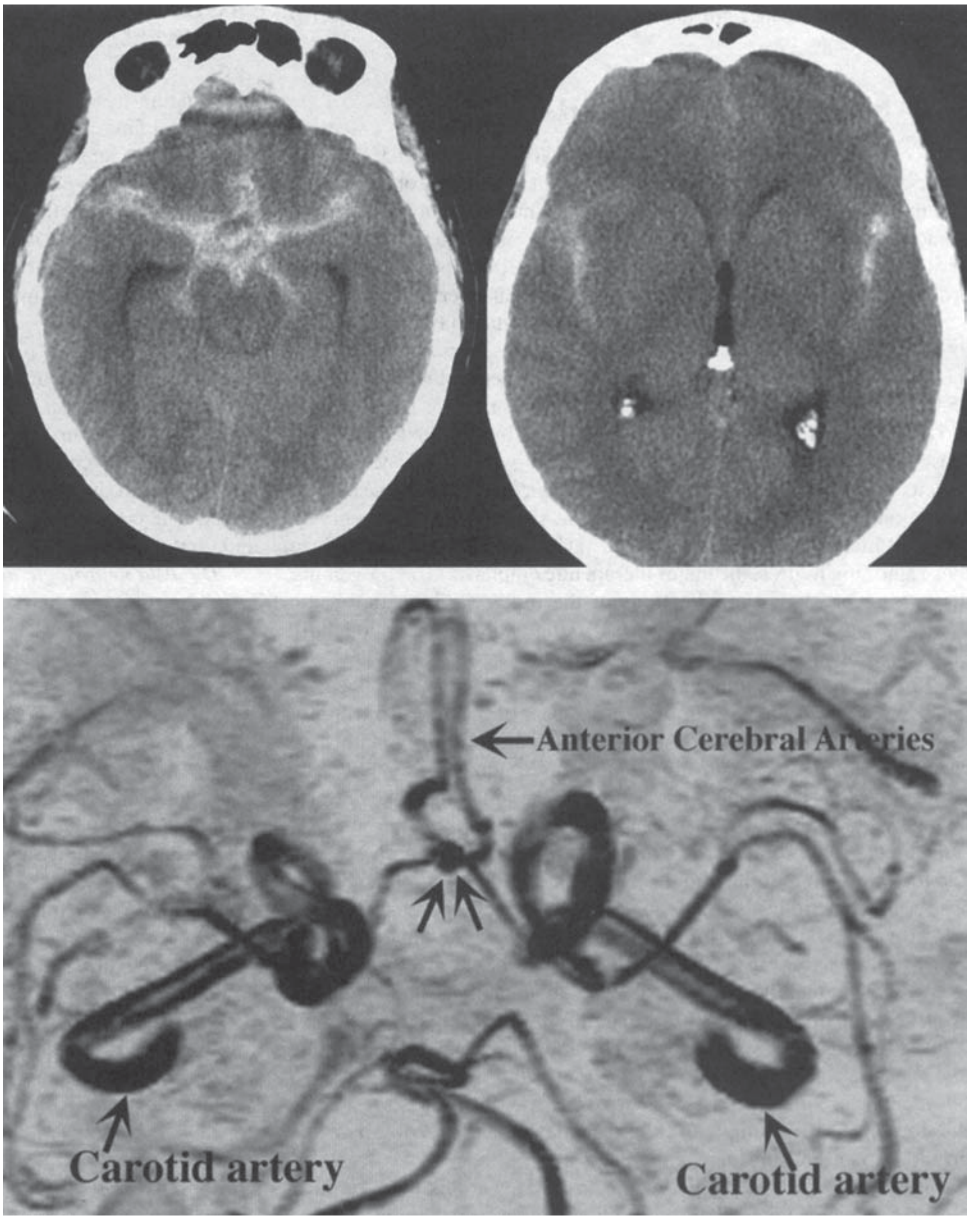


FIGURA 366-13 Anevrism cerebral. *Sus*. Debut brusc cu cefalee și afectarea stării de conștiență. Explorarea TC fără contrast la nivelul cisternei supraselare (*stânga*) și ventriculului III (*dreapta*) evidențiază hemoragie subarahnoidiană în cisterna supraselară și în cisterna cerebrală medie, extinsă de-a lungul șanțului sylvian, bilateral. Hidrocefalia comunicantă este prezentă, fiind indicată de dilatarea coarnelor temporale ale ventriculului lateral (*imaginea din stânga*). Angiografia a demonstrat un anevrism al arterei comunicante anterioare, care s-a rupt. *Jos*. Angiografia RM a unui anevrism nerupt evidențiază anevrismul arterei comunicante anterioare (*perechea de săgeți*), ca și la nivelul arterelor cerebrale anterioare și ale arterelor carotide interne.

a anevrismului previne hemoragiile viitoare și permite aplicarea în siguranță a tehnicilor de îmbunătățire a circulației sangvine (de exemplu, hipertensiunea și hipervolemia induse), necesare atunci când apare vasospasmul simptomatic. Pacienții care nu sunt candidați ai chirurgiei timpurii ar trebui urmăriți medical pentru scăderea complicațiilor, ce constau în obstrucție, resângerare, vasospasm și hidrocefalie. Noi tehnici promițătoare, cum ar fi plasarea endovasculară a unor spirale intra-anevrismale, sunt urmărite la acești pacienți.

După ruperea anevrismului, hipertensiunea intracraniană poate să apară secundar prezenței sângelui subarahnoidian sau hematomului parenchimatos, hidrocefaliei acute sau pierderii funcției vegetative de reglare vasculară. Ventriculostomia de urgență este indicată la pacienții letargici, cu deficite neurologice sau cu aspecte radiografice de efect de masă. Tratamentele medicale de reducere a presiunii intracraniene (de exemplu, hiperventilația ușoară, manitolul și sedarea) pot fi folosite când este nevoie.

Îngrijirea trebuie să mențină perfuzia cerebrală adecvată, evitând creșterea excesivă a tensiunii arteriale. Ocazional, un hematom intracranian care determină deteriorare neurologică trebuie îndepărtat.

Deoarece este posibilă repetarea sângerării, repausul la pat este obligatoriu, într-o cameră liniștită, preferabil întunecată și li se administrează laxative adecvate, pentru a preveni constipația. Dacă cefaleea și durerea cervicală sunt severe, se recomandă o sedare ușoară și analgezice. Aspirina, un agent antiplachetar, este impropriu, dar acetaminofenul poate fi folosit. Sedarea puternică este în general evitată, deoarece poate camufla evoluția deficitelor neurologice inițiale sau tardive. De vreme ce pacientul cu volum sangvin scăzut are risc de ischemie cerebrală, este indicată hidratarea adecvată.

Crizele epileptice sunt neobișnuite la debutul rupturii anevrismale. Tremurăturile, contracturile și poziționarea în extensie care acompaniază de obicei pierderea conștienței sunt probabil legate de creșterea bruscă a presiunii intracraniene și a vasospasmului acut generalizat. Totuși, fenitoinul sau fenobarbitalul sunt uneori administrate ca tratament profilactic, din moment ce crizele epileptice pot produce din nou hemoragie.

Glucocorticoizii pot ajuta la diminuarea cefaleei și durerii cervicale produse prin efectul iritativ al sângelui acumulat în spațiul subarahnoidian, dar nu există nici o dovadă care să sugereze că ar reduce edemul cerebral sau că au efect protector sau că ar reduce leziunea vasculară, astfel că glucocorticoizii nu sunt administrați în mod curent.

Agenții antifibrinolitici pot fi folosiți la pacienții la care tratamentul este întârziat. Ei sunt asociați cu reducerea incidenței rerupturii anevrismale, dar sunt asociați și cu o incidență crescută a infarctului cerebral tardiv. Această afirmație este adevărată mai ales la pacienții care dezvoltă vasospasm și este probabil datorată trombozei induse de agenții antifibrinolitici. Datorită riscului crescut de complicații ischemice, antifibrinoliticele nu se administrează de rutină pacienților cu risc de apariție al vasospasmului.

Cu toate că vasospasmul rămâne cauza principală a morbidității și mortalității după HSA anevrismală, eforturile terapeutice pentru prevenirea și tratarea vasospasmului cerebral simptomatic au fost în general dezamăgitoare. Tratamentul cu agentul blocant al canalelor de calciu nimodipină a fost semnalat în multiple studii ca având efecte benefice, dar atât pacienții din grupul netratat, cât și din grupul tratat fac vasospasme simptomatice.

Cea mai frecventă formă acceptată de terapie a vasospasmului cerebral simptomatic este creșterea presiunii de perfuzie cerebrală, prin creșterea presiunii arteriale medii, prin creșterea volumului plasmatic și folosirea judicioasă a agenților presori, în mod obișnuit fenilefrina sau dopamina. Presiunea de perfuzie crescută a fost asociată cu îmbunătățiri ale simptomatologiei la unii pacienți, dar presiunea arterială ridicată poate fi un risc pentru resângerare. Astfel, acest tratament este rezervat persoanelor la care anevrismul a fost obliterat. Tratamentul, în general, necesită monitorizarea presiunii venoase centrale, a presiunii arteriale și, în cazurile severe, a presiunii intracraniene și în ramurile terminale ale arterei pulmonare. Dacă vasospasmul simptomatic persistă în ciuda tratamentului medical optim, sunt luate în calcul, dacă este accesibilă, angioplastia intraarterială percutană și administrarea intravenoasă de papaverină. Acestea pot să amelioreze efectiv vasospasmul simptomatic sever focal din arterele de la baza creierului, dar incumbă riscul precipitării unui atac ischemic ulterior sau al rupturii arteriale.

Hidrocefalia acută poate produce stupor sau comă; se poate resorbi spontan sau necesită drenaj ventricular. Când apare hidrocefalia cronică, tratamentul de elecție este șuntarea ventriculară.

Anevrismele gigante mai mari de 2,5 cm în diametru apar în aceleași locuri ca și anevrismele mici. Cele mai frecvente trei localizări sunt arterele carotide interne intracraniene, bifurcația arterelor cerebrale medii și capătul superior al arterei bazilare. Deși ele pot sângera, de obicei produc simptome prin comprimarea porțiunii adiacente de creier sau a nervilor cranieni.

Anevrismele descoperite accidental au un risc anual de sângerare de 2-3%. Riscul chirurgical, tipic 5% pentru mortalitate și morbiditate, este modificat de vârsta pacientului și starea sa medicală. Este studiat rolul principal al exciziei chirurgicale profilactice a anevrismelor asimptomatice descoperite întâmplător, ca și al altor leziuni cu risc de sângerare.

Anevrismele micotice sunt localizate distal de prima bifurcație a arterelor mari ale poligonului Willis. Cele mai multe sunt produse de emboli infectați din endocardita bacteriană, care determină degenerescența septică a arterelor, cu dilatație și ruptură ulterioare. Dacă aceste leziuni trebuie căutate și tratate înaintea rupturii sau dacă trebuie lăsate să se vindece spontan este o problemă controversată.

MALFORMAȚIILE ARTERIOVENOASE

Malformațiile arteriovenoase sau angiomul pot fi mici și criptice sau masive, producând cefalee, leziuni cerebrale, convulsii și hemoragii. Un angiom sau un hemangiom constă dintr-un ghem de vase sanguine formând o comunicare anormală între sistemele arterial și venos. Majoritatea sunt anomalii de dezvoltare, constând în fistule arteriovenoase în care vasele constituente se lărgesc și cresc cu trecerea timpului. Angioamele variază în dimensiuni de la o mică pată de câțiva milimetri în diametru până la o masă imensă de canale sinuoase, compunând un șunt arteriovenos cu o magnitudine suficientă pentru a crește debitul cardiac. Ramurile arteriale dilatate hipertrofice „alimentatoare" se apropie de leziunea principală, dispar sub cortex și se despart într-o rețea de vase sanguine cu pereți îngustați, care se conectează direct cu venele de drenaj. Acestea deseori formează canale pulsatile, dilatate, enorme, care duc mai departe sânge arterial. Vasele sanguine formând ghemul interpus între artere și vene sunt de obicei anormal de subțiri și nu au o structură normală. Angioamele apar în toate regiunile creierului, trunchiului cerebral și ale măduvei spinării, dar cele mai mari sunt cel mai frecvent în jumătatea posterioară a emisferelor, de obicei formând o leziune de formă triunghiulară, extinzându-se de la cortex până la pereții ventriculari.

Angioamele sunt mai frecvente la bărbați și pot apărea la mai mulți membri ai unei familii din aceeași generație sau din generații succesive. Deși leziunea este prezentă de la naștere, sângerarea sau alte probleme apar cel mai frecvent la o vârstă cuprinsă între 10 și 30 de ani, ocazional mai tardiv în decada a cincea.

Simptomele și semnele pricipale sunt cefaleea, crizele epileptice și cele asociate rupturii. Când apare hemicrania (fără sângerare), poate fi pe un hemicraniu și pulsatilă (ca în migrenă) sau difuză. Poate exista hemiplegie cu cefalee, semănând cu migrenele hemiplegice. Crizele focale care devin sau nu devin generalizate apar la aproximativ 30% din cazuri. În 50% din cazuri, malformațiile arteriovenoase devin manifeste prin hemoragii intracerebrale. În majoritatea acestor cazuri, hemoragia este în principal intraparenchimală, cu o mică cantitate de revărsat în spațiul subarahnoidian. Sângele nu este de obicei depozitat în cisterna bazală, iar vasospasmul cerebral simptomatic este prin urmare relativ rar. Riscul de reruptură în primele 3 săptămâni este mic, astfel încât nu există necesitatea de a lua în calcul folosirea agenților antifibrinolitici. Hemoragia poate fi masivă, ducând rapid la moarte, sau poate fi mică, cu diametru în jur de 1 cm, ducând la simptome minore de focar sau la nici un deficit. În oricare situație, masa hemoragică poate comprima malformația arteriovenoasă atât de complet încât angiografia să nu poată detecta malformația. Prin urmare, când este suspectată o malformație arteriovenoasă (MAV), angiografia este cel mai bine să fie amânată până când hematomul este complet dezintegrat, în speță după 6 până la 8 săptămâni. Rareori, angiomul este suficient de mare încât să producă furt sanguin de la țesutul cerebral normal adiacent, transformând țesutul cerebral înconjurător în țesut ischemic. Această deprivare este fecventă când MAV largi în sistemul cerebrala medie-cerebrala anterioară se întind de la suprafața corticală până la sistemul ventricular. Hidrocefalia poate rezulta când vena lui Galen se lărgește, transformându-se într-un canal de drenaj din MAV.

MAV mari ale sistemului carotidă-cerebrală medie pot fi asociate cu un freamăt sistolic și diastolic (uneori auzite de către pacient) în ochi, frunte sau gât, unde poate fi perceput un puls carotidian amplu, puternic. Cefaleea la instalarea rupturii MAV nu este atât de pregnantă sau de frecventă ca în ruperea anevrismului sacular. Scanarea TC cu substanță de contrast poate deseori să detecteze canalele unui MAV înainte de ruptură; noile tehnici RMN se pot dovedi mai sensibile.

MAV mici, de 0,5 cm sau mai puțin, sunt de obicei angioame venoase cu presiune joasă, care pot sângera lent. Dacă au sângerat, obliterarea chirurgicală sau rezecția trebuie luate în calcul.

Cele mai multe date sugerează că pacienții cu MAV asimptomatice au risc mic de hemoragie, care crește după prima sângerare cu aproximativ 2-3% anual. Leziunile mai mici par a avea o rată a hemoragiilor mai mare; rata mortalității cu fiecare sângerare este de aproximativ 15%.

Tratamentul pacienților cu MAV arteriale este cel mai bine realizat de o abordare în echipă. Excizia chirurgicală, tehnicile de obliterare radiologică intervențională și radioterapia joacă un rol. Ocluzia intra-arterială a arterelor care aduc sânge este folosită adesea pentru a micșora leziunea și a face excizia chirurgicală mai puțin periculoasă.

ALTE CAUZE DE HEMORAGII INTRACRANIENE

Traumatismele Loviturile la nivelul capului pot avea ca rezultat un hematom intracerebral (în special în lobul temporal și în regiunea inferioară a lobului frontal) și hematoame infratentoriale, sângerare subarahnoidiană, formarea de hematom subdural acut și cronic și formarea unui hematom epidural acut. Traumatismul trebuie luat în calcul la orice pacient cu deficit neurologic acut inexplicabil (hemipareză, stupor sau confuzie), îndeosebi dacă deficitul apare în contextul unei căderi. Aceste entități și diferențierea lor de hemoragia spontană sunt discutate mai pe larg în capitolul 374

Bolile hematologice Hemoragia intracerebrală asociată cu bolile hematologice (leucemia, anemia aplastică, purpura trombocitopenică) poate apărea în orice situs intracranian și se poate prezenta ca hemoragii intracerebrale multiple. Sângerarea cutanată și pe mucoase este deseori evidentă și oferă un indiciu pentru diagnostic. Hemoragia intracerebrală asociată terapiei anticoagulante poate apărea cu orice localizare, deseori lobară și subdurală; se poate instala lent pe parcursul a 24 până la 48 h. Plasma proaspătă congelată și vitamina K sunt de obicei administrate imediat. Când hemoragia intracerebrală este asociată cu aspirina, transfuziile cu plachete proaspete pot fi necesare.

Tumorile cerebrale Hemoragiile în interiorul unei tumori cerebrale pot fi prima manifestare a unui neoplasm (capitolul 375). Coriocarcinomul, melanomul malign, carcinomul derivat din celulele renale și carcinomul bronhogenic sunt printre cele mai frecvente tumori metastatice asociate cu hemoragie intracerebrală. Glioblastomul multiform la adulți și medulloblastomul la copii pot, de asemenea, să aibă arii de hemoragie intracerebrală.

Encefalopatia hipertensivă (vezi capitolul 246) Encefalopatia hipertensivă este o complicație a hipertensiunii maligne. În acest sindrom acut, hipertensiunea severă este asociată cu cefalee, greață, vărsături, convulsii, confuzie, stupor și comă. Semnele neurologice de focar sau de lateralizare, atât tranzitorii, cât și de durată, pot apărea, dar sunt infrecvente și întotdeauna sugerează alte forme de boală vasculară (hemoragie, embolism sau tromboză aterosclerotică). Pe măsură ce apar manifestările neurologice, hipertensiunea de obicei a atins stadiul de malignitate, cu hemoragii retiniene, exsudate, edeme papilare (retinopatie hipertensivă gradul IV) și manifestări ale bolii cardiace și renale. În multe cazuri, dar nu în toate, presiunea și nivelul proteinelor lichidului cefalorahidian sunt amândouă crescute. Scăderea presiunii sanguine cu droguri hipotensoare poate remite procesul în câteva zile, dacă tulburările permanente nu sunt severe. Examenul morfopatologic al sistemului nervos poate evidenția o tumefiere cerebrală sau hemoragii de diferite mărimi, de la masivă la peteșială. Microscopic, există mici hemoragii, grămezi de celule microgliale, infarcte cerebrale minime și necroze ale arterelor.

Termenul de *encefalopatie hipertensivă* trebuie rezervat pentru acest sindrom și nu pentru cefaleele recurente cronice, amețelile, crizele epileptice, AIT recurente sau micile atacuri care deseori apar în asociație cu presiunea sanguină crescută.

Alte cauze Hemoragia intraventriculară primitivă este rară. De obicei, debutează intraparenchimal și disecă până în sistemul ventricular, fără să lase semne de hemoragie intraparenchimală. Bolile inflamatorii ale arterelor și venelor, în special poliarterita nodoasă și lupusul eritematos, pot produce hemoragie în interiorul sistemului nervos central. În majoritatea cazurilor, este asociată cu hipertensiunea. Starea septică poate produce mici hemoragii peteșiale în interiorul substanței albe cerebrale. Nu există sânge în lichidul spinal și această stare nu trebuie confundată cu un atac. Moyamoya, o boală în principal obliterantă, care produce o simptomatologie ischemică, poate avea, de asemenea, anevrisme mici multiple, care se rup la un mic procent de pacienți. Hemoragiile din măduva spinării sunt de obicei rezultatul unei MAV sau a unei tumori metastatice (vezi capitolul 373).

BIBLIOGRAFIE

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy ¾I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 308:81, 1994

Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 154:1449, 1994 [Erratum: ibid, p 2254]

Easton JD, Wilterdink JL: Carotid endarterectomy: Trials and tribulations. Ann Neurol 35:5, 1994

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic

patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 337:1235, 1991

EXECUTIVE COMMITTEE FOR THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421, 1995

MOORE WS et al: Guidelines for carotid endarterectomy: A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. Stroke 26:188, 1995

NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL COLLABORATORS : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 325:445, 1991

STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 343:687, 1994

THE EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL STUDY GROUP: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. N Engl J Med 333:5, 1995

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333:1581, 1995

VAN GIJN J et al: Major ongoing stroke trials: Anticoagulants versus aspirin in patients with transient ischemic attacks or nondisabling ischemic stroke: SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial) (in progress). Stroke 26:1140, 1995

WILTERDINK JL, EASTON JD: Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. Arch Neurol 49:857, 1992

367

Thomas D. Bird

BOALA ALZHEIMER ŞI ALTE DEMENŢE PRIMITIVE

BOALA ALZHEIMER Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă cauză de demenţă în ţările vestice. Aproximativ 10% din persoanele peste 70 ani au pierdere semnificativă a memoriei, iar mai mult de jumătate din aceste cazuri sunt rezultatul BA. Aceasta se traduce în aproximativ 3-4 milioane cazuri în Statele Unite, cu un cost total al asistenţei sanitare mai mare de 50 miliarde dolari/an. Se estimează un cost total anual al îngrijirii unui bolnav cu BA în stadiu avansat de 47.000$. Boala exercită o încărcătură emoţională importantă asupra membrilor familiei şi asupra îngrijitorilor. BA a fost descrisă pentru prima oară în 1907 la o femeie de 55 ani de către profesorul Alois Alzheimer, în Germania. Iniţial, s-a crezut că afecţiunea este o formă relativ rară de demenţă presenilă. Totuşi, a devenit clar că BA poate apărea în orice decadă a vieţii adulte şi este cea mai frecventă formă de demenţă la vârstnici. Boala este definită ca o entitate clinico-patologică. Clinic, cel mai adesea se prezintă cu debut subtil de pierdere a memoriei, urmat de demenţă lent progresivă, cu evoluţie de câţiva ani. Morfopatologic, apare o atrofie difuză, masivă a cortexului cerebral, cu hipertrofie ventriculară secundară. Microscopic, apar plăci neuritice care conţin Aβ amiloid, ghemuri de neurofibrile în citoplasma neurală la coloraţia argentică şi acumularea amiloidului Aβ în peretele arterial al vaselor cerebrale (vezi „Morfopatogeneza“, mai jos). Identificarea recentă a patru gene susceptibile pentru BA a fost fundamentală pentru progresul rapid în înţelegerea bazelor biologice ale bolii.

Manifestări clinice În stadiile precoce ale bolii, pierderea memoriei poate să nu fie recunoscută sau poate fi încadrată ca uitare benignă. Lent, problemele cognitive încep să interfere cu activităţile zilnice, cum ar fi urmărirea cheltuielilor, realizarea atribuţiilor de serviciu, şofatul, cumpărăturile, gospodăria. Unii pacienţi nu sunt conştienţi de aceste dificultăţi (agnosognozia), iar alţii au discernământ, producându-se ulterior frustrare şi anxietate. Nu există o explicaţie clară a acestor diferenţe privind discernământul. Schimbarea mediului poate agrava manifestările, pacientul se poate pierde la plimbare sau când conduce automobilul. În stadiile uşoare ale bolii, pacientul nu poate munci, se pierde uşor şi este confuz, necesitând supraveghere zilnică. Relaţiile sociale, comportamentul de rutină, conversaţia pot fi, în mod surprinzător, păstrate.Poate fi afectat limbajul, mai ales înţelegerea şi numirea obiectelor. La unii pacienţi, afazia este o trăsătură precoce. Dificultăţile de găsire a cuvintelor şi parafrazările pot fi o problemă, chiar dacă testele superficiale demonstrează fluenţă şi capacitate păstrată a numirii obiectelor. Cu toate că numirea obiectelor arătate este adesea dificilă, mai există adesea şi alte tulburări de limbaj, mai ales tulburări ale fluenţei, înţelegerii sau repetării. Sunt frecvente diferitele tipuri de apraxie, cum ar fi deficitul de realizare a unei succesiuni motorii obişnuite, ca în îmbrăcare, alimentaţie, rezolvarea unui puzzle simplu şi copierea figurilor geometrice simple. Pacienţii pot fi incapabili să facă calcule simple sau să citească ora. Arareori, pacienţii pot să aibă o formă de cecitate corticală, cu negarea capacităţii de a vedea; aceasta se corelează la autopsie cu modificări neuropatologice severe în cortexul vizual. În stadiile tardive ale bolii, unele persoane pot rămâne ambulator, dar rătăcesc fără scop şi pot avea pierderea completă a judecăţii, a raţionamentelor şi a abilităţilor cognitive. Halucinaţiile şi iluziile sunt frecvente; ele sunt de obicei concrete, nu prea complexe sau bizare. De exemplu, pacienţii îşi pot acuza fals partenerul de infidelitate, nu recunosc un prieten vechi, cred că un musafir este un hoţ sau se sperie de reflecţia lor în oglindă. Pierderea inhibiţiilor şi agresivitatea pot să apară şi chiar pot alterna cu pasivitate şi cu izolare socială. Modelele somn-veghe pot fi alterate, iar vagabondajul nocturn poate fi supărător pentru anturaj. Unii pacienţi prezintă mers târşâit, cu rigiditate musculară generalizată, asociată cu lentoare şi mişcări inabile. Pacienţii au adesea aspect parkinsonian, dar arareori au un tremor rapid, ritmic, de repaus. În stadiul terminal al BA, adesea, dar nu întotdeauna, pacienţii devin rigizi, tăcuţi, incontinenţi şi cad la pat. Pot avea nevoie de ajutor pentru cele mai simple gesturi, cum ar fi îmbrăcatul, alimentaţia şi realizarea toaletei corporale. Pot avea reflexe osteotendinoase hiperreactive şi reflexe primitive de supt şi adulmecat. Reflexele mioclonice (contracţii scurte, bruşte ale diverşilor muşchi sau ale întregului corp) pot să apară spontan sau ca răspuns la stimularea fizică sau auditivă. Acest fenomen ridică suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob (BCJ) (capitolul 379), dar evoluţia BA este mult mai prelungită. Pot să apară şi convulsii generalizate. De obicei, moartea apare prin malnutriţie, infecţii secundare sau boli cardiace. Durata tipică a BA este de 8-10 ani, dar evoluţia poate varia de la 1 la 25 ani. Din motive necunoscute, unii pacienţi au un declin constant, în timp ce alţii prezintă platouri prelungite, fără deteriorarea majoră a funcţiilor.

Diagnostic diferenţial Precoce în cursul bolii, alte etiologii ale demenţei trebuie excluse. Acestea includ entităţi tratabile, cum ar fi bolile tiroidiene, deficitele vitaminice, tumorile cerebrale, intoxicaţiile medicamentoase şi cu droguri, infecţiile cronice şi depresia severă (pseudodemenţa) (vezi capitolul 26). Testele neuroimagistice (tomografia computerizată-TC şi rezonanţa magnetică nucleară-RMN) nu sunt specifice pentru BA şi pot fi normale în stadiile iniţiale. Cu toate acestea, TC şi RMN ajută la excluderea altor afecţiuni: neoplasmele primare şi secundare, demenţa multi-infarct, boala difuză a substanţei albe şi hidrocefalia normotensivă. Pe măsură ce BA progresează, atrofia corticală difuză devine vizibilă, iar examenul RMN detaliat evidenţiază atrofia hipocampusului (figura 367-1A). Electroencefalograma (EEG) poate fi normală sau arată lentoare nespecifică. Examenul de rutină al lichidului cefalorahidian (LCR) este normal; studii mai atente au evidenţiat scăderea acetilcolinei şi

amiloidului Aβ cu o creștere a proteinei tau. Creșterea considerabilă a acestor niveluri este raportată la populația vârsnică normală și utilitatea acestor determinări în diagnostic rămâne neclară. Întrebuințarea genotipării apolipoproteinei (Apo) E sanguine este discutată la „Patogeneză“, mai jos. A fost raportată o reacție pupilară hipersenzitivă la tropicamidă; acest răspuns poate fi baza unui test diagnostic. Nu există o confirmare a utilității clinice a acestui fenomen, iar folosirea lui nu este recomandată în prezent. Declinul lent progresiv, testele de laborator normale, scanările TC și RMN arătând doar atrofie corticală difuză care include hipocampusul sunt foarte sugestive pentru BA. Diagnosticul clinic de BA la care s-a ajuns după o evaluare atentă este confirmat la autopsie în 85-90% din cazuri. Cazurile prost diagnosticate reprezintă, de obicei, una din tulburările de tip demență descrise mai jos în acest capitol. Indicii clinice relativ simple sunt folositoare diagnosticului diferențial. Tulburarea importantă a mersului apărută precoce, asociată doar unei pierderi ușoare de memorie, sugerează hidrocefalia normotensivă (vezi mai jos). Tremorul de repaus cu postură aplecată anterior, bradikinezia și faciesul de mască sugerează boala Parkinson (capitolul 368). Alcoolismul cronic sugerează deficiență vitaminică. Pierderea sensibilității la stimuli de poziție și vibratorii, asociată cu semnul Babinski, sugerează deficit de vitamina B_{12} (capitolul 373 și 380). Debutul timpuriu al convulsiilor sugerează un neoplasm cerebral primar sau metastatic (capitolul 375). Antecedentele de depresie prelungită sugerează pseudodemența (vezi mai jos). Istoricul de tratament pentru insomnie, anxietate, tulburări psihiatrice sau epilepsie sugerează intoxicația cronică medicamentoasă. Evoluția rapidă, în câteva săptămâni sau luni, asociată cu rigiditate și mioclonii, sugerează BCJ (capitolul 379). Un istoric familial pozitiv de demență sugerează fie una din formele familiale ale BA, fie una din tulburările genetice asociate cu demență, cum ar fi boala Huntington (vezi mai jos), boala Pick (vezi mai jos), formele familiale ale bolii prionice (capitolul 379) sau formele rare de ataxie ereditară (capitolul 369).

Patogeneză Cei mai importanți factori de risc pentru BA sunt vârsta înaintată și istoricul familial pozitiv. Frecvența BA crește cu fiecare decadă a vieții adulte, pentru a atinge 20-40% din populația peste 85 de ani. Un istoric familial pozitiv de demență sugerează o cauză genetică a BA, cum este discutat mai jos. Sexul feminin poate fi un factor de risc independent de longevitatea mai mare a femeilor. Studiile confirmate au sugerat că folosirea în postmenopauză a estrogenului scade frecvența BA. Unii pacienți au istoric de traumatism cranian cu contuzie, dar acesta pare să fie un factor de risc relativ minor. Sunt unele sugestii că BA este mai frecventă în grupurile cu educație deficitară, dar educația influențează abilitatea de rezolvare a testelor, fiind clar că BA poate afecta toate nivelurile intelectuale. Un studiu recent, neconfirmat, a găsit că există o corelație între capacitatea de exprimare complexă în limbajul scris la adultul tânăr și scăderea riscului de BA. Asemenea studii necesită o confirmare atentă. Bolile vasculare nu par să fie o cauză directă a BA, chiar dacă este asociată angiopatia amiloidă.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) a indicat faptul că prima schimbare metabolică în BA apare in cortexul parietal (figura 367-1B). La autopsie, cea mai severă afectare este observată de obicei în hipocampus, în cortexul temporal și nucleu bazal. Descoperirile microscopice cele mai importante sunt plăcile neuritice „senile“ și ghemurile neurofibrilare (GNF). Aceste două leziuni sunt în număr mic în cursul îmbătrânirii normale a creierului, dar apar în exces în demența din BA. Plăcile neuritice conțin un miez central care include amiloidul Aβ, preoteoglicani, Apo E, α_1 antichemotripsina și alte proteine. Amiloidul Aβ este o proteină de 4,2 kDa din 39-42 aminoacizi, care este derivată proteolitic dintr-o proteină transmembranară mai mare (proteina precursoare a amiloidului, PPA). Funcția normală a amiloidului Aβ este necunoscută. S-a demonstrat că PPA are activități neurotrofice și neuroprotective. Miezul plăcii este înconjurat de resturi de neuroni degenerați și macrofage. Acumularea de amiloid Aβ în arteriolele cerebrale este numită *angiopatie amiloidă*. GNF au fost prima dată descrise de către Alzheimer. Sunt filamente răsucite, colorabile cu argint, din citoplasma neuronală, care reprezintă proteina tau anormal fosforilată și apar la microscopul electronic ca filamente helicoidale pereche. Tau este o proteină asociată microtubulilor, care poate duce la asamblarea și stabilizarea microtubulilor care transferă substraturile organice celulare, glicoproteinele și alte materiale importante către neuron. Capacitatea proteinelor tau de a se lega de microtubuli este determinată parțial de numărul de grupări fosfat asociate ei. Creșterea fosforilării proteinelor tau poate altera acest proces normal. Din punct de vedere biochimic, BA este asociată cu scăderea nivelurilor corticale a unor proteine și neurotransmițători, mai ales de acetilcolină, a acetilcolintransferazei (ACT=enzima care o sintetizează) și receptorilor nicotin colinergici. Reducerea acetilcolinei poate fi datorată, în parte, degenerării neuronilor colinergici din nucleul bazal Meynert, neuroni care au proiecție în multe arii corticale. Apare și reducerea nivelurilor epinefrinei în nucleii trunchiului cerebral, cum ar fi locus coeruleus.

Câțiva factori genetici sunt cunoscuți a juca roluri importante în patogeneza a cel puțin câteva din cazurile de BA. Unul este reprezentat de gena PPA de pe cromozomul 21. Adulții cu trisomie 21 (sindrom Down) dezvoltă consecvent trăsăturile neuropatologice ale BA dacă supraviețuiesc vârstei de 40 ani. De asemenea, mulți dezvoltă o demență progresivă, asociată retardului mental de fond. PPA este o proteină membranară de deschidere, care ulterior este procesată în unități mai mici, inclusiv în amiloidul Aβ, care este depozitat în plăcile neuritice din BA. Probabil că supradoza de genă PPA pe cromozomul 21 este inițiatoarea bolii la adulții cu sindrom Down; probabil că apare printr-un exces de amiloid Aβ. Mai mult, câteva familii cu debut precoce familial al BA (BAF) au prezentat mutații punctiforme ale genei APP. Cu toate că sunt foarte rare, aceste familii au reprezentat primul indiciu al unei transmiteri autozomal dominante unigenice a BA. Cea mai frecventă mutație a PPA este substituirea valinei cu izoleucină în poziția 717.

Investigația familiilor cu BAF pe mai multe generații a dus ulterior la descoperirea a două gene adiționale, numite *preseniline*. Presenilina-1 (*PS-1*) este pe cromozomul 14 și codifică o proteină numită S 182. Mutațiile acestei gene produc debut precoce al BA (debut înainte de 60 ani, adesea înainte de 50), transmis într-o manieră autozomal dominantă cu mare penetranță. Au fost descoperite mai mult de 20 de mutații ale genei *PS-1* la familii cu o largă distribuție etnică. Presenilina-2 (*PS-2*) este pe cromozomul 1 și codifică o proteină numită STM2. O mutație a genei *PS-2* a fost prima dată descrisă la un grup de familii americane cu un fond genetic aparținând populației de germani de pe Volga sovietică. Cele două gene (*PS-1* și *PS-2*) sunt înalt omologe și codifică proteine similare, care inițial au părut să aibă șapte domenii transmembranare (de aici au fost numite STM = seven transmembrane domains), dar studii ulterioare au sugerat existența a opt domenii, cu o a noua regiune submembranară. Funcția normală a acestor proteine și mijloacele prin care mutațiile le afectează, producând BA, nu sunt cunoscute. S182 și STM 2 sunt proteine citoplasmatice neuronale larg răspândite în întreg sistemul nervos. Sunt asemănătoare unei proteine de transport celular, sel 12, descoperită la nematodul *Coernorhabditis elegans*. Pacienții cu mutațiile acestor gene au niveluri plasmatice crescute de amiloid Aβ42-41, sugerând o posibilă legătură între preseniline și PPA. Mutațiile genei cromozomului 14 s-au dovedit pe departe a fi cea mai frecventă cauză de BAF cu debut precoce,

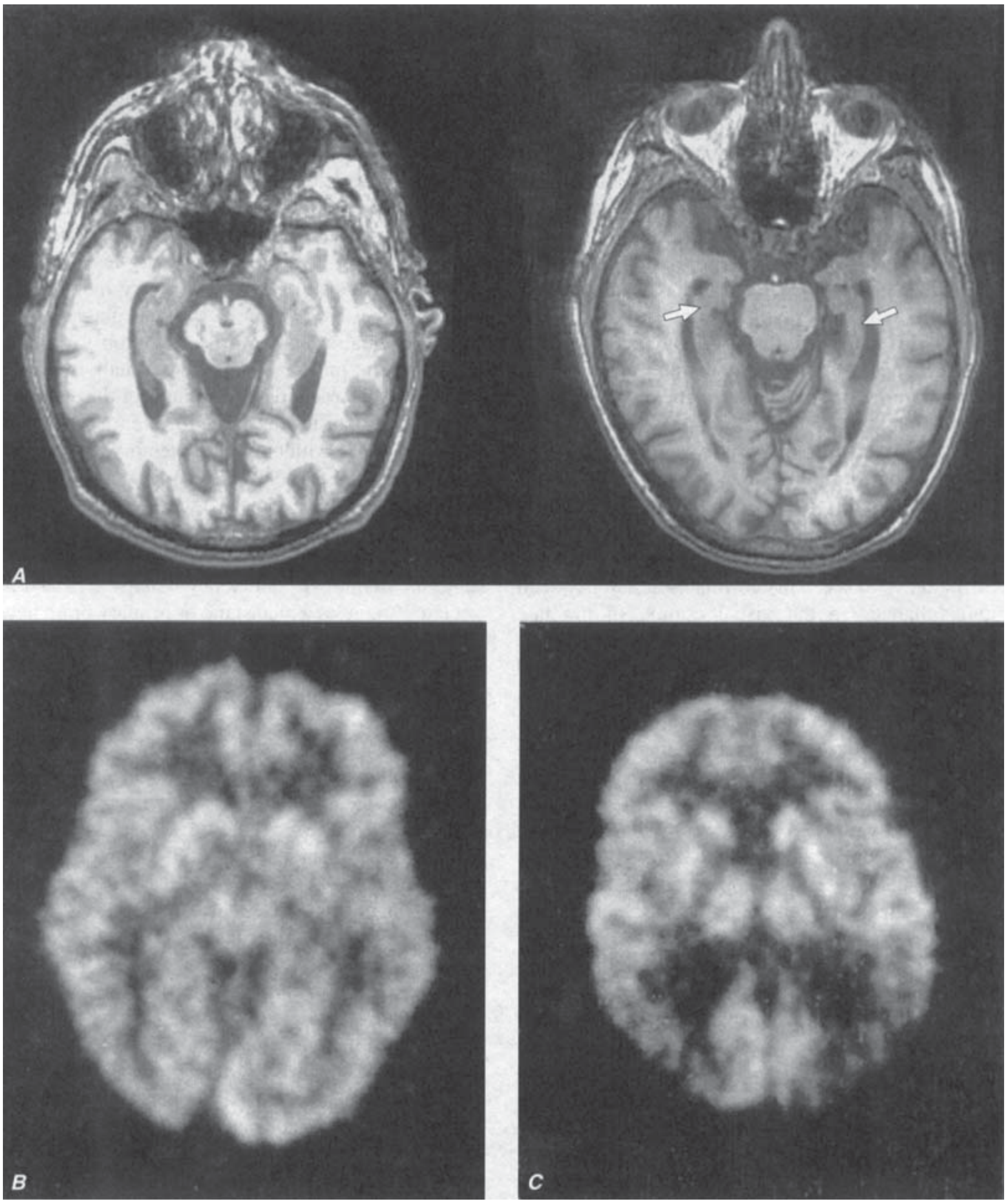


FIGURA 367-1 Boala Alzheimer. *A.* RMN axial T1 prin mezencefal, la un atlet normal de 86 ani (*stânga*) și la un bărbat de 77 ani cu boala Alzheimer (*dreapta*). De observat că ambii au șanțuri accentuate și ușoară dilatare a ventriculilor laterali. Cu toate acestea, este o reducere de volum a hipocampusului la pacientul cu boala Alzheimer (*săgeți*), comparativ cu cea a atletului normal. *B,C.* TEP cu fluoro-deoxiglucoză la un subiect vârstnic normal (*stânga*) și la un pacient cu boala Alzheimer (*dreapta*). De observat că pacientul cu boala Alzheimer are activitate scăzută în lobii parietali bilateral (*săgeți*), o trăsătură tipică a acestei afecțiuni. *(Prin amabilitatea lui TF Budinger, University of California).*

reprezentând probabil aproximativ 70% din cazurile cu acest sindrom relativ rar. Mutațiile *PS-1* tind să producă debut mai precoce (în medie 45 ani) și o evoluție mai scurtă (durata medie 6-7 ani) decât cele produse de mutațiile *PS-2* (debut la 53 ani; durata 11 ani). Unii purtători ai mutațiilor *PS-2,* mai puțin frecvente, au avut debutul demenței după 70 ani. Nu este clar dacă presenilinele sunt implicate în cazurile sporadice, care sunt mai frecvente și debutează tardiv. Testele sanguine ale ADN molecular pentru aceste mutații rare sunt posibile acum pe baza datelor oferite de cercetare. Orice testare a persoanelor asimptomatice cu risc trebuie făcută într-un context de sfat genetic formal (vezi capitolul 363).

O descoperire de mare importanță a implicat gena Apo E, de pe cromozomul 19, în patogeneza formelor sporadice și familiale cu debut tardiv. Apo E este implicată în transportul colesterolului (capitolul 341) și are trei alele: ∈ 2, ∈ 3 și ∈ 4. Alela ∈ 4 a Apo E a arătat o puternică asociare cu BA în populația generală, inclusiv în cazurile sporadice și familiale cu debut tardiv. Aproximativ 24-30% din populația albă normală a prezentat cel puțin o alelă ∈ 4 (12-15% este frecvența alelei) și aproximativ 2% sunt homozigoții ∈ 4/4. Într-un grup de pacienții cu BA, aproximativ 40-65% au cel puțin o alelă ∈ 4, o diferență semnificativă comparativ cu grupul de control. Pe de altă parte, mulți pacienți cu BA nu au alela ∈ 4, iar indivizi cu alela ∈ 4 pot să nu facă boala. Astfel, prezența ∈ 4 nu este nici necesară, nici suficientă ca o cauză a bolii. Cu toate acestea, este clar că alela Apo E ∈ 4, mai ales la stările homozigote 4/4, este un factor de risc important pentru BA. Pare să acționeze ca un factor de modificare a vârstei de debut, care depinde de doză; cel mai precoce debut se asociază cu statusul homozigot ∈ 4/4. Nu se știe cum funcția Apo E modifică vârsta de debut. Apo E este prezent în plăcile amiloide neuritice din BA, putând fi implicat în formarea GNF, deoarece se leagă de proteina tau. Apo E∈ 4 scade creșterea neuronală în neuronii ganglionilor rădăcinilor dorsale. Sunt unele dovezi că alela ∈ 2 poate fi „protectoare“, dar rămâne de clarificat. Rapoarte interesante, dar neconfirmate, sugerează că pacienții cu BA și alela ∈ 4 pot fi mai puțin responsivi la tacrină. Există dovezi preliminare că alela A a $\alpha 1$ antichimotripsinei crește riscul de BA la purtătorii de genotip Apo E ∈ 4. Folosirea testelor Apo E în diagnosticul BA este controversată. Nu este indicat ca test predictiv la persoanele

normale, deoarece valoarea predictivă exactă nu este cunoscută și mulți indivizi cu alela ∈ 4 nu fac niciodată demență. Totuși, unii homozigoți ∈ 4/4 normali au fost descoperiți de TEP a avea rate scăzute ale metabolismului cortical cerebral, sugerând posibilitatea unor posibile anomalii presimptomatice compatibile cu cele mai timpurii stadii ale BA. De asemenea, s-a propus ca la vârstnicii cu demență, identificarea stării homozigote Apo E∈ 4/4, confirmă diagnosticul de BA cu o siguranță de 96-98%. Din nefericire, doar o minoritate de persoane au starea homozigotă ∈ 4/4 și chiar și ei pot avea alte cauze de demență, deci căutarea cauzelor tratabile rămâne necesară. Cu toate acestea, Apo E rămâne singurul și cel mai important marker biologic asociat cu riscul pentru BA; studiile asupra rolului funcțional și ale utilității diagnostice progresează rapid. Asocierile sale (sau lipsa acestora) cu alte demențe trebuie complet explorate. Alela ∈ 4 nu este asociată cu demența din boala Parkinson sau BCJ.

Rx TRATAMENT

Tratamentul bolii Alzheimer este dificil și frustrant, datorită lipsei tratamentului specific; accentul este pus pe ameliorarea pe termen lung a problemelor neurologice și comportamentale asociate. Crearea unei relații cu pacientul, membrii familiei și alți îngrijitori este esențială pentru succesul urmăririi.

Tacrina (tetrahidroaminoacridina), în doză de 80-160 mg/zi, este singurul medicament aprobat în acest moment de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul BA. Acțiunea farmacologică se presupune a fi inhibarea colinesterazei, cu creșterea nivelurilor intracerebrale de acetilcolină. Studiile încrucișate dublu orb, placebo controlate i-au arătat utilitatea, cu îmbunătățirea funcțiilor neurologice și scăderea aparentă a ratei declinului rezultatului testelor cognitive în perioade de până la 2 ani. Asemenea studii sunt greu de efectuat, datorită naturii subiective a multor observații și absenței unei rate uniforme a declinului la pacienți. Cu toate acestea, o minoritate mică, dar importantă (10-20% din pacienții cu BA) pare să arate un răspuns modest la tacrină și tolerează efectele adverse (care includ greață, vărsături și diaree în funcție de doză). Tacrina nu are nici un beneficiu în stadiile tardive. Medicația este scumpă și hepatotoxică, necesitând testarea frecventă a funcțiilor hepatice și ajustarea dozelor. Numeroase alte medicamente, ca estrogenul, agenții antiinflamatori, anticolinesterazele sunt sub studiu terapeutic.

Depresia ușoară spre moderată este frecventă în stadiile precoce și poate răspunde la medicația antidepresivă. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt frecvent folosiți, ca și antidepresivele triciclice cu efecte anticolinergice reduse (desipramina sau nortriptilina). Convulsiile generalizate trebuie tratate cu un anticonvulsivant potrivit, cum ar fi fenitoina sau carbamazepina. Agitația, insomnia, halucinațiile și agresivitatea sunt câteva din caracteristicile neplăcute ale BA, necesitând adesea îngrijire medicală la domiciliul pacientului. Sedarea ușoară cu benadryl poate ajuta în insomnie, iar agitația a fost tratată cu fenotiazide (ca tioridazina), haloperidol, benzodiazepine (ca lorazepamul). Aceste medicamente au adesea efecte adverse nefericite, incluzând sedarea, confuzia, creșterea tonusului muscular, mișcări întâmplătoare. Haloperidolul în doze mici (0,5-2 mg), trazodona, buspirona, propranololul pot fi mai folositoare și pot avea mai puține efecte adverse. Puținele studii controlate care au comparat medicamentele ce intervin asupra comportamentului în tratamentul agitației au sugerat că ambele abordări au eficacitate egală. Cu toate acestea, cu grijă, zilnic, urmărirea comportamentală fără medicație nu este accesibilă, traducând necesarul medicamentos. În stadiile precoce ale BA, notițele pentru rememorare (cum ar fi carnetul de notițe sau foile de tip reminder) sunt folositoare. Bunul simț și studiile clinice au arătat că membrii familiei trebuie să pună accentul pe activitățile plăcute și să le evite pe cele neplăcute. Bucătăriile, băile și dormitoarele trebuie asigurate; eventual, pacienții trebuie să renunțe la șofat. Pierderea independenței și schimbarea mediului înconjurător pot agrava confuzia, agitația și furia. Sunt necesare comunicarea și liniștirile repetate cu calm. Îngrijitorul este adesea „epuizat“, ceea ce duce la îngrijire medicală la domiciliul pacientului, iar pauza de refacere permite îngrijitorului menținerea urmăririi eficiente pe termen lung a pacientului. Folosirea centrelor de îngrijire pe timpul zilei poate fi foarte folositoare. Grupuri locale și naționale de susținere, cum este Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, sunt resurse valoroase.

DEMENȚA VASCULARĂ Demența asociată cu afecțiuni vasculare poate fi împărțită în două categorii generale: demența multi-infarct și demența difuză prin afectarea substanței albe (numită și encefalopatie arteriosclerotică subcorticală sau boala Bingswanger). Boala vasculară cerebrală pare să fie o cauză de demență mai frecventă în Asia decât în Europa și America de Nord. Indivizii care prezintă câteva atacuri pot avea deficit cognitiv cronic, numit de obicei *demență multi-infarct*. AVC pot fi mari sau mici (uneori lacunare) și de obicei implică câteva regiuni cerebrale diferite. Apariția demenței pare să depindă parțial de volumul total de cortex afectat, dar pare mai frecventă la indivizii cu leziuni de emisfer stâng, independent de orice tulburare de limbaj. Pacienții prezintă istoric de câteva episoade de deteriorare neurologică bruscă. Pacienții cu demență multi-infarct au de obicei istoric de hipertensiune, diabet, boală coronariană cronică și alte manifestări de ateroscleroză difuză. De obicei, examenul fizic evidențiază deficite neurologice focale, cum ar fi hemipareza, Babinski unilateral, un defect de câmp vizual sau pareză pseudobulbară. Atacurile recurente duc la progresia treptată a bolii. Testele imagistice evidențiază clar multiple arii de infarct. Astfel, trăsăturile anamnezei și ale neuroimagisticii diferențiază această afecțiune de BA. Cu toate acestea, BA și infarctele multiple sunt frecvente, iar uneori apar împreună. În cursul îmbătrânirii normale, are loc o acumulare de amiloid în vasele sangvine cerebrale, ceea ce duce la o stare numită *angiopatie amiloidă cerebrală de vârstă* (neasociată cu demența), care predispune persoanele vârstnice la AVC hemoragic lobar. Pacienții cu BA, angiopatie amiloidă și hipertensiune par să aibă, de asemenea, risc crescut de infarct cerebral. S-a raportat că Apo E∈ 4 este factor de risc pentru angiopatia amiloidă, independent de BA.

Unele persoane cu demență sunt descoperite la testarea RMN ca având anomalii bilaterale ale substanței albe subcorticale, numite boala difuză a substanței albe (leukoaraioză) (Fig 367-2). Demența poate fi cu debut discret și progresie lentă, trăsături care o disting de demența multi-infarct. (Câțiva dintre acești pacienții au avut debut aparent brutal al afectării cognitive.) Simptomele precoce sunt confuzia ușoară, apatia, schimbările de personalitate și deficitele de memorie. Dificultăți importante ale judecății și orientării, precum și dependența de alții pentru activitățile zilnice apar mai târziu. Euforia, buna dispoziție sau comportamentul agresiv sunt frecvente. La același pacient pot să apară asocieri de semne piramidale și cerebeloase. Semnele motorii de lateralitate sunt rare. La cel puțin jumătate din pacienți, apare o tulburare de mers. În cazuri avansate, sunt frecvente incotinența urinară și dizartria, cu sau fără trăsături pseudobulbare. Convulsiile și reflexele mioclonice apar la un număr mic de pacienți. Această afecțiune pare să fie rezutatul ischemiei cronice datorată bolii ocluzive a arterelor cerebrale penetrante mici și arteriolelor (microangiopatie). De obicei, dar nu întotdeauna, pacienții au istoric de hipertensiune, dar orice boală care produce stenoza vaselor

cerebrale mici poate reprezenta factorul critic subiacent. Binswanger a descris câțiva pacienți cu această afecțiune, dar termenul de *boală Binswanger* trebuie folosit cu precauție, deoarece în realitate nu identifică o singură entitate. Alte cauze rare de boală a substanței albe se pot prezenta cu demență, cum sunt leukodistrofia metacromatică a adultului și leukoencefalopatia multifocală progresivă (infecția cu papovavirus)

Tratamentul demenței vasculare trebuie orientat asupra cauzelor bolii, cum ar fi hipertensiunea, ateroscleroza și diabetul. Recuperarea funcțiilor cognitive pierdute este puțin probabil să apară.

BOALA PICK Boala Pick este o afecțiune discutată frecvent, dificil de diferențiat clinic de BA și mai puțin bine definită ca o entitate distinctă. Trăsăturile distinctive majore sunt atrofiile lobare simetrice, importante, ale lobilor temporali și/sau frontali, care pot fi vizualizate de studiile neuroimagistice și la autopsie. Din acest motiv, diagnosticul demenței frontotemporale se suprapune celui de boală Pick. Atrofia este uneori asimetrică și poate afecta ganglionii bazali. Trăsăturile microscopice includ glioza, pierderea neuronală, neuroni umflați sau balonați, care conțin adesea incluzii citoplasmatice la colorația argentică, cunoscute ca fiind *corpii Pick*. Corpii Pick sunt formați de fibrile drepte și comprimate, care prezintă aceiași determinanți antigenici ca GNF din BA, inclusiv proteina tau asociată microtuburilor, sugerând că aceștia provin din componente alterate ale citoscheletului neuronal. Din punct de vedere clinic, este o demență lent progresivă, frecvent asociată cu comportament hiperoral, bulimie, tulburări de limbaj, dezinhibiție emoțională, iritabilitate și rătăcire persistentă, fără scop. Tulburările de limbaj pot fi afazie sau modele de vorbire repetitivă forțată. Uneori progresează către ecolalie, sărăcirea limbajului și mutism. Din nefericire, fiecare din aceste caracteristici clinice, ca și o atrofie lobară asociată, pot să apară în BA, astfel încât diagnosticul clinic de boală Pick este o suspiciune care trebuie confirmată la autopsie. Mai mult, creierele care conțin corpi Pick pot să aibă cantități variabile de plăci amiloide și ghemuri neurofibrilare, îngreunând din nou distincția de BA. Au fost descrise exemple de boală Pick familială, care prezintă un model asemănător transmiterii autozomal dominante. Nu există un tratament specific.



FIGURA 367-2 Boala difuză a substanței albe (boala Binswanger). RMN axial, T2-ponderată prin ventriculii laterali evidențiază arii multiple de semnal de intensitate înaltă afectând substanța albă periventriculară, corona radiata și nucleii lentiformi (*săgeți*). Față de unii indivizi normali cu această modificare, această stare este mai pronunțată la pacienții cu demență de origine vasculară.

BOALA DIFUZĂ CU CORPI LEWY Corpii Lewy sunt incluzii neuronale citoplasmatice care se colorează cu acid periodic Schiff (PAS) și ubiquitină. Sunt formați din neurofilamente drepte de 7-20 nm lungime, cu un corp amorf înconjurător. Acestea conțin epitopi recunoscuți de anticorpii împotriva proteinelor neurofilamentelor fosforilate și nefosforilate, ca și împotriva ubiquitinei. Tradițional, corpii Lewy sunt găsiți în substanța neagră a pacienților cu boală Parkinson. Un număr mare de asemenea incluzii au fost descoperite și în neuronii corticali ai pacienților cu demență. La pacienții fără alte trăsături patologice, această tulburare se numește *boală difuză cu corpi Lewy.* La pacienții al căror creier conține și plăci amiloide și GNF, afecțiunea este numită *boala difuză de tip Alzheimer cu corpi Lewy.* Nu s-a ajuns la un consens privind cantitatea de corpi Lewy necesară pentru a stabili diagnosticul. Cu toate acestea, diagnosticul este în principal o entitate neurologică. Totuși, există dovezi că ar reprezenta un sindrom clinic caracteristic. În plus față de demența lent progresivă, acești pacienți mai prezintă trăsături parkinsoniene, mai ales rigiditate, asociată uneori cu tremor intențional. Mai pot fi prezente frecvente modificări de comportament, ale capacității cognitive și ale stării de conștiență. Aceste modificări pot fi marcate, apariția episodică a perioadelor de confuzie și luciditate sugerând delirium-ul. Cu toate acestea, în ciuda acestui model fluctuant, trăsăturile clinice persistă o lungă perioadă de timp, spre deosebire de delirium-ul tipic, tranzitoriu. Sunt frecvente iluziile și halucinațiile vizuale; pot să apară și halucinații auditive. Recăderile repetate, fără o explicație, sunt observate adesea. Adesea este prezentă o sensibilitate neobișnuită la neuroleptice și benzodiazepine, cu reacții adverse exagerate la doze standard. La cei mai mulți pacienți, această afecțiune este greu de diferențiat față de BA sau boala Parkinson cu demență. Prevalența populațională este necunoscută, dar în prezent este mai frecvent diagnosticată, datorită folosirii colorației cu ubiquitină în cursul studiilor neuropatologice. La autopsie, 10-30% din pacienții cu demență pot prezenta corpi Lewy corticali. Nu este clar rolul Apo E în boala cu corpi Lewy fără modificări de tip BA. Nu există tratament specific.

HIDROCEFALIA NORMOTENSIVĂ Hidrocefalia normotensivă (HNT) este un sindrom cu câteva caracteristici clinice, fiziologice și neuroimagistice. Triada clinică include mersul anormal (ataxic sau apractic), demența (de obicei ușoară spre moderată) și incontinența urinară. Studiile neuroimagistice ale creierului evidențiază lărgirea ventriculilor laterali (hidrocefalie), cu atrofie corticală mică sau absentă. Este o hidrocefalie comunicantă, cu un apeduct Sylvius evident (Fig 367-3). Puncția lombară evidențiază presiunea LCR la limita superioară a normalului, iar proteinorahia, celularitatea LCR și glicorahia sunt normale. HNT se presupune a fi produs de obstrucția fluxului normal al LCR la nivelul convexității cerebrale și absorbției întârziate în sistemul venos. Natura nedureroasă a acestui proces este datorată creșterii ventriculilor laterali, dar cu creșterea relativ mică a presiunii LCR. Se presupune că există întinderea și distorsiunea substanței albe din corona radiata, dar cauza fiziopatologică a acestui sindrom este neclară. Unii pacienții au istoric de producere de cicatrici în meningele bazilar (blocând fluxul ascendent al LCR), cum ar fi meningite, hemoragii subarahnoidiene, traumatisme ale capului. Față de pacienții cu BA, cei cu HNT au tulburări de mers precoce și intense, dar nu au dovezi de atrofie corticală la TC sau RMN. Au fost făcute numeroase încercări de a folosi variate studii speciale pentru a îmbunătății diagnosticul HNT și de

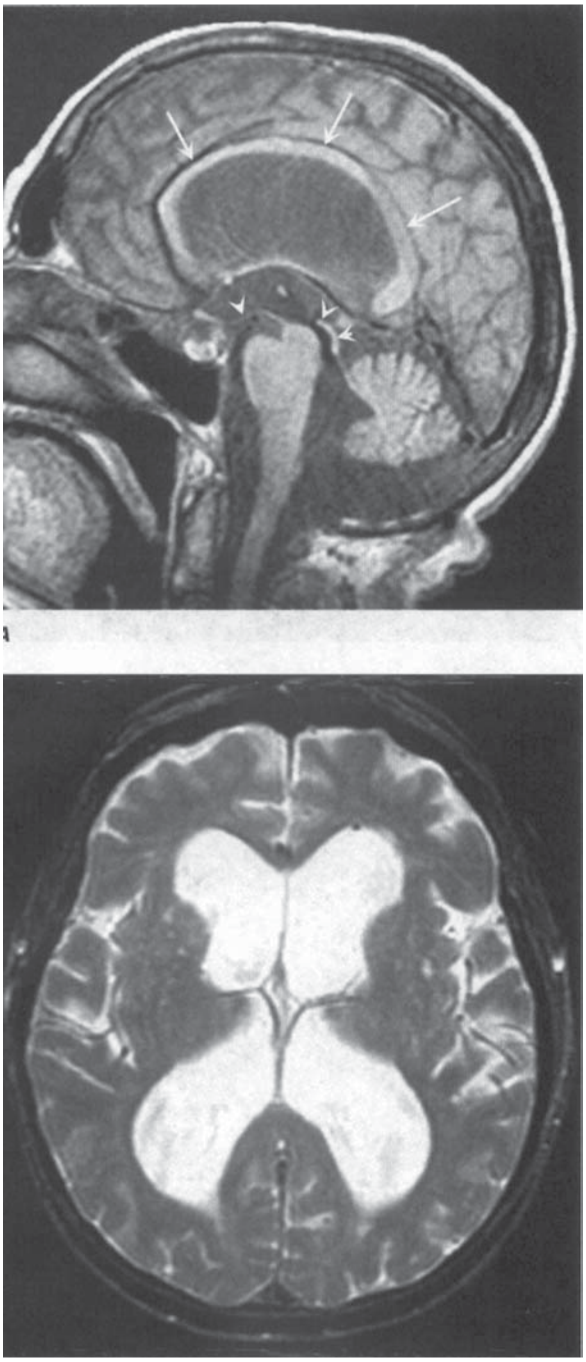


FIGURA 367-3 Hidrocefalia normotensivă. *A.* RMN sagital T1 ponderat demonstrează dilatarea ventriculilor laterali și întinderea corpului calos (*săgeți*), deprimarea planșeului ventriculului trei (*un singur cap de săgeată*) și lărgirea apeductului (*cap de săgeată dublu*). Se observă dilatarea difuză a ventriculilor laterali, al treilea și al patrulea, cu apeduct evident, tipic pentru hidrocefalia comunicantă. *B.* RMN axial T2 ponderat evidențiază dilatarea ventriculilor laterali. Pacientul a beneficiat de șunt ventriculo-peritoneal.

a prezice succesul șuntării ventriculare. Acestea includ cisternografia cu radionuclizi (arată o întârziere în absorbția LCR în lungul convexității) și numeroase încercări de a monitoriza dinamica fluxului LCR, inclusiv testul infuziei cu presiune constantă. Nici un studiu nu s-a dovedit a fi specific sau într-adevăr folositor. Uneori există o ameliorare a mersului sau a funcției cognitive după puncția lombară (sau o serie de puncții lombare) care îndepărtează 30-50 ml LCR, dar nu s-a dovedit ca fiind predictivă pentru ameliorarea post-șuntare. Un studiu o stabilit că nu mai mult de 1-2% din demenți au HNT. BA mimează adesea HNT, datorită faptului că mersul poate fi anormal în BA, iar atrofia corticală este uneori dificil de vizualizat prin TC sau RMN la începutul bolii. Atrofia hipocampică la RMN poate fi sugestivă pentru BA. Aproximativ 30-50% dintre pacienții atent diagnosticați cu HNT au beneficiu de pe urma șuntului ventricular. Mersul se poate ameliora mai mult decât memoria. Ameliorarea tranzitorie, pe termen scurt, este frecventă. Pacienții trebuie atent selectați pentru operație, deoarece hematomul subdural și infecția sunt complicații cunoscute.

BOALA HUNTINGTON Boala Huntington (BH) este o tulburare cerebrală genetică, degenerativă, transmisă autozomal dominant. Frecvența populațională este de aproximativ 10/100 000. Cele două trăsături clinice distinctive ale bolii sunt coreea și tulburările comportamentale. Boala poate debuta cu predominența oricărui simptom. Debutul apare, de obicei, în decada a cincea sau a șasea, dar există o variabilitate largă a vârstei de debut, din copilărie la peste 70 ani. Coreea poate să apară ca o nervozitate discretă, nerecognoscibilă de pacient sau familie. Cu toate acestea, tulburarea mișcărilor este adesea lent progresivă și în final poate deveni invalidantă. Există reflexe și mișcări frecvente, bruște și neregulate ale oricărui membru sau ale trunchiului. Grimasele, mârâitul și articularea săracă a discursului pot fi importante. Mersul este dezarticulat și prost coordonat, cu un aspect așa-numit dansat (coreic). Adesea memoria nu este alterată până târziu, dar atenția, judecata și funcțiile de execuție pot fi sever deficiente în stadiile precoce. Depresia, apatia, izolarea socială, iritabilitatea și dezinhibiția intermitentă apar frecvent. Pot să apară iluziile și comportamentul obsesiv-compulsiv. Uneori, primul diagnostic este de schizofrenie. Tipic, durata bolii este de 15 ani, dar are o variabilitate largă. Debutul precoce, înainte de 20 ani (BH juvenilă), este asociat cu rigiditate, ataxie, declin cognitiv și evoluție mai rapidă, cu o durată tipică de aproximativ 8 ani. Convulsiile sunt rare în debutul la adult, dar sunt frecvente în forma juvenilă. Nu există un tratament specific, dar mișcările întâmplătoare și modificările comportamentale pot să răspundă parțial la fenotiazide, haloperidol sau benzodiazepine.

Neuropatologic, boala afectează predominant striatum-ul. Atrofia nucleilor caudați, care formează marginile laterale ale ventriculilor laterali, poate fi vizualizată prin studiile neuroimagistice în cursul stadiilor mijlocii și tardive ale bolii (Fig 367-4). Nu există modificări patologice importante, caracteristice la microscopie, cum ar fi plăcile sau ghemurile văzute în BA. Cu toate acestea, există glioză și pierdere neuronală, mai ales ale neuronilor spinoși de mărime medie din caudat și putamen. Neuronii mari, nespinoși, colinergici sunt relativ cruțați. (Tratamentul cu acid 3-nitropropionic, un inhibitor de succinat dehidrogenază, a produs modificări asemănătoare BH la animalele de experiență.) Din punct de vedere neurochimic, există o scădere marcată a acidului gamma-aminobutiric (GABA) și a enzimei sale de sinteză, glutamic acid decarboxilaza, la nivelul ganglionilor bazali. Nivelurile altor neurotransmițători, inclusiv ale substanței P și ale enkefalinelor, sunt, de asemenea, reduse. Spectroscopia RMN la subiecții în viață a arătat niveluri crescute de lactat în ganglionii bazali.

Gena BH, numită *IT15*, este localizată pe cromozomul 4p și conține expansiunea repetată a trinucleotidului CAG, codificând o proteină numită huntingtină. Proteina se găsește în neuronii cerebrali; funcția sa normală nu este cunoscută. Inactivarea genelor omoloage la șoareci determină moarte embrionară la homozigoți, dar heterozigoții sunt normali fenotipic. Șoarecii transgenici care au expansiunea CAG repetitivă la nivelul genei BH dezvoltă o tulburare progresivă a mișcărilor. Repetarea CAG codifică un domeniu poliglutaminic lung în proteina exprimată. Procesul patologic poate fi datorat unei funcții exercitate în manieră toxică (capitolul 363). O ipoteză a subliniat că aceste regiuni poliglutaminice produc legarea anormală a proteinei, care apoi interferă cu alte procese celulare, cum ar fi activitatea mitocondrială. A fost descrisă legarea anormală a IT15 de gliceradehid 3-fosfat dehidrogenază.

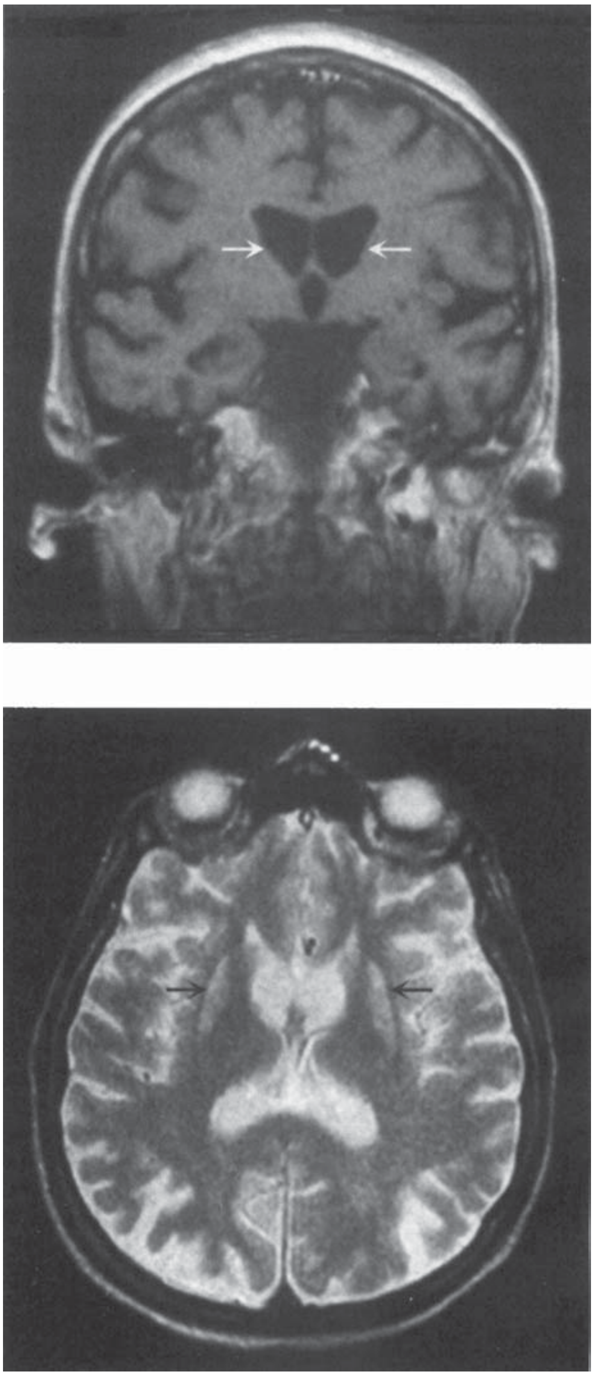


FIGURA 367-4 Boala Huntington. *A*. RMN sagital T1ponderat evidențiază lărgirea ventriculilor laterali, datorită atrofiei tipice de caudat (*săgeți*). *B*. RMN axial T2 ponderat evidențiază hiperintensitatea anormală a semnalului în putamen (*săgeți*).

De altfel, nu există o dovadă de apoptoză neuronală modificată în BH.

Expansiunea repetitivă a ADN formează baza unui test diagnostic pentru această boală. Persoanele cu 38 sau mai multe succesiuni CAG în gena BH au moștenit mutația bolii și pot dezvolta simptome în cursul vieții la o vârstă avansată. Fiecare din copiii lor are un risc de 50% de a moșteni gena anormală. Este o corelație brută între numărul mai mare de repetiții și o vârstă mai mică a debutului, dar mulți pacienți au un număr mediu de repetiții (40-49), în care această corelație nu este folositoare din punct de vedere clinic. Din motive neclare, debutul juvenil, cu o mare expansiune repetitivă, adesea apare atunci când părintele afectat este tatăl (o formă de anticipare genetică). Copiii adulților asimptomatici cu risc trebuie să beneficieze de sfat genetic înaintea testării ADN, deoarece un rezultat pozitiv poate produce o afectare emoțională serioasă și poate avea consecințe serioase. Au fost publicate protocoale de testare detaliate și de consiliere. În plus, la folosirea sfatului genetic la persoanele cu risc de BH, testarea ADN poate fi folosită pentru diagnosticul diferențial. De exemplu, unele persoane cu debut tardiv, cu coree aparent sporadică, „senilă“, au fost diagnosticați ca purtători ai mutației BH. În plus, tulburările care pot mima BH, cum ar fi schizofrenia, coreea familială benignă, ataxia ereditară, acantocitoza neurală și BA familială nu vor prezenta expansiunea repetitivă CAG la nivelul genei BH.

ALTE DEMENȚE DEGENERATIVE Alte câteva afecțiuni neurologice primitive sunt asociate cu demența, fiind rezultatul variatelor procese neuronale, care sunt puțin înțelese. Aceste afecțiuni includ așa-numita demență de lob frontal, degenerarea corticală bazală, paralizia supranucleară progresivă și afazia primitivă progresivă. Acestea sunt afecțiuni progresive de cauză necunoscută ale căror denumiri descriu semnele clinice tipice sau ariile cerebrale anatomice afectate de atrofia nespecifică și degenerarea neuronală.

O asemnea afecțiune este *paralizia supranucleară progresivă* (vezi și capitolul 368). Este o boală degenerativă care afectează trunchiul cerebral și neocortexul, cu GNF difuze. Clinic, debutează cu pareza mișcărilor conjugate, de verticalitate, ale globilor oculari, supranuclear, progresând lent până la rigiditate și demență. Postura fixă cu hiperextensia gâtului și mers lent, cu căderi frecvente apare des. Devreme în evoluția bolii, pacienții au tulburarea conjugării globilor oculari la privirea în jos și pierd nistagmusul vertical opticokinetic la mișcarea unei ținte jos situată. Cu toate că au mișcările voluntare ale globilor oculari mult diminuate, se păstrează reflexele oculocefalice (manevra capului de păpușă). Demența este considerată de tip subcortical cu încetinirea proceselor de gândire, fluență verbală neafectată și dificultăți ale mișcărilor secvențiale și de schimbare a unei acțiuni cu alta. Pot să apară convulsii și apnee în somn. Prezintă un răspuns limitat la L-dopa; nu este alt tratament eficient. Decesul intervine în 5-10 ani. La autopsie, în multe structuri subcorticale (incluzând subtalamusul, globul palid, substanța neagră, locus coeruleus, substanța cenușie periapeductală, coliculii superiori și nucleul oculomotor), ca și în neocortex, apar GNF. GNF au aceleași caractere de colorație ca cele din BA, dar la microscopia electronică par să fie constituite mai degrabă din tubuli drepți decât din filamente helicoidale dispuse în perechi, așa cum apar în BA.

Paralizia supranucleară progresivă este adesea confundată cu *boala Parkinson* idiopatică. Cu toate că pacienții mai vârstnici cu boala Parkinson pot avea unele dificultăți la privirea în sus, nu dezvoltă pareză semnificativă la privirea în jos sau paralizie supranucleară progresivă. Cu toate acestea, demența apare la aproximativ 20% din bolnavii cu boala Parkinson. Apariția demenței în boala Parkinson este mai probabilă cu creșterea vârstei, a severității semnelor extrapiramidale și cu prezența depresiei. Acești pacienți pot avea atrofie corticală la imagistica cerebrală. Din punct de vedere neuropatologic, pot să apară modificări de tip Alzheimer în creier (plăci amiloide și GNF), incluzii neuronale de tip corpi Lewy în substanța neagră și cortex sau pot să nu prezinte modificări microscopice specifice în plus față de glioză și pierdere neuronală.

Unii autori fac referire la o afecțiune numită *demența de lob frontal* sau *frontotemporală* (vezi capitolul 25). Asociat pierderii progresive a memoriei și confuziei, adesea pacienții sunt iritabili și prezintă pierderea inhibițiilor. Aceștia pot avea rezultate mai bune decât cei cu BA la probele de calculare sau construcție. Studiile imagistice relevă atrofie limitată la lobul frontal sau lobii frontal și temporal. Nu este o entitate specifică, incluzând adesea și boala Pick. Demența de lob frontal reprezintă cam 10% din cazurile de demență în unele serii de autopsii.

Degenerarea corticală bazală este o afecțiune care produce demență lent progresivă, cu glioză severă și pierdere neuronală atât în neocortex, cât și în ganglionii bazali (substanța neagră și striatum). Adesea are debut unilateral, cu rigiditate, distonie și apraxia unui braț și a mâinii. În final, devine bilaterală și include dizartria, tremor intențional și demență. Trăsăturile microscopice includ neuroni lărgiți, metacromatici în neocortex; pot exista și GNF și plăci amiloide. Afecțiunea este arareori familială; cauza este necunoscută; nu există un tratament specific.

Altă entitate este *afazia primitivă progresivă* (vezi capitolul 25). Pacienții cu această tulburare prezintă afazie asociată cu atrofie asimetrică a emisferului stâng și, în timp, dezvoltă demență. Studiile neuroimagistice arată atrofia emisferului stâng. Unii pacienți nu sunt fluenți, au vorbire ezitantă, telegrafică, asociată cu afectarea capacităților de înțelegere și numire. Studiile neuropatologice au evidențiat un grup heterogen de anomalii, incluzând boala Pick, BA, BCJ și glioză nespecifică.

De asemenea, o boală degenerativă rară a apărut la nativii Chammoro din insula Guam și se referă la *ALS/complexul parkinsonian/demențial din Guam* (vezi capitolul 370). Pacienții pot avea o combinație de demență, trăsături parkinsoniene și boală de neuron motor. Trăsăturile patologice cele mai caracteristice sunt prezența GNF în neuronii degenerativi din cortex și substanța neagră și pierderea neuronilor motori din măduva spinării. Dovezi epidemiologice susțin o posibilă cauză din mediu, cum ar fi expunerea la o neurotoxină cu perioadă de latență lungă. Un candidat neurotoxic interesant, dar nedovedit, apare în semințele unui fals palmier pe care localnicii îl folosesc în mod tradițional pentru a face făină. Sindromul ALS scade în frecvență în Guam, dar afecțiunea demențială continuă să fie văzută.

În sfârșit, o formă rară de demență cu transmitere genetică autozomal dominantă a fost asociată cu markeri ADN de pe cromozomul 17; are trăsături neuropatologice nespecifice. Gena specifică nu a fost identificată. Unele din aceste familii au demență asociată cu boală de neuron motor, alții cu trăsături parkinsoniene. Această afecțiune este cunoscută ca o demență frontotemporală cu parkinsonism, asociată cu cromozomul 17 (FTDP-17).

BIBLIOGRAFIE

American College Of Medical Genetics/American Society Of Human Genetics Working Group On Apoe And Alzheimer Disease: Consensus statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. JAMA 274:1627, 1995

Bird TD, Bennett RL: Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. Ann Neurol 38:141, 1995

Caplan LR: Binswanger's disease¾revisited. Neurology 45:626, 1995

Daniel SE et al: The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): A reappraisal. Brain 118:759, 1995

Davis KL, Powchik P: Tacrine. Lancet 345:625, 1995

Del SER T et al: Vascular dementia: A clinicopathological study. J Neurol Sci 96:1, 1990

Kertesz A et al: The pathology and nosology of primary progressive aphasia. Neurology 44:2065, 1994

Levy-Lahad E et al: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 269:973, 1995

Levy-Lahad E, Bird TD: Genetic factors in Alzheimer's disease: A review of recent advances. Ann Neurol 40:829, 1996

Lynch T et al: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. Neurology 44:1878, 1994

Malm J et al: The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. Arch Neurol 52:783, 1995

Mckeith IG et al: An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. Neurology 44:872, 1994

Mendez MF et al: Pick's disease versus Alzheimer's disease: A comparison of clinical characteristics. Neurology 43:289, 1993

Raftopoulos C et al: Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective study. Neurosurgery 35:397, 1994

Reiman EM et al: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med 334:752, 1996

Sherrington R et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375:754, 1995

Tatemichi TK et al: Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. Neurology 42:1185, 1992

Terry RD et al: *Alzheimer Disease*. New York, Raven Press, 1994

Tison F et al: Dementia in Parkinson's disease: A population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. Neurology 45:705, 1995

Van Broeckhoven CJ: Molecular genetics of Alzheimer disease: Identification of genes and gene mutations. Eur Neurol 35:8, 1995

Vanneste JAL: Three decades of normal pressure hydrocephalus: Are we wiser now? J Neurol Neurosurg Psychiatr 57:1021, 1994

Wiggins S et al: The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. N Engl J Med 237:1401, 1992

368

Michael J. Aminoff

BOALA PARKINSON ȘI ALTE BOLI EXTRAPIRAMIDALE

BOALA PARKINSON Parkinsonismul este un sindrom care constă într-o combinație variabilă de tremor, rigiditate, bradikinezie și o tulburare caracteristică a mersului și posturii. Boala Parkinson este o afecțiune cronică, progresivă, în care parkinsonismul idiopatic apare fără dovezi de afectare neurologică mai întinsă.

În general, boala Parkinson apare la vârstă medie sau tardivă, ducând la invaliditate progresivă de-a lungul timpului. Boala apare în toate grupurile etnice, are distribuție egală la ambele sexe; este frecventă, cu o prevalență în populație generală de 1-2‰ și, raportat la persoanele de peste 65 ani, cu o prevalență de 1%. Semnele de parkinsonism sunt extrem de frecvente la vârstnici; o supraveghere recentă a indicat că 15% dintre indivizii de 65-74 ani și mai mult de jumătate din cei de peste 85 ani prezintă la examinare anomalii constând din prezența semnelor extrapiramidale.

Morfopatologie Simptomele din boala Parkinson sunt produse de o pierdere a celulelor nervoase din pars compacta a substanței nigra și locus coeruleus din mezencefal. Pierderea celulară apare și în globus pallidus și putamen. Incluziile granulare eozinofilice intraneuronale (corpii Lewy) apar în ganglionii bazali, trunchiul cerebral, măduva spinării și în ganglionii simpatici; nu apar în alte afecțiuni în care parkinsonismul este o componentă.

Căile neuronale care modulează activitatea motorie sunt prezentate în detaliu în capitolul 21. Neuronii din pars compacta a substanței negre asigură aport dopaminergic către striatum, care este parte a ganglionilor bazali (figura 21-4A). Acești neuroni dopaminergici, ca și neuronii colinergici din striatum, modulează eliberarea monosinaptică inhibitorie a acidului gamma-aminobutiric (GABA-ergică) către globus pallidus intern și pars reticulata din substanța neagră, care, în schimb, proiectează calea inhibitorie GABA-ergică către nucleii ventroanterior și ventrolateral din talamus. Stimularea acestei căi „directe“ în striatum dezinhibă acești nuclei talamici, astfel încât eferența lor excitatorie către regiunea motorie a cortexului cerebral este crescută. O cale alternativă, polisinaptică („indirectă“) de la striatum reduce eferența excitatorie a acestor nuclei talamici către cortexul cerebral – arii motorii, așa cum este prezentat în figura 21-4*A*. Această ultimă cale implică neuronii inhibitori GABA-ergici de la nivelul striatumului,

care proiectează către globus pallidus-extern, cu efect inhibitor asupra nucleilor subtalamici. Acest nucleu are conexiuni excitatorii glutamatergice cu partea internă a globus pallidus și pars reticulata din substanța neagră.

În boala Parkinson, pierderea celulelor dopaminergice din substanța neagră duce la depleția striatală de dopamină. Pentru că dopamina activează receptorii excitatori D1 în calea directă și reprimă receptorii inhibitori D2 în calea indirectă, această depleție duce la scăderea activității în calea directă și creșterea activității în calea indirectă. Astfel, se reduce excitarea talamică a cortexului motor (figura 21-4*B*). Alți neurotransmițători, cum ar fi norepinefrina, sunt și ei deficitari, cu consecințe clinice nesigure, dar care probabil contribuie la depresie.

Patogeneză La primate, parkinsonismul poate fi indus prin expunere la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridină (MPTP), care este transformată de către monoaminoxidaza B în *N*-metil-4-fenilpiridinium (MPP^+), o toxină activă. MPP^+ este preluată de neuronii dopaminergici din substanța neagră printr-un sistem de transport activ, care, în mod normal, este implicat în recaptarea dopaminei; apoi, inhibă fosforilarea oxidativă, probabil la nivelul complexului I din lanțul respirator. Aceasta duce la moartea neuronilor nigrostriați, depleția dopaminei în ganglionii bazali și parkinsonism. Pe lângă insuficența energetică, MPP^+ produce radicali liberi și stress oxidativ.

Nu se cunoaște cauza bolii Parkinson. S-a sugerat expunerea la o toxină din mediu care nu a fost recunoscută și care ar fi similară, din punct de vedere structural, cu MPTP. O asemenea expunere trebuie să aibă loc cu ani înaintea oricărei modificări clinice, deoarece simptomele nu apar până când pierderea celulară cumulativă, datorată expunerii la toxină și îmbătrânirii naturale, ajunge la aproximativ 80% din populația celulară inițială. Alternativ sau suplimentar, pot fi responsabile toxine endogene. În special, neurotransmițătorul normal, dopamina, este oxidat rapid, pentru a produce radicali liberi, care pot determina moarte celulară prin oxidarea diverșilor constituenți celulari. Cu toate că rolul exact al dopaminei însăși rămâne neclar, se impune dovada asocierii bolii Parkinson cu leziunile produse de radicalii liberi.

Nu este clar dacă există o componentă genetică semnificativă în etiologia bolii Parkinson. Studii efectuate pe gemeni monozigoți și dizigoți au sugerat inițial că boala prezintă arareori o bază genetică. Eforturi mai recente, care au implicat tomografia cu emisie de pozitroni (TEP), au arătat totuși că gemenii asimptomatici ai pacienților parkinsonieni prezintă frecvent anomalii ale recaptării striatale a dopaminei; aceasta sugerează că factorii genetici sunt importanți, cu toate că aceste descoperiri au fost prezente deopotrivă la gemenii monozigoți și dizigoți. Încercările de a identifica gena responsabilă sau genele implicate în apariția bolii Parkinson continuă; recent, s-a raportat linkajul cromozomului 4q21-23 la o familie italiană numeroasă, cu parkinsonism transmis autozomal dominant.

Manifestări clinice Tremorul cu o frecvență de 4-6 Hz tipic este în repaus și se agravează în stress-ul emoțional. Adesea începe cu o mișcare de flexie-extensie ritmică a degetelor, mâinii sau piciorului sau cu o mișcare ritmică de pronație-supinație a antebrațului; inițial, poate fi limitat la un membru sau două membre de aceeași parte, înainte de a deveni generalizat. Poate implica și gura și bărbia. La 10-15% dintre pacienți, tremorul este totuși mai rapid (7-8 Hz) și postural, asemănător tremorului esențial (vezi mai jos) atât din punct de vedere clinci, cât și în ceea ce privește răspunsul la farmacoterapie.

Rigiditatea, definită ca o creștere a rezistenței la mișcări pasive (capitolul 21), este o trăsătură clinică frecventă, care contribuie la postura de flexie a multor pacienți. Trăsătura cea mai invalidantă este totuși bradikinezia (sau, în cea mai severă formă, akinezia), o încetinire a mișcărilor voluntare și o reducere asociată a mișcărilor automate, cum ar fi legănarea brațelor în timpul mersului. Există imobilitatea expresiei faciale, cu fante palpebrale mărite și clipit rar. Pot fi prezente blefaroclonus (vibrația pleoapelor închise), blefarospasm (închiderea involuntară a pleoapelor) și scurgeri de salivă din gură. Vocea este hipofonică și slab modulată. Forța este păstrată, dar sunt afectate mișcările fine, rapid alternante. Combinația de tremor, rigiditate și bradikinezie duce la scris mic, tremurat și adesea neinteligibil. Pacienții au dificultăți la ridicarea din pat și de pe un scaun și au tendința de a păstra o postură flexată când sunt ridicați. Adesea, mersul este dificil la pornire, și pacienții pot să se aplece din ce în ce mai mult până să poată avansa. Merg cu pași mici, târâiți; nu au legănarea brațelor; sunt nesiguri (mai ales la schimbarea direcției) și pot avea dificultăți la oprire. Unii pacienți merg cu un pas grăbit, de exemplu, cu o viteză crescândă, pentru a preîntâmpina căderea, datorită centrului de gravitate anormal.

Reflexele osteotendinoase sunt normale, iar răspunsul plantar este de flexie. Percuția repetitivă (la aproximativ 2Hz) a glabellei produce un răspuns de clipit repetitiv (semnul Myerson), în contrast cu răspunsul subiecților normali. Este frecventă o stare depresivă și afectarea funcției cognitive – uneori ajungând la demență francă – este evidentă adesea în cazurile avansate.

Diagnosticul diferențial Parkinsonismul este simulat de câteva afecțiuni. *Depresia* este asociată cu modificarea vocii și a aspectului facial, cu o sărăcire a activității spontane, așa cum apar și în boala Parkinson. Încercarea de tratament cu antidepresive ajută la clarificarea diagnosticului dacă persistă îndoiala, iar celelalte semne de parkinsonism sunt absente. *Tremorul esențial (benign, familial)* poate fi confundat cu tremorul parkinsonian, dar un istoric familial de tremor este frecvent; mici cantități de alcool pot ameliora tremorul, iar alte semne neurologice lipsesc.În plus, tremorul esențial afectează de obicei capul (cu un tremor în sens afirmativ sau de negație), în timp ce parkinsonismul cruță capul, dar afectează fața și buzele. *Hidrocefalia normotensivă* (vezi capitolul 367) produce o tulburare apraxică a mersului (uneori asemănătoare mersului din parkinsonism), incontinență urinară și demență. Studiile imagistice evidențiază dilatarea sistemului ventricular, fără atrofie corticală, și pot fi utile procedurile chirurgicale de șuntare prin bypass obstrucției în calea fluxului lichidului cefalo-rahidian (LCR).

Parkinsonismul poate să apară în cadrul unor boli neurologice; în scop prognostic și terapeutic, este important să se facă diferențierea față de boala Parkinson. În *boala Wilson* (vezi capitolul 345), sunt, de asemenea, frecvent prezente alte mișcări anormale. Istoricul familial, vârsta tânără de debut, inelul Kayser-Fleischer asociat, cuprul seric scăzut și scăderea nivelului ceruloplasminei fac distincția de boala Parkinson. *Boala Huntington* (vezi capitolul 367) se prezintă uneori cu rigiditate și akinezie, dar istoricul familial și orice demență asociată indică diagnosticul corect, care poate fi confirmat prin studii genetice. *Sindromul Shy-Drager* (vezi și capitolul 371) este o tulburare degenerativă caracterizată de parkinsonism, afectarea funcțiilor vegetative (conducând la hipotensiune posturală, transpirație de termoreglare anormală, tulburări ale controlului vezical și intestinal, impotență și gastropareză) și semne de afectare neurologică extinsă (semne piramidale, cerebeloase sau de neuron motor periferic). În general, nu are tratament, cu excepția hipotensiunii posturale, care poate răspunde la măsurile discutate în capitolul 371. De obicei, răspunsul la agenții antiparkinsonieni este dezamăgitor. *Degenerescența nigrostriată* (vezi mai jos) prezintă bradikinezie și rigiditate, iar tremorul nu este, de obicei, pregnant. Uneori, apar deficite cerebeloase (atrofie multi-sistemică) și poate exista deficiență vegetativă (sindrom Shy-Drager). Drogurile antiparkinsoniene sunt în general ineficiente. *Paralizia supranucleară progresivă* (discutată separat, mai jos) produce bradikinezie și rigiditate, dar tulburările importante ale mișcărilor oculare voluntare

(mai ales verticale), demența, paralizia pseudobulbară și distonia axială o deosebesc de boala Parkinson. Răspunsul la drogurile antiparkinsoniene este mic sau inexistent. *Degenerescența corticalo-nucleo-bazală* poate fi confundată cu boala Parkinson, dar declinul intelectual, afazia, apraxia, deficiența senzorială și ale indicii ale disfuncției corticale sugerează diagnosticul corect. În *boala difuză cu corpi Lewy*, parkinsonismul asociază o demență francă și dovezi ale unei afectări neurologice mai întinse. În *boala Creutzfeldt-Jakob*, trăsăturile parkinsonismului sunt umbrite de demența rapid progresivă; mioclonusul este frecvent, pot să apară ataxie și semne piramidale; tulburările vizuale pot fi uneori pregnante, iar trăsăturile electroencefalografice sunt adesea caracteristice. La fel, în *boala Alzheimer*, pot fi deficite minore extrapiramidale, dar acestea sunt în general inconsecvente comparativ cu afectarea cognitivă marcată care caracterizează afecțiunea → ***Boala Alzheimer și boala difuză cu corpi Lewy sunt discutate în capitolul 367, iar boala Creutzfeldt-Jakob este prezentată în capitolul 379.***

Uneori, parkinsonismul apare ca o consecință a unei afecțiuni sistemice. *Parkinsonismul secundar* indus de medicamente este deosebit de frecvent (discutat mai jos). Parkinsonismul indus de MPTP a apărut la câțiva oameni care au luat neadecvat acest analog de meperidină în scopuri recreaționale. Mecanismele implicate sunt discutate mai sus, iar istoricul de expunere, vârsta neobișnuit de tânără a debutului și evoluția rapidă sugerează diagnosticul corect. Expunerea la diverse toxine, cum ar fi praful de mangan sau carbon disulfit, provoacă parkinsonism, iar diagnosticul este sugerat de un istoric ocupațional corect. Uneori, parkinsonismul apare ca un rezultat al intoxicației severe cu monoxid de carbon sau după o afecțiune encefalitică. Parkinsonismul postencefalitic a fost în mod special frecvent după apariția encefalitei letargice care a apărut la începutul secolului XX.

℞ TRATAMENT

Abordările terapeutice sunt rezumate în figura 368-1.

Tratamentul farmacologic simptomatic Antagoniștii muscarinici neselectivi (*droguri anticolinergice*) sunt uneori folositori, mai ales în ameliorarea tremorului. Sunt disponibile numeroase preparate, inclusiv trihexifenidil, benztropina, prociclidina și orfenadrina. Dozele uzuale de atac și de menținere sunt prezentate în tabelul 368-1. Efectele adverse mai frecvente includ uscăciunea gurii, constipația, retenția urinară, vederea încețoșată. Glaucomul cu unghi închis poate fi agravat. La vârstnici, starea confuzională și halucinațiile sunt deosebit de supărătoare. Tratamentul se începe cu preparatul ales, în doză inițială mică, crescută gradat, în funcție de răspuns și toleranță. Dacă medicamentul nu este eficace, trebuie înlocuit cu alt preparat anticolinergic.

Amantadina, singură sau în asociere cu un agent anticolinergic, este uneori folositoare în parkinsonismul ușor; ea potențează eliberarea dopaminei endogene. Poate ameliora toate manifestările clinice ale bolii; are efecte adverse relativ rare (neliniște, confuzie, rash cutanat, edeme, tulburări de ritm cardiac); doza standard este de 100 mg, de două ori pe zi. Totuși, beneficiul, dacă apare, este tranzitoriu la mulți pacienți.

Levodopa, precursorul metabolic al dopaminei (figura 368-2), aduce un beneficiu simptomatic la cei mai mulți dintre pacienții cu parkinsonism; este folositoare mai ales pentru ameliorarea bradikineziei. Datorită prezenței dopa-decarboxilazei din mucoasa intestinală (enzimă care transformă levodopa în dopamină), cea mai mare parte a dozei ingerate de levodopa se pierde înainte de intrarea în circulația sistemică. Administrarea levodopei în asociere cu un inhibitor al dopa-decarboxilazei extracerebrale reduce metabolizarea extracerebrală a levodopa, reducând și incidența efectelor adverse periferice. Astfel, levodopa este administrată de rutină în combinație cu un inhibitor al dopa-decarboxilazei periferice (carbidopa în Statele Unite; benserazida în Europa). În Statele Unite, asocierea de carbidopa și levodopa (în raport de 1:10 și 1:4) este disponibilă comercial sub denumirea Sinemet. Formulele standard de Sinemet sunt 25/100, 10/100 și 25/250 mg. Frecvent, doza de pornire este de 25/100 mg, de trei ori pe zi, luată cu o oră înainte de masă sau crescută progresiv până la 25/250 mg, de 3 sau 4 ori pe zi, la două ore după mese, pentru a mări absorbția și transportul prin bariera hemato-encefalică.

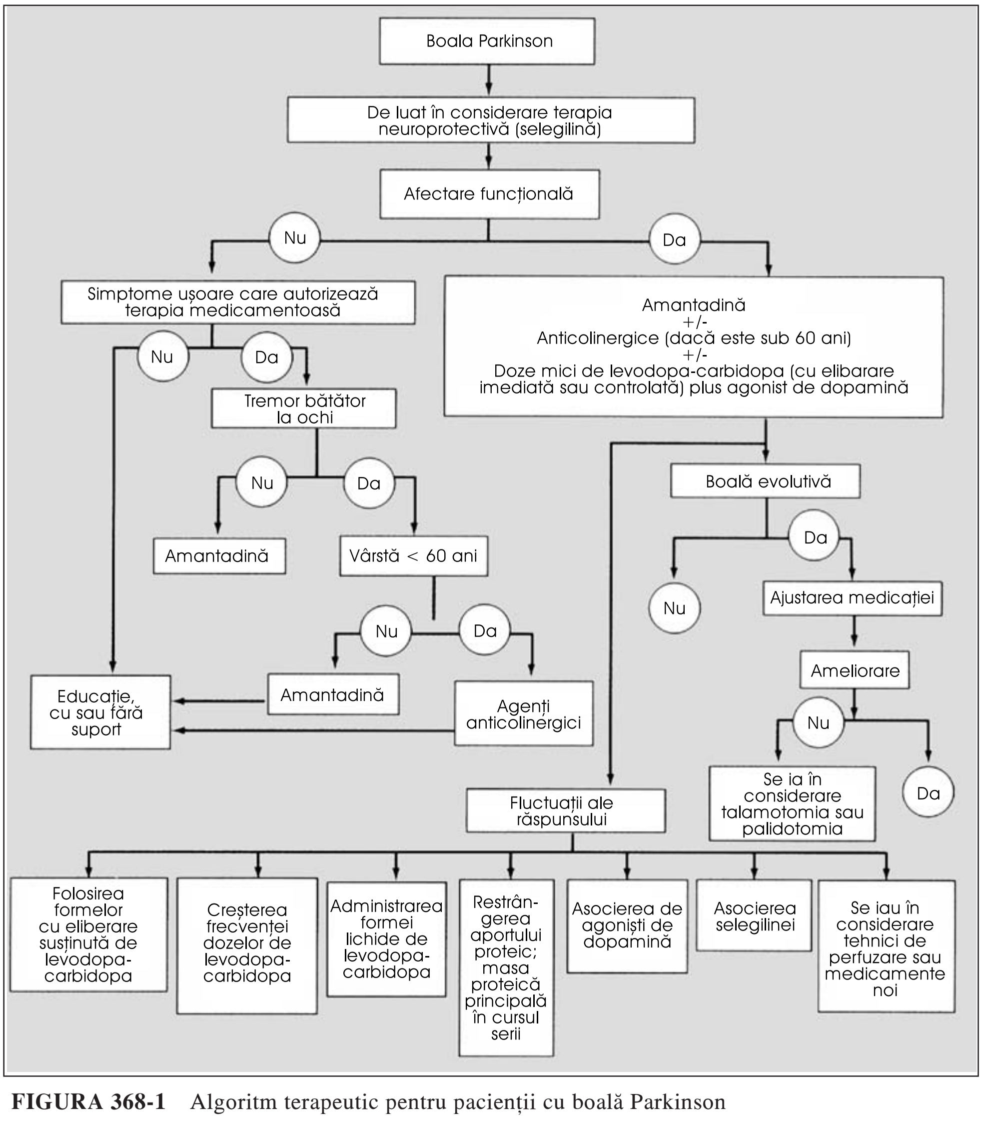


FIGURA 368-1 Algoritm terapeutic pentru pacienții cu boală Parkinson

Tabelul 368-1

Antagoniștii muscarinici folosiți frecvent (droguri anticolinergice) în tratamentul bolii Parkinson

Nume generic	Preparat comercial	Dozajul tabletei	Doza uzuală (mg)
Benztropină	Cogentin	0,5; 1; 2	0,5-2, de trei ori pe zi
Biperiden	Akineton	2	1-3, de patru ori pe zi
Orfenadrină	Disipal	100	100, de trei ori pe zi
Prociclidina	Kemadrin	5	2,5-10, de trei ori pe zi
Trihexifenidil	Artane	2; 5	2-5, de trei ori pe zi

Inițial, a apărut o temere privind efectul introducerii timpurii a levodopa asupra accelerării morții neuronilor nigrostriați, ca urmare a unei creșteri ipotetice a neurotoxicității mediate de dopamină. În prezent, este clar că levodopa trebuie introdusă cât mai repede, în funcție de starea clinică a pacientului, decât să amânăm administrarea, datorită îngrijorării asupra acestei eventualități teoretice. Cele mai frecvente efecte adverse care apar precoce sunt greața, vărsăturile, hipotensiunea posturală și, ocazional, aritmiile cardiace. Mișcările anormale (diskineziile), neliniștea (akatizia) și confuzia tind să apară mai târziu și sunt dependente de doză. Diskineziile apar probabil prin denervarea suprasenzitivă a receptorilor postsinaptici pentru dopamină. Pot să fie prezente în cursul celei mai mari părți a zilei, pot să apară doar când nivelurile plasmatice ale dopaminei ating un vârf sau când concentrația plasmatică de levodopa atinge un anumit nivel submaximal. Tratamentul depinde de diferențierea acestor posibilități pe un profil temporal al diskineziei. Atunci când diskineziile apar doar la un anumit nivel submaximal al concentrației plasmatice de levodopa, ajustarea dozei zilnice, cu realizarea unor niveluri sangvine mai mari sau mai mici, le poate ameliora; diskineziile determinate de un vârf al nivelurilor sangvine de levodopa sunt ameliorate de reducerea dozei.

Complicațiile tardive importante ale terapiei cu levodopa sunt efectul de epuizare (deterioare tranzitorie cu puțin timp înainte de administrarea dozei următoare) și fenomenul „on-off“ (fluctuații brutale, dar trecătoare, ale stării clinice, care apar frecvent în cursul zilei, fără avertisment sau într-o relație evidentă cu schema de tratament, ceea ce duce la alternarea perioadelor de akinezie marcată cu cele de mobilitate mare, asociate cu diskinezii iatrogene). Fenomenul on-off poate fi controlat parțial prin reducerea intervalului dintre doze, administrarea de levodopa cu o oră înaintea meselor și prin restrângerea aportului dietetic de proteine (pentru a reduce competiția diferiților aminoacizi cu levodopa pentru sistemul de transport activ care-i transportă în sânge, și din sânge în creier), sau tratamentul cu agoniști de dopamină. Asocierea de selegilină (5 mg la mesele de dimineață și prânz), un inhibitor de monoaminoxidază B, reduce catabolismul dopaminei, putând fi util (vezi „Tratamentul neuroprotectiv“ de mai jos). Patogeneza fenomenului on-off este obscură, dar au fost propuse mecanisme legate de farmacocinetica levodopei, degenerarea terminațiilor nervoase dopaminergice presinaptice, alterarea senzitivă a receptorilor pentru dopamină și anomalii ale sistemelor de neurotransmițători non-dopaminergice.

Fluctuațiile de răspuns la administrarea orală de levodopa pot fi reduse sau eliminate prin administrare frecventă sau continuă de levodopa, intravenos, intraduodenal sau prin infuzie intragastrică. Sinemetul este disponibil și sub formă cu eliberare controlată (Sinemet CR 25/100 sau 50/200 mg), ajutând uneori la reducerea frecvenței dozelor și la menținerea unor niveluri sangvine constante de levodopa, dar are beneficiu limitat, doar în reducerea fluctuațiilor de răspuns.

Medicamentele agoniști de dopamină, cum ar fi derivații ergotici, bromocriptina și pergolida, pot determina beneficiu simptomatic prin stimularea directă a receptorilor pentru dopamină (figura 368-2), cu toate că beneficiul nu este evident decât dacă se administrează și levodopa. Absorbția și distribuția cerebrală sunt mai puțin fluctuante decât ale levodopei; nu necesită conversie enzimatică către un metabolit activ. Administarea precoce în asociere cu doze mici de Sinemet (25/100 mg, de trei ori pe zi) aduce un beneficiu susținut și scade incidența complicațiilor tardive (cum ar fi fluctuațiile răspunsului și diskineziile) față de cazurile în care levodopa este administrată singură și în doză mare.

Bromocriptina, care stimulează receptorii D2 dopaminergici, se introduce în doze de 1,25 mg/zi, timp de o săptămână și 2,5 mg/zi săptămâna următoare; apoi, doza zilnică este crescută cu 2,5 mg la fiecare două săptămâni, în funcție de răspuns și toleranță. Dozele de întreținere variază între 2,5 și 10 mg, de trei ori pe zi, când este luată cu Sinemet. Pergolida activează atât receptorii D1, cât și receptorii D2 dopaminergici. Ea este introdusă în doză de 0,05 mg/zi, timp de 2 zile; este apoi crescută cu 0,1-0,15 mg/zi la fiecare 3 zile, timp de 12 zile și apoi cu 0,25 mg/zi la fiecare 3 zile. Doza de întreținere obișnuită este de 1 mg, de trei ori pe zi. Efectele adverse ale agoniștilor sunt similare cu ale levodopei, dar

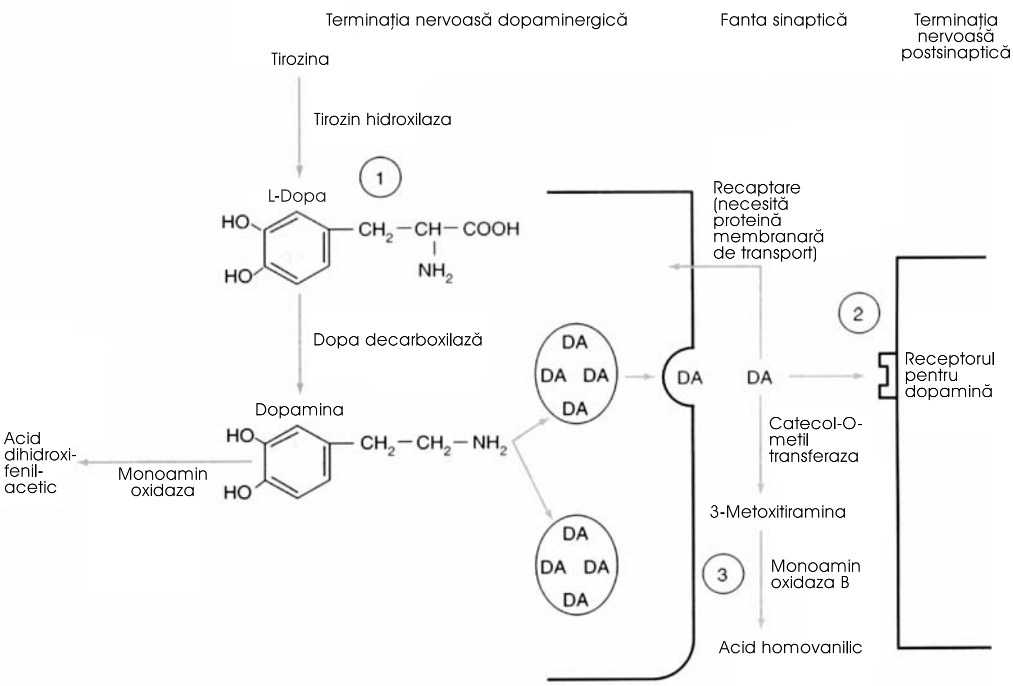


FIGURA 368-2 Reprezentarea sub formă de diagramă a terminației nervoase dopaminergice și a receptorilor postsinaptici pentru dopamină. Căile metabolice de sinteză și catabolism ale dopaminei sunt și ele reprezentate. Numerele încercuite indică locul de acțiune al unor medicamente folosite în tratamentul bolii Parkinson: 1, locul de acțiune al levodopa; 2, locul de acțiune al agoniștilor de dopamină (bromocriptină și pergolid) și 3, locul de acțiune al selegilinei. DA=dopamină.

efectele psihiatrice, ca iluziile sau halucinațiile, sunt mai frecvente; diskineziile sunt mai rare decât la levodopa. Agoniștii de dopamină sunt contraindicați la pacienții cu tulburări psihotice și trebuie evitați la pacienții cu infarct miocardic recent, boală vasculară periferică severă și ulcer peptic activ.

Sunt în curs de evaluare variați noi agoniști dopaminergici, ca și noi căi de administrare (de exemplu, prin pompă de infuzie subcutanată sau transdermic), care pot duce la un răspuns clinic mai constant.

Noi terapii simptomatice au fost recent evaluate sau sunt în curs de evaluare; includ inhibitorii selectivi de catecol-*O*-metil transferază (COMT), care pot crește beneficiul terapiei cu levodopa prin reducerea conversiei levodopa la 3-*O*-metil-dopa (care concurează cu levodopa pentru un mecanism de transport activ) și prin creșterea disponibilității levodopei în creier. Studii experimentale au arătat că antagoniștii de glutamat pot fi benefici pacienților cu boală Parkinson; sunt planificate studii clinice pentru acei agenți. Gangliozidul G_{M1} și variați factori neurotrofici influențează celulele dopaminergice nigrostriate; se lucrează pentru dezvoltarea unor sisteme care să le permită administrarea în tratamentul bolii Parkinson.

Tratamentul chirurgical Procedurile distructive neurochirurgicale au fost folosite în tratamentul parkinsonismului câțiva ani, dar utilizarea lor a scăzut la apariția levodopa. Talamotomia sau palidotomia posteroventrală unilaterale au fost recent reabilitate ca abordări terapeutice în scopul ameliorării rigidității, bradikineziei și tremorului la pacienții cu boală avansată, la care medicația este ineficientă sau prost tolerată. Studii preliminare au raportat apariția unui răspuns pozitiv (dar incomplet) al terapiei chirurgicale la peste 90% din pacienți; efectele benefice predomină pe partea opusă procedurii.

Recent, s-a arătat un interes deosebit transplantului de celule mezencefalice dopaminergice (nigrice) fetale în putamen-ul bolnavilor cu Parkinson. Supraviețuirea celulelor grefate a fost evidențiată prin creșterea captării fluorodopa, vizibilă în PET și într-un studiu în care la autopsie s-a demonstrat o reinervare striatală extinsă de la celulele transplantate. Transplantul celulelor nigrale de la făt rămâne un procedeu experimental; natura oricărui beneficiu pe termen lung rămâne nesigură. S-a încercat și transplantul de țesut autolog adreno-medular, cu rezultate variate; beneficiile par să apară la cei sub 50 ani.

Tratamentul neuroprotectiv Inhibitorii selectivi de monoaminoxidază B, cum ar fi selegilina (Eldepryl; Deprenyl) pot reduce leziunea oxidativă și, deci, încetinirea evoluției bolii, dar dovada acestui efect este incompletă. Într-un studiu multicentric de mari dimensiuni, tratamentul cu selegilină a întârziat nevoia de terapie simptomatică la pacienții cu parkinsonism netratat, sugerând că progresia bolii a fost întârziată, dar s-a descoperit ulterior că selegilina are prin ea însăși un ușor efect asupra simptomelor. Astfel, baza efectului observat este nesigură. Utilizarea selegilinei în scop protector trebuie luată în discuție la toți pacienții, cu excepția celor cu stadiu terminal sau cu vârste avansate, dar trebuie subliniată nesiguranța cu privire la beneficiu. Selegilina în doză standard (5 mg la micul dejun și 5 mg la dejun) nu este asociată cu efectul hipertensiv („chees") al inhibitorilor nonselectivi ai monoamin oxidazei. Totuși, pot să apară interacțiuni toxice acute cu meperidină, droguri triciclice sau inhibitori ai recaptării serotoninei; selegilina nu trebuie prescrisă pacienților care iau aceste medicamente. Selegilina este metabolizată în amfetamină și metamfetamină, deci unii pacienți pot prezenta anxietate sau insomnie. Mai mult, s-a descoperit recent o creștere a ratei mortalității la pacienții care primesc selegilină, ridicând semne de întrebare privind siguranța ei pe termen lung. Pacienții trebuie să înțeleagă că selegilina nu produce ameliorarea simptomelor și că nu există metode de a determina dacă afectează progresia bolii în fiecare caz. Alți inhibitori de monoamin oxidază B, cum ar fi lazabemida, sunt în prezent evaluați pentru efectul lor asupra evoluției naturale a bolii Parkinson și pot clarifica problema.

Tocoferolul (vitamina E) este un important epurator de radicali liberi, dar într-un studiu larg a eșuat în a asigura un efect protector când s-au administrat doze de 2000 unități/zi. Totuși, nu se știe cât pătrunde în creier.

Măsuri generale Terapia fizică și a vorbirii poate ajuta pacienții cu parkinsonism moderat-sever. În cazurile avansate, calitatea vieții poate fi îmbunătățită de unele ajutoare zilnic cum ar fi balustrade suplimentare în casă, tacâmuri de masă cu mânere mai mari, suprafața mesei nealunecoasă, amplificatoare de voce și scaune care pot ridica ușor ocupantul.

TREMORUL ESENȚIAL, FAMILIAL SAU BENIGN
Un tremor postural (capitolul 21) poate să apară la persoane altfel sănătoase, uneori cu origine familială, prin transmitere autozomal dominantă. Bazele fiziopatologice ale afecțiunii sunt necunoscute.

Simptomele pot să apară la orice vârstă, dar adesea nu apar până la vârsta medie sau târzie. Tipic, sunt afectate una sau ambele mâini, capul și vocea, în orice combinație; picioarele sunt de obicei cruțate. Cu excepția tremorului, nu sunt prezente alte anomalii la examenul neurologic. Tremorul se poate agrava în timp și în final devine jenant, dar în general nu produce invaliditate, cu excepția tulburării scrisului sau efectuarea de activități fine ale mâinii. Uneori, o cantitate mică de alcool ameliorează tremorul pentru o perioadă scurtă de timp.

Rx TRATAMENT

Adesea, tratamentul nu este necesar, este bine să fie întârziat pe cât posibil, deoarece, odată inițiat, trebuie continuat pe perioade indefinite. Propanololul, 40-120 mg de două ori pe zi, oral, poate reduce amplitudinea tremorului. O doză mică per os (40-120 mg) poate fi luată înaintea unor circumstanțe precipitante cunoscute. De asemenea, primidona este eficientă, dar trebuie introdusă gradat.

PARALIZIA SUPRANUCLEARĂ PROGRESIVĂ Paralizia supranucleară progresivă (cunoscută și ca sindrom Steele-Richardson-Olszewski) este o tulburare degenerativă sporadică, caracterizată morfopatologic prin pierdere neuronală, glioză și ghemuri neurofibrilare în mezencefal, punte, ganglionii bazali și nucleii dințați cerebeloși. Ghemurile neurofibrilare sunt deosebite de cele din boala Alzheimer, fiind compuse din filamente drepte, mai degrabă decât din filamente helicoidale pereche. Există o scădere a concentrațiilor de dopamină și acid homovanilic în nucleul caudat și putamen.

Tablou clinic Această afecțiune rară apare de obicei la 45-75 ani; afectează bărbații de două ori mai frecvent decât femeile. Oftalmoplegia supranucleară este caracteristică. Există un deficit evident al mișcărilor oculare sacadate voluntare (și al fazei rapide a nistagmusului optokinetic) în plan vertical, mai ales la privirea în jos, cu afectarea tardivă a privirii orizontale.Eventual, sunt afectate mișcările lente de urmărire. Reflexele oculocefalic (de exemplu, capul de păpușă) și oculovestibular (caloric) sunt intacte. Distonia axială în extensie, mai ales la nivelul gâtului, este frecventă și se asociază adesea cu rigiditatea membrelor și bradikinezie care pot mima boala Parkinson. Totuși, tremorul este neobișnuit. Combinația de oftalmoplegie supranucleară și rigiditate axială justifică frecventele acuze privind căzăturile. Pot să apară slăbiciune facială, dizartrie, disfagie și exagerarea reflexelor maseterin și de fund de gât (paralizie pseudobulbară), precum și răspunsurile emoționale exagerate și inadecvate (afect pseudobulbar).

Reflexele osteotendinoase vii, răspunsul plantar în extensie și semnele cerebeloase sunt întâlnite uneori. Este frecventă afectarea globală a funcțiilor intelectuale, dar disfuncția corticală focală este rară.

Paralizia supranucleară progresivă trebuie luată în considerare la persoane de vârstă medie și vârstnice, cu căderi repetate, care prezintă un sindrom extrapiramidal, asociat cu distonie nucală și paralizia privirii în jos. Afectarea marcată a mișcărilor oculare la privirea voluntară în jos și laterală o diferențiază de boala Parkinson; la fel și postura distonică în extensie, mai degrabă decât cea flexată a musculaturii axiale, absența tremorului și răspunsul slab la medicația antiparkinsoniană.

TRATAMENT

Evoluția este în general progresivă, cu sindrom de aspirație sau inaniție care duc la deces în cel mult 10 ani. Răspunsul la farmacoterapie este de obicei dezamăgitor. Preparatele dopaminergice reduc uneori rigiditatea și bradikinezia, iar anticolinergicele (trihexifenidil, 6-15 mg/zi) sau drogurile triciclice (amitriptilina, 50-75 mg la culcare) pot ameliora vorbirea, mersul și afectul pseudobulbar.

DEGENERESCENȚA CORTICO – NUCLEO–BAZALĂ Această afecțiune rară, sporadică, începe tipic la vârsta medie sau târzie, cu afectarea funcțională a unuia sau mai multor membre. Examinarea evidențiază semne de parkinsonism, dar anomaliile extrapiramidale sunt insuficiente pentru a justifica deficitul clinic, care rezultă din apraxie. Pe măsură ce boala progresează, apar alte dovezi ale disfuncției corticale: afazie, agnozie, neatenție senzorială și demență ușoară. Morfopatologic, este o pierdere celulară și glioză în cortexul cerebral și în substanța neagră. Răspunsul la medicația antiparkinsoniană este dezamăgitor; evoluția este în general progresivă, cu creșterea invalidității și dependenței, care duc în final la deces.

DEGENERESCENȚA NIGROSTRIATĂ La puțini pacienți cu aspect clasic de boală Parkinson, răspunsul la medicația dopaminergică este mic sau absent, iar studiul morfopatologic la autopsie evidențiază pierdere neuronală și glioză în putamen, globus pallidus, caudat și nucleii subtalamici și substanță neagră. Astfel, această afecțiune a fost numită degenerescență nigrostriată. Are o distribuție în funcție de vârstă și sex asemănătoare cu a bolii Parkinson. Examenul clinic evidențiază parkinsonism, dar de obicei tremorul este relativ frust. Funcția cognitivă este cruțată.

Poate asocia o afectare a funcției vegetative (sindromul Shy-Drager; capitolul 371); examenul fizic în acest caz relevă adesea o combinație de semne piramidale și cerebeloase. Într-adevăr, în unele cazuri, trăsăturile cerebeloase sunt atât de evidente, încât afecțiunea este numită mai adecvat ataxie spinocerebeloasă de tip 1 (atrofie olivopontocerebeloasă; capitolul 369).

Tratamentul pacienților cu degenerescență nigrostriată este dificil. De obicei, este prescrisă medicație antiparkinsoniană, dar este ineficientă.

BOALA MACHADO-JOSEPH/ATAXIA SPINOCEREBELOASĂ TIP 3 Boala Machado-Joseph este o formă autozomal dominantă de degenerescență nigrostriată, care debutează de obicei în decada a treia sau a patra de viață. Cei mai afectați sunt cei cu ascendență portugheză. Poate exista doar un parkinsonism ușor, în timp ce spasticitatea, hiperreflexia, răspunsul plantar în extensie, trăsăturile cerebeloase, oftalmoplegia externă și, uneori, neuropatia periferică sunt pregnante. Funcția cognitivă este păstrată. Morfopatologic, sunt aceleași trăsături ca în degenerescența nigrostriată, dar este afectat și nucleul dințat din cerebel. Nu există tratament specific. → ***Diferitele subtipuri clinice ale bolii, baza lor genetică și ataxiile autozomal dominante asociate cu unele trăsături extrapiramidale sunt discutate în capitolul 369.***

DISTONIA TORSIONALĂ IDIOPATICĂ Apariția mișcărilor și a posturilor distonice fără alte semne neurologice la pacienți cu naștere și anamneză a dezvoltării normale este numită *distonia torsională idiopatică*. Bazele fiziopatologice și biochimice ale acestei entități sunt necunoscute. Examenele morfopatologice nu evidențiază anomalii specifice, dar tulburarea este atribuită disfuncției ganglionilor bazali, parțial datorită observațiilor făcute în cazuri de distonie secundară. Alte posibile cauze de distonie (capitolul 21) trebuie excluse înainte de a se pune acest diagnostic. Tulburarea poate să apară pe baze sporadice sau ereditare. Moștenirea poate să fie autozomal dominantă (cu o genă localizată pe 9q32-34 în unele familii), autozomal recesivă sau X-linkat recesivă (Xq21.3). Debutul în copilărie este asociat cu istoricul familial pozitiv, simptome care încep la membrele inferioare și o invaliditate mai mare decât în formele cu debut tardiv. Cam o treime din pacienți ajung în final să fie imobilizați în cărucior sau la pat.

Examinarea evidențiază mișcări anormale și posturi susținute, caracteristice bolii. Pot fi afectate gâtul, trunchiul, membrele și fața (blefarospasm sau distonie oromandibulară). În capitolul 21 s-a făcut o descriere a acestor variate anomalii motorii. Inițial, ele pot fi depășite prin activitate voluntară, dar în final sunt constante, ducând la diformități și invaliditate.

Ocazional, pacienții au *distonie dopa-responsivă*, moștenită autozomal dominant, cu penetranță incompletă. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 14q. De obicei, debutul este în copilărie, iar examenul fizic evidențiază asocierea tipică de bradikinezie și rigiditate. Răspunsul la doze mici de levodopa este spectaculos.

TRATAMENT

Tratamentul este pur simptomatic și adesea nesatisfăcător. Drogurile anticolinergice în doze mari (de exemplu, trihexifenidil, 40-50 mg/zi) sunt probabil cele mai eficiente în ameliorarea mișcărilor și posturilor anormale. Sunt introduse în doze mici, care se cresc gradat, în funcție de răspuns și toleranță. Fenotiazinele și haloperidolul sunt uneori utile, dar de obicei produc parkinsonism ușor. Diazepamul, baclofenul și carbamazepina sunt ocazional folositoare. Talamotomia stereotactică poate fi utilă când distonia este predominant unilaterală și afectează membrele.

DISTONIA TORSIONALĂ FOCALĂ Poate să apară ca un fenomen izolat, afectând o porțiune mică a corpului, mai degrabă decât având distribuția generalizată descrisă mai sus. Asemenea distonii focale sau segmentare reprezintă probabil variante ale distoniei torsionale idiopatice. Atât *blefarospasmul* (închiderea pleoapelor involuntară, forțată, spontană), cât și *distonia oromandibulară* pot să apară ca distonii focale izolate. Distonia oromandibulară constă în contracții involuntare ale mușchilor masticatori, linguali și periorali, cu deschiderea sau închiderea gurii, strâmbătura, strângerea și retracția buzelor și cu mișcări dezordonate sau de protruzie a limbii. Combinarea blefarospasmului și a distoniei oromandibulare realizează *sindromul Meige*.

Torticolisul spasmodic este caracterizat de tendința capului de a se întoarce într-o parte. *Anterocolisul* se referă la flexia înainte a capului, iar *retrocolisul* la tragerea capului spre spate. Aceste distonii cervicale sunt adesea intermitente la început, dar ulterior capul este ținut permanent în poziție anormală. Uneori apare remisia spontană, mai ales în primele câteva luni de la debut, dar apoi tulburarea este posibil să se permanentizeze și se poate agrava în timp.

TRATAMENT

De obicei, farmacoterapia este nesatisfăcătoare, dar medicamentele folosite în tratamentul distoniei torsionale idiopatice pot fi utile unor pacienți. Injectarea locală de toxină botulinică

în mușchii hiperactivi duce la un beneficiu timp de câteva luni sau săptămâni, prin realizarea unui bloc presinaptic al transmisiei neuromusculare; injecțiile se pot repeta la nevoie. Acesta este cel mai eficient tratament disponibil în cele mai multe distonii focale. Secționarea selectivă a nervului accesor spinal (nervul cranian XI) și a rădăcinilor nervoase cervicale superioare este utilă uneori pacienților cu distonie cervicală care nu răspunde la alte terapii.

DISTONIA FOCALĂ SPECIFICĂ ACTIVITĂȚILOR Crampa scriitorului este o distonie specifică unei activități în care postura anormală a mâinii și a antebrațului apare atunci când mâna este folosită la scris. Pe măsură ce se agravează, postura anormală se poate asocia altor activități, cum ar fi fardarea, bărbieritul sau folosirea tacâmurilor la masă. Tratamentul medicamentos este de obicei nesatisfăcător, obligând adesea pacienții să învețe să folosească cealaltă mână pentru respectivele acțiuni. Injectarea de toxină botulinică în mușchii afectați poate fi utilă uneori, dar de obicei funcția rămâne afectată. Alte distonii specifice activităților se referă la crampele violoniștilor, a bărbierilor și telegrafiștilor; în fiecare dintre acestea, postura distonică apare când mâna este folosită pentru o activitate de îndemânare, asociată ocupației. Bazele fiziopatologice ale acestei tulburări sunt nesigure, dar studii recente au legat-o de o procesare anormală a aferențelor senzoriale de la extremitatea afectată în timpul activității.

TULBURĂRI DE MIȘCARE INDUSE MEDICAMENTOS **Parkinsonismul** Parkinsonismul este o complicație frecventă a tratamentului care realizează depleția dopaminei, cum ar fi rezerpina sau antagoniștii dopaminici antipsihotici (ca fenotiazinele sau butirofenonele). Drogurile antipsihotice cu cea mai mare probabilitate de a determina parkinsonism sunt antagoniștii potenți ai receptorilor D2, care au efect anticolinergic limitat, cum sunt fenotiazinele cu structură piperazinică, haloperidolul și tiotixena. Femeile și vârstnicii au risc crescut pentru aceste complicații. Comparativ cu boala Parkinson, tremorul este mai puțin frecvent și bradikinezia este tipic simetrică; uneori, sunt imposibil de diferențiat, cu excepția istoricului de ingestie medicamentoasă. De obicei, semnele apar în 3 luni de la începutul terapiei medicamentoase și pot persista câteva luni (sau mai mult) după întreruperea terapiei. Parkinsonismul iatrogen este cel mai bine tratat prin întreruperea administrării antipsihoticului, când este posibilă, înlocuirea lui cu un antipsihotic cu activitate anticolinergică mai mare sau asocierea unui anticolinergic, ca trihexifenidilul. Nu trebuie prescrisă levodopa – nu este utilă dacă agentul neuroleptic nu este întrerupt, putând agrava tulburarea psihotică de fond.

Distonia sau diskinezia acută Distonia (cum ar fi blefarospasmul sau torticolisul) sau diskinezia (cum ar fi coreea sau grimasele faciale) acute pot complica tratamentul cu antagoniști ai receptorului dopaminei. Tipic, debutează într-o săptămână de la începerea tratamentului, de obicei în primele 48 de ore, și este mai frecventă la tineri. Baza fiziopatologică este nesigură. Tratamentul cu un drog anticolinergic (de exemplu, benztropină – 2 mg, sau difenhidramină – 50 mg intravenos) este de obicei util.

Akatizia tardivă *Akatizia* reflectă o neliniște motorie. Pacienții sunt incapabili de a sta așezați și se simt obligați să se miște. Frecvent este produsă de tratamentul cronic cu medicamente antipsihotice, în special la femei, și cu droguri; se tratează la fel ca parkinsonismul iatrogen.

Distonia sau diskinezia tardivă Distonia sau diskinezia tardive sunt complicații frecvente ale tratamentului cu droguri antipsihotice pe termen lung (cu antagoniști ai receptorului dopaminei). Riscul de apariție crește cu vârsta, dar patogeneza nu este clară. S-a sugerat că ar fi datorată unei suprasenzitivități induse medicamentos la nivelul receptorilor dopaminei de la nivelul striatum-ului. Cu toate acestea, deși suprasenzitivitatea este o asociere inevitabilă a tratamentului medicamentos antipsihotic cronic, diskinezia tardivă nu apare întotdeauna. Mai mult, evoluția în timp a celor două fenomene este diferită. Suprasenzitivitatea apare relativ devreme în cursul tratamentului și diminuă la întreruperea medicației, în timp ce diskinezia tardivă necesită de obicei o expunere de cel puțin 6 luni înainte de a se dezvolta și poate persista pe termen indefinit. Altă sugestie a implicat o anomalie a neuronilor GABA-ergici. Aceasta este susținută de observațiile că GABA și decarboxilaza acidului glutamic (enzima care sintetizează GABA) sunt reduse în ganglionii bazali, prin administrarea prelungită a drogurilor antipsihotice la animale și că nivelurile GABA din LCR sunt reduse la pacienții cu diskinezie tardivă.

Trăsăturile clinice ale diskineziei tardive includ mișcări coreoatetozice anormale, afectând mai ales fața și gura la adulți și membrele la copii. Distonia tardivă poate fi focală, producând, de exemplu, blefarospasm, torticolis sau distonie oromandibulară sau poate afecta regiuni alăturate (de exemplu, fața și gâtul sau brațul și trunchiul). Distonia generalizată este neobișnuită, mai ales la vârstnici. Pot fi imposibil de diferențiat aceste tulburări de cele din boala Huntington (capitolul 367), coreea Sydenham (capitolul 236) sau distonia torsională idiopatică, în afara istoricului de expunere medicamentoasă. Tulburările iatrogene se rezolvă adesea spontan la copiii și adulții tineri, dar frecvent persistă la adulții de vârstă medie sau la vârstnici.

Rx TRATAMENT

Tratamentul tulburării constituite este adesea nesatisfăcător. Cu toate acestea, este important ca drogurile antipsihotice să fie prescrise numai la nevoie, iar administrarea lor prelungită să fie asociată unor întreruperi periodice, pentru a determina dacă tratamentul mai este necesar. Întreruperea medicației poate demasca și o diskinezie incipientă, care adesea se agravează la întreruperea agentului cauzal. În asemenea circumstanțe, întreruperea permanentă a medicației antipsihotice, dacă este posibilă, poate duce la remisia diskineziei. Tratamentul cu agenți antidopaminergici de tipul haloperidolului și fenotiazinelor (care produc aceste tulburări) suprimă frecvent diskinezia, cel puțin o perioadă, dar trebuie evitați, deoarece pot agrava problema preexistentă. Tratamentul cu agenți care produc depleția dopaminei, cum ar fi rezerpina (0,25 mg, crescând gradat pânal a 2-4 mg/zi) sau tetrabenazina (în țările în care este disponibilă, 12,5 mg, crescând gradat la cel mult 200 mg/zi) este uneori util în reducerea severității diskineziei. De cele mai multe ori, alte abordări farmacologice sunt nesatisfăcătoare. Distonia tardivă poate răspunde la tetrabenazină (dacă este disponibilă) sau la drogurile anticolinergice folosite în distonia torsională idiopatică.

Ticurile tardive asemănătoare sindromului Gilles de la Tourette (vezi mai jos) sunt cel mai bine tratate cu clonidină sau clonazepam.

Sindromul neuroleptic malign Rigiditatea, hipertermia, stratusul mental alterat care amintește de catatonie, presiunea sangvină labilă și disfuncțiile vegetative caracterizează această complicație serioasă a tratamentului cu neuroleptice (agenți antipsihotici), mai ales cu haloperidol. Mai apar tahicardia, tahipneea, acidoza metabolică și mioglobinuria, care poate fi letală. Cauza este necunoscută, dar pare să contribuie antagonizarea dopaminei. Prevalența acestui sindrom printre pacienții care primesc neuroleptice este de sub 2%; sunt frecvent afectați pacienții tineri. Simptomele evoluează 1-2 zile. Sindromul poate să apară în orice moment al tratamentului, dar de obicei apare în primele 30 zile de expunere.

Diagnosticul diferențial include infecțiile, hipertermia malignă și sevrajul la alcool sau droguri. Parkinsonismul indus de medicamente poate fi asemănător, dar nu este asociat cu febră sau modificările vegetative descrise.

TRATAMENT

Tratamentul presupune întreruperea imediată a drogurilor antipsihotice și, de asemenea, a litiului și agenților anticolinergici care pot crește riscul de apariție a tulburării. Tratamentul simptomatic este necesar și include antipiretice și mijloace artificiale de răcire, rehidratare și măsuri de menținere a tensiunii arteriale. Trebuie monitorizat potasiul seric. Dantrolena, bromocriptina și alți agoniști dopaminergici, levodopa, amantadina sau benzodiazepinele sunt uneori folositoare, dar rata mortalității este de 5-20%. Administrarea subcutanată a heparinei reduce riscul trombozei venoase. Cei mai mulți supraviețuitori recuperează complet, dar complicațiile includ insuficiența renală, embolismul pulmonar, sindromul cerebelos cronic (asociat hipertermiei). Recuperarea are loc în aproximativ 2-3 săptămâni.

Alte tulburări de mișcare induse medicamentos Diskinezia sau distonia pot complica terapia cu levodopa sau agoniști dopaminergici; este un fenomen dependent de doză, reversibil după întreruperea medicației sau reducerea dozelor. De asemenea, coreea reversibilă poate complica tratamentul cu droguri anticolinergice, fenitoină, carbamazepină, amfetamine, litiu și contraceptive orale; distonia apare după litiu, carbamazepină și metoclopramid; tremorul postural este produs de teofilină, cafeină, litiu, hormoni tiroidieni, antidepresive triciclice, acid valproic și isoproterenol.

SINDROMUL GILLES DE LA TOURETTE Sindromul Gilles de la Tourette, a cărui prevalență în Statele Unite este de 0,05%, constă din ticuri fonice și motorii multiple, cronice, de cauză necunoscută. Tulburarea nu este asociată unui fond social sau etnic sau anomaliilor perinatale. Simptomele încep tipic la 5-15 ani și urmează o evoluție ondulantă. Uneori este obținut un istoric familial și exprimarea parțială a tarei poate surveni la frații după un singur părinte sau la moștenitorii pacienților. În cele mai multe familii cu boala cronică a ticurilor, este un mod de transmitere autozomal dominant cu penetranță variabilă, asociată cu sexul; băieții sunt mult mai frecvent afectați decât fetele.

Fiziopatologia este obscură; nu apar modificări morfologice. Un exces dopaminergic a fost sugerat de observația clinică a răspunsului ticurilor la tratamentul cu medicamente care blochează dopamina.

Tablou clinic Primul semn constă într-unul sau mai multe ticuri motorii (80% din cazuri) sau fonice (20%). Ticurile motorii afectează frecvent fața și pot consta în tras pe nas, clipit, ridicarea pleoapelor, închiderea ochilor, țuguierea buzelor, crisparea feței, repetate indefinit. La un moment dat, pacienții dezvoltă mai multe ticuri motorii și fonice diferite. Ticurile fonice pot avea formă de mormăit, lătrat, sâsâit, suspin, curățatul gâtului, tușit și exprimare verbală care poate include coprolalia (înjurături și vorbire obscenă apărute în discurs involuntar, și inadecvat), ecolalia (repetarea involuntară a frazelor și cuvintelor folosite de ceilalți) și palilalia (repetarea unor cuvinte sau fraze). Ticurile își pot schimba sediul, severitatea, complexitatea și caracterul în timp; se agravează la stress-ul emoțional și pot fi suprimate voluntar pe termen scurt. În unele cazuri, ticurile sunt complexe (cum ar fi săritul în sus în aer) sau implică activități auto-mutilante repetitive (rosul unghiilor, smulsul părului sau mușcatul buzelor). Ticurile care presupun fenomene senzoriale repetitive, cum ar fi senzațiile de presiune, gâdilat sau termice, pot, de asemenea, să apară. Mulți pacienți prezintă anomalii comportamentale, mai ales tulburări obsesiv-compulsive și o tulburare hiperactivă, cu deficit de atenție.

Cu excepția prezenței ticurilor, examenul fizic nu evidențiază alte anomalii, dar incidența persoanelor stângace și ambidextre este mai mare decât la persoanele normale; mulți pacienți au anomalii electroencefalografice nespecifice, fără semnificație diagnostică.

Adesea, diagnosticul este întârziat ani de zile, simptomele fiind atribuite uneori unei afecțiuni psihiatrice. Pacienții pot să fi primit tratamente scumpe, de care nu aveau nevoie, înainte ca diagnosticul corect să fi fost pus. Depresia, care poate duce la suicid, poate să apară, datorită jenei sociale produsă de ticuri.

Diagnostic diferențial Mulți copii prezintă ticuri simple tranzitorii sau cronice; acestea nu necesită tratament. În unele cazuri, ticuri simple sau multiple persistă câțiva ani, dar dispar târziu în adolescență. Boala Wilson, o cauză tratabilă de diskinezie și ticuri, este în general asociată cu afectare hepatică și renală, inele corneene Kayser-Fleischer, niveluri serice scăzute ale cuprului și ceruloplasminei și excreție crescută a cuprului în 24 ore (capitolul 345). Demența asociată, caracterul mișcărilor anormale și studiul genetic diferențiază boala Huntington (capitolul 367). Coreea Sydenham (capitolul 236) poate fi confundată cu sindromul Gilles de la Tourette atunci când lipsește istoricul de febră reumatică sau poliartrită și când nu există afectare cardiacă; de obicei se rezolvă în 3-6 luni. De asemenea, ticurile pot să apară în sindroamele postencefalitice și ca efect advers al medicației stimulante sau neuroleptice.

TRATAMENT

Tratamentul este simptomatic și poate fi continuat indefinit.

Clonidina ameliorează ticurile motorii și fonice la aproximativ 50% dintre copii, probabil prin reducerea activității neuronilor noradrenergici din locus coeruleus. Doza inițială este de 2-3 µg/kg/zi, crescută după 2 săptămâni la 4 µg/kg/zi și apoi, dacă este necesar, la 5 µg/kg/zi. Poate apărea o scădere a presiunii arteriale la introducerea medicamentului; alte efecte adverse sunt sedarea, salivația crescută sau redusă și diareea.

Haloperidolul a fost larg folosit, mulți ani. Se începe cu o doză zilnică scăzută (0,25 mg), care este crescută gradat cu 0,25 mg la fiecare 5 zile, în funcție de răspuns și toleranță. Doza optimă este, de obicei, de 2-8 mg/zi. Efectele adverse constau în tulburări extrapiramidale ale mișcărilor, sedare, xerostomie, vedere voalată, tulburări gastrointestinale. Pimozida, alt antagonist de receptor dopaminergic, poate fi utilă când haloperidolul nu ajută sau este prost tolerat. Poate produce lărgirea intervalului QT și moarte subită la doze mari, astfel încât electrocardiograma trebuie monitorizată de rutină. Siguranța pe termen lung nu este cunoscută. Se începe cu doze de 1mg/zi, care se cresc cu 2 mg la 10 zile; cei mai mulți pacienți necesită 7-16 mg/zi. Doza totală nu trebuie să depășească 0,3 mg/kg/zi. Uneori, fenotiazinele de tipul flufenazinei ajută, dar pacienții care nu răspund la haloperidol de obicei nu beneficiază de pe urma lor. Au fost încercate și clonazepamul și carbamazepina. Sfatul familial și psihoterapia pot fi de ajutor.

SINDROMUL PICIOARELOR NELINIȘTITE Sindromul picioarelor neliniștite este o tulburare frecventă, cronică, care adesea are o bază familială, cu indicii de transmitere autozomal dominantă. Este caracterizat de nevoia de a se mișca, datorită unor senzații neplăcute de furnicături care apar în profunzimea picioarelor și, uneori, în brațe, mai ales când pacienții sunt relaxați. Din acest motiv, adesea le este greu să stea jos și să doarmă noaptea. De asemenea, mișcările periodice ale picioarelor pot să apară în somn, fiind obiectivate de polisomnografie. Cauza este necunoscută, cu toate că afecțiunea este frecventă în timpul sarcinii și este asociată cu neuropatia uremică sau diabetică, amiloidoza primitivă sau malignitate. Examenul fizic poate aduce dovezi ale bolii sistemice de fond sau ale unei neuropatii periferice ușoare, dar adesea este normal. Simptomele pot răspunde la corecția unei anemii feriprive asociate sau la tratamentul cu medicație

dopaminergică (levodopa sau bromocriptină), benzodiazepine (diazepam sau clonazepam) sau opiacee (codeină, propoxifen sau oxicodonă).

BIBLIOGRAFIE

AMINOFF MJ: Treatment of Parkinson's disease. West J Med 161:303, 1994

BENNETT DA et al: Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 334:771, 1996

CLEETER MWJ et al: Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 1-methyl-4-phenylpyridinium: Evidence for free radical involvement. J Neurochem 58:786, 1992

DOGALI M et al: Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. Neurology 45:753, 1995

EDWARDS RH: Neural degeneration and the transport of neurotransmitters. Ann Neurol 34:638, 1993

GRATZ SS, SIMPSON GM: Neuroleptic malignant syndrome. Diagnosis, epidemiology and treatment. CNS Drugs 2:429, 1994

HYDE TM, WEINBERGER DR: Tourette's syndrome: A model neuropsychiatric disorder. JAMA 273:498, 1995

IANNACCONE S et al: Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. Mov Disord 10:2, 1995

KORDOWER JH et al: Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. N Engl J Med 332:1118, 1995

LOZANO AM et al: Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. Lancet 346:1383, 1995

MOURADIAN MM et al: Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. Ann Neurol 27:18, 1990

NYGAARD TG et al: Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. Nature Genet 5:386, 1993

PARKINSON STUDY GROUP: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 328:176, 1993

PARKINSON STUDY GROUP: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Ann Neurol 39:29, 1996

POLYMEROPOULOS MH et al: Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science 274:1197, 1996

REMY P et al: Clinical correlates of [^{18}F]fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients. Ann Neurol 38:580, 1995

QUINN N: Drug treatment of Parkinson's disease. BMJ 310:575, 1995

SCHULZER M et al: The antiparkinson efficacy of deprenyl derives from transient improvement that is likely to be symptomatic. Ann Neurol 32:795, 1992

WICHMANN T et al: Parkinson's disease and the basal ganglia: Lessons from the laboratory and from neurosurgery. Neuroscientist 1:236, 1995

369

Roger N. Rosenberg

TULBURĂRILE ATAXICE

Afecțiunile ataxice moștenite sau dobândite cuprind o serie de manfestări clinice ce includ ataxia, dizartria, dismetria și tremorul intențional, rezultate din implicarea cerebelului și a căilor sale aferente și eferente.

Abordarea pacientului

Cu afecțiune ataxică Ataxia este un semn neurologic obișnuit și important. Pacienții au simptome și semne de ataxie, cu tulburări ale mersului, vorbire neclară, vedere încețoșată, tulburări de coordonare a mâinii și tremor la mișcare. Viteza și modelul acestor simptome cerebeloase sunt importante în stabilirea posibilităților de diagnostic diferențial (tabelul 369-1). O accentuare progresivă, lentă și continuă a simptomelor, cu implicare simetrică și bilaterală sugerează o cauză biochimică, metabolică, imunologică sau toxică. Din contră, simptomatologia focală și unilaterală, cu cefalee și alterarea conștienței, posibil cu pareză de nervi cranieni ipsilaterali și slăbiciune musculară contralaterală sugerează un proces cerebelos înlocuitor de spațiu, cum ar fi tumoră primară sau metastatică, abces, infarct mare, hemoragie sau hematom subdural în fosa posterioară.

Ataxia simetrică, progresivă poate fi, de asemenea, clasificată în forme cu debut acut (debut în ore sau zile), subacut (săptămâni sau luni) sau cronic, dezvoltându-se în luni sau ani. Tipurile de ataxie acută și reversibilă cuprind intoxicația cu alcool, difenilhidantoină, barbiturice și alți agenți. Intoxicațiile produse prin expunere la toluen, inhalare de motorină, clei, vopsele în spray sau expunere la mercur sunt alte exemple. Copiii cu sindrom postinfecțios pot dezvolta mers ataxic sau dizartrie ușoară, ambele reversibile. Dezvoltarea subacută a ataxiei în săptămâni sau luni se poate datora efectului direct, combinat, al alcoolismului și tulburărilor de nutriție, în special pentru vitamina B_1 și B_{12}. Un sindrom paraneoplazic ce se poate asocia cu mioclonus și opsoclonus – se însoțește de mers ataxic handicapant. Au fost identificați autoanticorpi specifici (Yo, Ri și PCD) ce sunt responsabili pentru degenerarea cerebeloasă, în principal a părții mediane sau a vermisului (vezi capitolul 103). Pacientele pot avea ataxie cerebeloasă înainte de depistarea unui carcinom de sân sau ovarian. Înlăturarea tumorii poate preveni progresia ulterioară a simptomelor și la unii pacienți produce și ameliorarea mersului. Mersul ataxic cronic cu durata de luni sau ani sugerează o ataxie metabolică sau ereditară. Hipotiroidismul trebuie considerat ca formă de mers ataxic reversibilă și ușor de tratat.

La pacienții cu semne de ataxie progresivă, focală, de natură acută este important să fie luate în considerare leziuni vasculare, inclusiv infarct cerebelos acut cu edem, hemoragie cerebeloasă și hematom subdural de fosă posterioară. Tomografia computerizată (TC) va evidenția procesele semnificative clinic de acest tip, ce pot necesita decompresie chirurgicală. În mod similar, un gliom cerebelos primar sau o metastază într-o emisferă cerebeloasă poate determina deficit focal progresiv, asociat cu alterarea stării de conștiență. Hernierea rostrală în trunchiul cerebral sau o herniere caudală bruscă a amigdalelor cerebeloase trebuie luate în considerație și evaluate de urgență (vezi capitolul 366). Un abces cerebelos primar se poate manifesta în același fel. Limfomul sau leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) la un pacient cu SIDA se pot manifesta cu semne cerebeloase focale acute. Pacienții cu scleroză multiplă acută pot avea deficite cerebeloase ipsilaterale focale semnificative, din cauza unei plăci întinse de demielinizări mari. Istoricul de deficit neurologic preexistent și examenul lichidului cefalorahidian (LCR) pot fi foarte utile în diagnosticul sclerozei multiple.

Ataxia cerebeloasă adevărată trebuie diferențiată de ataxia vertiginoasă, ultima fiind o tulburare a mersului, asociată cu un grad înalt de amețeală, senzație de nesiguranță sau de deplasare (vezi cap. 20). Ataxia cerebeloasă adevărată nu presupune aceste acuze vertiginoase și este în mod clar un mers instabil, cauzat de dezechilibru. Slăbiciunea musculaturii proximale a membrelor inferioare și o varietate de polinevrită idiopatică acută (sindromul Miller-Fisher) pot simula dezechilibrul din boala cerebeloasă.

ATAXIILE DOBÂNDITE

Circuitul cerebelos, ce cuprinde cerebelul, căile spinocerebeloase și calea frontopontocerebeloasă cu originea în lobul frontal, partea rostrală (aria 10 a lui Brodmann), este implicat într-o serie de afecțiuni dobândite. Bolile cerebrovasculare ce produc infarcte acute și subacute, infarctele hemoragice și hemoragiile pot determina sindrom ataxic acut. Leziunile de acest tip vor determina simptome cerebeloase ipsilaterale cu partea afectată și se pot asocia cu alterarea stării de conștiență, prin

creșterea presiunii intracraniene, cu semne pontine ipsilaterale, incluzând pareze de nervi VI și VII, prin compresie directă a punții. Similar, tumorile cerebeloase, plăcile demielinizante din scleroza multiplă și abcesele produc deficite progresive ipsilaterale cu leziunea cerebeloasă. Alte două entități importante sunt sindroamele paraneoplazice datorate tumorilor din afara encefalului, care produc deficite cerebeloase acute bilaterale printr-un proces mediat de anticorpi (vezi cap. 103), precum și degenerarea cerebeloasă subacută a vermisului, cu mers ataxic, produsă de alcoolismul cronic.

Pacienții cu SIDA pot dezvolta un sindrom ataxic acut datorat leucoencefalopatiei multifocale progresive, ce determină un proces rapid de demielinizare, ca rezultat al virusului JC (vezi cap. 379). Ataxia progresivă a mersului și extremităților mai poate fi determinată de afecțiuni toxice și metabolice, cum ar fi hipotiroidia, hiponatremia, deficiența de vitamină B_1, deficiența de vitamina B_{12}, niveluri toxice de fenitoină, litiu, bismut, germaniu, metil mercur, solvenți organici și tratament cu chimioterapeutice citostatice (vezi capitolul 380). Rareori, leziuni congenitale, cum este malformația Chiari tip I cu compresiunea trunchiului cerebral de către tonsilele cerebeloase și dilatație congenitală a ventriculului IV într-un chist larg, din cauza alterării drenajului LCR (sindromul Dandy-Walker) se manifestă la adulți ca sindrom ataxic difuz progresiv. Bolile infecțioase specifice ce pot avea ataxie sunt sifilisul meningovascular la pacienții recent infectați și tabesul dorsal determinat de degenerarea căii spinocerebeloase, la pacienții infectați cronic. Boala Lyme poate determina simptome ataxice.

Alte cauze infecțioase rare de ataxie dobândită cuprind virusul polio, coxsackie, echo, Epstein-Barr, toxoplasmoza, *Legionella* și proteina prion ce produce boala Creutzfeldt-Jakob (vezi cap 153 și 379).

ATAXIILE EREDITARE

Dintre sindroamele de ataxie ereditară, unele se transmit autozomal dominant sau autosomal recesiv, iar unele sunt determinate de mutații mitocondriale și au, astfel, transmitere maternă. În ultimii ani, au fost făcute progrese semnificative în determinarea bazelor moleculare ale acestor sindroame (tabelul 369-2), astfel încât clasificările bazate numai pe expresia clinică sunt înlocuite de clasificarea genomică.

Deși manifestările clinice și elementele neuropatologice ale afecțiunii cerebeloase domină tabloul clinic, pot exista modificări caracteristice în ganglionii bazali, trunchiul cerebral, măduva spinării, nervii optici, retină și nervii periferici. În familii numeroase cu boală moștenită dominant, există multe tablouri clinice, de la manifestări cerebeloase pure la tulburări mixte cerebeloase și de trunchi cerebral, sindroame cerebeloase și de ganglioni bazali, și boli ale măduvei spinării sau ale nervilor periferici. Rareori este prezentă și demența. Tabloul clinic poate fi important în familiile cu ataxie transmisă dominant, dar, uneori, majoritatea membrilor familiei prezintă un sindrom caracteristic, în timp ce unul sau mulți alții au un fenotip complet diferit.

Problema pusă de afecțiunile sistemului nervos transmise dominant, cum este degenerarea cerebeloasă moștenită, este lipsa cunoașterii unui indiciu metabolic primar sau a unui produs depozitat primar, care să indice o potențială bază moleculară pentru boală. În aceste afecțiuni cerebeloase, există un model al degenerării neuronale, cu glioză secundară variabilă. Chiar dacă este decelată prezența anomaliilor proteice specifice în gel bidimensional sau modificări specifice ale ARN mesager prin tehnica „northern blot“ în probe din creierul pacienților ce au boală cerebeloasă transmisă dominant, aceasta nu garantează concluzia că aceste modificări sunt datorate unei mutații genetice primare și nu sunt de fapt rezultatul prezenței bolii. Din această cauză, trebuie angajate noi strategii de cercetare, pentru a determina bazele moleculare ale bolilor autozomal dominante și explicația moleculară a variațiilor fenotipice în și între familii. Analiza legăturilor între gene s-a dovedit a fi un instrument puternic cu care se poate cartografia localizarea cromozomială a unor boli neurologice ataxice transmise dominant, pentru care nu sunt cunoscute bazele biochimice, și aceste noi constatări au ajutat la clasificarea variatelor fenotipuri clinice (vezi tabelul 369-2).

ATAXII TRANSMISE AUTOZOMAL DOMINANT

După cum am arătat în tabelul 369-2, noua clasificare genomică a ataxiilor transmise dominant include ataxia spinocerebeloasă (ASC) tip 1, ASC 2, ASC 3/boala Machado-Joseph, ASC 4, ASC 5, atrofia dentatorubropalidoluisiană (ADRPL), degenerarea spinocerebeloasă cu degenerare a retinei (ASC 7) și ataxia episodică (AE) tipurile I și II (AE-1 și AE-2). Utilizarea denumirii ASC 6 s-a făcut pentru acele forme de ataxie transmisă autozomal dominant pentru care nu s-a desemnat un locus pe cromozomi.

ASC 1 ASC 1 s-a numit anterior *atrofia olivopontocerebeloasă*, dar noile date genomice au arătat că entitatea reprezintă câteva genotipuri diferite, cu caracteristici clinice ce se suprapun.

Tabel 369-1

Etiologia ataxiei cerebeloase

Semne simetrice și progresive			Semne focale și ipsilaterale cerebeloase		
Acute (ore, zile)	**Subacute (zile, săptămâni)**	**Cronice (luni, ani)**	**Acute (ore, zile)**	**Subacute (zile, săptămâni)**	**Cronice (luni, ani)**
Alcool, litiu, difenilhidantoină, barbiturice (istoric pozitiv și screening toxicologic) Cerebelite acute virale (lichidul cefalorahidian sugestiv de infecție acută virală) Sindrom postinfecțios	Intoxicații: mercur, solvenți, motorină, clei, medicamente chimioterapeutice, citotoxice Alcoolice-nutriționale (deficiențe de vitamine B_1 și B_{12}) Boala Lyme	Sindrom paraneoplazic Hipotiroidie Boli ereditare Tabes dorsalis (sifilis terțiar)	Vasculare: infarcte cerebeloase, hemoragii sau hematom subdural Infecțioase: abcese cerebeloase (masă tumorală la TC/RM, istoric pozitiv în sprijinul leziunii)	Neoplazice: gliom cerebelos, tumori metastatice (sugestive de neoplasm la RM/TC) Demielinizante: Scleroză multiplă (istoric, LCR și RM corespunzătoare) Leucoencefalopatia multifocală progresivă din SIDA (test HIV pozitiv și numărătoarea de celule CD4+ pentru SIDA)	Glioză stabilă secundară unei leziuni vasculare sau plăci demielizante (leziuni stabile la RM/TC) mai vechi de câteva luni Leziuni congenitale: Malformațiile Dandy-Walker sau Arnold-Chiari (malformații descrise RM/TC)

ABREVIERI: LCR – Lichidul cefalorahidian; TC – tomografie computerizată; HIV – virusul imunodeficienței umane; RM – rezonanță magnetică.

Simptome și semne Sindromul clinic ASC 1 este caracterizat de dezvoltarea la adult sau la maturitatea târzie a unei ataxii cerebeloase progresive a trunchiului și membrelor, tulburări de echilibru și mers, încetinirea mișcărilor voluntare, vorbirea sacadată, nistagmus și tremor oscilator al capului și trunchiului. Pot apărea și dizartrie, disfagie sau pareze de oculomotor sau facial. Simptomele extrapiramidale cuprind rigiditate, facies imobil, tremor parkinsonian. Reflexele sunt de obicei normale, dar cel rotulian și ahilian pot fi pierdute și poate apărea răspuns plantar în extensie. Poate să apară demență, dar de obicei este moderată. Este frecventă tulburarea funcției sfincteriene, cu incontinență urinară și uneori și pentru materiile fecale.

La examinarea macroscopică postmortem a creierului, se evidențiază micșorarea marcată a jumătății ventrale a punții, dispariția eminenței olivare de pe suprafața ventrală a bulbului și atrofia cerebelului. La examinarea histologică se găsesc pierderi variabile de celule Purkinje, reducerea numărului de celule în stratul molecular și granular, demielinizarea pedunculilor cerebeloși mijlocii și a emisferelor cerebeloase, precum și pierdere severă de celule în nucleii pontini și olive. În cazurile cu fenomene extrapiramidale, se pot găsi modificări degenerative în nucleii striați, în special în putamen, și pierderea de celule pigmentare din substanța neagră. Frecvent este prezentă degenerare mai diseminată în sistemul nervos central (SNC), cuprinzând și implicarea coloanelor posterioare și fibrelor spinocerebeloase, în special în cazurile transmise autozomal dominant.

Genetica Defectul ASC 1 a fost localizat pe cromozomul 6 (6p22-p23) și s-a descoperit că gena răspunzătoare conține secvențe CAG de ADN repetitive (vezi capitolul 363). Alelele mutante au mai mult de 43 de repetiții CAG, în timp ce alelele de la subiecții de control au 36 sau mai puține repetiții. Există o corelație directă între un număr mare de repetiții și debutul la o vârstă mai tânără a ASC 1. Cazurile juvenile au un număr mai mare de repetiții, iar anticiparea e prezentă la generațiile

Tabelul 369-2

Clasificarea genotipică a ataxiilor spinocerebeloase

Nume	Locus	Fenotip
ASC 1 (tip 1 autozomal dominant)	6p22-p23 cu repetiții CAG	Ataxie cu oftalmopareză, elemente piramidale și extrapiramidale
ASC 2 (tip 2 autozomal dominant)	12q-23-24.1 cu repetiții de CAG	Ataxie cu sacade lente și minime elemente piramidale și extrapiramidale
Boala Machado-Joseph/ ASC 3 (tipul 3 autozomal dominant)	14q24.3-q32 cu repetiții CAG în cu porțiunea liberă, de decodificare	Ataxie cu oftalmopareză și semne variate piramidale, extrapiramidale și amiotrofice.
ASC 4 (tipul 4 autozomal dominant)	16q24-ter	Ataxie cu mișcări oculare normale, neuropatie senzitivă axonală și semne piramidale
ASC 5 (tipul 5 autozomal dominant)	Regiunea centromerică a cromozomului 11	Ataxie și dizartrie
ASC 6 (tipul 6 autozomal dominant)	Repetiții CAG polimorfe în canalele de calciu alfa$_1$A voltaj-dependente	Ataxie, dizartrie, nistagmus, ușoară pierdere a sensibilității proprioceptive.
Atrofia dentorubropalidoluisiană (autozomal dominant)	12p12-ter cu repetiții de CAG	Ataxie, coreoatetoză, distonie, convulsii, mioclonii, demență
Degenerescența spinocerebeloasă cu degenerare a retinei (autozomal dominant)	3p12-p21.1	Ataxie cu degenerare a retinei.
Ataxia Friedreich (autozomal recesiv)	9q cu repetiții G.A.A. intronice	Ataxie, areflexie, răspuns plantar în extensie, deficite posturale, cardiomiopatie, diabet zaharat, scolioză, deformări ale piciorului
Ataxia Friedreich (autozomal recesiv)	8q13, deficit alfa-TTP	Același fenotip ca la 9q, dar asociat cu deficit de vitamină E
Sindromul Kearns-Sayre (sporadic)	Deleții ADNmt și mutații la duplicare	Ptoză, oftalmoplegie, degenerescență retiniană pigmentară, cardiomiopatie, diabet zaharat, surditate, blocuri cardiace, creșterea proteinelor în LCR, ataxie
Epilepsia mioclonică și sindromul fibrelor roșii franjurate (MERRF) (transmitere maternă)	Mutație în ADNmt a ARNt^{lys} la 8344; și o mutație la 8356	Epilepsie mioclonică, miopatie cu fibre roșii franjurate, ataxie
Encefalopatie mitocondrială, acidoza lactică și accident vascular cerebral (sindromul MELAS) transmitere maternă)	Mutație ARNt^{leu} la 3243; și la 3271 și 3252	Cefalee, accident vascular cerebral, acidoză lactică, ataxie
Boala Leigh; encefalopatie necrozantă subacută (transmitere maternă sau autozomal recesivă)	Defect al complexului V ADN mt (gena ATP-azei la 8993) sau defect de sinteză proteică mitocondrială (ambele moștenite matern) sau defect al complexului IV (autozomal recesiv)	Retard, hipotonie, deficite ale nervilor cranieni, insuficiență respiratorie, imagini hiperintense T2 la rezonanța magnetică în ganglionii bazali, cerebel, trunchiul cerebral; ataxie.
Ataxia episodică tip I (AE-1) (autozomal dominant)	12p; gena canalului de potasiu, KcNA1	Episoade de ataxie de minute, provocate de stress sau efort; cu fasciculații la mână sau față; semnele cerebeloase nu sunt progresive; răspunde la fenitoină
Ataxia episodică, tip II (AE-2) (autozomal dominant)	19p; gena nu se cunoaște	Episoade de ataxie de zile, provocate de stress, oboseală; cu nistagmus la privirea în jos; atrofie cerebeloasă; semne cerebeloase progresive; răspunde la acetazolamidă
Ataxie-teleangiectazie (autozomal recesiv)	11q22-23; *ATM* gena pentru reglarea ciclului celular, traducerea semnalului mitogenetic și recombinării meiotică	Teleangiectazie, ataxie, dizartrie, infecții pulmonare; neoplazii ale sistemului limfatic; deficite IgA și IgG1, diabet zaharat; neoplasm de sân
Ataxia spinocerebeloasă cu debut infantil a lui Nikali ș.a. (autozomal recesiv)	10q23.3-q24.1	Ataxie infantilă, neuropatie senzorială; atetoză, deficit auditiv; oftalmoplegie, atrofie optică, hipogonadism primar la femei.

SURSĂ: Modificat după Rosenberg (1995)

următoare. Gena ASC 1 are 450 kilobaze (kb) lungime și nouă exoni, cu primii șapte exoni localizați într-o regiune 5' netranslatată și ultimii doi exoni conținând regiunile de codare. Transcrierea ASC 1 conține 10.600 baze și e transcrisă atât de pe alela de tip sălbatic, cât și de pe alelele ASC 1. Repetarea CAG, care codifică un lanț de poliglutamină, se află în regiunea de codificare. Produsul genei ASC 1, numit ataxină 1 – este o nouă proteină cu funcție necunoscută. Va fi de mare interes să se descopere cum expansiunile de repetiții CAG variabile, ce codifică lungimea lanțurilor de poliglutamină, pot conduce la degenerare neuronală selectivă, acompaniată de anticipare clinică (vezi capitolul 363).

SCA 2 *Simptome și semne* La cubanezi a fost descris un alt fenotip clinic, ASC 2. Acești pacienți sunt probabil descendenții unui strămoș comun, iar acest grup poate fi cel mai mare și omogen eșantion de pacienți ataxici descris până acum. Vârsta debutului se întinde de la 2 la 65 ani și este o mare variabilitate clinică între diferitele familii. Dacă presupunem că acești pacienți au un strămoș comun, frecvența bolii în populație reprezintă efectul descendenței lui. Deși caracteristicile neuropatologice și clinice sunt compatibile cu diagnosticul de ASC 1 (cuprinzând rigiditatea parkinsoniană, paloarea discului optic, spasticitate și degenerescență retiniană) – se pare că ASC 2 este o formă distinctă de boală cerebeloasă degenerativă.

Genetică Gena familiilor cu ASC 2 a fost localizată pe12q23-q24.1.Astfel, fenotipurile similare de ASC 1 și ASC 2, localizate pe 6p, respectiv 12q – reprezintă genotipuri diferite. Gena recent identificată conține, de asemenea, extensii de CAG repetitiv. Atrofia spinocerebeloasă dominantă cu afectare retiniană e un genotip separat și se află pe 3p12-p21.1.

Boala Machado-Joseph/ASC3 Boala Machado-Joseph (BMJ) este o afecțiune degenerativă spinocerebeloasă autozomal dominantă, descrisă pentru prima dată printre portughezii și descendenții lor din New England și California. Apoi BMJ a fost găsită în familii din Portugalia, Australia, Brazilia, Canada, China, Anglia, Franța, India, Israel, Italia, Japonia, Spania, Taiwan și Statele Unite.

Simptome și semne BMJ a fost clasificată în trei tipuri clinice. În tipul I MBJ (tipul distonie-parkinsonism-scleroză laterală amiotrofică), deficitele neurologice apar în primele două decade și conduc la slăbiciune și spasticitate a extremităților, în special la membrele inferioare, deseori cu distonia feței, gâtului, trunchiului și extremităților. Sunt frecvente clonusul rotulian și ahilean și, de asemenea, răspunsul plantar de extensie. Mersul este lent și țeapăn, cu bază ușor crescută și clătinare dintr-o parte în alta; acest mers este rezultatul spasticității, nu e ataxie adevărată. Nu există titubare la nivelul trunchiului. Spasticitatea și astenia faringelui determină dificultăți în vorbire și deglutiție. De remarcat este nistagmusul vertical și orizontal evident, pierderea mișcărilor oculare rapide, a sacadelor hipermetrice și hipometrice și alterarea privirii verticale în sus. Manifestări frecvente și precoce sunt fasciculațiile faciale, miokimia facială, fasciculații linguale fără atrofie, oftalmopareză și protruzie oculară.

În tipul II de BMJ (tipul ataxic), apar deficite cerebeloase adevărate, cuprinzând disartrie, ataxia mersului și a extremităților, ce încep în decadele a 2-a și a 4-a, asociind deficite corticospinale și extrapiramidale: spasticitate, rigiditate, distonie. Tipul II este cea mai frecventă formă de boală. Sunt de asemenea prezente oftalmopareze, deficite ale privirii verticale superioare și fasciculații faciale și linguale. Tipul II de BMJ trebuie diferențiat de afecțiunile degenerative ASC 1 și ASC 2, care au trăsături comune cu el.

Tipul III BMJ (tipul ataxic-amiotrofic) apare în decadele cinci până la șapte de viață cu tulburări pancerebeloase, ce includ disartrie și ataxie a mersului și extremităților. Pierderea sensibilității distale, incluzând sensibilitatea dureroasă, tactilă, vibratorie și mioartrokinetică precum și atrofia distală sunt foarte evidente, indicând prezența neuropatiei periferice. Reflexele tendinoase profunde sunt diminuate sau absente și nu apar elemente corticospinale sau extrapiramidale.

Vârsta medie de debut a simptomelor este de 25 de ani. Deficitele neurologice progresează invariabil și conduc la deces prin debilitare în maximum 15 ani de la debut, în special la pacienții cu tipul I sau II de boală. Pacienții au funcțiile intelectuale normale.

Elementele patologice majore sunt pierderea variabilă de neuroni și înlocuirea lor glială în corpul striat și pierdere severă în zona compactă a substanței negre. O pierdere moderată de neuroni apare în nucleul dentat al cerebelului și în nucleul roșu. În cortexul cerebelos se pierd celule Purkinje și celule granulate. Tot pierderi celulare apar în nucleul dentat și în nucleii motori ai nervilor cranieni. Protejarea olivelor inferioare diferențiază BMJ de alte ataxii transmise dominant.

Genetică Locusul genei pentru BMJ a fost stabilit pe 14q24.3-q32 prin linkaj genetic. Genele de la familiile cu BMJ din Japonia, America de Nord și de Sud sunt localizate pe același locus cromozomial. În genele BMJ sunt prezente expansiuni de CAG repetitiv instabile, iar vârsta mai tânără de debut este asociată cu secvențe repetitive mai lungi. Subiecții normali din lotul de control au între 12 și 37 secvențe de CAG care se repetă, iar alelele de BMJ au între 62 și 74 secvențe de CAG repetitiv.

ASC 4 Este descrisă o familie cu ataxie progresivă, deficite ale tractului piramidal, mișcări oculare normale și neuropatie axonală senzitivă importantă; tara este transmisă autozomal dominant și localizată pe cromozomul 16q24-ter.

ASC 5 În sfârșit, o altă familie este descrisă (care are două ramuri majore, ambele descendenți din bunici paternali ai președintelui Abraham Lincoln) la care ataxia spinocerebeloasă transmisă dominant (ASC 5) se datorează unei gene localizate pe cromozomul 11.

ASC 6 Screening-ul genomic pentru secvențe repetitive de CAG în alte familii cu ataxie autozomal dominantă a evidențiat alt locus (vezi tabelul 369-2).

Atrofia dentatorubropalidoluisiană (ADRPL) ADRPL este o anomalie cu manifestări clinice diferite, ce se caracterizează prin ataxie progresivă, coreoatetoză, distonie, convulsii, mioclonii și demență. Sindromul de ADRPL se datorează unor repetiții ale tripletului CAG instabile în porțiunea liberă de decodificare a unei gene localizate pe cromozomul 12p12-ter. Extensii mai mari se găsesc la pacienții cu debut precoce. Numărul de repetări este ≥ 49 la pacienții cu ADRPL; este ≤26 la indivizii de control. Poate apărea anticipația; la generații succesive din anumite familii debutul este progresiv mai devreme, în asociere cu creșterea numărului de secvențe CAG care se repetă. Extensii mai mari se găsesc la copiii care moștenesc boala de la tată.

ASC cu degenerare a retinei (ASC 7) La degenerarea spinocerebeloasă moștenită dominant asociată cu anomalii piramidale a fost descrisă și degenerare retiniană, cuprinzând pierderea puterii de discriminare a culorilor și degenerare maculară. În câteva familii cu acest sindrom este prezentă anticipația, sugerând că se poate datora un extensii de trinucleotide repetitive. Sindromul a fost localizat pe cromozomul 3p12-p21.1, dar gena nu a fost clonată și identificată.

ATAXIA PERIODICĂ TIPURILE 1 și 2 Există două boli rare transmise dominant ce au fost localizate pe cromozomul 12p (gena unui canal de potasiu) pentru tipul 1 și pe 19p pentru tipul 2. Pentru mai multe amănunte vezi tabelul 369-2.

ATAXIILE AUTOZOMAL RECESIVE **Ataxia Friedreich** Este cea mai întâlnită formă de ataxie moștenită, cuprinzând o jumătate din toate ataxiile congenitale. Poate apărea într-o formă clasică sau în asociere cu un sindrom de deficit al vitaminei E determinat genetic.

Simptome și semne Ataxia Friedreich apare înainte de vârsta de 25 ani, cu mers din ce în ce mai nesigur, căderi frecvente și titubații. Extremitățile inferioare sunt mai sever afectate decât cele superioare. Simptomul de debut este uneori disartria, iar rareori semnele inițiale sunt scolioza progresivă, deformarea piciorului, nistagmusul sau cardiopatia.

Examenul neurologic arată nistagmus, pierderea mișcărilor oculare rapide, titubație a trunchiului, disartrie, dismetrie și ataxia extremităților, mișcări ale trunchiului. De obicei se găsesc răspuns plantar în extensie (cu tonus normal al trunchiului și extremităților), reflexe osteotendinoase profunde absente și slăbiciune musculară (mai mare distal decât proximal). Apare pierderea sensibilității vibratorii și proprioceptive. Vârsta medie de deces este 35 ani. Femeile au un prognostic semnificativ mai bun, cu supraviețuirea la 20 de ani de 100% la femei față de 63% la bărbați.

Afectarea cardiacă apare la 90% din pacienții cu ataxie Friedreich. S-au descris cardiomegalie, hipertrofie concentrică, sufluri și tulburări de conducere. La un procent mic de pacienți sunt prezente retardare mentală moderată sau sindroame psihiatrice. O incidență neobișnuit de mare a diabetului (20%) e prezentă și se asociază cu rezistența la insulină, disfuncție a celulelor betapancreatice și diabet de tip I. Totuși, nu s-a descris nici o legătură între gena ataxiei Friedreich și locusurile ce predispun la diabet zaharat. Sunt frecvente deformările osteomusculare și cuprind picior scobit, picior equinovarus și scolioză.

Principalul loc afectat este măduva spinării și nervii periferici. Poate apărea ușoară atrofie cerebeloasă și a circumvoluțiunilor cerebrale. Scleroza și degenerarea sunt prezente predominant în tracturile spinocerebeloase, tracturile corticospinale laterale și coloanele posterioare. Este descrisă degenerarea nucleilor glosofaringianului, vagului, hipoglosului și a nucleilor profunzi cerebeloși. Cortexul cerebral este normal histologic cu excepția pierderii de celule Betz din girul precentral.

Nervii periferici sunt afectați major, cu pierderea fibrelor groase mielinizate. Densitatea fibrelor mielinizate mici e normală, dar mărimea axonilor și grosimea mielinei sunt diminuate.

Afectarea cardiacă constă în hipertrofie miocitară și fibroză, displazie fibromusculară vasculară focală cu depuneri subintimale sau în medie de material acid periodic Schiff (PAS) pozitiv, miocitopatie cu nuclei neobișnuit de pleomorfi și degenerare focală a fibrelor nervoase mielinizate și nemielinizate și a ganglionilor cardiaci.

Genetica Forma clasică de ataxie Friedreich a fost localizată pe 9q13-q21, iar gena mutantă conține secvențe repetitive întinse de tripleți GAA în primul intron al „genei frataxină". Starea este homozigotă pentru secvențele repetitive extinse de GAA la majoritatea pacienților. Persoanele normale au de la 7 la 22 secvențe repetitive de GAA iar bolnavii au între 200 și 900 secvențe repetitive de GAA. Pacienții cu ataxie Friedreich au niveluri de ARNm nedetectabile sau foarte scăzute, comparativ cu purtătorii și indivizii din grupul de control și astfel boala este cauzată de o pierdere a funcției proteinei frataxină. Ataxia Friedreich clasică trebuie deosebită și comparată cu ataxia Friedreich asociată cu deficit de vitamina E. Aspectele clinice ale ataxiei Friedreich clasice nu pot fi distinse de cele ale formei asociate cu deficit de vitamina E.

S-au delimitat două forme de ataxie ereditară asociată cu anomalii în interacțiunea vitaminei E (αtocoferol) cu lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL). Ataxia fenotipului Friedreich cu deficit de vitamină E (AVED) și a-betalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig) au fost clarificate la nivel molecular genetic. Abetalipoproteinemia e determinată de mutații în gena care codifică subunitatea mare a proteinei microzomale de transfer a trigliceridelor (MTP). Defecte ale MTP determină alterarea formării și secreției VLDL în ficat. Acest defect determină un deficit al aportului de vitamină E la țesuturi, inclusiv sistemul nervos central și periferic (deoarece VLDL este molecula de transport a vitaminei E și a altor constituenți liposolubili). AVED se datorează mutației genei pentru proteina de transfer a αtocoferolului (α-TTP) de pe cromozomul 8 (8q13). Acești pacienți au alterată capacitatea de a lega vitamina E în VLDL produse și secretate de ficat, ceea ce determină un deficit de vitamină E în țesuturile periferice. De aceea, fie absența VLDL (abetalipoproteinemia) fie alterarea legării vitaminei E de VLDL (AVED) determină sindrom ataxic. Forma clasică de ataxie Friedreich poate, de asemenea, să fie asociată cu alterarea metabolismului VLDL sau al vitaminei E. Din nou, o clasificare a genotipului s-a dovedit a fi esențială în diferențierea formelor clinice variate de sindrom Friedreich.

Ataxie teleangiectazie *Simptome și semne* Pacienții au din prima decadă de viață leziuni de teleangiectazie progresive asociate cu deficite ale funcției cerebeloase și nistagmus. Manifestările neurologice seamănă cu cele din boala Friedreich, iar acestă entitate trebuie inclusă în diagnosticul diferențial. Pot apărea ataxia trunchiului, a extremităților, dizartria, răspuns plantar în extensie, mioclonii bruște, areflexie și deficite senzitive distale. Există o incidență mare a infecțiilor pulmonare recurente și a neoplaziilor sistemului limfatic și reticuloendotelial la pacienții cu ataxie-teleangiectazie (AT). Incidența cancerului este crescută. Sunt descrise hipoplazii ale timusului cu deficiențe imune celulare și umorale (IgA și IgG2), îmbătrânire prematură și anomalii endocrine, cum ar fi diabet zaharat insulinodependent. Există o incidență crescută de limfoame, boală Hodgkin și leucemii acute. Leucemiile acute sunt cu celule de tip T. Este o incidență crescută, de asemenea, a cancerului de sân la femeile heterozigote pentru AT.

Deficitele imunologice și susceptibilitatea crescută la cancer au fost legate etiologic de anomalii celulare în AT. Expunerea culturilor de celule la radiații ionizante încetinește rata replicării ADN și creșterea frecvenței aberațiilor cromozomiale.

Cele mai frapante modificări neurohistopatologice includ pierderea de celule Purkinje granulare în formă de „coșuleț" din cortexul cerebelos precum și de neuronii din nucleii cerebeloși profunzi. Pot exista pierderi neuronale din olivele inferioare din bulb. Există o pierdere de neuroni din cornul anterior al măduvei spinării și de celule din ganglionii rădăcinii posterioare, asociate cu demielinizare a coloanelor posterioare ale măduvei spinării. Cel mai important deficit al sistemului limfoid este absența sau slaba dezvoltare a timusului.

Genetică Gena pentru AT (gena *ATM*) a fost localizată pe cromozomul 11q22-q23. *ATM,* care are o transcriere de 12-kb, a fost mutantă la pacienții cu AT din toate grupurile complementare descrise anterior. O clonă ADNc *ATM* parțială de 5,9 kb codifică o proteină similară pentru fosfatidilinozitol-3' kinaze de la câteva specii de drojdie și mamifere, implicate în traducerea semnalului mitogenic, recombinări meiotice și controlului ciclului celular. Descoperirea *ATM* va face posibilă identificarea heterozigoților cu risc de cancer (ex. neoplasm de sân) și va permite diagnosticul precoce.

Ataxia mitocondrială Au fost identificate sindroame spinocerebeloase cu mutații în ADN mitocondriale (ADNmt). Sunt cunoscute 30 mutații punctiforme patogenice ale ADNmt și peste 60 de tipuri diferite de deleții de ADNmt, iar câteva din aceste mutații determină sau sunt asociate cu ataxie (vezi capitolul 380 și 383).

Xeroderma pigmentosum Xeroderma pigmentosum este o boală neurocutanată rară, transmisă autozomal recesiv, determinată de incapacitatea de reparare a ADN-ului deteriorat, de pildă prin radiație ultravioletă. În plus față de leziunile tegumentare pacienții pot avea deteriorare psihică progresivă, microcefalie, ataxie, spasticitate, coreoatetoză și hipogonadism. Sunt descrise surditate de percepție, neuropatie periferică (predominant axonală), anomalii electroencefalografice și convulsii. S-a găsit moarte neuronală în celulele piramidale,

celulele Purkinje cerebeloase, nucleii profunzi ai cerebelului și trunchiul cerebral, măduva spinării și nervii periferici.

Sindromul Cockayne Acesta este o boală rară, transmisă autozomal recesiv, descrisă pentru prima dată de Cockayne în 1936. Elementele clinice sunt retardarea psihică, atrofia optică, nanism, surditate de percepție, hipersensibilitatea tegumentelor la soare, cataractă și degenerarea pigmentară a retinei. Pot apărea deficite cerebeloase, piramidale și extrapiramidale și neuropatii periferice, facies „cap de pasăre" și hidrocefalie cu presiune normală. Fibroblaștii din tegumente au deficite în repararea ADN când sunt expuși la lumina ultravioletă.

Sindromul Marinescu-Sjögren Acest sindrom rar, în care deficite cerebeloase progresive debutează precoce în copilărie – este un alt exemplu în care sindromul Friedreich se asociază cu elemente specifice adiționale. În acest caz sunt întâlnite și cataracta, retardarea mentală, anomalii osoase multiple, hipogonadism hipogonadotropic și atrofie cerebeloasă severă. Sindromul este probabil o boală de tezaurizare lizozomală determinată de un defect enzimatic, dar fiziopatologia nu este cunoscută.

℞ TRATAMENT

Nu există nici un tratament dovedit pentru ataxia dominantă (ASC 1-5). Sarcina medicului este să identifice bolile tratabile ce seamănă cu aceasta. Cancerele pot avea ataxie cronică progresivă fie direct prin efect de masă în fosa posterioară, fie indirect, prin degenerare paraneoplazică (vezi capitolul 103). Sindroamele de malabsorbție ce conduc la deficiență de vitamină E pot determina ataxie. Trebuie luată în considerare deficiența de vitamină E din ataxia Friedreich și măsurate nivelele serice de vitamină E. La acești rari pacienți este indicat tratamentul cu vitamină E. Trebuie măsurate nivelurile de vitamină B_1 și B_{12} în ser, și administrarea de vitamine la pacienții cu deficite. Sunt bine cunoscute efectele dăunătoare ale difenilhidantoinei și alcoolului asupra cerebelului. Și hipotiroidismul poate produce ataxie. Aminoacidopatiile, leucodistrofiile, anomaliile ciclului ureei și encefalomiopatiile mitocondriale pot produce ataxie și sunt disponibile unele tratamente metabolice sau dietetice (vezi capitolul 380). Lichidul cefalorahidian trebuie testat pentru sifilis la pacienții cu ataxie progresivă și alte elemente de tabes dorsalis. La fel, trebuie măsurate titrurile de anticorpi pentru boala Lyme și *Legionella*, iar la pacienții cu anticorpi pozitivi trebuie instituită terapie antibiotică. Se speră că identificarea defectelor genice va conduce la tratament farmacologic specific. În prezent, identificarea unui genotip al persoanelor cu risc împreună cu sfatul genetic și familial adecvat pot reduce incidența acestor sindroame cerebeloase (vezi capitolul 363).

BIBLIOGRAFIE

CONNER KE, ROSENBERG RN: The hereditary ataxias, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*, RN Rosenberg et al (eds). Boston, Butterworth-Heinemann, 1993, pp 697-736

DURR A et al: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med 335:1169, 1996

HARDING AE: Clinical features and classification of inherited ataxias. Adv Neurol 61:1, 1993

KAWAGUCHI Y et al: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. Nat Genet 8:221, 1994

MATILLA T et al: Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 3 and Machado-Joseph disease. Ann Neurol 38:68, 1995

ORR HT et al: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. Nat Genet 4:221, 1993

OUAHCHI K et al: Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. Nat Genet 9:141, 1995

SERVADIO A et al: Expression analysis of the ataxin-1 protein in tissues from normal and spinocerebellar ataxia type 1 individuals. Nat Genet 10:94, 1995

ROSENBERG RN: Autosomal dominant cerebellar phenotypes: The genotype has settled the issue. Neurology 45:1, 1995

ROSENBERG RN: DNA triplet repeats and neurologic disease. N Engl J Med 335:1222, 1996

ROSENBERG RN: The genetic basis of ataxia. Clin Neurosci 3:1, 1995

ROSENBERG RN: Spinocerebellar ataxias and ataxins. N Engl J Med 333:1351, 1995

ROSENBERG RN: The prevention of neurogenetic disease. Arch Neurol 52:356, 1995

TERRY JB, ROSENBERG RN: Frontal lobe ataxia. Surg Neurol 44:583, 1995

ZHUCHENKO O et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the a_{1A}-voltage-dependent calcium channel. Nat Genet 15:62, 1997

ZOGHBI H: Spinocerebellar ataxia and other disorders of trinucleotide repeats, in *Textbook of Molecular Medicine*, JL Jameson (ed). Cambridge, MA, Blackwell Science, 1997 (in press)

370

Robert H. Brown, Jr.

BOLILE NEURONULUI MOTOR

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este cea mai frecventă formă de boală progresivă a neuronului motor. Este un prototip de boală de sistem neuronal și este dovedită ca fiind cea mai devastatoare dintre bolile neurodegenerative.

Morfopatologie Patologia bolilor degenerative ale neuronului motor implică neuronii motori periferici (constând din celulele coarnelor anterioare ale măduvei spinării și ale formațiunilor omoloage din trunchiul cerebral pentru musculatura inervată de la nivel bulbar) și neuronii motori centrali (ai căror axoni pleacă din stratul cinci al cortexului motor, coboară prin tracturile piramidale, spre a face sinapsă direct cu neuronii motori periferici sau indirect prin intermediul interneuronilor) (vezi capitolul 21). Deși la debut SLA poate implica pierderea selectivă a funcției doar a neuronilor motori centrali sau doar a acelora periferici, în final determină pierderea progresivă a ambelor categorii de neuroni motori (tabelul 370-1 și 370-2). Într-adevăr, în absența afectării ambelor tipuri de neuroni motori, diagnosticul de SLA este discutabil.

Alte boli ale neuronului motor afectează doar grupuri distincte de neuroni motori (tabelul 370-1 și 370-2). Astfel, în paralizia bulbară și în atrofia musculară spinală (numită și atrofia musculară progresivă), neuronii motori periferici din trunchiul cerebral și respectiv din măduva spinării sunt cel mai sever lezați. Din contra, paralizia pseudobulbară și scleroza laterală primitivă și paraplegia spastică familială afectează predominant neuronii motori centrali care se distribuie în trunchiul cerebral și măduva spinării.

În fiecare din aceste afecțiuni, neuronul motor afectat suferă o micșorare de volum, deseori cu unele acumulări de lipide pigmentare (lipofuscina), care în mod normal apar în aceste celule odată cu înaintarea în vârstă. În SLA, citoscheletul neuronului motor este afectat, în mod tipic, precoce în timpul bolii. Dilatarea focală a regiunii proximale a axonilor neuronilor motori este frecvent observată; ultrastructural, aceste „sferoide" sunt formate din acumulări de neurofilamente. În ciuda unei oarecare proliferări astrogliale, care însoțește inevitabil toate procesele degenerative din sistemul nervos central (SNC), țesuturile interstițiale și de susținere și sistemul macrofagelor rămân, în mare măsură, inactive și nu există inflamație.

Moartea neuronilor motori periferici din trunchiul cerebral și din măduva spinării duce la denervare și atrofie consecutivă a fibrelor musculare corespondente. Datele histochimice și electrofiziologice indică faptul că în fazele timpurii ale bolii, mușchiul denervat poate fi reinervat prin dezvoltarea terminațiilor nevului motor distal de vecinătate, deși reinervația

în această boală este mai puțin extinsă decât în alte boli care afectează neuronii motori (de exemplu, poliomielita, neuropatia periferică). Pe măsură ce denervarea evoluează, atrofia musculară este ușor recunoscută în biopsiile musculare și la examinarea clinică. Această atrofie musculară este desemnată ca amiotrofie în terminologia bolii. Pierderea neuronilor motori corticali determină subțierea tracturilor corticospinale care traversează capsula internă și trunchiul cerebral spre cordoanele laterale (și anterioare) ale substanței albe ale măduvei spinării. Pierderea fibrelor la nivelul cordoanelor laterale și glioza fibrilară consecutivă determină o duritate particulară (scleroză laterală) la nivelul țesuturilor afectate (figura 370-1). O caracteristică remarcabilă a bolii este selectivitatea morții celulei neuronale. La microscopia optică, întregul aparat senzorial, mecanismele de reglare ale controlului și coordonării mișcării și componentele cerebrale necesare pentru procesele cognitive rămân intacte. Totuși, prin colorații imunochimice s-a demonstrat că neuronii conținând ubicuitină, un marker de degenerescență, sunt, de asemenea, detectați în sistemele nemotorii. Mai mult, studiile metabolismului glucozei, în boala precoce, indică, de asemenea, faptul că există o disfuncție neuronală în exteriorul sistemului motor. În interiorul sistemului motor există o oarecare selectivitate a afectării. Astfel, neuronii motori necesari mișcărilor oculare rămân neafectați, la fel ca și neuronii parasimpatici de la nivelul măduvei spinării sacrate (nucleii Onufrowicz sau Onuf) care inervează sfincterele intestinului și vezicii urinare.

Manifestări clinice Manifestările SLA sunt oarecum variabile, în funcție de implicarea predominantă corticospinală sau a neuronilor motori de la nivelul trunchiului cerebral și a măduvei spinării. Odată cu disfuncția neuronului motor periferic și cu denervarea sa timpurie, prima manifestare a bolii este în mod caracteristic o instalare insidioasă a unei pareze asimetrice, de obicei evidentă la unul din membre. Un istoric atent va dezvălui deseori instalarea recentă a crampelor în timpul mișcărilor, tipic în primele ore ale dimineții (de exemplu, când pacientul se întinde în pat). Pareza produsă de denervare este asociată cu emacierea progresivă și atrofia mușchilor și, în special în stadiul timpuriu al bolii, cu mici contracții spontane în teritoriul unităților motorii, numite și *fasciculații*. La mâini este foarte frecventă o preponderență a parezei extensorilor față de cea a flexorilor. Când denervarea inițială interesează mai degrabă musculatura inervată de la nivel bulbar decât pe cea a membrelor, primele simptome sunt dificultăți în masticație, în deglutiție și în mișcările feței și ale limbii. Atingerea timpurie a mușchilor respiratori poate duce la deces, înainte ca boala să fie foarte avansată în alte teritorii.

Tabelul 370-1

Bolile sporadice ale neuronului motor

CRONICE
Neuronii motori centrali și periferici
Scleroza laterală amiotrofică
Predominant neuronii motori centrali
Scleroza laterală primitivă
Predominant neuronii motori periferici
Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere
Neuropatia motorie cu paraproteinemie sau cancer
Neuropatii periferice predominant motorii
Altele
Asociate cu alte afecțiuni degenerative
Afecțiuni secundare ale neuronului motor (Vezi Tabelul 370-3)
ACUTE
Poliomielită
Herpes zoster
Virusul Coxsackie

Tabelul 370-2

Boli genetice ale neuronului motor

Afecțiune	Locus	Genă
I. Neuronii motori centrali și periferici (SLA familială)		
A. Autosomal dominantă	21q	Superoxid dismutază
	22q	Subunitatea grea a neurofilamentului
B. Autosomal recesivă (juvenilă)	2q	
II. Neuronii motori periferici		
A. Atrofiile musculare spirale I, II, III	5q	Neuronul motor de supraviețuire
1. Infantilă: boala Werdnig-Hoffmann, I		Proteina inhibitorie a apoptozei neuronale
2. Ale copilăriei, II		
3. Adolescente: boala Kugelberg-Welander, III		
B. Atrofia musculară spi-robulbară X-linkată	Xq	Receptorul andro-genic
C. GM2 gangliozidoze		
1. Boală adultă Tay-Sach	15q	Hexozaminidaza A
2. Boala Sandhoff	5q	Hexozaminidaza B
3. Varianta AB	5q	Proteina activatoare a GM2
III. Neuronii motori centrali Paraplegia spastică familială (PSF)		
A. Autosomal dominantă	2p, 14q	
B. Autosomal recesivă	8p	
C. X-linkată	Xq21	Proteina proteolipidică
	Xq28	*L1CAM*

Când sunt lezate predominant tracturile corticospinale, există o hiperactivitate a reflexelor de întindere a mușchiului (smulgeri ale tendonului) și, deseori, o rezistență spastică la mișcările pasive ale membrelor afectate.

Pacienții cu hiperactivitate reflexă semnificativă acuză contractură musculară, adeseori disproporționată față de pareză. Degenerarea proiecțiilor corticobulbare care enervează trunchiul cerebral are ca rezultat dizartria și exagerarea expresiilor motorii emoționale. Ultimul efect conduce la excesul involuntar de plâns sau râs (așa numitul afect pseudobulbar).

Practic, oricare grup de mușchi poate fi primul care să prezinte semne de boală, dar pe măsură ce trece timpul, din ce în ce mai mulți mușchi devin implicați, până în final când boala capătă o distribuție simetrică în toate regiunile. Este caracteristic pentru SLA faptul că, indiferent dacă inițial boala afectează neuronii motori centrali sau periferici, în final ambele categorii sunt implicate. Chiar în stadiile tardive ale bolii, funcțiile senzoriale, funcțiile intestinului și ale vezicii urinare și funcțiile cognitive sunt păstrate. Demența nu este o componentă obișnuită a SLA, deși, în unele familii cu forma moștenită, demența poate fi prezentă. În mod similar, chiar când există o afectare severă a trunchiului cerebral, motilitatea oculară este păstrată până în stadiile foarte tardive ale bolii.

Epidemiologie Boala evoluează necruțător, conducând la deces prin paralizie respiratorie. Supraviețuirea medie este de 3-5 ani. Există rapoarte foarte rare privind stabilizarea sau chiar regresia SLA. În cele mai multe societăți, există o incidență de 1 până la 3 cazuri la 100.000 de locuitori și o prevalență de 3 până la 5 cazuri la 100.000 de locuitori. Multiple focare endemice cu prevalență mai înaltă sunt observate în Pacificul de Vest (de exemplu, în regiuni specifice din Guam și Papua Noua Guinee). În Statele Unite și Europa, bărbații sunt afectați oarecum mai frecvent decât femeile. Deși SLA este în marea majoritate a cazurilor o boală sporadică, aproximativ 5 până la 10% din cazuri sunt moștenite ca trăsături autosomal dominante.

SLA familială Câteva forme selective de boală a neuronului motor sunt moștenite (tabelul 370-2). Două din acestea implică atât neuronii motori corticospinali, cât și pe cei periferici.

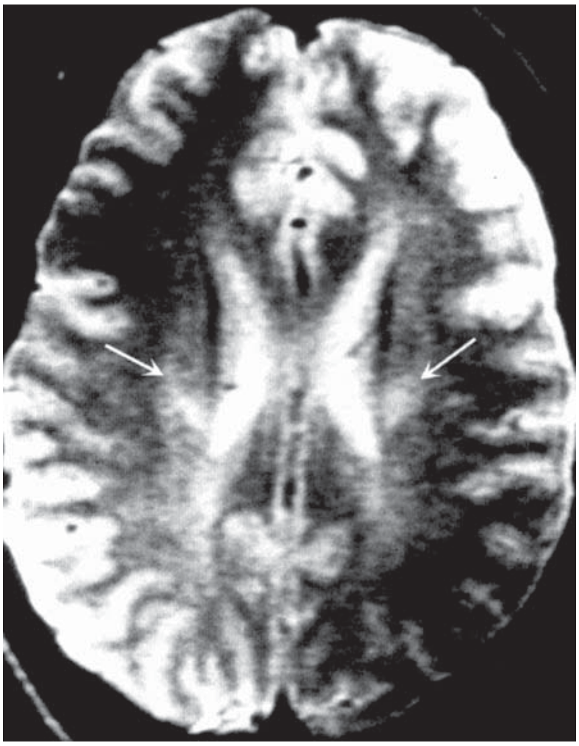


FIGURA 370-1 Scleroză laterală amiotrofică. Examenul RMN axial T2-ponderat la nivelul ventriculilor laterali ai creierului relevă intensitatea anormal de înaltă a semnalului în interiorul tracturilor corticospinale (*săgeți*). Această caracteristică RMN reprezintă o creștere a conținutului de apă a tracturilor de mielină subiacentă degenerării walleriene, secundară pierderii neuronilor corticali. Această evidență este frecvent prezentă în SLA, dar poate fi, de asemenea, observată în encefalopatia asociată cu SIDA, infarct sau alte procese patologice care produc pierdere neuronală într-un mod simetric.

Cea mai frecventă formă este SLA familială. Lăsând deoparte moștenirea sa ca o trăsătură autosomal dominantă, această formă este nediferențiabilă față de SLA sporadică. Studiile genetice au identificat mutații la nivelul genei ce codează enzima citosolică superoxid dismutază (SOD) 1 ca fiind cauza unei forme de SLA familială (SLAF). Totuși, aceasta totalizează doar 20% din cazurile moștenite de SLA; există în mod sigur alte gene care trebuie identificate. Există, de asemenea, o formă ereditar-recesivă de SLA, care, spre deosebire de SLA sporadică sau moștenită dominant, debutează în copilărie și se asociază cu supraviețuire de lungă durată. Un locus pentru această boală a fost localizat de-a lungul brațului lung al cromozomului 2. O altă afecțiune familială cu debut la perioada adultă care mimează caracterele SLA este sindromul Kennedy, descris mai jos.

Diagnostic diferențial Deoarece SLA este în prezent netratabilă, este absolut necesar să fie excluse cauzele potențial remediabile ale disfuncției neuronului motor (tabel 370-3). Manifestările atipice care trebuie să alerteze medicul includ (1) localizare strictă a bolii ori la nivelul neuronilor motori centrali ori la nivelul neuronilor motori periferici, (2) implicarea altor neuroni în afară de neuronii motori și (3) semne de blocare a conducerii prin neuronii motori la explorările electrofiziologice. *Compresia măduvei cervicale* sau a *joncțiunii cervicomedulare* datorate tumorilor din regiunea cervicală a canalului vertebral sau de la nivelul foramen magnum sau datorată spondilozei cervicale cu osteofite, poate da naștere unor pareze, atrofii și fasciculații în membrele superioare și unor spasticități la membrele inferioare, acestea semănând mult cu SLA. Absența afectării nervilor cranieni poate fi utilă pentru diferențiere, deși unele leziuni compresive la nivelul foramen magnum pot implica, de asemenea, perechea a XII-a de nervi cranieni (hipogloși), cu pareză și atrofia limbii. Absența durerii și a modificărilor senzoriale, funcția normală a intestinului și a vezicii urinare, rezultatele normale ale explorării imagistice a coloanei și absența modificărilor lichidului cefalorahidian (LCR) înclină mai degrabă în favoarea SLA decât în favoarea compresiei medulare. Dacă există dubii, trebuie practicată explorarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) și mielografie cu substanță de contrast, pentru a vizualiza măduva cervicală și joncțiunea cervicomedulară.

O altă entitate importantă care intră în diagnosticul diferențial al SLA este neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere (MMBC), prezentată mai jos. *O neuropatie axonală a neuronilor motori periferici*, difuză, mimând SLA, apare uneori ca o componentă a bolilor organelor hematopoietice, cum ar fi limfomul. Patologia subiacentă a măduvei osoase este deseori semnalată de un component M în ser, care, în acest context clinic, trebuie să orienteze prompt spre efectuarea unei biopsii de măduvă osoasă. Boala Lyme poate produce, de asemenea, o neuropatie motorie periferică axonală.

Alte boli tratabile, care ocazional pot mima SLA, sunt *intoxicația cronică cu plumb* și *tireotoxicoza*. Aceste boli pot fi sugerate de istoricul social sau ocupațional al pacientului sau de către manifestările clinice neobișnuite. Când istoricul familial este pozitiv, trebuie excluse *tulburările enzimatice* afectând deficitul de hexozaminidază A sau de α-glucozidază (vezi capitolul 349). Acestea sunt rapid identificate prin teste de laborator adecvate. *Fasciculațiile benigne* sunt deseori o sursă de îngrijorare pentru pacient deoarece, la inspecție, ele pot semăna cu contracțiile fasciculare care însoțesc degenerescența neuronului motor. Absența parezei, atrofiei sau a denervării la examenul electrofiziologic exclude SLA sau alte boli neurologice importante. Pacienții care s-au recuperat după poliomielită pot prezenta o deteriorare tardivă, progresivă, a neuronilor motori, care se manifestă clinic cu pareză progresivă, atrofie și fasciculații. Cauza sa este necunoscută, dar se crede că reflectă leziuni subletale anterioare ale neuronilor motori, datorate poliovirusurilor (vezi capitolul 379).

Rareori, SLA produce simultan manifestări care denotă o neuro-degenerescență cu o întindere mai largă. Astfel, pacienții cu SLA tipică se pot prezenta cu o tulburare a motilității de tip parkinsonian sau cu demență. Rămâne neclar dacă acest lucru reflectă improbabila apariție simultană a două boli sau existența unui defect primar declanșând două forme de neurodegenerescență. Ultima ipoteză este sugerată de observația că bolile neurodegenerative multisistem pot fi moștenite; sunt semnalate puține familii cu SLA și parkinsonism sau cu SLA și demență cu manifestări ale maladiei Pick (vezi capitolul 368).

Patogeneză Cauza SLA sporadice nu este bine definită. Unele date sugerează că neurotransmițătorii excitotoxici, cum ar fi glutamatul, pot participa la moartea neuronilor motori în SLA. Este frapant faptul că un mecanism celular de apărare împotriva unei asemenea excitotoxicități este enzima SOD 1, care detoxifică radicalul anionic superoxid liber. Deoarece SOD 1 este mutată în unele cazuri familiale de SLA, poate rezulta excitotoxicitatea glutamatului și SLA, ca rezultat al acumulării radicalului liber în neuronii motori. Nu s-a stabilit cu certitudine de ce mutațiile SOD 1 sunt toxice pentru nervii motori, deși este clar că efectul nu este doar o simplă pierdere a epurării anionului superoxid.

Rx TRATAMENT

Nu există un tratament capabil să oprească procesul patologic subiacent în SLA. Recent, medicamentul riluzol a fost aprobat pentru utilizare în SLA, deoarece produce o prelungire modestă a duratei de supraviețuire. Într-un studiu, rata de supraviețuire la 18 luni cu riluzol a fost similară cu cea din grupul placebo la 15 luni. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut cu

Tabelul 370-3

Etiologia și investigarea bolilor secundare ale neuronului motor

Categorii de diagnostic	Investigații
Leziuni structurale	Scanarea RMN a capului (inclusiv foramen magnum) și a măduvei cervicale
Tumori parasagitale sau la nivelul foramen magnum	
Spondiloză cervicală	
Malformație Chiari sau siringomielie	
Malformație arteriovenoasă a măduvei spinării	
Infecții	Examinarea LCR-ului, culturi
Bacteriene – tetanos, Lyme	Titrurile serice Lyme
Virale – poliomielita, herpes zoster	Titrurile anticorpilor antivirali
Mielopatie retrovirală	HTLV-1
Intoxicații, agenți fizici	
Toxine – plumb, aluminiu, alte metale	Examenul urinei per 24 h pentru metale grele; ser și urină pentru plumb sau aluminiu
Droguri – stricnină, fenitoină	
Șoc electric, iradiere cu raze X	
Mecanisme imunologice	Hemogramă completă
Discrazii ale plasmocitelor	Viteză de sedimentare a hematiilor
Poliradiculoneuropatie autoimună	Electroforeza imunoproteinelor
	Anticorpi anti G_{M1}
Paraneoplazice	
Paracarcinomatoase	Anticorpi anti-Hu
Paralimfomatoase	Biopsie de măduvă osoasă
Metabolice	
Hipoglicemia	Glicemia, analizele biochimice de rutină, inclusiv calciu
Hiperparatiroidism	Funcțiile tiroidiene
Hipertiroidism	
Deficitul de fosfați, vitamine B_{12}, E	Niveluri de vitamină B_{12}, fosfați
Malabsorbție	Grăsimea din materiile fecale pe 24 h, carotenul, timpul de protrombină
Tulburări biochimice ereditare	
Superoxid dismutază	Deficitul de SOD 1 eritrocitară
Defect al receptorilor androgeni (boala Kennedy)	Inserția repetată anormală a CAG în gena receptorului androgenic
Deficitul de hexozaminidază	Determinarea enzimelor lizozomale
Deficitul de α-glucozidază infantil (boala Pompe)	
Hiperlipidemia	Electroforeza lipidelor
Hiperglicinuria	Aminoacizii urinari și serici
Metilcrotonilglicinuria	Aminoacizii din LCR

certitudine. Există rezultate preliminare încurajatoare cu alți inhibitori ai excitotoxinelor sau cu factori de creștere în SLA și trialurile clinice de faza a III-a a câtorva agenți sunt în curs de derulare.

Totuși, multe din bolile (vezi tabelul 370-2) care seamănă cu SLA sunt tratabile; din acest motiv, o cercetare atentă pentru descoperirea unor astfel de forme de boală secundară a neuronului motor este îndreptățită. O serie de mijloace de recuperare ajută foarte mult pacienții cu SLA. Altele, care împiedică extensia pasivă a plantei, facilitează deplasarea prin evitarea împiedicării și prin prevenirea flectării excesive a șoldului. Atelele care să producă extensia degetelor pot ajuta mișcarea de apucare. Suportul respirator poate fi mijloc de supraviețuire. La pacienții care sunt împotriva ventilației pe termen lung prin traheostomie, ventilația cu presiune pozitivă pe gură sau pe nas poate oferi ameliorări tranzitorii (mai multe săptămâni) a hipercarbiei și hipoxiei.

ALTE BOLI SELECTIVE ALE NEURONULUI MOTOR PERIFERIC În formele de boală ale neuronului motor grupate sub acest generic, neuronii motori periferici sunt afectați fără vreo dovadă a implicării sistemului motor corticospinal (tabelul 370-1)

Atrofia musculară spinobulbară X-lincată (boala Kennedy) Boala Kennedy este o boală a neuronului motor periferic, X-lincată, în care diminuarea progresivă a forței și masei musculare la nivelul membrelor și al mușchilor inervați de la nivel bulbar debutează la vârsta adultă mijlocie și este asociată cu lipsa sensibilității la androgeni, manifestată prin ginecomastie și scăderea fertilității (vezi capitolul 336). În plus față de ginecomastie, care poate fi frustă, există două manifestări care diferențiază această afecțiune de SLA: absența semnelor de boală a tractului piramidal (spasticitate) și prezența, la unii pacienți, a unei neuropatii senzoriale fruste. Defectul molecular este o repetare extinsă a unui trinucleoid (-CAG-) în primul exon al genei pentru receptorii de androgeni localizată pe cromozomul X; această anomalie este depistată rapid pe un ADN obținut din sângele periferic. O corelație inversă pare să existe între numărul de repetări al -CAG- și vârsta la debutul bolii (vezi capitolul 363).

Boala Tay Sach a adultului Câteva raportări au descris neuropatii predominante ale neuronilor motori cu debut la vârsta adultă, rezultând din deficitul enzimei hexozaminidază-β (hex A). Acestea tind să fie diferite de SLA, deoarece sunt foarte lent progresive; dizartria și radiografia evidențiază atrofie cerebrală, care poate fi pronunțată. În cazuri rare, poate fi, de asemenea, prezentă spasticitatea, deși, în general, este absentă (vezi capitolul 346).

Atrofia musculară spinală Atrofiile musculare spinale (AMS) sunt un grup de boli familiale asociate toate cu boala selectivă a neuronului motor periferic, cu debut la vârste timpurii. În ciuda unei variabilități fenotipice (mai mare în ceea ce privește vârsta la debut), defectul în majoritatea familiilor cu AMS este legat genetic de un locus în regiunea proximală a brațului lung a cromozomului 5. Două gene candidate au fost identificate la nivelul acestui locus: o presupusă proteină a supraviețuirii neuronului motor (SMN – de la survival motor neuron) și o proteină care poate fi un inhibitor a morții apoptotice celulare (NAIP – de la neuronal apoptosis inhibitory protein). Fiecare boală este transmisă ca o trăsătură autosomal recesivă. Din punct de vedere neuropatologic, AMS este caracterizată prin pierderea extinsă a neuronilor motori mari; biopsia musculară relevă existența atrofiei de denervare. Au fost descrise câteva forme clinice.

AMS infantilă (AMS I, boala Werdnig-Hoffman) are debutul cel mai timpuriu și este rapid fatală. În unele cazuri este manifestă chiar înainte de naștere, orientând spre ea diminuarea mișcărilor fetale, târziu, în al treilea trimestru. Deși activi, sugarii afectați sunt slabi și cu mișcări greoaie (hipotoni) și le lipsesc reflexele de întindere a mușchilor. Decesul se produce în general în primul an de viață. Când istoricul familial este neclar, este dificil în primele săptămâni și luni de diferențiat AMS I de hipotonia congenitală benignă. O electromiogramă este utilă, evidențiind denervația fulminantă, în timp ce în hipotonia congenitală electromiograma este miopatică sau normală.

AMS cronică a copilăriei (AMS II) debutează în copilărie și evoluează progresiv lent. *AMS juvenilă (AMS III, boala Wohlfart-Kugelberg-Welander)* se manifestă în perioadele tardive ale copilăriei și timpurii ale adolescenței și are o evoluție lentă, indolentă. Spre deosebire de majoritatea bolilor cu denervare, în această boală cronică pareza este mai accentuată în musculatura proximală; într-adevăr, caracterul parezei poate sugera o miopatie primitivă, cum ar fi distrofia centurilor membrelor. Explorarea electrofiziologică și biopsia musculară, evidențiind denervarea, diferențiază AMS III de miopatii.

Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere În această afecțiune, funcția neuronului motor periferic este

întreruptă în mod regional și cronic prin remarcabile blocuri focale în conducere. Multe cazuri prezintă creșteri ale titrurilor serice ale anticorpilor mono- și policlonali anti-gangliozid GM1; s-a emis ipoteza că anticorpii produc demielinizarea selectivă, focală, paranodală a neuronilor motori. Afecțiunea nu se asociază în mod tipic cu semne corticospinale. În contrast cu SLA, neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere poate răspunde dramatic la terapie, cum ar fi gammaglobulinele intravenoase sau chimioterapia; de aceea, este imperativ ca afecțiunea să fie exclusă când se ia în considerare diagnosticul de SLA.

Alte forme ale bolii neuronului motor periferic În anumite familii, au fost descrise alte sindroame caracterizate prin disfuncția selectivă a neuronului motor periferic, cu caracter asemănător cu AMS. Sunt forme de AMS X-lincate și autosomal dominante. Există, de asemenea, o formă de SLA cu debut juvenil, sindromul Fazio-Londe, care interesează în principal musculatura inervată de trunchiul cerebral. O componentă de disfuncție a neuronului motor periferic este găsită de asemenea la unii pacienți cu boli degenerative multisistemice, cum ar fi boala Machado-Joseph și boala înrudită, degenerescența olivopontocerebeloasă (vezi capitolul 369).

BOLILE SELECTIVE ALE NEURONULUI MOTOR CENTRAL **Scleroza laterală primitivă (SLP)** Această boală extrem de rară apare sporadic la adulți de vârste mijlocii și înaintate. Este caracterizată din punct de vedere clinic prin pareză spastică progresivă a membrelor, precedată sau urmată de dizartrie spastică și disfagie, ceea ce indică asocierea atingerii tracturilor corticospinale și corticobulbare. Fasciculațiile, amiotrofia și tulburările senzoriale sunt absente; nu există semne de denervare nici la electromiografie, nici la biopsia musculară. La examenul neuropatologic, există o pierdere selectivă a celulelor piramidale mari din girusul precentral și degenerescența proiecțiilor corticospinale și corticobulbare. Neuronii motori periferici și alte sisteme neuronale sunt cruțate. Evoluția SLP este variabilă; deși sunt semnalate supraviețuiri pe termen lung, evoluția poate fi la fel de agresivă ca cea a SLA, cu o supraviețuire de aproximativ 3 ani de la debut până la deces. Devreme în timpul evoluției sale, SLP ridică problema unui posibil diagnostic de scleroză multiplă sau de alte boli demielinizante, cum ar fi adrenoleucodistrofia. O mielopatie sugerând SLP apare rar în infecții SNC cu retrovirusul HTLV-1 (vezi capitolul 373). Evoluția clinică și analizele de laborator vor face diferențierea între aceste posibilități.

Paraplegia spastică familială (PSF) Această boală este transmisă în majoritatea familiilor ca o trăsătură autosomal dominantă. Este caracterizată prin pareză spastică progresivă, cu debut în regiunile distale ale extremităților inferioare. Produce simptome inițial în a treia sau a patra decadă și în mod tipic urmează o lungă supraviețuire cu evoluție lentă și cu atingeri minime ale brațelor sau ale musculaturii respiratorii. Tardiv în cursul evoluției sunt comune micțiunile imperioase și incontinența urinară, uneori în aceeași măsură cu incontinența pentru materiile fecale, dar cu păstrarea la bărbați a funcției sexuale. În formele pure de PSF autosomal dominantă, ataxia, pierderea sensibilității transmise prin cordoanele posterioare și amiotrofia sunt absente sau minime; totuși, la unii pacienți pot fi observate în stadiile tardive tulburări senzoriale minime (diminuarea sensibilității vibratorii și kinestezice). Formele ușoare la unii membri ai familiei se pot manifesta numai cu o spasticitate, fără simptome notabile. Din punct de vedere neuropatologic, PSF este asociată cu degenerescența tracturilor corticospinale, care par aproape normale în trunchiul cerebral, dar manifestă o atrofie progresivă la nivele mai caudale ale măduvei spinării. Acum este evident că defectele la nivelul câtorva locusuri diferite sunt la baza atât a formelor de PSF moștenite dominant, cât și recesiv (tabelul 370-2). Cu o singură excepție, defectul genic primar care determină PSF nu a fost descris. Excepția este reprezentată de forma de PSF recesivă X-lincată cu debut infantil, care rezultă din mutații la nivelul genei pentru proteina proteolipidică. Acesta este un exemplu mai degrabă a unei variații alelice frapante, ca majoritatea altor mutații la nivelul aceleiași gene care nu cauzează PSF, ci boala Pelizaeus-Merzbacher, o afecțiune a mielinei SNC.

Rareori, pacienți cu PSF au atingeri ale altor regiuni ale sistemului nervos, incluzând interesarea neuronului motor periferic (amiotrofie), retardare mentală, cu îngroșare tegumentară, atrofie optică și neuropatie senzitivă. În unele cazuri, există o distrugere a fibrelor ascendente din cordoanele posterioare și tracturile spinocerebeloase, trăsături care amintesc de ataxia Friedreich. Aceste forme complicate de PSF accentuează disputa inerentă privind clasificarea bolilor neurodegenerative, până când vor fi identificate precis anomaliile genetice; poate fi o suprapunere considerabilă a fenotipurilor clinice ale unor boli clasificate de altfel ca distincte.

Anomaliile funcțiilor sistemului nervos vegetativ central, manifestate în principal prin imposibilitatea de a menține presiunea sanguină și prin incontinență urinară, sunt acum cunoscute ca fiind produse, în unele cazuri, de o boală degenerativă progresivă a SNC, care afectează sisteme multiple (vezi capitolul 379). La unii pacienți, sistemul nervos periferic este, de asemenea, interesat (neuronii simpatici postganglionari). Bradbury și Eggelston, în 1925, au atras atenția asupra asocierii dintre hipotensiunea posturală, incontinență, impotență și tulburările de sudorație (anhidroză). Simptomele cu origine neurologică centrală se instalează mai târziu la mulți dintre acești pacienți și constau în special în disfuncții extrapiramidale sau cerebeloase.

BIBLIOGRAFIE

BENSIMON G et al: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 330:585, 1994

BROOKS BP, FISCHBECK KH: Spinal and bulbar muscular atrophy: A trinucleotide-repeat expansion neurodegenerative disease. Trends Neurosci 18:459, 1995

CRAWFORD TO: From enigmatic to problematic: The new molecular genetics of childhood spinal muscular atrophy. Neurology 46:335, 1996

DALAKAS MC: The post-polio syndrome as an evolved clinical entity. Definition and clinical description. Ann N Y Acad Sci 753:68, 1995

IKEDA M et al: Variable clinical symptoms in familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel point mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. Neurology 45:2038, 1995

KUNST CB et al: Mutations in SOD1 associated with amyotrophic lateral sclerosis cause novel protein interactions. Nat Genet 15:91, 1997

LACOMBLEZ L et al: Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 347:1425, 1996

LA SPADA AR et al: Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal muscular atrophy. Nature 352:77, 1991

MARTIN JB: CNS genetic disorders: Loss of function, gain of function, or something else? Curr Opin Neurobiol 5:669, 1995

NAVON R et al: A new mutation in the HEXA gene associated with a spinal muscular atrophy phenotype. Neurology 45:539, 1995

PARANO E et al: Molecular basis of phenotypic heterogeneity in siblings with spinal muscular atrophy. Ann Neurol 40:247, 1996

ROSEN DR et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362:59, 1993

SMITH RA (ed): *Handbook of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. New York, Marcel Dekker, 1992

VECHIO JD: Sequence variants in human neurofilament proteins: Absence of linkage to familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 40:603, 1996

371

John Engstrom, Joseph B. Martin

AFECȚIUNILE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Reglarea funcțiilor homeostatice este asigurată de sistemul nervos vegetativ (SNV). O rețea de inervație periferică extinsă, împreună cu o supraveghere centrală, oferă ajustări rapide ale mecanismelor fiziologice vitale, care sunt cruciale pentru supraviețuire. Importanța acestei reglări este subliniată de extinderea și severitatea tulburărilor rezultate în urma compromiterii funcțiilor SNV. Acest capitol descrie manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul bolilor SNV. → ***Anatomia funcțională și farmacologia relevantă a componentelor simpatice și parasimpatice ale SNV sunt discutate în capitolul în capitolul 70. Afecțiunile hipotalamice care determină tulburări ale homeostaziei sunt discutate în capitolul 17 și 328.***

MANIFESTĂRI CLINICE **Clasificare** Bolile SNV pot rezulta prin cauze ale sistemului nervos central (SNC) sau ale celui periferic (SNP); ele pot fi generalizate, segmentare sau focale. În multe cazuri, semnele și simptomele clinice sunt datorate întreruperii arcului reflex care controlează reacțiile vegetative. De exemplu , tumorile fosei posterioare și siringobulbia pot produce leziuni ale bulbului care alterează răspunsurile presiunii sangvine (TA) la modificările posturale și determină hipotensiune ortostatică. Hipotensiunea poate fi, de asemenea, rezultatul leziunilor fibrelor nervilor vasomotori ai vaselor sangvine (ca în diabetul zaharat sau afectarea măduvei spinării) sau a conexiunilor aferente (ca în tabesul dorsal sau sindromul Guillain-Barré). Bolile segmentare sau deficitele focale apar în bolile măduvei spinării, în distrofia simpatică reflexă (cauzalgia) și în sindromul Horner (tabelul 371-1). Depistarea sediului întreruperii reflexului este dependentă de manifestările clinice, de explorările sistemului nervos vegetativ și de neuroimagistică.

O altă abordare a clasificării bolilor SNV se bazează pe prezența (sau absența) semnelor de afectare a SNC. Avantajul principal al acestei abordări constă în faptul că fiziopatologia și prognosticul diferă între cele două grupe. Subîmpărțirea celor două grupe se bazează pe caracteristici speciale, de exemplu prezența unui istoric familial pozitiv, caracteristici morfologice și asocierea cu o neuropatie senzitivă/motorie. Din nefericire, unele sindroame nu pot fi încadrate ușor în vreo schemă de clasificare și se știu puține lucruri despre cauzele, morfopatologia și tratamentul acestor boli (vezi tabelul 371-1)

Simptomele disfuncției vegetative Manifestările clinice ale leziunilor vegetative depind de organul afectat, de balanța inervației simpatice-parasimpatice, natura bolii subiacente și severitatea și stadiul de evoluție (vezi tabelul 371-2). *Impotența* deseori prevestește insuficiența vegetativă la bărbați și poate precede apariția celorlalte simptome cu mai mult de un deceniu, făcându-și vizibilă relevanța numai la o privire retrospectivă (vezi capitolul 51). O scădere a frecvenței erecțiilor spontane matinale poate apărea cu luni înainte de pierderea turgescenței peniene nocturne și de instalarea unei impotențe totale. *Disfuncția vezicală* apare de asemenea devreme la bărbați și la femei, în special la aceia cu afectare a SNC.

Afectarea cerebrală a creierului și măduvei spinării deasupra nivelului lombar spinal (neuronul motor central sau spastic vezical) determină inițial afectarea frecvenței micțiunilor și scăderea volumului vezical și eventual incontinență. Afectarea fibrelor nervoase vegetative ale vezicii (neuronul vezical motor periferic) sau denervarea senzorială determină creșterea volumului vezical, a frecvenței micțiunilor și incontinența prin supraplin. Măsurarea volumului vezical (volumul rezidual după golire) poate fi utilă în diferențierea dintre disfuncția neuronului motor vezical central sau periferic. *Disfuncțiile gastrointestinale* sunt manifestate tipic sub forma constipației severe.

Diareea apare ocazional (ca în diabetul zaharat) datorită tranzitului rapid al conținutului sau activității motorii, necoordonate a intestinului subțire sau pe baze osmotice datorită dezvoltării exagerate bacteriene asociată cu stază la nivelul intestinului subțire. Diminuarea funcției secretorii glandulare poate produce dificultăți la ingerarea alimentelor (salivație scăzută) și iritație oculară (lacrimație scăzută). Ocazional, creșterea temperaturii și vasodilatația pot fi rezultatul *anhidrozei,* din moment ce transpirația este o formă importantă de disipare a căldurii (vezi capitolul 17).

Hipotensiunea ortostatică este cea mai invalidantă manifestare a disfuncției vegetative. Criteriile de diagnostic general acceptate sunt o scădere posturală de 20 mmHg a tensiunii sistolice sau de 10 mmHg a celei diastolice, menținute cel puțin 3 minute în poziție stând în picioare, pentru a diferenția insuficiența vegetativă de răspunsurile baroreflexe întârziate care sunt frecvente la vârstnici. Hipotensiunea posturală poate produce o varietate de simptome incluzând diminuarea sau pierderea vederii, cefalee determinată de lumină, diaforeză, scăderea auzului, paloare și pareze. Sincopa apare când căderea presiunii sistemice scade perfuzia cerebrală (vezi capitolul 20). Alte manifestări ale scăderii controlului cardiovascular datorită disfuncției baroreflexe includ hipertensiunea în decubit dorsal, frecvența cardiacă fixă și hipotensiunea postprandială.

Abordarea pacientului

Cele mai frecvente afecțiuni autonome clinic semnificative se prezintă cu simptome de hipotensiune ortostatică. Simptomele sugestive care pot să apară în ortostatism sunt cefaleea accentuată de lumină, scăderea acuității vizuale, greață, scăderea acuității auditive, transpirații, paloare și pareze. Rezultatele anamnezei și examenului clinic sunt esențiale pentru a distinge tipurile de sincopă sau presincopă una de alta-neurocardiogenă, cardiogenă, insuficiență vegetativă sau insuficiență vegetativă

Tabelul 371-1

Clasificarea bolilor SNV
Boli generalizate ale SNV
Cu semne de afectare a SNC
Atrofia multisistemică
Sindrom Shy-Drager
Degenerescența olivopontocerebeloasă
Degenerescența striatonigrală
Boala Parkinson
Boala Hutington
Bolile hipotalamice
Fără semne de afectare a SNC
Insuficiența vegetativă pură (Bradbury și Eggleston)
Sindromul Guillain-Barré (ocazional însoțit de semne de afectare a SNC)
Anhidroza idiopatică cronică
Sindromul de tahicardie ortostatică posturală (STOP)
Sindromul Raynaud
Disautonomia familială – Sindromul Riley-Day
Boli segmentare ale SNV
Tabesul dorsal
Diabetul zaharat
Bolile măduvei și ale rădăcinilor spinale
Sindromul Guillain-Barré
Neuropatiile periferice (amiloidoza, porfiria, alcoolismul)
Sindromul Lambert-Eaton
Hipotensiunea postrandială
Boli focale ale SNV
Sindromul complex dureros regional tip I (SCDR)
Sindromul umăr-mână
Sindromul complex dureros regional tip II (cauzalgia)
Sindromul Horner
Tulburările de reinervație
Lacrimile de „crocodil“

asociată cu boală neurologică (vezi figura 20-1) → ***Sincopa neurocardiogenă și cardiacă sunt discutate în capitolul 20.***

Ca un aspect practic, prima etapă în evaluarea ortostatismului simptomatic este excluderea cauzelor tratabile de hipotensiune posturală.

Istoricul trebuie să includă o evaluare adecvată a medicației pacientului(de ex. , diuretice, antihipertensive, antidepresive, fenotiazine, etanol, narcotice, insulină, barbiturice, blocanți beta-adrenergici și ai canalelor de calciu) care pot cauza hipotensiune ortostatică. Deși medicamentele pot fi responsabile pentru simptome, este important de reținut că răspunsurile exagerate la medicație pot fi primele semne ale unei afecțiuni autonome subiacente. O listă completă a problemelor medicale ale pacientului relevă o cauză subiacentă pentru simptome (respectiv, diabet, boala Parkinson). Relația dintre simptome și mese (datorită șuntării splanhnice a sîngelui) și trezirea de dimineață (datorită depleției relative a volumului intravascular) trebuie evaluată.

Examinarea include măsurarea pulsului și a tensiunii arteriale în clino– și ortostatism, cu o pauză de cel puțin 2 minute între poziții. Scăderile susținute ale TA sistolice (>20mm Hg) sau diastolice (>10mm Hg) după un ortostatism de cel puțin 2 minute (neasociate cu o creștere adecvată a frecvenței pulsului) sunt sugestive de deficit vegetativ. Evaluarea neurologică trebuie să includă examinarea stării mentale (pentru a depista tulburările neurodegenerative), examinarea nervilor cranieni (pentru a depista scăderea acuității vizuale din paralizia progresivă supranucleară), examenul funcției motorii (pentru boala Parkinson și sindroamele parkinsoniene) și a celei senzitive (pentru polineuropatii). La pacienții fără un diagnostic clar, supravegherea neurologică pe intervale lungi de timp va evidenția deseori o evoluție a semnelor neurologice care fac posibil un diagnostic specific. Testele funcției vegetative pot fi utile în circumstanțe selecționate pentru a detecta afectările subclinice, pentru a evalua extinderea anomaliilor evidențiate prin rezultatele testelor vegetative și pentru a monitoriza efectul terapiei asupra funcției vegetative.

Terapia farmacologică este discutată mai jos. Este util de reținut că hipotensiunea posturală este o afecțiune severă invalidantă. Ca rezultat, pacienții își pierd sursa de supraviețuire și familiile își asumă o dificilă sarcină de îngrijire a pacientului la domiciliu. Suportul adecvat pentru sănătatea pacientului la domiciliu și cel psihologic pentru familiile care asigură îngrijirea este esențial pentru maximalizarea funcției pacientului.

Afecțiunile funcției vegetative trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome de alterare a sudorației (hiperhidroză sau hipohidroză), constipație, impotență sau disfuncție a vezicii urinare (polakiurie, imperiozitate sau incontinență). O trecere în revistă a antecedentelor patologice concomitente, medicațiilor și a simptomelor sugestive de disfuncție autonomă sau neurologică va permite examinatorului să decidă care pacienți necesită alte evaluări vegetative sau neurologice.

Explorarea sistemului nervos vegetativ (vezi de asemenea capitolul 361) Caracteristicile funcționale ale SNV pot fi evaluate prin teste fiziologice și farmacologice. Metodele fiziologice frecvent utilizate evaluează în principal aspectele funcției vegetative cardiace. Aceste teste sunt neinvazive, ușor de efectuat și oferă informații cantitative sau regionale aupra funcției vegetative. Interpretarea rezultatelor necesită acumularea de date în circumstanțe controlate. Testele farmacologice pot elucida fiziopatologia anomaliilor și pot ghida abordare terapeutică rațională.

VARIAȚIA FRECVENȚEI CARDIACE ÎN TIMPUL INSPIRULUI PROFUND Acesta este un test al influenței parasimpatice asupra funcției cardiovasculare. Rezultatele testului sunt influențate de poziția pacientului, frecvența și amplitudinea respirației (5-6 respirații/min și o capacitate vitală maximă (FCV) de 1,5 l sunt optime), vârstă, medicații și hipocapnie. Interpretarea rezultatelor necesită compararea datelor testului cu rezultatele normale ale persoanelor de control acumulate în aceleași condiții de testare. De exemplu, limita inferioară a variației frecvenței cardiace normale în timpul inspirului profund la o persoană mai tânără de 20 de ani este mai mare de 15–20 bătăi /min, dar la persoanele peste 60 de ani este de 5–8 bătai/min. Variația frecvenței cardiace în timpul inspirului profund (aritmia sinusală respiratorie) este abolită de administrarea de atropină.

RĂSPUNSUL VALSALVA Acest răspuns evaluează integritatea căii aferente, procesării centrale și căii eferente a reflexului baroreceptor. Răspunsul este obținut cu subiectul în clino– sau ortostatism. Se menține o presiune constantă expiratorie de 40 mm Hg timp de 15 s în timp ce modificările frecvenței cardiace și a TA bătaie cu bătaie sunt măsurate. Există 4 faze ale răspunsului TA și frecvenței cardiace la manevra Valsava (tabelul 371–3). Fazele I și III sunt mecanice, în relație cu modificările presiunii intratoracice și intraabdominale și nu vor fi discutate în continuare. În prima porțiune a fazei II, scăderea volumului bătaie și a întoarcerii venoase are rezultat scăderea TA, tahicardia și creșterea rezistenței periferice totale. Creșterea rezistenței periferice totale sistează scăderea TA timp de 5–8 s după debutul manevrei. Nadirul TA normal

Tabelul 371-2

Manifestările clinice majore din unele sindroame de insuficiență vegetativă generalizată*

Boală	Hipotensiune posturală	Disfuncție genito-urinară	Afectare gastro-intestinală	Deficit de transpirație	Alte manifestări
Îmbătrânire	+ +	+	+	+ / –	Hipotensiune postprandială
Alcoolism	+	+			Tahicardie
Amiloidoză	+ + +	+	+ +	+ +	Pierderea disociată a sensibilității
Diabet zaharat	+ + +	+ +	+ + + +	+	Neuropatie distală
Disautonomia familială	+ +	+	+ + +	+	Dureri abdominale, febră, sensibilitate scăzută la durere
Sindromul Holmes-Adie	+ +		+ +	+	Pupile tonice, areflexie, hipertensiune în decubit dorsal
Atrofia multisistemică	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +	Parkinsonism și/sau disfuncție cerebeloasă
Boala Parkinson	+ +	+	+ +	+ / –	Transpirația poate fi accentuată
Paralizia supranucleară progresivă	+	+ +	+ + +	+	Rigiditate, paralizii ale privirii
Insuficiența vegetativă pură	+ + + +	+	+ + +	+ + +	

* Dr. Ronald Polinsky a contribuit la acest tabel în ediția 13.

ABREVIERI: +/– = neconsistentă sau minimă; + = ușoară; ++ = moderată; +++ = severă; ++++ = absența invalidantă a descărcărilor adrenergice. De asemenea, insulina poate produce efecte hipotensoare profunde.

este urmat de o creștere progresivă a TA dincolo de linia de bază la sfârșitul manevrei. Întoarcerea venoasă și debitul cardiac revin la normal în faza IV (mediată de reflexul baroreceptor).

Funcția vegetativă în timpul manevrei Valsava poate fi evaluată în câteva moduri. ***Indicele Valsava*** se calculează din modificările frecvenței cardiace în timpul manevrei și este definit ca tahicardia maximă de fază II împărțită la bradicardia minimă de fază IV. Indicele reflectă integritatea întregului arc reflex baroreceptor și a eferențelor simpatice către vasele sanguine; funcția eferentă simpatică este evaluată în faza a II a a răspunsului TA și în timpul hipertensiunii. Rezultatele testului depind de vârsta și poziția subiectului, presiunea expiratorie, durata expirației, FVC și medicamente. Înregistrarea neinvazivă a modificărilor TA bătaie cu bătaie asigură măsurarea directă a influxului simpatic eferent la nivelul vaselor sanguine care nu depinde de prezența arcului reflex normal baroreceptor.

FUNCȚIA MOTORIE SUDORIFICĂ Capacitatea de a produce sudoare poate fi evaluată cantitativ sau calitativ. Transpirația este indusă de eliberarea de acetilcolină din fibrele simpatice postganglionare. *Testul cantitativ al reflexului de axon sudomotor* (TCRAS) permite cuantificarea transpirației indusă de acetilcolină. Un răspuns absent sau redus indică lezarea axonului sudomotor postganglionar. Testul asigură o măsurare *cantitativă* a funcției vegetative regionale. De exemplu, transpirația poate fi redusă la nivelul picioarelor ca rezultat al neuropatiei periferice (de ex., în diabet) înainte de apariția altor semne de disfuncție vegetativă. *Testul termoreglării transpirației* (TTT) este o evaluare *calitativă* a producției sudorifice regionale ca răspuns la creșterea temperaturii corporale. O pudră indicator plasată pe suprafața corporală anterioară își schimbă culoarea odată cu producția de sudoare în timpul secreției regionale de transpirație. Modelul anomaliei transpirației poate sugera cauza periferică sau centrală a deficitului. De exemplu, scăderea unilaterală peste 50% din suprafața corporală sugerează o leziune centrală. Măsurarea răspunsurilor galvanice cutanate la nivelul membrelor după inducerea unui potențial electric este un alt test calitativ utilizat pentru depistarea prezenței sau absenței transpirației. Răspunsul este ușor de evaluat, dar este ușor deprins.

ÎNREGISTRĂRILE TENSIUNII ARTERIALE ORTOSTATICE Măsurările TA bătaie cu bătaie în clinostatism, în poziție întinsă la unghi de 80^0 și în ortostatism sunt utile pentru a cuantifica controlul TA ortostatice. Este important să se permită o perioadă de 20 de minute de repaus în clinostatism înainte de evaluarea modificărilor TA în ortostatism. Testul poate fi util pentru evaluarea pacienților cu sincope inexplicabile și pentru a depista sincopa mediată vagal.

TESTUL PRESOR LA RECE Testul presor la rece evaluează funcția simpatică prin plasarea unei mâini a subiectului în apă cu gheață (1-4^0C) și măsurarea ulterioară a TA la 30 s și 1 minut. Tensiunea sistolică și diastolică crește în mod normal cu 10-20 mm Hg. Calea aferentă este spinotalamică și de aceea este diferită de calea aferentă a arcului reflex baroreceptor. Când căile spinotalamice sunt intacte, un răspuns normal indică o anomalie a integrării vegetative centrale sau a funcției eferente simpatice. Când răspunsul la testul presor la rece este normal și răspunsul Valsava este anormal, leziunea este localizată la nivelul căii aferente a arcului reflex baroreceptor.

Tabelul 371-3

Tensiunea arterială și modificările frecvenței cardiace normale în timpul manevrei Valsalva

Fază	Manevră	Tensiune arterială	Frecvența cardiacă	Comentarii
I	Debutul expirului împotriva glotei parțial închise	Crește datorită compresiei aortice	Scade	
II*e**	Expirație continuă	Scade datorită scăderii întoarcerii venoase	Crește	
III*l**	Expirație continuă	Creșterea rezitenței vasculare periferice totale (descărcare simpatică crescută și creșterea epinefrinei plasmatice)	Crește cu o rată mai scăzută	Necesită răspuns simpatic eferent
III	Sfârșitul expirației	Scade datorită creșterii capacității patului pulmonar	Crește în continuare	
IV	Recuperare	Crește ("overshoot") datorită vasoconstricției și creșterii debitului cardiac	Brahicardie compensatorie	Necesită răspuns simpatic eferent

**e*, timpuriu; *l*, tardiv

TESTE FARMACOLOGICE Evaluările farmacologice pot ajuta la localizarea defectului vegetativ la nivelul SNC sau SNP. De exemplu, nivelul foarte scăzut al norepinefrinei în clinostatism reflectă afectarea postganglionară, așa cum se observă în diabetul zaharat și în insuficiența vegetativă pură. Anomaliile specifice în funcția neuronală noradrenergică pot fi definite prin utilizarea de medicamente cu activitate presoare. Tiramina, un simpatomimetic indirect, crește TA dacă depozitele de norepinefrină neuronală sunt adecvate și dacă mecanismele de preluare sunt intacte. Fenomenul de up-regulation al receptorilor noradrenergici post sinaptici, o manifestare a leziunilor denervate, poate fi demonstrat prin măsurarea răspunsului TA la noradrenalină. Supersensibilitatea denervării este reflectată ca un răspuns presor specific exagerat la perfuzia de noreprinefrină (dar nu la tiramină), în timp ce leziunea SNC (decentralizare) determină o creștere nonspecifică a răspunsului TA la agenții simpatomimetici (respectiv la norepinefrină și tiramină).

SINDROAME SPECIFICE DE DISFUNCȚIE A SNV

Două boli neurodegenerative, insuficiența vegetativă pură și atrofia multisistemică au fost studiate intens în efortul de a clarifica deosebirea dintre leziunile SNV centrale și cele periferice (vezi tabelul 371-1).

Insuficiența vegetativă pură Acest sindrom de hipotensiune posturală, disfuncție vezicală și transpirație deficitară a fost descris de Bradbury și Eggleston în 1925; mai des este numită și *insuficiența autonomă cronică postganglionară*. Etiologia sa este necunoscută. Apare în absența neuropatiei periferice și nu este moștenit. Boala se instalează în general insidios în decadele mijlocii și afectează mai mult femeile decât bărbații. Simptomele, în special hipotensiunea posturală, pot fi invalidante, dar boala nu pare să scurteze durata de viață. Caracteristicile clinice și neurofarmacologice sugerează afectarea primară a neuronilor simpatici postganglionari. Există o reducere severă a densității neuronilor la nivelul ganglionilor simpatici. NE plasmatică scăzută în clinostatism, răspunsul NE scăzut la tiramină, captarea neuronală scăzută a NE și suprasensibilitatea noradrenergică reflectă disfuncția noradrenergică simpatică periferică. Diagnosticul clinic este stabilit inspirativ în stadiile precoce deoarece pacienții se pot prezenta doar cu hipotensiune posturală și doar mai târziu dezvoltă semnele atrofiei sistemice multiple.

Atrofia multisistemică AMS cuprinde câteva sindroame clinice suprapuse, incluzând degenerarea striatonigrală, sindromul Shy-Drager și atrofia olivopontocerebeloasă (vezi capitolul 370). Sindromul clinic total cuprinde hipotensiune posturală, impotență, disfuncția vezicii urinare și a intestinului

și transpirație deficitară ca în IVP; rigiditatea, tremorul, pierderea mișcărilor asociate sau mișcările anormale ale ochilor sunt semne clinice adiționale observate în AMS. Caracteristicile patologice și neurochimice ale AMS diferă, de asemenea.

Sindromul Shy-Drager este o formă severă bine definită a AMS care este acompaniată de insuficiența vegetativă. Cei mai mulți pacienți se prezintă doar cu disfuncție vegetativă și alții cu manifestări neurologice dezvoltate, în general, în timp de 5 ani. Pacienții cu varianta striatonigrală prezintă o formă de parkinsonism în care bradikinezia și rigiditatea sunt mai predominante decât tremorul. Pacienții fie cu sindrom cerebelos pur, fie cu degenerescență nigrostriată pot dezvolta, de asemenea, afectarea tractului piramidal. Unii pacienți prezintă caracteristicile ambelor subtipuri (vezi capitolul 370).

Aceste boli evoluează implacabil spre exitus în 7 până la 10 ani după debut. NE plasmatică normală sau crescută și nivelul scăzut al metabolismului monoamină în lichidul cefalorahidian (LCR) (norepinefrină/metoxihidroxifenilglicol, serotonină/acid 5-hidroxiindolacetic și dopamină/acid homovanilic) sunt constant afectate în acest sindrom. Modificările neuropatologice includ degenerescența neuronală primitivă cu pierderea neuronilor și glioză în multe regiuni ale SNC, incluzând trunchiul cerebral, cerebelul, cordoanele celulare intermediolaterale ale măduvei spinării toracolombare și corpii striați. Atât IVP cât și AMS sunt relativ rare.

Afectările sistemului nervos vegetativ care apar în boala Parkinson, boala Huntington și în paralizia progresivă supranucleară sunt mai frecvente (vezi capitolul 368).

Afecțiunile nervilor periferici Neuropatiile periferice sunt cele mai frecvente cauze de insuficiență vegetativă cronică (vezi capitolul 381). Neuropatiile care afectează fibrele mici mielinizate și nemielinizate ale nervilor simpatici și parasimpatici apar în diabetul zaharat, amiloidoză, alcoolism cronic, porfirie și în sindromul Guillain-Barré.

Diabetul zaharat Afectarea vegetativă în diabet poate debuta în orice stadiu al bolii și deseori se manifestă prin alterarea asimptomatică a funcției vagale (vezi capitolul 334). Distrugerea fibrelor mielinizate și nemielinizate mici ale inervației splanhnice, ale sinusului carotidian și ale nervilor vagi caracterizează boala. Neuropatia enterică larg răspândită poate produce tulburări profunde ale motilității intestinale (gastropareză), greață și vărsături, aclorhidrie și incontinență rectală. Alte simptome includ impotența, incontinența urinară, anomalii pupilare și hipotensiune posturală. Simptomele și semnele tipice ale hipoglicemiei pot eșua să apară datorită afectării inervației simpatice a glandelor suprarenale care are ca rezultat lipsa eliberării epinefrinei. Excesul de insulină poate produce de asemenea hipotensiune marcată. Disfuncția vegetativă poate să prelungească intervalul QT și să crească riscul de moarte subită. Cauza neuropatiei din diabet este necunoscută. Hiperglicemia pare să fie un factor de risc pentru afectarea vegetativă. Testele biochimice și farmacologice din neuropatia diabetică sunt compatibile cu insuficiența vegetativă localizată la nivelul SNP și relevă NE plasmatică scăzută, răspuns redus la tiramină al TA și un răspuns presor crescut la fenilefrină.

Polineuropatia amiloidă Neuropatia vegetativă apare în ambele forme – sporadică și familială – de amiloidoză (vezi capitolul 381). Deși pacienții manifestă de obicei o neuropatie dureroasă însoțită de o pierdere a sensibilității, insuficiența vegetativă poate precede instalarea neuropatiei senzitivomotorii. Insuficiența renală și cardiacă sunt cauzele obișnuite de deces. Necropsia relevă existența depozitelor amiloidice în multe organe, inclusiv în două sedii care contribuie la insuficiența vegetativă: în vasele sanguine intraneurale și neuronii din ganglionii vegetativi. Examenele morfologice relevă distrugerea fibrelor nervoase mielinizate și demielinizate.

Neuropatia alcoolică Funcționarea anormală a sistemului vagal parasimpatic și a sistemului simpatic eferent apare în alcoolismul cronic, iar modificările morfopatologice pot fi evidențiate în nervii vagi, fibrele simpatice și în ganglioni. Impotența este o problemă majoră, dar modificările concomitente ale hormonilor gonadici pot eclipsa contribuția parasimpatică la acest simptom. Semnele clinice ale insuficienței vegetative apar doar când neuropatia pariferică este severă, deși hipotensiunea ortostatică poate fi predominantă în encefalopatia Wernicke. Alcoolicii cu afectare hepatică au o probabilitate mai mare de a dezvolta o neuropatie vegetativă. Afectarea vegetativă poate contribui la rata crescută a mortalității din alcoolism.

Porfiria Deși fiecare dintre porfirii poate produce disfuncție vegetativă, cele mai multe studii fac referire la tipul acut intermitent (vezi capitolul 343). Simptomele vegetative predominante includ tahicardie, tulburări de sudorație, retenție urinară, hipertensiune și mai rar hipotensiune. Alte simptome importante includ anxietatea, durerea abdominală, greața și vărsăturile. Alterarea funcției vegetative apare atât în timpul episoadelor acute, cât și în timpul remisiunilor. Nivelurile ridicate de catecolamine din timpul episoadelor acute se corelează cu gradul de tahicardie și hipertensiune. Interesant este faptul că numeroși precursori ai hemului inhibă captarea de NE de către plachete la pacienții cu porfirie acută.

Sindromul Guillain-Barré Fluctuațiile presiunii sanguine și aritmiile pot fi severe în poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă acută. Se estimează că 2-10% din pacienții cu boală severă tip sindrom Guillain-Barré suferă un colaps fatal cardiovascular. Apar de asemenea alterarea sudorației, tulburări sfincteriene și disfuncție pupilară. Demielinizarea a fost descrisă la nivelul nervilor vagi și glosofaringian, la nivelul lanțului simpatic și la nivelul ramurilor comunicante albe. Prezența afectării vegetative nu este în relație clară cu severitatea afectării funcției motorii sau senzitive.

Leziunile măduvei spinării Căile descendente de la nivelul creierului coordonează, în mod natural, modelele organizate ale activității simpatice și modulează reflexele vegetative segmentare necesare pentru homeostazie. Secțiunea transversală a măduvei spinării poate fi însoțită de hiperreflexie autonomă care afectează intestinul, vezica urinară, aparatul sexual, reglarea temperaturii și funcțiile cardiovasculare . Creșterile sau scăderile periculoase ale temperaturii corpului sunt rezultatul inabilității de a recunoaște semnele senzoriale de însoțire ale expunerii la căldură sau frig mai jos de nivelul injuriei. Pacienții tetraplegici prezintă atât hipotensiune ortostatică cât și hipertensiune în clinostatism după abandonarea poziției de ortostatism. Creșterea marcantă a descărcărilor vegetative (disflexia vegetativă) poate fi obținută prin comprimarea vezicii urinare sau stimularea pielii sau mușchilor. Acest fenomen afectează 85% din pacienții cu lezarea măduvei spinării deasupra nivelului lui C6. Palparea suprapubiană a vezicii, inserția de cateter, obstrucția cateterului sau infecția urinară reprezintă cauze subiacente frecvente și corectabile. Presiunea sanguină poate fi uneori scăzută prin ridicarea capului mai sus decât nivelul corpului. Medicamentele vasodilatatoare pot fi folosite pentru tratamentul creșterilor acute ale TA și clonidina este utilizată profilactic pentru a reduce hipertensiunea arterială rezultată din stimularea vezicii urinare. Creșterile bruște, dramatice, ale presiunii sanguine pot duce la hemoragie intracraniană și exitus.

Scleroza multiplă Anomaliile funcției vegetative care apar la pacienții cu scleroză multiplă sunt rezultatul afectării multifocale a SNC. Alterarea sudorației apare în aproximativ 40% din cazuri. Tulburările reglării cardiovasculare sunt mai puțin frecvente (evaluate cel mai frecvent prin scăderea variației frecvenței cardiace în timpul inspirului profund) și de obicei minore. Nu pare să existe vreo relație între severitatea bolii și gradul de afectare vegetativă. Totuși, sistemul nervos simpatic poate modula mecanismele imune care pot contribui la agravarea bolii.

Distrofia simpatică reflexă și cauzalgia Rolul sistemului nervos vegetativ în patogenia acestor afecțiuni este mult

controversat. Lipsa unei cauze acceptate sau a unui mecanism pentru a explica cauza lor a dus la schimbarea denumirii de distrofie simpatică reflexă (DSR) și cauzalgie de către Asociația internațională pentru Studiul Durerii. Termenii de *sindrom complex dureros regional (SCDR) tip I și II* au înlocuit acum termenii de *DSR* și, respectiv, *cauzalgia*.

SCDR tip I (distrofia simpatică reflexă) este un sindrom dureros regional care apare de obicei după traumatisme tisulare. Tipurile de traumatisme asociate includ infartul miocardic, injuria minoră a umărului sau membrului, accidentul vascular cerebral sau medicamentele. Durerea spontană, *allodinia* (percepția unui stimul nedureros ca dureros) și *hiperpatia* (un răspuns dureros exagerat la un stimul ușor dureros) sunt localizate în afara zonei traumatismului inițial și nu sunt limitate la teritoriul de distribuție a unui singur nerv periferic. SCDR tip II (cauzalgia) este un sindrom dureros regional care apare la lezarea unui nerv periferic, așa cum a fost descris inițial de chirurgul Weir Mitchell în timpul Războiului Civil. Durerea spontană apare în teritoriul nervului afectat; poate difuza în afara acestei regiuni, dar zona afectată inițial rămâne implicată. Anomaliile vasomotorii, modificările sudomotorii și edemul focal pot apare separat sau în asociație în ambele tipuri de SCDR, I și II. Trebuie excluse alte condiții care pot conduce la durerea observată la nivelul membrului sau alte disfuncții înainte de a stabili diagnosticul de SCDR.

Durerea este caracteristica clinică principală a SCDR. Modificările vasomotorii, sudomotorii și edematoase trebuie să fie de asemenea prezente pentru a îndeplini criteriile de diagnostic. Sindromul dureros al membrului care nu îndeplinește aceste criterii este mai bine clasificat ca „membru dureros – altfel nespecific" pentru a evita confuziile diagnostice și terapeutice.

SCDR tip I (DSR) este împărțit în trei faze clinice. Faza I constă în durere și edem la nivelul extremității distale care apar după câteva săptămâni până la 3 luni după evenimentul precipitant. Durerea este difuză, spontană și poate avea caracter de arsură, pulsatil sau foarte intens. Extremitatea afectată este caldă și edematoasă iar articulațiile sunt sensibile. Creșterea transpirației și a părului sunt prezente. În faza a II-a (3 până la 6 luni de la injurie) apare pielea subțiată, strălucitoare, rece. După încă alte 3-6 luni (faza III), atrofia cutanată și a țestului subcutanat și contracturile în flexie completează tabloul clinic. Un studiu prospectiv recent, pe scară largă, a evidențiat o prezentare și o evoluție mult mai variabilă.

Anomaliile funcției vegetative sunt prezente în ambele tipuri de SCDR, tip I și II. Disfuncțiile vegetative au ca efect sudorație localizată (creșterea debitului sudorific de repaus) și modificări ale fluxului sangvin care pot determina asimetrie de temperatură între membrele afectate și neafectate. Modificările fluxului sangvin și transpirația pot fi rezultatul supersensibilității localizate noradrenergice și colinergice.

Terapia pentru ambele afecțiuni nu este pe deplin satisfăcătoare. Limitările studiilor terapeutice descrise includ utilizarea unor criterii variabile de diagnostic, lipsa grupurilor tratate placebo, lipsa controlului duratei simptomelor și numărul mic de pacienți. În ciuda acestor lipsuri, dorința de a oferi o ameliorare pentru aceste sindroame dureroase severe, mutilante a condus la utilizarea unor variate tratamente chirurgicale și medicale cu rezultate contradictorii în privința eficienței. Studiile clinice sugerează că mobilizarea precoce cu terapie fizicală sau o scurtă administrare de steroizi pot fi utile pentru SCDR tip I (DSR). Rezultatele pe termen lung ale acestui tratament sunt incerte. Alte tratamente medicale au utilizat blocanții andrenergici, antiinflamatoarele nesteroidiene, blocanții canalelor de calciu, fenitoinul, opioidele și calcitonina. Blocarea ganglionului stelat și intravenoasă regională sunt tehnicile terapeutice invazive cele mai folosite. Un studiu recent nu a găsit nici o diferență în ameliorarea durerii printre pacienții cu DSR tratată precoce cu placebo și aceia tratați prin blocarea intravenoasă regională cu guanetidină. Deși blocul ganglionului stelat asigură deseori o ameliorare temporară a durerii, eficacitatea utilizării repetate a acestor blocaje este controversată.

Hipotensiunea postprandială Importanța hipotensiunii postprandiale printre persoanele vârstnice sănătoase, pacienții hipertensivi și pacienții vârstnici din cămine de îngrijire a fost probabil subestimată prin comparație cu acceptatele asociații ale diabetului zaharat, bolii Parkinson, insuficiența renală tratată prin hemodializă, bolii cardiovasculare, paraplegiei cu insuficiența autonomă. Rațiunea administrării medicației cardiovasculare care are efecte hipotensive la ora meselor la pacienții vârstnici sănătoși și hipertensivi necesită o reevaluare. Scăderea anormală a vasoconstricției periferice ca răspuns la șuntarea sângelui spre circulația splahnică după o masă contribuie adesea la hipotensiunea postprandială.

Bolile moștenite Sindromul Riley-Day (disautonomia familială) este o afecțiune autosomal recesivă a sugarilor și copiilor care apare la evreii Ashkenazi. Gena defectivă nu a fost identificată. Pot fi prezente scăderea secreției lacrimale, hiperhidroza, scăderea sensibilității la durere, areflexia, absența papilelor fungiforme de pe limbă și TA labilă. Durerile abdominale episodice și febra sunt frecvente. Sensibilitatea crescută la administrarea oculară de metacolină și absența reflexului de axon la administrarea intradermică de histamină sunt markeri utili pentru diagnostic. Nivelul plasmatic al NE normal în repaus care nu crește în ortostatism este corespunzător cu leziunea aferentă. Examenul morfopatologic al nervilor evidențiază pierderea fibrelor nervoase mici mielinizate și nemielinizate (vezi Cap 363).

Alte afecțiuni Alte stări asociate cu insuficiența vegetativă includ boli autoimune, infecții, acțiunea unor toxine (botulism), otrăviri (organofosfați), boli maligne și fenomenul de îmbătrânire. Afecțiunile hipotalamusului pot afecta funcția vegetativă și produc tulburări ale reglării temperaturii, sațietății, funcției sexuale și ale ritmurilor circadiene (vezi capitolul 328).

Rx TRATAMENT

În majoritatea afecțiunilor, tratamentul insuficienței vegetative este limitat la ameliorarea invalidității produse de simptome. Dacă este posibil, boala primară trebuie să fie tratată, dar acest lucru nu îmbunătățește în general funcția vegetativă. Hipotensiunea posturală este principala țintă a tratamentului, deoarece poate scădea drastic funcționalitatea. Istoricul este cheia identificării condițiilor ușor reversibile care contribuie la hipotensiunea simptomatică. O trecere în revistă a medicației pacientului, a relației simptomelor cu mesele, afecțiunilor medicale și a altor simptome cu origine posibil vegetativă este obligatorie.

Hipotensiunea ortostatică necesită tratament numai dacă produce simptome. În stadiile timpurii, pacienții își pot menține buna funcționalitate prin aplicarea cu discernământ a câtorva precauții. De exemplu, mesele reduse sunt mai bine tolerate de pacienții cu hipotensiune postprandială. Ingestia de alcool și temperatura ambiantă excesivă trebuie evitate, deoarece vasodilatația poate precipita scăderea presiunii sanguine la pacienții cu activitate baroreflexă deficitară. Medicamentele care modifică presiunea sângelui trebuie utilizate cu atenție; multe medicamente care nu necesită prescripție medicală conțin agenți simpatomimetici care pot determina hipertensiune severă în condițiile insuficienței vegetative acompaniată de denervare supersensibilă.

Ingestia de sare trebuie crescută până la cantitatea maximă tolerată. Dormitul în poziție Trendelenburg inversată (cu capul înclinat în sus) reduce diureza nocturnă, hipotensiunea posturală matinală, hipovolemia și ajută la minimizarea hipertensiunii din decubit dorsal. Lenjeria compresivă are o valoare îndoielnică, dar trebuie încercată; pune o serie

de probleme practice, în special la indivizii cu vezică neurogenă și/sau cu disfuncții neurologice.

În final, majoritatea pacienților necesită terapie medicamentoasă pentru tratamentul hipotensiunii. Fludrocortizonul, care accentuează retenția renală a sodiului și crește sensibilitatea arteriolelor la noreprinefrină, este medicamentul de elecție inițial; suplimentările de potasiu sunt adesea necesare în administrarea cronică. Inhibitorii sintezei prostaglandinelor (de exemplu ibuprofenul) au efecte vasopresoare puternice la pacienții cu disfuncție vegetativă. Alți agenți farmacologici au fost utilizați cu diverse grade de reușită privind creșterea presiunii sanguine. Aceștia includ beta-blocante (propranolol, pindolol, xamoterol), simpatomimetice (efedrina, midodrina), antagoniști ai dopaminei (metoclopramid) și venoconstrictoare (dihidroergotamina). Hipertensiunea în clinostatism observată la mulți pacienți cu insuficiență vegetativă limitează adeseori farmacoterapia.

Alte abordări includ administrarea omologului de vasopresină, desmopresina, și a analogului somatostatinei, numit octreotid. Terapia pe termen scurt sau lung cu desmopresină minimizează pierderea de lichide, care poate juca un rol important în exacerbarea hipotensiunii la pacienții cu insuficiență vegetativă. O singură doză intranazală la culcare ajută la prevenirea nicturiei și a hipotensiunii posturale matinale. Octreotidul este administrat parenteral și inhibă eliberarea de peptide intestinale, dintre care câteva au efecte profund vasodilatatoare și hipotensoare. Din moment ce aceste substanțe sunt eliberate tipic după mese, octreotidul este cel mai eficient în ameliorarea hipotensiunii postprandiale.

Au fost studiate noi abordări pentru a trata hipotensiunea ortostatică. Un studiu pilot a evidențiat că administrarea de eritropoietină crește TA sistolică în clinostatism cu 20 mm Hg și ameliorează simptomele ortostatice. Eritropoietina este administrată subcutanat sau intravenos în doze de 25-75 U/Kg de trei ori pe săptămână. Hematocritul crește după 2-6 săptămâni. Meclobemidul, un inhibitor selectiv de monoamin oxidază (MAO)-A a fost combinat cu tiramina pentru a produce o activare gradată, dependentă de doză a receptorilor MAO-B în tratamentul hipotensiunii ortostatice. Midodrina, un agonist al receptorului α_1, a fost demonstrat a fi, de asemenea, eficient.

Mulți pacienți cu insuficiență a SNV manifestă o sensibilitate exagerată la diverse medicamente. Compușii cu acțiuni hipotensoare trebuie în general evitați. De exemplu, agenții anticolinergici sunt o alegere inițială mai bună în parkinsonism decât compușii dopaminergici. Controlul anesteziei pune probleme specifice din moment ce aceștia pot prezenta reflexe baroreceptoare anormale, anomalii ale inervației simpatice a arteriolelor periferice, ale reacțiilor farmacologice, un echilibru hidric alterat și insuficiență medulosuprarenaliană. Mai important decât alegerea anestezicului este ca medicul să fie avizat asupra a ceea ce implică insuficiența vegetativă privind monitorizarea și tratamentul pre- și postoperator.

BIBLIOGRAFIE

Bannister R (ed): *Autonomic Failure*, 3d ed. London, Oxford University Press, 1992

Braus DF et al: The shoulder-hand syndrome after stroke: A prospective clinical trial. Ann Neurol 36:728, 1994

Bradbury S, Eggleston C: Postural hypotension: A report of three cases. Am Heart J 1:73, 1925

Dyck P et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1993

Jansen RW, Lipsitz LA: Postprandial hypotension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Ann Intern Med 122:286, 1995

Kozin F et al: The reflex sympathetic dystrophy syndrome. I. Clinical and histological studies: Evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. Am J Med 60:321, 1976

Low PA, Pfeifer MA: Standardization of autonomic function, in *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*, PA Low (ed). Boston, Little, Brown, 1992

Low PA et al: Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenia orthostatic hypotension. JAMA 277:1046, 1997

Mathias CJ: Orthostatic hypotension: Causes, mechanisms, and influencing factors. Neurology 45(Suppl 5):S6, 1995

Mcleod JG: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Invited review. Muscle Nerve 15:3, 1992

Polinsky RJ: Clinical autonomic neuropharmacology. Neurol Clin 8:77, 1990

Robertson D, Davis TL: Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. Neurology 45(Suppl 5):S26, 1995

Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. Arch Neurol 2:511, 1960

Stanton-Hicks M et al: Reflex sympathetic dystrophy: Changing concepts and taxonomy. Pain 63:127, 1995

Veldman PHJM et al: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. Lancet 342:1012, 1993

372

Joseph B. Martin, M. Flint Beal

AFECȚIUNILE NERVILOR CRANIENI

Nervii cranieni sunt susceptibili la boli care rareori afectează nervii periferici spinali și care din acest motiv merită să fie discutați separat. În acest capitol sunt descrise principalele sindroame de afectare a funcției nervilor cranieni și bolile care le produc. → ***Tulburările gustului și mirosului, ale vederii și mișcărilor oculare, vertijul și surditatea sunt discutate în capitolele 20, 28 și 29.***

NERVUL OLFACTIV Vezi capitolul 29

NERVUL OPTIC Vezi capitolul 28

NERVII OCULOMOTOR, TROHLEAR ȘI ABDUCENS Vezi capitolul 28

NERVUL TRIGEMEN

Nervul trigemen asigură sensibilitatea tegumentului feței și a jumătății anterioare a capului. Ramura sa motorie inervează mușchii masticatori maseter și pterigoid.

DUREREA FACIALĂ PAROXISTICĂ – NEVRALGIA TRIGEMINALĂ, TICUL DUREROS (TD) Cea mai izbitoare afectare a funcției nervului trigemen este TD, o boală caracterizată prin paroxisme dureroase la nivelul buzelor, gingiilor, obrajilor sau al bărbiei și, foarte rar, în teritoriul de distribuție al ramurii oftalmice a nervului cinci. Afecțiunea apare aproape exclusiv la vârste mijlocii și la persoane vârstnice. Durerea durează rareori mai mult de câteva secunde sau mai mult de un minut sau două, dar poate fi atât de intensă încât pacientul se cutremură, de unde și termenul de *tic*. Paroxismele reapar frecvent, atât ziua cât și noaptea, timp de mai multe săptămâni la un moment dat. Altă caracteristică este declanșarea durerii prin stimuli aplicați pe anumite zone ale feței, buzelor sau limbii (zone trigger) sau de mișcări ale acestor zone. Pierderea sensibilității nu poate fi demonstrată. Stimulul necesar pentru precipitarea unui atac este mai degrabă unul tactil și posibil unul care produce senzația de gâdilat, decât un stimul nociv sau termic. De obicei este necesară o însumare în timp și spațiu a impulsurilor pentru a declanșa un atac, care este urmat de o perioadă refractară de până la 2 sau 3 min.

Diagnosticul acestei afecțiuni se bazează pe aceste criterii strict clinice, iar boala trebuie diferențiată de alte forme de nevralgie facială sau cefalică și de durerea care ia naștere

din boli localizate la nivelul fălcii, dinţilor sau al sinusurilor (vezi capitolul 15). În cazul TD nu se cunoaşte factorul etiologic; ocazional, când apare la adulţii mai tineri, poate fi datorată unei plăci demielinizate în zona de pătrundere a rădăcinii nervului cinci. Foarte rar poate apărea în herpes zoster sau poate fi cauzat de o tumoră. Într-un grad care rămâne neclar, durerea sau TD pot fi produse de existenţa unui vas de sânge supraabundent sau unui vas sinuos în fosa posterioară, determinând lezarea iritativă a nervului sau a rădăcinii sale. Totuşi, de obicei, leziuni cum ar fi anevrismele, neurofibroamele sau meningioamele care afectează nervul produc o pierdere a sensibilităţii (neuropatia trigeminală, vezi mai jos).

℞ TRATAMENT

Tratamentul iniţial al TD este farmacologic. Carbamazepina este medicamentul de elecţie şi este eficient iniţial la 75% dintre pacienţi. Carbamazepina trebuie să fie administrată gradat, iniţial 100 mg în timpul mesei, ca doză unică, după care se creşte până la 200 mg de 4 ori pe zi. Dozele mai mari de 1200 mg zilnic nu oferă beneficii suplimentare. Din nefericire, nu toţi pacienţii pot tolera medicamentul în dozele necesare pentru a ameliora durerea, caz în care fenitoinul, 300 până la 400 mg zilnic, poate fi un substituent. Baclofenul poate fi, de asemenea, administrat, fie singur, fie în asociaţie cu carbamazepina sau fenitoinul. Doza iniţială este de 5-10 mg de 3 ori pe zi cu creşterea gradată, dacă este necesar, până la 20 mg de 4 ori pe zi.

Dacă tratamentul medicamentos eşuează, trebuie încercat tratamentul chirurgical. Procedura cea mai larg aplicată este rizotomia retrogaseriană percutană, completată cu stimulare cu unde de radiofrecvenţă. Injectarea de glicerol în cavitatea Meckel este o metodă preferată de unii chirurgi. Ameliorarea este obţinută prin oricare dintre aceste proceduri la peste 95% din pacienţi. Durerea recidivează la 7 până la 31% din pacienţi. Complicaţiile şi morbiditatea sunt rare în cazul unor mâini experimentate. Aceste proceduri au ca rezultat amorţeala parţială a feţei şi implică riscul de denervare corneană cu keratită secundară când sunt utilizate în rarele cazuri de nevralgie a primei ramuri trigeminale.

A treia modalitate de tratament, decompresia microvasculară, necesită o craniectomie suboccipitală, o procedură majoră necesitând multe zile de spitalizare. Are o rată a eficacităţii de 80%, dar durerea poate recidiva, iar într-un mic număr de cazuri pot exista leziuni ale nervilor opt sau şapte.

NEUROPATIA TRIGEMINALĂ O diversitate de boli în plus faţă de cele menţionate mai sus pot afecta nervul trigemen. Majoritatea se manifestă cu pierderea sensibilităţii la nivelul feţei sau cu pareză a muşchilor masticatori. Devierea mandibulei la deschiderea gurii indică pareza pterigoidienilor de partea în care deviază mandibula. Tumorile fosei craniene mijlocii (meningioamele), ale nervului trigemen (schwannoamele) sau ale bazei craniului (tumorile metastatice) pot produce o asociere de semne motorii şi senzitive. Leziunile sinusului cavernos pot afecta prima şi a doua ramură a nervului trigemen, iar leziunile fisurii orbitale superioare pot afecta prima ramură (oftalmică). Anestezia corneană care le însoţeşte creşte riscul de ulceraţie (neurokeratită).

Anestezia obrazului poate fi singura manifestare a malignităţii sistemice. Rareori este întâlnită o formă idiopatică de neuropatie trigeminală. Este caracterizată de o senzaţie de amorţeală şi parestezii, uneori bilaterale, cu pierderea sensibilităţii în teritoriul trigemenului, dar fără pareză a muşchilor masticatori. De obicei este urmată de recuperare, dar simptomele pot fi supărătoare timp de mai multe luni sau chiar ani. Lepra poate afecta nervii trigemeni.

Spasmul tonic al muşchilor masticatori, cunoscut sub denumirea de *trismus*, este un simptom al tetanosului (vezi capitolul 146). Poate apărea de asemenea ca o reacţie idiosincrazică la pacienţii trataţi cu fenotiazine; gradele mai uşoare pot fi asociate bolilor faringelui, ale articulaţiei temporomandibulare, ale dinţilor şi ale gingiilor.

NERVUL FACIAL

PARALIZIA DE FACIAL ŞI SPASMUL FACIAL Nervul cranian şapte inervează toţi muşchii implicaţi în expresiile faciale. Componenta senzitivă este mică (nervul intermediar al lui Wrisberg); transmite senzaţia gustativă din cele două treimi anterioare ale limbii şi probabil impulsuri cutanate de la nivelul peretelui anterior al conductului auditiv extern. Nucleul motor al nervului şapte este situat anterior şi lateral de nucleul abducensului. După ce părăseşte puntea, nervul şapte intră în meatul auditiv intern împreună cu nervul acustic. Nervul îşi continuă traseul în propriul său canal osos, canalul facial, şi iese din craniu prin orificiul stilomastoidian. Apoi trece prin glanda parotidă şi se subdivide pentru a inerva muşchii faciali.

O întrerupere completă a traiectului nervului facial la nivelul orificiului stilomastoidian paralizează toţi muşchii expresiei faciale. Colţul gurii cade, cutele şi pliurile cutanate sunt şterse, fruntea este neridată şi pleoapele nu se închid. După încercarea de apropiere a pleoapelor se vede cum ochiul de partea paralizată se răsuceşte în sus (fenomenul Bell). Pleoapa inferioară cade de asemenea, iar punctul lacrimal se dezlipeşte de conjunctivă, permiţând lacrimilor să curgă pe obraz. Alimentele se adună între dinţi şi buze, iar saliva se poate scurge pe la colţul gurii. Pacientul se plânge de o senzaţie de greutate sau amorţeală la nivelul feţei, dar pierderea sensibilităţii este rareori demonstrabilă, iar gustul este intact.

Dacă leziunea este în porţiunea urechii medii, gustul este pierdut în cele două treimi anterioare ale limbii pe aceeaşi parte. Dacă nervul scăriţei este întrerupt, există o hiperacuzie (sensibilitate dureroasă la sunete puternice). Leziunile la nivelul meatului auditiv intern pot afecta de asemenea porţiunile adiacente ale nervilor auditivi şi vestibulari, producând surditate, tinitus sau ameţeli. Leziunile intrapontine care paralizează faţa afectează de obicei în aceeaşi măsură nucleul abducensului şi deseori tracturile corticospinale şi senzitive.

Dacă a existat un oarecare timp de paralizie periferică de facial şi recuperarea funcţiei motorii a început, dar este incompletă, poate apărea un fel de contractură (practic o contracţie difuză continuă) a muşchilor faciali. Fanta palpebrală se îngustează, iar pliul nazolabial se adânceşte. Cu trecerea timpului, faţa şi chiar vârful nasului sunt trase spre partea neafectată. Încercarea de a mobiliza un grup de muşchi faciali poate avea ca rezultat contracţia tuturor muşchilor (mişcări asociate sau *sinkinezii*). Se pot instala spasmele faciale care pot persista indefinit, fiind iniţiate de fiecare mişcare facială *(spasmul hemifacial)*. Această afecţiune poate reprezenta o sechelă tranzitorie sau permanentă a paraliziei Bell, dar poate fi de asemenea datorată unei leziuni iritative a nervului facial (de exemplu, un neurinom acustic, o arteră aberantă care comprimă nervul şi este degajată prin intervenţie chirurgicală sau un anevrism de arteră bazilară). Totuşi, în cea mai frecventă formă de spasm hemifacial, cauza şi morfopatologia sunt necunoscute. Regenerarea aberantă a fibrelor nervului şapte poate avea ca rezultat alte fenomene supărătoare. Dacă fibrele conectate iniţial la orbicularul pleoapelor ajung să inerveze orbicularul buzelor, închiderea pleoapelor poate produce o retracţie a gurii, iar dacă fibrele iniţial conectate la muşchii feţei inervează mai târziu glanda lacrimală, poate apărea o lacrimaţie anormală („lacrimi de crocodil") în timpul oricărei activităţi a muşchilor faciali, cum ar fi mâncatul. O altă sinkinezie facială neobişnuită este cea în care deschiderea gurii produce o închidere a pleoapelor de partea paraliziei faciale (clipitul gurii).

PARALIZIA BELL Cea mai frecventă formă de paralizie de facial este idiopatică, în speță *paralizia Bell*. Rata incidenței acestei afecțiuni este de aproximativ 23 la 100.000 anual, sau de aproximativ de 1 la 60 sau 70 de persoane pe toată durata vieții. Patogeneza paraliziei este necunoscută. Studiile anatomopatologice au arătat doar modificări greu de clasificat la nivelul nervului facial, și nu modificări inflamatorii, cum se presupunea de obicei.

Manifestări clinice Debutul paraliziei Bell este extrem de brusc, scăderea maximă a forței musculare fiind atinsă în 48 ore, ca o regulă generală. O durere retroauriculară poate precede paralizia cu o zi sau două. Senzațiile gustative pot fi pierdute unilateral și poate fi prezentă hiperacuzia. În unele cazuri există o limfocitoză ușoară în LCR. Peste 80% dintre pacienți se însănătoșesc în câteva săptămâni sau luni. Electromiografia poate fi valoroasă în diferențierea unei tulburări de conducere temporare de o întrerupere patologică a continuității anatomice a fibrelor nervoase. Dovezile de denervare existente după 10 zile indică faptul că s-a produs o degenerescență axonală și că va exista o lungă întârziere (3 luni de regulă) înainte ca regenerarea să apară, iar aceasta poate fi incompletă. Prezența paraliziei incomplete în prima săptămână este cel mai favorabil semn de prognostic.

℞ TRATAMENT

Protecția ochiului în timpul somnului, masarea mușchilor paretici și o atelă care să împiedice căderea părții inferioare a feței sunt măsurile utilizate în general în tratamentul unor astfel de cazuri. O cură de prednison începând cu o doză de atac de 60 până la 80 mg zilnic în timpul primelor cinci zile, care scade apoi treptat în următoarele 5 zile, poate fi benefică și pare să scurteze perioada de recuperare.

Diagnostic diferențial Există multe alte cauze de paralizie facială. Tumorile care invadează osul temporal (ale glomusului carotidian, colesteatoamele, tumorile dermoide) pot produce paralizie de nerv facial, dar debutul este insidios și evoluția sa este progresivă. *Sindromul Ramsay Hunt*, datorat probabil herpesului zoster al ganglionului geniculat, constă dintr-o paralizie facială severă asociată cu o erupție veziculară în faringe, conductul auditiv extern și în alte părți ale tegumentului cranian; deseori, nervul cranian opt este afectat în aceeași măsură. *Neurinomul acustic* afectează frecvent nervul facial prin compresie locală. Infarctele și tumorile sunt leziuni pontine frecvente care întrerup fibrele nervului facial. Paralizia facială bilaterală (diplegia facială) apare în poliradiculonevrita inflamatorie acută (*sindromul Guillain-Barré*) și într-o formă de sarcoidoză cunoscută ca *febra uveoparotidiană (sindromul Heerfordt)*. Pacientul trebuie investigat pentru boala Lyme care este o cauză frecventă de paralizie facială în zonele endemice. *Sindromul Melkersson-Rosenthal* constă dintr-o triadă rar întâlnită, cu paralizie facială recurentă, edem facial (în special labial) recurent și în final permanent și, mai puțin constant, plicaturarea limbii; au fost sugerate multe cauze ale acestui sindrom, dar nu a fost clarificată nici una. Lepra afectează frecvent nervul facial.

O boală enigmatică este *hemiatrofia facială a lui Romberg*. Apare în principal la femei și este caracterizată prin dispariția grăsimii din derm și din țesuturile subcutanate de pe o parte a feței. De obicei debutează în adolescență sau la vârsta adultă timpurie și este lent progresivă. În formele sale avansate, partea afectată a feței este suptă, iar pielea este subțiată, cutată, cu o colorație maronie. Părul de pe față poate să albească și să cadă, iar glandele sebacee devin atrofice. De regulă, mușchii și oasele nu sunt afectate. Uneori atrofia devine bilaterală. Boala este o formă de lipodistrofie. Nu există nici un tratament în afara transplantului de piele și grăsime subcutanată realizat de un chirurg plastician.

Miokimia facială este un termen care se referă la o activitate pulsatorie fină a mușchilor faciali; poate fi produsă de o placă de scleroză multiplă. *Blefarospasmul* este un spasm recurent involuntar al ambelor pleoape care apare la persoanele vârstnice ca un fenomen izolat sau împreună cu grade variate de spasm al altor mușchi faciali. Cazurile persistente severe de blefarospasm sau de spasm hemifacial sunt acum tratate cu succes prin injectări locale de toxină botulinică în orbicularul pleoapelor; spasmele sunt ameliorate timp de 3 până la 4 luni, iar injecțiile pot fi repetate fără morbiditate.

Toate aceste forme de paralizie facială nucleară sau periferică trebuie să fie diferențiate de tipul supranuclear. În acesta din urmă, mușchii frontal și orbicular al pleoapelor sunt afectați mai puțin decât aceia din partea inferioară a feței, din moment ce mușchii faciali superiori sunt inervați pe căi corticobulbare din ambele cortexuri motorii, în timp ce mușchi faciali inferiori sunt inervați numai de către emisfera opusă. În leziunile supranucleare poate exista o disociație între mișcările faciale emoționale și cele voluntare, și deseori se asociază un oarecare grad de paralizie a mâinii și piciorului sau o afazie (în leziunile emisferei dominante).

NERVUL VESTIBULAR

Al optulea nerv cranian are două componente, una vestibulară și una auditivă. Simptomele și semnele afectării porțiunii vestibulare sunt discutate în capitolul 20 și în această secțiune. Nervul auditiv și afecțiunile sale sunt discutate în capitolul 29.

SINDROMUL MÉNIÈRE Boala Ménière, sau sindromul Ménière, este numele dat vertijului recurent asociat cu tinitus și surditate progresivă. Tinitusul și/sau surditatea pot fi absente în timpul atacului (atacurilor) inițial(e) de vertij, dar în mod invariabil apar pe măsură ce boala evoluează progresiv și au o severitate crescută în timpul unui atac acut. În formele mai ușoare ale sindromului, pacientul se poate plânge mai mult de un disconfort cefalic, de o ușoară instabilitate și de o dificultate de concentrare decât de vertij și poate fi considerat ca fiind anxios sau deprimat. Cu condiția ca surditatea să nu fie completă, poate fi demonstrat fenomenul de refacere (vezi capitolul 29).

Boala Ménière își are debutul cel mai frecvent în deceniul al cincilea de viață, deși adulții mai tineri și vârstnicii nu sunt crutați. Modificările morfopatologice sunt considerate ca fiind constituite dintr-o dilatație a sistemului endolimfatic care duce la o degenerescență a celulelor ciliare delicate vestibulare și cohleare. Relația dintre aceste modificări morfopatologice și tulburări paroxistice ale funcției labirintice este necunoscută.

℞ TRATAMENT

În timpul episodului acut, repausul la pat este cel mai eficient tratament, din moment ce pacientul de obicei poate găsi o poziție în care vertijul este minim. Dimenhidrinatul, ciclizina sau meclizina în doze de 25 până la 50 mg administrate de trei ori pe zi sunt utile în tratamentul atacurilor prelungite. O dietă hiposodată încă este folosită în tratament, dar valoarea sa este dificil de apreciat. Sedativele ușoare pot fi utile la pacienții anxioși între atacuri. De obicei surditatea este unilaterală și progresivă, iar atunci când este completă, atacurile de vertij încetează. Totuși, evoluția este variabilă, iar dacă atacurile persistă într-o manieră severă, o ameliorare permanentă se poate obține prin distrugerea chirurgicală a labirintului sau prin secționarea porțiunii vestibulare a nervului opt situată intracranian.

VERTIJUL POZIȚIONAL BENIGN O altă tulburare a funcției labirintice este caracterizată prin apariția de vertij

paroxistic și nistagmus la adoptarea anumitor poziții critice ale capului. Acesta este vertijul pozițional al lui Bárány, de așa-numitul tip paroxistic benign (vezi capitolul 20). În cazurile refractare, în care atacurile continuă, pot fi utile exercițiile pentru aparatul vestibular.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL VERTIJULUI Există mai multe cauze de vertij acut, cum ar fi labirintita purulentă care complică meningita, labirintita seroasă datorată infecției urechii medii, „labirintita toxică" datorată intoxicațiilor cu diferite substanțe (de exemplu cu alcool, chinină, streptomicină, gentamicină și alte antibiotice), răul de mișcare, traumatismele și hemoragiile din urechea internă. În aceste cazuri, atacurile de vertij tind să dureze mai mult decât în forma recurentă, dar în alte cazuri simptomele sunt similare. Antibioticele aminoglicozidice pot leza celulele ciliate fine ale organelor terminale vestibulare și produc o tulburare permanentă de echilibru (ca și de auz), în special la pacienții mai vârstnici (vezi de asemenea capitolul 20).

A fost descris un sindrom clinic dramatic, caracterizat prin debutul brusc cu vertij sever, greață și vărsături fără tinitus sau pierderea auzului. Vertijul persistă mai multe zile sau săptămâni și funcția labirintică este dispărută permanent pe o parte. Ocluzia ramurii labirintice a arterei auditive interne ar explica logic acest sindrom, dar până acum nu s-a obținut confirmarea morfopatologică sau angiografică a acestei ipoteze.

Vertijul cu originea în nervul vestibular poate apărea în boli care afectează nervul în osul pietros sau în unghiul cerebelopontin. Cu excepția faptului că acesta este mai puțin sever și este mai rar paroxistic, are multe din caracteristicile vertijului labirintic. Ramura auditivă adiacentă a celui de-al optulea nerv cranian poate fi de asemenea afectată, lucru care explică asocierea frecventă a vertijului cu tinitus și surditate. Funcția nervului cranian opt poate fi alterată de tumori ale recesului lateral (în special neurinomul acustic), mai puțin frecvent de inflamația meningeală din această regiune și, rareori, de un vas anormal care comprimă nervul.

Neuronita vestibulară și *vertijul recurent benign* sunt denumirile aplicate unui sindrom clinic care apare în principal la vârstele mijlocii și la adulții tineri (uneori la copii) și este caracterizat de un debut brusc cu vertij, greață, vărsături, fără diminuarea auzului. Atacurile sunt scurte și lasă pacientul pentru câteva zile cu un vertij pozițional ușor. Poate apărea numai o dată sau poate să recidiveze cu diferite grade de severitate. Cauza este necunoscută. Tratamentul medical este același ca și pentru boala Ménière.

NERVUL GLOSOFARINGIAN

NEVRALGIA GLOSOFARINGIANĂ Această formă de nevralgie este asemănătoare nevralgiei trigeminale sub multe aspecte, dar este mult mai puțin frecventă. Durerea este intensă și paroxistică; își are originea în gât, în jurul fosei amigdaliene. În unele cazuri durerea este localizată în ureche sau poate iradia din gât în ureche datorită afectării ramurii timpanice a nervului glosofaringian. Spasmele dureroase pot fi declanșate de deglutiție. Nu există un deficit senzorial sau motor demonstrabil. Au fost semnalate simptome cardiace – bradicardie, hipotensiune și sincope. Carbamazepina sau fenitoinul constituie terapia recomandată, dar dacă aceasta eșuează, secționarea nervului glosofaringian lângă bulb este tratamentul definitiv. Rizotomia percutană a fibrelor glosofaringiene și vagale în gaura ruptă posterioară ameliorează durerea la unii pacienți.

Foarte rar, herpesul zoster poate afecta nervul glosofaringian. Neuropatia glosofaringiană împreună cu paraliziile de nerv vag și de nerv accesor pot apărea în cazul existenței unei tumori sau a unui anevrism în fosa posterioară sau în gaura ruptă posterioară. Acest sindrom este constituit din răgușeală datorată paraliziei corzii vocale, o oarecare dificultate de deglutiție, devierea palatului moale spre partea neafectată, anestezia peretelui posterior al faringelui și pareza regiunilor superioare ale mușchilor sternocleidomastoidian și trapez (vezi tabelul 372-1, sindromul de gaură ruptă posterioară).

NERVUL VAG

DISFAGIA ȘI DISFONIA Întreruperea completă a porțiunii intracraniene a unui nerv vag are ca rezultat o paralizie caracteristică. Palatul moale este căzut pe partea ipsilaterală și nu se ridică în fonație. Există o pierdere a producerii reflexului de vărsătură pe partea afectată, în aceeași măsură cu „mișcarea de cortină" a peretelui lateral al faringelui, pilierii amigdalieni deplasându-se medial când palatul se ridică la pronunțarea cuvântului „ah". Vocea este răgușită, ușor nazală, iar corzile vocale stau imobile în poziție cadaverică, în speță între abducție și adducție. Poate exista de asemenea o pierdere a sensibilității la nivelul meatului auditiv extern și în spatele pavilionului urechii. De obicei nu pot fi evidențiate modificări ale funcțiilor viscerale.

Ramurile faringiene ale ambilor nervi vagi pot fi afectate în difterie; vocea are o tonalitate nazală și apare regurgitarea lichidelor prin nas în timpul actului de deglutiție.

Nervul vag poate fi afectat la nivel meningeal de procese neoplazice și infecțioase, iar în interiorul bulbului de tumori, leziuni vasculare (de exemplu, sindromul bulbar lateral al lui Wallenberg) și de boli ale neuronului motor. Acest nerv poate fi afectat de leziunile inflamatorii din herpes zoster. Polimiozita și dermatomiozita, care produc răgușeală și disfagie prin afectarea directă a mușchilor laringieni și faringieni, pot fi confundate cu boli ale nervilor vagi. De asemenea, disfagia este un simptom la unii pacienți cu distrofie miotonică. **→ *Vezi capitolul 40 pentru discuții asupra disfagiei de altă natură decât cea neurologică*.**

Nervii laringieni recurenți, în special stângul, sunt cel mai des lezați ca rezultat al bolilor intratoracice. Anevrismele arcului aortic, dilatările atriului stâng și tumorile mediastinului și ale bronhiilor sunt cauze mult mai frecvente de paralizie izolată de coardă vocală decât afecțiunile intracraniene.

Când este confruntat cu un caz de paralizie laringiană, medicul trebuie să încerce să determine sediul leziunii. Dacă este intramedular, există de obicei și alte semne, cum ar fi disfuncția cerebeloasă ipsilaterală, pierderea sensibilității dureroase și termice la nivelul hemifeței ipsilaterale și la membrul superior și inferior contralateral și un sindrom Horner ipsilateral. Dacă leziunea este extramedulară, nervii glosofaringian și accesor spinal sunt frecvent afectați (vezi sindromul de gaură ruptă posterioară, tabelul 372-1). Dacă este extracraniană, în spațiul laterocondilian posterior sau retroparotidian, poate exista o asociere de paralizii ale nervilor cranieni nouă, zece, unsprezece și doisprezece și un sindrom Horner. Asocierile acestor paralizii de nervi cranieni inferiori au o varietate de denumiri eponimice, enumerate în tabelul 372-1. Dacă nu există pierderea sensibilității palatului și a faringelui și nici pareză palatină sau disfagie, leziunea este situată sub originea ramurilor faringiene, care părăsesc nervul vag în regiunea cervicală înaltă; sediul frecvent al bolii este probabil în mediastin.

NERVUL ACCESOR

Afectarea izolată a nervului accesor, sau al unsprezecelea nerv cranian, poate apărea oriunde de-a lungul traseului său, având ca rezultat paralizia parțială sau completă a mușchilor sternocleidomastoidian și trapez. Mai frecvent, afectările apar în asociere cu deficite ale funcțiilor nervilor cranieni nouă și zece, datorită leziunilor la nivelul găurii rupte posterioare sau după ieșirea din craniu (vezi tabelul 372-1). A fost descrisă o formă idiopatică de neuropatie accesorie, asemănătoare

Tabelul 372-1

Sindroame ale nervilor cranieni

Sediul	Nervii cranieni afectați	Sindromul eponim	Cauza frecventă
Fisura sfenoidală (orbitală superioară)	III, IV, prima ramură a lui V, VI	Foix	Tumori invazive ale osului sfenoid, anevrisme
Peretele lateral al sinusului cavernos	III, IV, prima ramură a lui V, VI, deseori cu protruzie oculară	Foix Tolosa-Hunt	Anevrisme sau tromboze ale sinusului cavernos; tumori invazive la nivelul sinusurilor și al șeii turcești; granuloame benigne care răspund la steroizi
Spațiul retrosfenoidal	II, III, IV, V, VI	Jacod	Tumori mari în fosa craniană mijlocie
Vârful osului pietros	V, VI	Gradenigo	Petrosită, tumori ale osului pietros
Meatul auditiv intern	VII, VIII		Tumori ale osului pietros (dermoide etc.); procese infecțioase; neurinomul acustic
Unghiul pontocerebelos	V, VII, VIII și uneori IX		Neurinomul acustic; meningiom
Gaură ruptă posterioară	IX, X, XI	Vernet	Tumori și anevrisme
Spațiul laterocondilian posterior	IX, X, XI, XII	Collet-Sicard	Tumori ale glandei parotide, ale glomusului carotidian și tumori metastatice
Spațiul retroparotidian posterior	IX, X, XI, XII și sindromul Horner	Villaret Mackenzie Tapia	Tumori ale glandei parotide, ale glomusului carotidian, ale ganglionilor limfatici, tumori metastatice, adenită tuberculoasă

cu paralizia Bell, care poate fi recurentă în unele cazuri. Cei mai mulți dintre pacienți se vindecă, dar nu toți.

NERVUL HIPOGLOS

Nervul cranian doisprezece inervează mușchii ipsilaterali ai limbii. Nucleul nervului sau fibrele sale eferente pot fi afectate de leziuni intramedulare cum ar fi tumorile, poliomielita sau, cel mai des, bolile neuronului motor. Leziunile meningelor bazale sau ale osului occipital (platibazia, invaginația condililor occipitali, boala Paget) pot comprima nervul pe traseul său extramedular sau în canalul hipoglosului. Pot apărea leziuni izolate de cauză necunoscută. Atrofia și fasciculațiile limbii se instalează la săptămâni sau luni după întreruperea nervului.

PARALIZIILE MULTIPLE DE NERVI CRANIENI

Mai mulți nervi cranieni pot fi afectați de același proces patologic. În această situație, principala problemă clinică este de a determina dacă leziunea este situată în interiorul trunchiului cerebral sau în afara lui. Leziunile care se întind pe suprafața trunchiului cerebral sunt caracterizate de afectarea nervilor cranieni adiacenți (deseori apărând în succesiune) și prin afectarea târzie și mai ușoară a căilor senzitive și motorii lungi și a structurilor segmentare care sunt situate în interiorul trunchiului cerebral. Contrariul acestor fenomene probează existența leziunilor intrabulbare, intrapontine și intramezencefalice. Leziunea extrabulbară produce cu mai mare probabilitate eroziunea osului sau lărgirea orificiilor de ieșire a nervilor cranieni. Leziunea intrabulbară care afectează nervii cranieni produce deseori o paralizie senzitivă sau motorie încrucișată (semne de nervi cranieni pe o parte a corpului și semne de tracturi pe partea opusă).

Afectarea mai multor nervi cranieni în afara trunchiului cerebral este frecvent rezultatul diabetului sau traumatismelor (debut brusc), al infecțiilor localizate, cum ar fi herpesul zoster (debut acut), bolilor granulomatoase, cum ar fi granulomatoza Wegener (debut subacut), al bolii Behçet sau al tumorilor și al anevrismelor saculare în expansiune (instalare cronică). Dintre tumori, limfoamele, neurofibroamele, meningioamele, cordoamele, colesteatoamele, carcinoamele și sarcoamele, au fost toate observate ca afectând un șir de nervi cranieni inferiori. Datorită relațiilor lor anatomice, paraliziile multiple de nervi cranieni formează un număr de diferite sindroame, enumerate în tabelul 372-1. Sarcoidoza a fost găsită ca fiind cauza câtorva cazuri de neuropatie craniană multiplă, iar tuberculoza glandulară cronică (scrofuloza), cauza altor câteva. Granulomul malign al nazofaringelui poate afecta de asemenea multipli nervi cranieni, așa cum o fac tumorile nazofaringiene, platibazia, invaginația bazilară a craniului și malformația Chiari, care devine manifestă la vârstă adultă. O tulburare pur motorie fără atrofie ridică întotdeauna problema existenței miasteniei gravis (vezi capitolul 382). Sindromul Guillain-Barré afectează frecvent nervii faciali bilaterali (diplegia facială). În varianta Fisher a sindromului Guillain-Barré, pareza oculomotorie apare împreună cu ataxia și areflexia membrelor. Encefalopatia Wernicke poate produce o oftalmoplegie severă asociată cu alte semne de trunchi cerebral (vezi capitolul 377).

O formă idiopatică de afectare multiplă a nervilor cranieni pe una sau ambele părți ale feței este întâlnită ocazional (vezi Juncos și Beal). Sindromul constă din debutul subacut al unei dureri faciale sâcâitoare urmat de paralizia nervilor motori cranieni. Manifestările clinice se suprapun cu cele ale sindromului Tolosa-Hunt al sinusului orbitocavernos. Sindromul răspunde frecvent la steroizi.

BIBLIOGRAFIE

Adams RD, Victor M: *Principles of Neurology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, chap 47, pp 1370-1385
Adour KK: Medical management of idiopathic (Bell's) palsy. Otolaryngol Clin North Am 24:663, 1991
Beck RW et al: The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N Engl J Med 329:1764, 1993
Brodal A: The cranial nerves, in *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3d ed. New York, Oxford, 1980, chap 7, pp 448-577
Chalk C, Isaacs H: Recurrent spontaneous accessory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:621, 1990
Dallessio DJ: Medical treatment of the major neuralgias. Semin Neurol 8:286, 1988
Durelli L et al: The Melkersson-Rosenthal syndrome: A case with increased CNS IgG synthesis. Ann Neurol 18:623, 1985
Fromm GH et al: Baclofen in the treatment of refractory trigeminal neuralgia. Neurology 29:550, 1979
Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. N Engl J Med 324:1186, 1991
Juncos JL, Beal MF: Idiopathic cranial polyneuropathy. Brain 110:197, 1987
Karnes WE: Diseases of the seventh cranial nerve, in *Peripheral Neuropathy*, 3d ed, PJ Dyck et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, chap 43, pp 818-836
Keane JR: Bilateral seventh nerve palsy: Analysis of 43 cases and review of the literature. Neurology 44:1198, 1994
Keane JR: Fourth nerve palsy: Historical review and study of 215 inpatients. Neurology 43:2439, 1993
Kroenke K et al: Causes of persistent dizzyness: A prospective study of 100 patients in ambulatory care. Ann Intern Med 117:898, 1992

LACHANCE DH et al: Primary leptomeningeal lymphoma: Report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. Neurology 41:95, 1991
LECKY BRF et al: Trigeminal sensory neuropathy. Brain 110:1463, 1987
LOSSOS A, SIEGAL T: Numb chin syndrome in cancer patients: Etiology, response to treatment, and prognostic significance. Neurology 42:1181, 1992
MAYO CLINIC AND MAYO FOUNDATION: *Clinical Examinations in Neurology*, 6th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1991
SAWLE GV et al: The natural history of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:830, 1990
SELBY G: Diseases of the fifth cranial nerve, in *Peripheral Neuropathy*, 3d ed, PJ Dyck et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, chap 42, pp 801-817
SWEET WH: The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). N Engl J Med 315:174, 1986
SWEET WH: Percutaneous methods for the treatment of trigeminal neuralgia and other faciocephalic pain; comparison with microvascular decompression. Semin Neurol 8:272, 1988
TROOST BT, PATTON JM: Exercise therapy for positional vertigo. Neurology 42:1441, 1992

373

Stephen L. Hauser

AFECȚIUNILE MĂDUVEI SPINĂRII

Afecțiunile măduvei spinării sunt frecvent devastatoare. Ele pot produce tetraplegie, paraplegie și deficite senzoriale mult mai grave decât oriunde în sistemul nervos deoarece măduva spinării conține, într-o mică secțiune transversală, aproape întreg sistemul efector motor și de aport senzorial ale trunchiului și membrelor. Majoritatea afecțiunilor măduvei spinării sunt reversibile dacă sunt recunoscute și tratate în stadiile precoce (tabelul 373-1); tocmai de aceea ele sunt printre cele mai critice urgențe neurologice. Utilizarea eficientă a procedurilor diagnostice, ghidată de învățarea corectă a anatomiei și a caracteristicilor clinice celor mai frecvente boli ale măduvei spinării, este adeseori cheia unui prognostic favorabil.

Abordarea pacientului

Anatomia măduvei spinării în relație cu semnele clinice Măduva spinării reprezintă o prelungire fină, tubulară a sistemului nervos central, conținută în interiorul canalului osos spinal. Își are originea la nivelul bulbului și se continuă caudal pentru a se termina la nivelul filum terminale, o prelungire fibroasă a conului medular care se termină la nivelul coccisului. La adult, măduva spinării atinge o lungime de aproximativ 45 cm, are o formă ovală sau rotundă și se mărește la nivelul regiunilor cervicală și lombară, unde sunt localizați neuronii care inervează membrele superioare, respectiv, inferioare. Tracturile de substanță albă care conțin căile ascendente senzitive și descendente motorii sunt localizate periferic, unde corpii celulelor nervoase sunt grupați într-o regiune internă, cu o formă asemănătoare frunzei de trifoi cu patru foi, care înconjoară canalul central (o prelungire anatomică a ventriculului IV). Membranele care învelesc măduva spinării – piamater, arahnoida și duramater – sunt continue cu cele de la nivelul trunchiului cerebral și de la nivelul emisferelor cerebrale.

Măduva spinării este organizată somatotopic, constând din 31 de segmente, fiecare conținând o rădăcină motorie anterioară de ieșire și o rădăcină senzitivă posterioară de intrare (figura 373-1). În timpul dezvoltării embriologice, creșterea măduvei se produce mai lent față de cea a coloanei vertebrale, iar la adult măduva spinării se termină aproximativ la nivelul primului corp vertebral lombar. Nervii spinali inferiori iau un traseu descendent pentru a ieși prin intermediul orificiului de conjugare adecvat. Primele șapte perechi de nervi spinali cervicali ies deasupra corpurilor vertebrale cu același număr, în timp ce toți nervii subsecvenți ies sub corpii vertebrali cu același număr; această situație se datorează prezenței a opt segmente cervicale ale măduvei spinării și doar a șapte vertebre cervicale. Relația aproximativă între segmentele măduvei spinării și corpii vertebrali corespunzători este ilustrată în tabelul 373-2. Această relație prezintă importanță pentru localizarea leziunilor ce determină compresia măduvei spinării; de exemplu, un nivel medular T_{10} indică afectarea măduvei spinării adiacente corpilor vertebrali 7-8 toracici

Tabelul 373-1

Unele din afecțiunile tratabile ale măduvei spinării

Compresive
- Neoplasm epidural, intradural sau intramedular
- Abcese epidurale
- Hemoragie epidurală
- Spondiloză cervicală
- Hernia de disc
- Compresie post-traumatică prin vertebră fracturată sau dislocată sau prin hemoragie

Vasculare
- Malformații arteriovenoase

Inflamatorii
- Mielită transversă
- Scleroza multiplă

Infecțioase
- Infecția cu virusul herpes simplex tip 2
- Infecții parazitare și bacteriene

De dezvoltare
- Siringomielia

Metabolice
- Degenerescența combinată subacută

NIVELUL LEZIUNII Prezența unui *nivel* sub care este afectată funcția senzitivă, motorie și/sau vegetativă reprezintă o caracteristică a afectării măduvei spinării. Nivelul senzorial este obiectivat prin interogarea pacientului privind identificarea de către acesta a unor stimuli obținuți prin înțeparea cu un ac sau a unei senzații de răcoare la aplicarea unor stimuli reci (un diapazon uscat după imersia în apă rece) la nivel lombar cu deplasarea ulterioară superioară spre gât, pe fiecare hemitorace. În general, nivelul senzitiv la înțepare sau temperatură, care indică afectarea tractului spinotalamic, este localizat cu 1-2 segmente sub nivelul real al leziunii unilaterale a măduvei spinării, dar poate fi la nivelul leziunii când aceasta este bilaterală. Aceasta pentru că fibrele senzitive intră în măduvă prin rădăcinile dorsale, fac sinapsă în cornul posterior și apoi urcă ipsilateral câteva segmente înainte de a se încrucișa anterior de canalul central, pentru a însoți tractul spinotalamic opus. Leziunile care întrerup tracturile corticospinale și bulbospinale descendente determină paraplegie sau tetraplegie cu creșterea tonusului muscular, exagerarea reflexelor osteondinoase profunde și a semnelor plantare de extensie. Asemenea leziuni produc, de asemenea, în mod tipic disfuncții vegetative, cu afectarea transpirației și a funcției vezicii urinare, intestinului și sexuale. Nivelul transpirației poate fi determinat prin mișcarea unei linguri pe trunchi. Există o mică rezistență la mișcarea

Tabelul 373-2

Nivelurile măduvei spinării față de corpii vertebrali

Nivelul măduvei spinării	Corpul vertebral corespunzător
Cervical superior	Același cu nivelul măduvei
Cervical inferior	Cu un nivel mai sus
Toracic superior	Cu două nivele mai sus
Toracic inferior	Cu 2-3 nivele mai sus
Lombar	T_{10}-T_{12}
Sacrat	T_{12}-L_1
Coccigian	L_1

lingurii pe pielea uscată, netranspirată; la nivelul la care începe transpiraţia, rezistenţa va creşte brusc.

Nivelul cel mai înalt al lezării măduvei spinării este adesea localizat prin sesizarea *semnelor segmentare* corespunzând inervaţiei motorii sau senzitive afectate a unui segment medular individual. Pot fi observate o bandă de sensibilitate alterată (hiperalgezie sau hiperpatie) la nivelul terminal superior al afectării senzoriale, fasciculaţii sau atrofie ale muşchilor inervaţi de unul sau mai multe segmente sau diminuarea sau abolirea unui singur reflex osteotendinos profund. Aceste semne pot, de asemenea, să apară odată cu afectarea focală a rădăcinii sau a nervului periferic; de aceea, semnele segmentare sunt cel mai utile când apar însoţite de alte semne de afectare a măduvei spinării. Asociat leziunilor transverse severe şi acute poate să existe mai ales o stare flască a membrelor şi, mai rar, spasticitate (aşa numitul şoc spinal). Această stare poate să dureze câteva zile, mai rar săptămâni, şi poate fi interpretată iniţial eronat ca afectare extensivă a mai multor segmente medulare (ca în mielopatia necrotică ascendentă asociată cu cancer) sau ca polineuropatie. Mişcările scurte clonice sau mioclonice ale membrelor preced, adeseori, paralizia în leziunile acute transverse, în special a celor datorate infarctului medular.

MODELE ALE AFECTĂRII MĂDUVEI OSOASE Localizarea căilor majore ascendente şi descendente ale măduvei spinării este ilustrată în figura 373-1. Cele mai multe tracturi de fibre – incluzând cordoanele posterioare şi tracturile spinocerebrale şi piramidale – trec ipsilateral spre sediul de corp pe care îl inervează. Aşa cum s-a amintit mai sus, fibrele aferente care mediază senzaţia de durere şi temperatură sunt deosebite prin faptul că urcă controlateral sub forma tracturilor spinotalamice. Relaţiile anatomice ale acestor variate tracturi şi nuclei produc sindroame clinice distinctive care sunt patognomonice pentru afectarea măduvei spinării şi care adeseori oferă indicii ale proceselor patologice subiacente.

Sindromul de hemimăduvă Brown-Seguard Acest sindrom constă din pareză ipsilaterală (tractul piramidal) şi pierderea sensibilităţii artrokinetice şi vibratorii (cordoane posterioare), cu pierderea controlaterală a sensibilităţii dureroase şi termice (tractul spinotalamic) sub leziune. Nivelul senzitiv de durere sau temperatură este situat cu unul sau două nivele sub leziune. Semnele segmentare, cum ar fi durerea radiculară, atrofia musculară sau abolirea reflexelor osteondinoase profunde, atunci când apar, sunt unilaterale. Exemplele de sindrom de hemimăduvă pur sunt rare; formele parţiale sau bilaterale sunt mai frecvente. Sindroamele parţiale pot implica cvadrantul dorsal (posterior) producând pierderea ipsilaterală a sensibilităţii vibratorii şi artrokinetice sau ventral (anterior) cu paralizie ipsilaterală şi pierderea controlaterală a sensibilităţii dureroase şi termice.

Sindromul medular central Sindromul medular central rezultă din afectări ale neuronilor substanţei cenuşii şi a tracturilor spinotalamice încrucişate din vecinătatea canalului central. La nivelul măduvei cervicale sindromul medular central produce pareza membrelor superioare disproporţionat faţă de pareza membrelor inferioare şi pierderea „disociată“ a sensibilităţii constând din pierderea sensibilităţii dureroase şi termice, cu o distribuţie în pelerină la nivelul umerilor, bazei gâtului şi trunchiului superior, cu păstrarea sensibilităţii tactile fine, artrokinetice şi vibratorii. Traumatismele, siringomielia, tumorile şi ischemia arterei spinale anterioare reprezintă cele mai frecvente cauze ale sindromului medular central.

Sindromul celor două-treimi anterioare Acest sindrom rezultă din afectarea extinsă bilaterală a măduvei spinării care cruţă cordoanele posterioare. Toate funcţiile măduvei spinării – motorii, senzitive şi vegetative – sunt pierdute sub nivelul leziunii, cu excepţia frapantă a sensibilităţii vibratorii şi artrokinetice. Etiologia este vasculară, fie prin tromboembolismul arterei spinale anterioare, fie prin comprimarea acestui vas de către leziuni tumorale din canalul medular.

Sindroamele intramedulare şi extramedulare Diagnosticul afecţiunilor măduvei spinării necesită frecvent ca procesele *intramedulare* care apar în interiorul substanţei medulare să fie deosebite de procesele *extramedulare,* care comprimă măduva spinării sau vascularizaţia sa. Caracteristicile distinctive sunt relative şi servesc doar ca indicatori grosieri pentru stabilirea deciziei clinice. În cazul leziunilor extramedulare, durerea radiculară este frecvent pronunţată şi există o pierdere precoce a senzitivităţii sacrate (tractul spinotalamic lateral) şi pareza spastică a membrelor inferioare (tractul corticospinal) datorită localizării superficiale a acestor fibre la nivelul măduvei spinării laterale, care justifică susceptibilitatea acestora la compresiile externe. Leziunile intramedulare tind să producă mai ales dureri cu caracter de arsură slab localizate şi mai rar durere radiculară şi cruţă sensibilitatea de la nivelul zonelor perineale şi sacrate; semnele de tract corticospinal pot să apară mai târziu. În cazul leziunilor extramedulare, distincţia dintre tumorile extradurale şi cele intradurale este importantă, deoarece primele sunt în general maligne şi ultimele benigne; durata lungă a simptomelor pledează pentru originea intradurală.

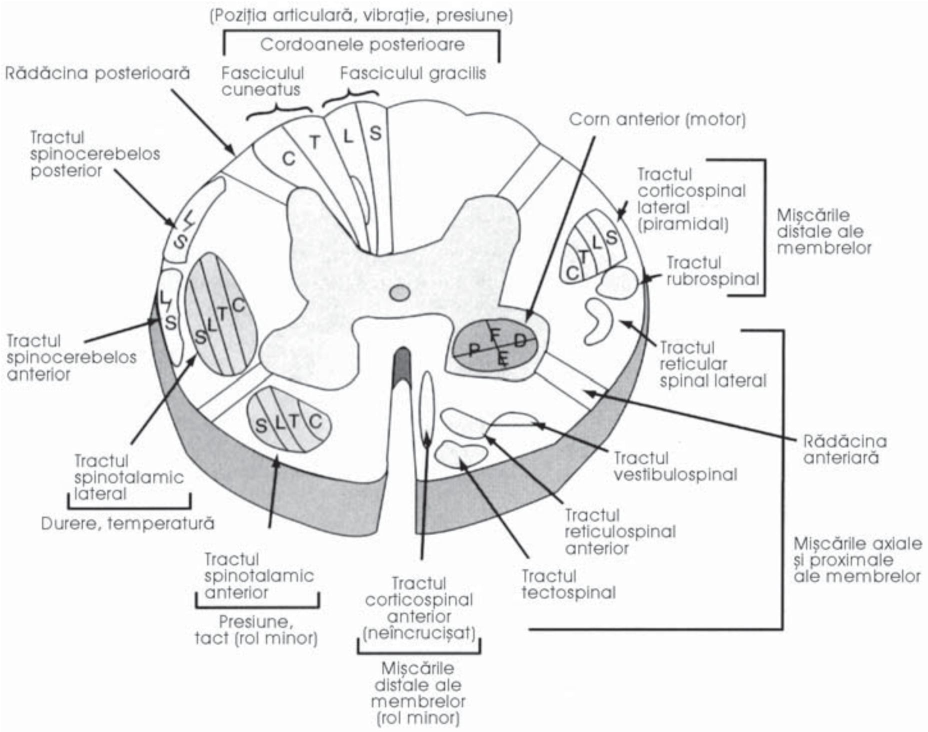


Figura 373-1 Secţiune transversală prin măduva spinării, cu reprezentarea structurii, ilustrând principalele căi ascendente (*stânga*) şi descendente (*dreapta*). Tracturile spinotalamice laterale şi anterioare urcă controlateral faţă de sediul corpului pe care îl inervează. C, cervical; T, toracic; L, lombar; S, sacrat; P, proxial; D, distal; F, flexori; E, extensori.

SEMNE SPECIFICE DE LOCALIZARE

Măduva cervicală Leziunile măduvei cervicale înalte sunt frecvent ameninţătoare pentru viaţă, producând tetraplegie şi pareza muşchilor respiratorii inervaţi de nervul frenic (C_3-C_5). Există paralizia

diafragmului iar respirația este posibilă doar prin folosirea mușchilor respiratorii accesori. Leziunile extinse situate în apropierea joncțiunii măduvei cervicale cu bulbul sunt frecvent fatale datorită afectării centrilor bulbari adiacenți, conducând la colaps vasomotor și respirator. Leziunile parțiale ale acestei zone, în general datorate traumatismelor, pot secționa la nivelul decusației fibrele tractului piramidal destinate membrelor inferioare, care trec pe sub cele ale membrelor superioare, conducând la „pareza crurală" a membrelor inferioare. Leziunile compresive situate în apropierea foramen-ului magnum pot produce pareza umărului și membrului superior ipsilateral, urmată de pareza membrului inferior ipsilateral, apoi a piciorului contralateral și în final membrului superior controlateral; pacientul poate acuza durere suboccipitală cu iradiere la nivelul gâtului și umerilor. Leziunile produse la nivelul C_4-C_5 determină tetraplegie cu păstrarea funcției respiratorii. În cazul leziunilor localizate la nivelul etajului cervical mijlociu (C_5-C_6) există o cruțare relativă a musculaturii umerilor și abolirea reflexelor bicipital și brahioradial. Leziunile segmentului C_7 cruță bicepsul dar produc pareza extensorilor degetelor și pumnului și abolirea reflexului tricipital. Leziunile la nivelul C_8 paralizează flexia degetelor și pumnului, iar reflexul flexor al degetelor este abolit. În general, afecțiunile măduvei cervicale sunt cel mai bine localizate prin modelul parezei care se instalează, în timp ce deficitele senzoriale au o valoare mai redusă privind stabilirea sediului. Sindromul Horner (mioză, ptoză și hipohidroză facială) poate să apară, de asemenea, ipsilateral cu leziunile medulare situate la orice nivel.

Măduva toracală Leziunile măduvei toracale sunt cel mai bine localizate prin identificarea unui nivel senzitiv la nivelul trunchiului. Dermatoamele senzitive ale corpului sunt ilustrate în figura 23-1; markerii de utilitate se află la nivelul mameloanelor (T_4) și ombilicului (T_{10}). Pareza membrelor inferioare și disfuncțiile vezicii urinare, intestinului sau ale funcției sexuale pot, de asemenea, să acompanieze lezarea măduvei toracale. Musculatura peretelui abdominal, inervată de măduva toracală inferioară, este investigată în timpul mișcărilor respiratorii sau tusei sau rugând pacientul să-și înlățuie degetele în spatele capului în poziție de supinație și să stea în ortostatism. Leziunile situate la nivelul T_9-T_{10} paralizează mușchii abdominali inferiori, dar cruță pe cei superiori, având ca efect deplasarea superioară a ombilicului în timpul contracției peretelui abdominal (semnul Beevor) și abolirea reflexelor superficiale abdominale inferioare, dar nu și a celor superioare (vezi capitolul 360). În cazul leziunilor unilaterale, încercările de a contracta peretele abdominal produc deplasarea ombilicului spre partea corespunzătoare normală; reflexele abdominale superficiale sunt absente la nivelul sediului afectat. Durerea de spate pe linia mediană este un semn util în localizarea leziunii la nivelul regiunii toracice.

Măduva lombară Segmentele măduvei lombare și sacrate scad progresiv în dimensiuni și leziunile focale ale acestor segmente sunt mai greu de localizat față de regiunile cervicală și toracică. Leziunile situate la nivelul L_2-L_4 paralizează flexia și adducția coapsei, determină pareza extensiei membrului inferior la nivelul genunchiului și abolirea reflexului rotulian. Leziunile situate la nivelul L_5-S_1 paralizează mișcările piciorului și gleznei, flexia genunchiului și extensia coapsei și determină abolirea reflexului ahilean (S_1). Un reflex cutanat util în localizarea afectării măduvei lombare este reflexul cremasterin (vezi capitolul 360), care este segmentar inervat de L_1-L_2.

Măduva sacrată/conul medular Conul medular este terminația caudală subțiată a măduvei spinării, cuprinzând segmentele sacrate inferioare și un singur segment coccigian. Leziunile izolate ale conului medular cruță funcțiile motorii și reflexe ale membrelor inferioare. Sindromul de con medular este distinctiv, constând din anestezie în șa bilaterală (S_3-S_5), disfuncție pronunțată a vezicii urinare și intestinului (retenție urinară și incontinență cu tonus anal lax) și impotență. Reflexele bulbocavernoase (S_2-S_4) și anal (S_4-S_5) sunt absente (vezi capitolul 360). Forța musculară este în mare măsură păstrată. Leziunile conului medular trebuie diferențiate de acelea ale cozii de cal, aglomerarea de rădăcini nervoase derivate din măduva inferioară pe măsură ce coboară spre gaura intervertebrală de ieșire. Leziunile cozii de cal sunt caracterizate prin durere posterioară inferioară severă sau durere radiculară severă, pareză asimetrică la nivelul membrului inferior sau pierderea sensibilității, areflexie variabilă la nivelul extremităților inferioare și cruțarea relativă a funcției vezicale și intestinale. Leziunile tumorale ale canalului medular inferior pot produce un tablou clinic mixt în care coexistă elemente ale ambelor sindroame, de coadă de cal și de con medular. **→ *Sindroamele de coadă de cal sunt prezentate în capitolul 16***

AFECȚIUNI ACUTE ȘI SUBACUTE ALE MĂDUVEI SPINĂRII

Afecțiunile acute și subacute ale măduvei spinării se datorează, cel mai frecvent, compresiei extramedulare (tumori, infecții, spondiloză sau traumatisme), infarctizării sau hemoragiei sau inflamației. În această categorie intră câteva dintre afecțiunile cele mai periculoase – și tratabile – din practica clinică. Recunoașterea precoce este cheia unui tratament de succes. Compresia epidurală datorată malignității se prezintă adeseori cu semne de alarmă, în general dureri cervicale sau de spate, disfuncții vezicale sau simptome senzitive care preced apariția paraliziei. Infarctul, hemoragia sau subluxația spinală au cea mai mare probabilitate de a produce mielopatie bruscă „asemănătoare ictusului", fără simptome premonitorii.

COMPRESIILE NEOPLAZICE ALE MĂDUVEI SPINĂRII Neoplasmele canalului spinal pot fi extramedulare (epidurale sau intradurale) sau intramedulare. La adulți, vasta majoritate a neoplasmelor au origine epidurală, fiind rezultatul metastazelor de la nivelul corpilor vertebrali adiacenți, proceselor spinoase sau transverse sau de la nivelul pediculului. Metastazele vertebrale sunt în esență metastaze ale măduvei osoase și tendința tumorilor solide de a metastaza la nivelul coloanei vertebrale reflectă probabil procentul înalt de măduvă osoasă localizat în scheletul axial la persoanele în vârstă. Neoplasmele retroperitoneale (în special limfoamele sau sarcoamele) pot pătrunde în canalul spinal prin intermediul orificiului intervertebral; tipic, ele produc durere radiculară și alte semne de afectare a rădăcinii înainte de compresia medulară. Aproape orice tumoră malignă poate metastaza în canalul spinal, deși sunt frecvente în mod special cele ale sânului, plămânului, prostatei, rinichiului, limfoamele și discraziile plasmocitelor. Măduva toracică este cel mai frecvent implicată; excepțiile sunt reprezentate de metastazele cancerului prostatic și ovarian care apar disproporționat la nivelul vertebrelor sacrate și lombare, probabil ca rezultat al diseminării prin plexurile Batson, o rețea de vene situată de-a lungul feței anterioare a măduvei spinării, în spațiul epidural.

Durerea este simptomul inițial; poate fi nevralgică și localizată, sau intensă și variabilă calitativ. Durerea indică dislocarea structurilor sensibile la durere, în special periostul și meningele. Durerea se accentuează cu mișcările, tusea sau strănutul și poate trezi pacientul din somn în timpul nopții. Debutul recent al durerii posterioare, în special în cazul localizării toracale (care este rar sediul spondilozei) trebuie să determine suspectarea promptă a metastazelor vertebrale. Rar, durerea este ușoară sau absentă. Durerea precede, în mod tipic, semnele de compresie medulară cu săptămâni sau chiar luni, dar odată ce se instalează compresia medulară aceasta este întotdeauna progresivă și poate avansa rapid. Terapia este eficientă doar dacă este administrată precoce, când semnele de disfuncție

medulară sunt ușoare sau absente; terapia nu va anula paralizia fixă cu o durată de peste 48 de ore. Aceste constatări subliniază importanța recunoașterii precoce și tratamentului eficient a metastazelor epidurale.

Radiografiile simple ale coloanei și examenele osoase radionucleare au doar un rol limitat în diagnostic deoarece ele eșuează în identificarea a 15-20% din leziunile metastatice vertebrale și pot pierde identificarea maselor paravertebrale care ating spațiul epidural, crescând prin orificiul intervertebral. Rezonanța magnetică nucleară asigură o rezoluție anatomică excelentă a sediului și extinderii tumorii (figura 373-2); în cele mai multe centre medicale RMN a înlocuit, în mare măsură, tomografia computerizată (TC) și mielografia în cazul diagnosticului tumorilor epidurale. RMN poate diferenția, adeseori, leziunile maligne de alte mase tumorale – abcese epidurale, tuberculoame sau hemoragii epidurale – care se prezintă într-un mod similar. Metastazele vertebrale sunt, de obicei, hipodense față de semnalul normal al măduvei osoase la imaginile de rezonanță magnetică T_1-ponderate; în urma administrării de gadolinium, creșterea contrastului poate „normaliza" apariția tumorii prin creșterea intensității sale față de măduva osoasă normală. În contrast cu infecția, metastazele vertebrale nu depășesc, în mod caracteristic, spațiul discal. Altfel, este dificil de diferențiat infecția de malignizare la examenul RMN.

Deoarece resursele imagistice sunt reduse și pentru că atât cancerul cât și durerea posterioară sunt frecvente, este important ca radiologul să fie convins de necesitatea estimării urgente a procedurii imagistice solicitate. Dacă sunt prezente semne de afectare a măduvei spinării, vor fi obținute imagini de urgență. Dacă există simptome radiculare dar nici o evidență de mielopatie este în general mai sigur să se amâne procedura imagistică pentru 24-48 de ore. În cazul durerii izolate cervicale sau posterioare, studiile imagistice trebuie efectuate în câteva zile. În final, peste 40% din pacienții care se prezintă cu boală simptomatică la un nivel sunt diagnosticați cu afectare epidurală asimptomatică în alte parte; de aceea, trebuie investigat întregul ax vertebral la toți pacienții cu malignități epidurale.

℞ TRATAMENT

Tratamentul include glucocorticoizii pentru a reduce edemul interstițial, radioterapie locală (inițiată cât mai repede posibil) pentru leziunea simptomatică și terapie specifică pentru tipul de tumoră subiacent. Glucocorticoizii (dexametazonă, 40 mg/zi) pot fi administrați înaintea studiului imagistic dacă suspiciunea clinică este puternică, și continuați la o doză mai mică (20 mg/zi divizată în prize) până când radioterapia (un total de 3.000 cGy administrați în 15 ședințe zilnice) este completă. Radioterapia pare să fie la fel de eficientă ca și chirurgia, chiar pentru clasicele metastaze radiorezistente. Biopsia tumorii epidurale nu este în general necesară la pacienții cu cancer preexistent diagnosticat, dar biopsia este indicată dacă un istoric de cancer subiacent este negativ. Intervenția chirurgicală, fie pentru decompresie, fie pentru rezecția corpului vertebral, trebuie practicată atunci când semnele de compresie medulară se agravează în ciuda radioterapiei, când doza maximă tolerată a radioterapiei a fost aplicată anterior la nivelul respectiv atunci când fractura compresivă vertebrală contribuie la compresia medulară. Un răspuns favorabil la radioterapie poate fi așteptat la pacienții care sunt ambulatori la prezentare; sunt prevenite noile pareze și unele recuperări ale funcției motorii se obțin la aproximativ jumătate din pacienții tratați. Deficitele motorii fixe – paraplegia sau tetraplegia – nu răspund, în general, nici la radioterapie, nici la tratamentul chirurgical.

În contrast cu tumorile spațiului epidural, cele mai multe din leziunile tumorale intradurale au creștere lentă și sunt benigne. Meningioamele și neurofibroamele reprezintă marea majoritate a acestor leziuni, doar ocazional fiind cordoame, lipoame, tumori dermoide sau sarcoame. Meningioamele (figura 373-3) sunt frecvent localizate posterior față de măduva toracală sau în apropierea foramen-ului magnum, deși ele pot lua naștere din meninge oriunde de-a lungul canalului spinal. Neurofibroamele sunt tumori benigne ale tecii nervului care apar, în mod caracteristic, lângă rădăcina posterioară; atunci când sunt multiple, etiologia cea mai probabilă este neurofibromatoza (capitolul 375). Simptomele debutează frecvent cu simptome senzitive radiculare urmate de un sindrom medular asimetric, progresiv. Tratamentul constă în rezecție chirurgicală.

Tumorile intramedulare primitive ale măduvei spinării sunt rare. Ele se prezintă caracteristic ca sindroame medulare centrale

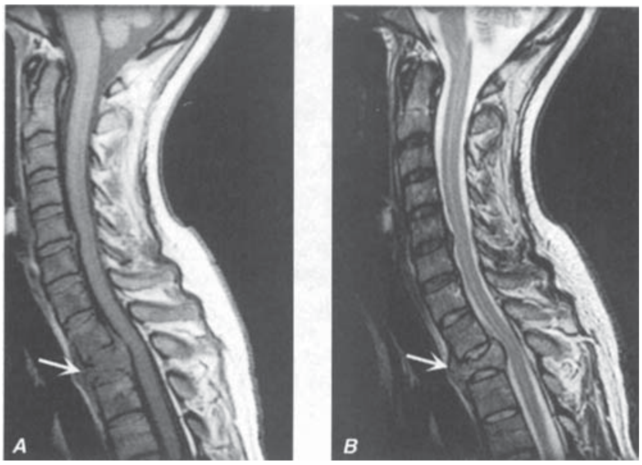


FIGURA 373-2 Compresie epidurală a măduvei spinării datorată unui carcinom de sân. Examenele RMN sagitale T_1-ponderate (*A*) și T_2-ponderate (*B*) la nivelul joncțiunii cervicotoracice relevă fractura prin compresie a corpului vertebral toracic 2 cu dislocare posterioară și compresia măduvei toracice superioare. Semnalul cu intesitate scăzută la nivelul măduvei osoase în figura A semnifică înlocuirea de către tumoră.

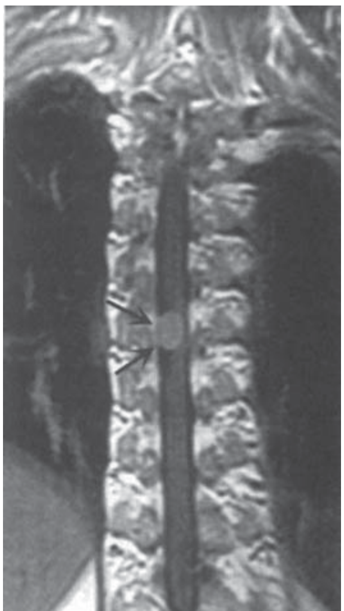


FIGURA 373-3 RMN a unui meningiom toracic. Imaginea coronală postcontrast T_1-ponderată la nivelul măduvei toracice evidențiază o masă extramedulară bine circumscrisă, cu semnal intens (*săgeți*) care dislocă la stânga măduva spinării, lărgind cisterna adiacentă tumorii.

sau de hemimăduvă, adeseori la nivelul regiunii cervicale; poate exista o durere puțin localizată cu caracter de arsură la nivelul extremităților și crutarea sensibilității sacrate. La adulți, majoritatea acestor leziuni sunt fie ependimoame, hemangioblastoame, fie astrocitoame cu grad scăzut (figura 373-4). Rezecția completă a unui ependimom intramedular este adeseori posibilă utilizând tehnicile de microchirurgie. Îndepărtarea unui astrocitom intramedular poate fi, de asemenea, folositoare deoarece acestea sunt leziuni cu creștere lentă; valoarea radioterapiei adjuvante este incertă. Tumorile intramedulare secundare (metastatice) sunt rare.

INFARCTUL MĂDUVEI SPINĂRII Măduva spinării este vascularizată de trei artere care au un traseu vertical deasupra suprafeței sale, o singură arteră spinală anterioară și o pereche de artere posterioare spinale. La nivelul fiecărui segment, două ramuri penetrante perechi, ce se desprind din artera spinală anterioară, vascularizează cele două-treimi anterioare ale măduvei spinării; arterele posterioare spinale, care devin mai puțin diferențiate sub nivelul toracic mijlociu, vascularizează cordoanele posterioare. Rostral, arterele spinale iau naștere din arterele vertebrale. În timpul embriogenezei, vascularizația arterială apare la fiecare nivel segmentar, dar majoritatea ramurilor involuează înainte de naștere; în mod obișnuit rămân între 3 și 8 ramuri majore care iau naștere din arterele vertebrale, subclaviculare, intercostale (lateral de aortă) iliace și sacrate. În plus față de arterele vertebrale, la adulți, ramurile arterei spinale anterioare apar frecvent la nivelul C_6, la un nivel toracic superior și la nivelul T_{11}-L_2 (artera lui Adamkiewicz). Ramurile derivate din aortă apar cel mai frecvent pe partea stângă.

Ischemia măduvei spinării poate să apară la orice nivel. Semnele sunt determinate de nivelul leziunii și de anatomia vasculară individuală, incluzând zone de flux particular și potențialul pentru anastomoze. Artera spinală anterioară este discontinuă la unii indivizi, crescând importanța ramurilor pentru măduva inferioară. În cazul hipotensiunii sistemice, infarctul medular se instalează la nivelul zonei cu cel mai mare risc ischemic, adeseori T_3-T_4, și, de asemenea, la nivelul zonelor de graniță între teritoriile arterelor spinale anterioare și posterioare. Ultima localizare poate determina un sindrom



FIGURA 373-4 RMN a unui astrocitom intramedular. Imaginea sagitală postcontrast T_1-ponderată la nivelul măduvei cervicale evidențiază lărgirea măduvei cervicale superioare de către o leziune tumorală emanând din interiorul măduvei spinării la nivelul joncțiunii cervicomedulare. Intensitatea neregulată periferică apare în interiorul tumorii (*săgeți*).

acut – sau mai frecvent progresiv – de pareză și spasticitate cu modificări minore de sensibilitate asemănător sclerozei laterale amiotrofice (SLA).

Infarctul acut în teritoriul arterei spinale anterioare produce paraplegie sau tetraplegie, pierderea disociată a sensibilității, afectând sensibilitatea dureroasă și termică, dar care cruță sensibilitatea vibratorie și artrokinetică, și pierderea controlului sfincterian. Debutul poate fi brusc și dramatic sau progresiv în minute sau ore. Durerea ascuțită pe linia mediană sau difuză posterioară este frecvent prezentă în zona de ischemie. Infarctul parțial al unei hemimăduve anterioare (hemiplegie sau monoplegie și pierderea încrucișată a sensibilității dureroase și termice) poate, de asemenea, să apară. Areflexia datorată șocului spinal este adeseori prezentă de la debut; cu timpul apar hiperreflexia și spasticitatea.

Debutul acut al durerii, lipsa afectării funcției cordonului posterior și nivelul medular net demarcat diferențiază infarctul arterei spinale anterioare de compresia epidurală a măduvei spinării, în care durerea este adesea cronică, sensibilitatea cordonului posterior este afectată iar nivelul medular este imprecis. O excepție de la această regulă este atunci când tumorile epidurale comprimă sau invadează structurile vasculare, având ca rezultat un sindrom de arteră spinală anterioară. Infarctul produs în teritoriul arterelor spinale posterioare, determinând pierderea funcției cordoanelor posterioare, poate, de asemenea, să apară și poate să nu fie recunoscut drept cauză a pierderii sensibilității artrokinetice și vibratorii.

Infarctul măduvei spinării este asociat cu ateroscleroza aortică, anevrismul disecat de aortă (durere toracică anterioară sau posterioară cu diminuarea pulsațiilor la nivelul membrelor inferioare) sau cu hipotensiunea de orice cauză. Alte condiții predispozante sunt reprezentate de emboliile cardiace, vasculitele determinate de boala vasculară de colagen sau clamparea chirurgicală unui anevrism de aortă. Ocazional, apar fie în timpul sarcinii, fie după un traumatism vertebral sau după un efort fizic, care printr-un mecanism necunoscut determină embolia substanței nucleului pulpos în vasele spinale. Într-un număr substanțial de cazuri nu se poate identifica nici o cauză și se suspectează tromboembolismul ramurilor arteriale.

RMN este frecvent normală dar este utilă pentru a exclude alte cauze de mielopatie acută, în special compresia medulară, hemoragia medulară (hematomielita), mielita infecțioasă sau mielita transversă. Puncția lombară este indicată oricând cauza subiacentă nu a fost stabilită prin RMN. Alte examene de laborator utile sunt reprezentate de VSH pentru a investiga o vasculită subiacentă, examenul VDRL și evaluarea afectării aortice sau cardiace sau a unei stări de hipercoagulare.

Terapia este direcționată către tratarea oricărei condiții predispozante. În cazul infarctului medular datorat unui prezumtiv tromboembolism, anticoagularea nu este probabil indicată, cu excepția unui rar accident ischemic tranzitor sau unui infarct incomplet cu evoluție imprevizibilă sau progresivă.

HEMATOMIELIA Hemoragia produsă în substanța măduvei spinării este rară. Ea poate fi rezultatul traumatismelor, malformațiilor vasculare intraparenchimatoase (vezi mai jos), vasculitei produse de poliarterita nodoasă sau lupusul eritematos, afecțiunilor hemoragice sau infecțiilor și neoplaziilor măduvei spinării. Hematomielita se prezintă ca o mielopatie transversă acută dureroasă. În cazul leziunilor mari, extensia în spațiul subarahnoidian poate să apară, determinând hemoragie subarahnoidiană (capitolul 336). Diagnosticul se stabilește cel mai bine prin RMN. Terapia este suportivă și intervenția chirurgicală nu este, în general, utilă. O excepție este hematomielita datorată unei malformații vasculare subiacente; în asemenea cazuri poate fi indicată angiografia selectivă spinală urmată de intervenția chirurgicală urgentă pentru a evacua cheagul și pentru a îndepărta leziunea vasculară subiacentă.

Hemoragia în spațiul subdural sau epidural poate comprima măduva spinării sau rădăcinile. Simptomele inițiale sunt reprezentate de debutul acut al unei dureri focale sau radiculare,

urmat de semne variabile de afectare a măduvei spinării sau conului medular. Traumatismele, tumorile sau discraziile sangvine sunt condiții predispozante; cazurile rare complică puncția lombară sau anestezia epidurală. RMN confirmă suspiciunea clinică și poate delimita extinderea sângerării. Compresia extrinsecă a măduvei spinării de orice cauză este o urgență medicală și tratamentul adecvat constă în recunoașterea promptă, tratarea oricărei tulburări de coagulare subiacente și decompresia chirurgicală de urgență. Intervenția chirurgicală poate fi urmată de o recuperare substațială; în special la pacienții cu o oarecare păstrare a funcției motorii preoperator. Datorită riscului de hemoragie, puncția lombară trebuie evitată ori de câte ori este posibil la pacienții cu trombocitopenie sau alte coagulopatii (inclusiv acelea datorate anticoagulării terapeutice) până când afecțiunea hemoragică este controlată.

ABCESUL EPIDURAL Abcesul spinal epidural se prezintă cu o triadă clinică cu durere, febră și pareză rapid progresivă. Recunoașterea promptă a acestei urgențe medicale distincte și tratabile previne, în cele mai multe cazuri, sechelele severe și permanente. Abcesele epidurale se pot forma oriunde de-a lungul canalului spinal. Durerea este aproape întotdeauna prezentă, fiind fie situată pe linia mediană spinală, fie cu caracter radicular. Durata durerii anterior prezentării este, în general, de două săptămâni sau mai puțin, dar în unele cazuri cronice poate dura câteva luni sau mai mult. Febra este frecventă, uneori acompaniată de leucocitoză și creșterea VSH-ului. Pe măsură ce abcesul se extinde, lezarea măduvei spinării rezultă din tromboză și congestia venoase, tromboflebita spațiului epidural, afectarea arterei spinale sau compresia măduvei. Odată ce semnele de pareză sau alte semne de mielopatie apar, progresia este adeseori rapidă, deși poate fi și gradată.

Factorii de risc includ afectarea stării imune (diabet zaharat, insuficiență renală, alcoolism, malignități), abuzul de droguri intravenoase și infecții cutanate sau ale altor țesuturi. Două-treimi din infecțiile epidurale rezultă din diseminarea hematogenă de la nivel cutanat (furunculoză), de la nivelul țesuturilor moi (abcese faringiene sau dentare) sau de la nivelul viscerelor profunde (endocardită bacteriană). O treime sunt rezultatul extensiei directe a infecției locale a spațiului subdural; exemplele de condiții locale favorizante sunt reprezentate de osteomielita vertebrală, ulcerațiile de decubit sau complicațiile iatrogene ale pucției lombare, anestezia epidurală și chirurgia spinală.

Cele mai multe cazuri se datorează *Staphylococcus aureus*; bacilii gram-negativi, *Streptoccocus*, anaerobii și fungii pot, de asemenea, să producă abcese epidurale. Tuberculoza de la o sursă vertebrală adiacentă rămâne o cauză importantă în țările nedezvoltate. Pe măsură ce populația îmbătrânește și numărul de persoane imunosupresate crește, a fost notată o creștere a incidenței abceselor epidurale spinale (în mod curent 2 din 1.000 de spitalizări).

Imaginile RMN (figura 373-5) localizează abcesul și exclud leziunile intraparenchimatoase primitive, de exemplu, mielita transversă sau hematomielita. Puncția lombară nu este, deseori, necesară, dar poate fi indicată în encefalopatie sau în cazul altor semne clinice care cresc prezumția de meningită asociată, care este prezentă în mai puțin de 25% din cazuri. În asemenea situații, nivelul de abordare trebuie stabilit cu atenție pentru a reduce riscul meningitei prin introducerea acului într-un țesut infectat sau al herniei prin decompresia sub o arie de obstrucție a fluxului de lichid cefalorahidian (LCR). Abordarea înaltă cervicală este adeseori cea mai sigură metodă. Anomaliile LCR în abcesele subdurale constau în pleiocitoză cu predominanța celulelor polimorfonucleare, nivel de proteine crescut și reducerea nivelului de glucoză. Hemoculturile sunt pozitive în mai puțin de 25% din cazuri.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă din laminectomie decompresivă de urgență cu debridare combinată cu tratament antibiotic pe termen lung. Evacuarea chirurgicală va preveni dezvoltarea paraliziei și poate ameliora sau anula paralizia în evoluție, dar nu va ameliora deficitele neurologice fixe. Antibioterapia va fi începută în mod empiric înainte de intervenția chirurgicală, va fi modificată în funcție de rezultatele culturilor și, frecvent, va fi continuată cel puțin 4 săptămâni. Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată sau dacă există paraplegie sau tetraplegie fixă care sunt puțin probabil ameliorate după intervenția chirurgicală, administrarea pe termen lung de antibiotice pe cale sistemică și orală poate fi folosită; în asemenea cazuri, acoperirea poate fi ghidată prin rezultatele hemoculturilor pozitive. La pacienții tratați medical, paralizia poate să apară sau să progreseze în timpul terapiei antibiotice; de aceea, abordarea chirurgicală inițială rămâne tratamentul de elecție.

MIELITA TRANSVERSĂ Mielita transversă este o afecțiune inflamatorie acută sau subacută, în general monofazică, a măduvei spinării. Simptomul inițial este durerea focalizată, cervicală sau posterioară, urmată de variate combinații de parestezii, pierderea sensibilității, pareză motorie și tulburări sfincteriene, evoluând de la câteva ore la câteva zile. Pot exista doar simptome senzitive ușoare sau secționare transversă funcțională devastatoare a măduvei spinării. Formele parțiale pot afecta, în mod selectiv, cordoanele posterioare, tracturile spinotalamice anterioare sau o hemimăduvă. Disteziile pot debuta la nivelul piciorului și urcă fie simetric, fie asimetric, mai rapid la nivelul unui membru inferior față de celălalt; aceste simptome pot ridica inițial suspiciunea de sindrom Guillain-Barre, dar afectarea trunchiului cu un nivel medular net demarcat indică natura mielopatică a procesului. În cazurile severe, areflexia indicatoare de șoc spinal poate fi prezentă, dar hiperreflexia se instalează rapid; paralizia areflexică persistentă indică necroza unor segmente multiple ale măduvei spinării.

Până la 40% din cazuri sunt asociate cu infecții în antecedente sau cu vaccinare recentă. Au fost implicați mulți agenți infecțioși, printre care virusul gripal, al rujeolei, varicelei, rubeolei, oreionului, Epstein-Barr și citomegalic, precum și *Mycoplasma*. Ca și afecțiunea înrudită, encefalomielita diseminată acută (capitolul 376), mielita transversă debutează adesea pe măsură ce pacientul pare să se recupereze după o infecție, iar agenții infecțioși nu au fost izolați din sistemul nervos al persoanelor

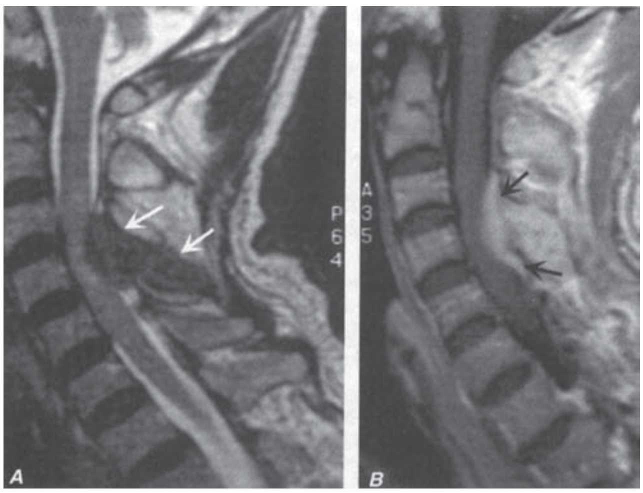


FIGURA 373-5 RMN a unui abces epidural datorat tuberculozei. *A*. Secvență RM sagitală T_2-ponderată fără contrast, ghidată ecografic. O masă hipodensă înlocuiește elementele posterioare ale C3 și se extinde epidural pentru a comprima măduva spinării (*săgeți*). *B*. Imagine sagitală T_1-ponderată după administrare de contrast care relevă intensificarea difuză a procesului epidural (*săgeți*) cu extensie în spațiul epidural.

infectate. Aceste caracteristici sugerează că mielita transversă este rezultatul unui răspuns autoimun declanșat de infecție și nu al unei infecții directe a măduvei spinării.

Scleroza multiplă (SM) (vezi mai jos) se poate prezenta la debut ca mielita transversă. Mielita transversă asociată SM nu este, de obicei, asociată cu infecții sau vaccinări în antecedente. Boala Devic (capitolul 376) este o afecțiune demielinizantă frecventă la asiatici, care se prezintă ca mielită transversă asociată cu nevrită optică, în mod tipic, bilaterală. Mielita transversă, uneori recurentă, a fost, de asemenea, asociată cu lupusul eritematos sistemic și alte boli vasculare de colagen, sindromul Sjögren și boala Behçet; sarcoidoza poate produce o mielopatie transversă subacută cu edemațierea severă a măduvei spinării.

Semnele RMN în mielita transversă constau din edemațiere variabilă a măduvei spinării și zone difuze sau multifocale de semnal strălucitor anormal pe secvențele T_2-ponderate, deseori cu extindere de-a lungul a mai multor segmente medulare. Intensificarea contrastului, indicând întreruperea barierei hematoencefalice, asociată cu inflamația perivenoasă, este, de asemenea, prezentă în cazurile acute. RMN este utilă și pentru a exclude compresia medulară. Trebuie efectuat un examen RMN cerebral în toate cazurile, pentru a evalua posibilitatea ca mielita transversă să reprezinte un atac inițial de SM. Un examen normal indică faptul că riscul de evoluție spre SM este mic – aproximativ 5% în următorii 3-5 ani; în contrast, evidențierea de multiple leziuni periventriculare T_2-strălucitoare indică un risc de 50% sau mai mare pentru aceeași perioadă de timp. Examenul LCR în mielita transversă poate fi normal, dar mai frecvent există pleiocitoză, cu mai mult de câteva sute de celule mononucleare pe mm^3; în cazurile severe și rapid evolutive pot fi prezente celulele polimorfonucleare. Nivelul proteinelor în LCR este normal sau cel mult ușor crescut; bandarea oligoclonală este o constatare variabilă, dar, când este prezentă, este asociată cu o evoluție ulterioară spre SM.

Nu există studii prospective de terapie. Corticoterapia, constând din administrarea intravenoasă de metilprednisolon urmată de admnistrarea de prednison oral (tabelul 376-4) este utilă pentru tratamentul simptomelor moderate și severe.

MIELOPATII INFECȚIOASE ACUTE Aceste afecțiuni inflamatorii rezultă din invazia directă a măduvei spinării de către agenții infecțioși. Virusul poliomielitic este virusul prototip care produce infecția acută a măduvei spinării. Herpes zosterul este, în prezent, cea mai frecventă etiologie virală a mielitei acute; ocazional, au fost identificați virusul citomegalic, herpes simplex tip 1, Epstein-Barr și rabic. Virusul herpes simplex tip 2 poate produce mielită sacrată recurentă, care poate fie eronat interpretată ca SM, în asociere cu erupție herpetică genitală → ***Infecțiile virale ale măduvei spinării sunt prezentate în capitolul 379***

Schistosomiaza (capitolul 224) este o importantă cauză universal răspândită de mielită parazitară. Mielita are un caracter intens inflamator și granulomatos, determinat de un răspuns local la enzimele tisulare de digestie produse de ouăle parazitului. Toxoplasmoza (capitolul 219) determină rar mielopatie focală și acest diagnostic trebuie considerat la pacienții cu SIDA datorită frecvenței înalte a toxoplasmozei sistemului nervos la această populație.

MIELOPATII CRONICE

MIELOPATIA SPONDILITICĂ Spondiloza cervicală și afecțiunile degenerative înrudite ale coloanei vertebrale sunt prezentate în capitolul 16. Durerea cervicală și de umăr cu anchiloză sunt simptomele precoce; compresia rădăcinilor nervoase determină durere radiculară la nivelul membrului superior, cel mai frecvent cu o distribuție la nivelul C_5 sau C_6. Compresia măduvei cervicale produce o parapareză spastică lent progresivă, uneori asimetrică și frecvent acompaniată de parestezii la nivelul picioarelor și mânilor. Sensibilitatea vibratorie este frecvent scăzută la nivelul picioarelor și ocazional există un nivel senzitiv pentru vibrație la nivelul toracelui superior. Tusea și strănutul produc adesea pareza piciorului sau durere radiată la nivelul membrului superior sau umărului. Pierderea dermatomerică a sensibilității la nivelul membrului superior, atrofia musculaturii intrinseci a mâinii, accentuarea reflexelor osteondinoase profunde la nivelul membrelor inferioare și răspunsul extensor plantar sunt frecvente. Micțiunea imperioasă sau incontinența apar în cazuri avansate. Reflexele la nivelul membrelor superioare sunt frecvent diminuate la un anumit nivel, frecvent bicipital (C_5-C_6). În cazuri individuale, semnele radiculare, mielopatice sau mixte pot fi predominante. Diagnosticul trebuie avut în vedere în cazurile cu mielopatie cervicală progresivă, parestezii la nivelul picioarelor și mânilor sau cu pierdere musculară la nivelul mânilor. Mielopatia spondilitică este, de asemenea, una dintre cauzele cele mai frecvente de dificultate în mers la vârstnici.

Diagnosticul este stabilit cel mai bine prin RMN. Compresia extrinsecă este apreciată pe imaginile axiale și secvențele T_2-ponderate pot evidenția zone anormale de semnal cu intesitate înaltă la nivelul măduvei adiacente sediului de compresie. Terapia definitivă constă din îndepărtarea chirurgicală a compresiei, în general prin laminectomie posterioară. Când aceasta nu este posibilă poate fi necesară abordarea anterioară cu rezecția discului protuzionat.

Spondiloza cervicală este o afecțiune atât subdiagnosticată cât și supradiagnosticată. Mulți din pacienții cu procese medulare intramedulare, în special cei cu SLA (capitolul 370) prezintă, în antecedente, laminectomii datorită suspiciunii incorecte precum că spondiloza a fost responsabilă.

MALFORMAȚIILE VASCULARE Deși neobișnuite, aceste leziuni sunt importante deoarece reprezintă o cauză tratabilă de mielopatie progresivă. Malformațiile arteriovenoase (MAV) sunt cel mai frecvent localizate posterior, la nivelul durei sau de-a lungul suprafeței măduvei, la sau sub nivelul toracic mediu. Prezentarea tipică este un bărbat de vârstă medie cu mielopatie progresivă. Mielopatia se poate agrava lent sau rapid sau poate prezenta perioade de remisie aparentă, cu exacerbări suprapuse asemănătoare SM. Deteriorarea acută prin hemoragie în măduva spinării sau spațiul subarahnoidian poate să apară, dar este rară. La prezentare, majoritatea pacienților au tulburări senzitive, motorii sau de vezică urinară. Afectarea motorie poate fi predominantă și produce o combinație de semne de motoneuron central și periferic, simulând SLA. Durerea, fie sub forma disesteziei, fie radiculară, este comună. Alte semne sugestive de MAV sunt reprezentate de claudicația intermitentă (simptom ce este provocat de efortul fizic și se ameliorează în repaus) sau efectul posturii, menstrelor sau febrei asupra simptomelor. Un rar sindrom de MAV se prezintă ca o mielopatie toracică progresivă cu parestezii care se dezvoltă în săptămâni sau luni asociat cu vase anormal de groase, hialinizate (sindromul Foix-Alajouanine).

MAV localizate la nivel cervical sau toracic superior sunt distincte; ele apar cu o frecvență egală la femei și bărbați, tind să fie localizate mai mult anterior decât posterior față de măduva spinării, adeseori prezintă o componentă intramedulară a malformației și pot sângera (vezi „hematomielita“ mai sus).

O examinare atentă a pielii adiacente coloanei vertebrale poate releva o leziune vasculară, un lipom sau o zonă de pigmentare modificată, toate indicând o MAV a măduvei spinării. Suflurile sunt rare dar trebuie căutate în repaus sau după efort fizic. Examenul RMN cu rezoluție înaltă după administrarea de contrast va depista marea majoritate a MAV (figura 376-6). Un număr mic de MAV neevidențiate prin RMN pot fi vizualizate prin mielografia CT ca vase lărgite de-a lungul suprafeței

medulare. Diagnosticul definitiv necesită angiografie spinală selectivă care va evidenția, de asemenea, și colateralele vasculare și extinderea malformației. Embolizarea cu ocluzia vaselor colaterale majore poate stabiliza un deficit neurologic progresiv sau produce o recuperare gradată.

MIELOPATII ASOCIATE CU RETROVIRUSURI Mielopatia asociată cu virusul uman tip I limfotrop pentru celula T (HTLV-I) se prezintă ca o parapareză spastică lent progresivă, cu tulbarea variată a funcției senzitive și a vezicii urinare. Mielopatia este în mod caracteristic toracică. Aproximativ jumătate din pacienți prezintă durere de coloană sau la nivelul membrelor inferioare. Semnele pot fi asimetrice, pot lipsi nivelul senzitiv bine definit și poate fi crutață funcția extremităților superioare, deși hiperreflexia la nivelul membrelor superioare este frecventă. Debutul este în general insidios iar gradul progresiei este variabil, dar majoritatea pacienților sunt neambulatori în primii 10 ani de la debut. Această prezentare poate semăna cu SM primitivă progresivă sau cu MAV toracică. Diagnosticul se stabilește prin evidențierea anticorpilor specifici anti-HTLV-I în ser prin testul ELISA, este confirmat prin radioimunoprecipitare sau analiza Western blot a anticorpilor specifici direcționați împotriva produselor proteice ale genelor *gag* și *env*. Nu există un tratament eficient; poate fi de ajutor terapia simptomatică a spasticității și cea pentru simptomele vezicale. → ***Infecțiile cu HTLV-I ale sistemului nervos sunt prezentate în capitolul 379.***

Mielopatia progresivă poate să apară, de asemenea, în SIDA, fiind caracterizată de degenerarea vacuolară a tracturilor posterioare și laterale, asemănându-se cu degenerescența subacută mixtă (vezi mai jos).

SIRINGOMIELIA Siringomielia reprezintă o expansiune cavitară a măduvei spinării care poate produce mielopatie progresivă. Sirinxes-ul apare frecvent la nivelul regiunii cervicale inferioare sau toracice superioare sau în regiunea cervicală înaltă, unde se poate extinde rostral la bulb sau punte (siringobulbia). Mai rar este afectată măduva lombară sau întreaga măduvă. Siringomielia poate rezulta prin tulburări de dezvoltare ale fosei posterioare sau foramen-ului magnum sau prin afecțiuni dobândite. Mai mult de jumătate din cazuri sunt asociate cu malformații Chiari. În malformația Chiari tip 1 există protruzia amigdalelor cerebeloase în foramen-ul magnum și în canalul cervical spinal; când această anomalie este asociată cu protruzia meningelor (meningocel) sau a meningelor și măduvei (meningomielocel) într-un canal spinal incomplet închis ea poartă denumirea de Chiari tip 2 (sau Arnold-Chiari). Alte afecțiuni de dezvoltare asociate cu siringomielia sunt amprenta craniană bazilară (platibazia), atrezia foramenului lui Magendie sau chisturile fosei posterioare (sindromul Dandy-Walker). Cazurile dobândite rezultă din tumorile intramedulare, traumatisme sau arahnoiditele cronice datorate tuberculozei sau altor condiții inflamatorii. Ocazional sunt idiopatice.

S-a propus ca patogenie a siringomieliei interferența cu fluxul normal extern al LCR de la ventriculul IV în spațiul subarahnoidian datorată obstrucției orificiului lui Luschka și Magendie. Acest blocaj conduce la scăderea presiunii la nivelul măduvei cervicale și formarea progresivă a sirinxes-ului. Totuși, siringomielia poate să apară și în absența obstrucției orificiului indicând că și alți factori, de exemplu interferența cu creșterea fluxului LCR în canalul spinal, pot fi importanți. Sirinxes-ul asociat cu malformația Chiari tip 1 comunică, în general, liber cu spațiul subarahnoidian și fluidul din sirinxes se aseamănă cu LCR normal; în contrast, în multe cazuri dobândite, cavitățile siringice nu comunică iar fluidul este proteiniform. Literatura veche făcea distincția dintre siringomielia „adevărată“, în care cavitatea era separată de canalul central, și hidromielia datorată lărgirii primitive a canalului central; această deosebire este mai puțin utilă decât stabilirea comunicării libere dintre cavitate și spațiul subarahnoidian.

Prezentarea clasică este un sindrom medular central cu pierderea disociată a sensibilității și pareza areflexică a membrelor superioare. Deficitul senzitiv constă în pierderea sensibilității dureroase și termice care este „suspendată“ deasupra cefei, umerilor și membrelor superioare într-o distribuție în pelerină sau se află la nivelul mâinilor; sensibilitatea vibratorie

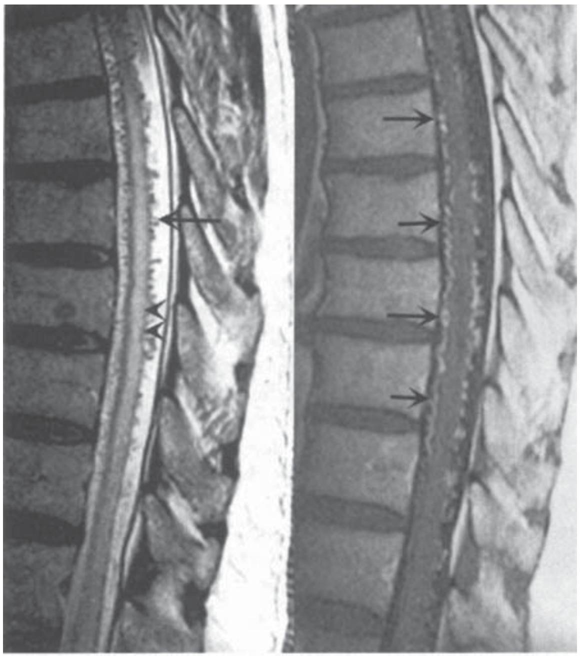


FIGURA 373-6 Malformație arteriovenoasă. Examen RMN sagital al măduvei toracale: tehnica pe gol T_2 ghidată ecografic (*stânga*) și imagine T_1 post-contrast (*dreapta*). Pe imaginea T_2-ponderată (*stânga*) intensitatea anormal de înaltă a semnalului este notată în zona centrală a măduvei spinării (*vârf de săgeată*). Numeroase puncte fără flux crestează măduva dorsală și ventrală (*săgeată*). Acestea reprezintă plexuri venoase anormal de dilatate de către o fistulă arteriovenoasă durală. După administrarea de contrast (*dreapta*) sunt vizualizate multiple vene mărite, serpinginoase (*săgeți*) la nivelul măduvei toracice anterioare și posterioare, diagnostice pentru fistula anteriovenoasă. Acest pacient era un bărbat de 54 de ani cu un istoric de parapareză progresivă de 4 ani.



FIGURA 373-7 RMN în siringomielie asociată cu malformație Chiari. Imaginea T_1-ponderată în plan sagital la nivelul măduvei cervicale și toracale superioare evidențiază coborârea amigdalelor cerebeloase și vermis-ului sub nivelul foramen-ului magnum (*săgeți negre*). În interiorul substanței măduvei cervicale și toracale colecții de LCR dilată canalul central (*săgeți albe*).

și artrokinetică este, în general, păstrată. În cele mai multe cazuri debutul este asimetric cu pierderea unilaterală a sensibilității. Atrofia musculară apare la nivel cervical inferior, la nivelul umerilor, brațelor și mânilor cu reflexe asimetrice sau absente, ceea ce reflectă extensia cavității la coarnele anterioare. Pe măsură ce leziunea crește apar spasticitatea și pareza picioarelor, tulburări vezicale și intestinale și, în unele cazuri, sindromul Horner. Cifoscolioza toracică este un semn suplimentar frecvent. Unii pacienți dezvoltă parestezii și pierderea sensibilității la nivelul feței datorită lezării tracturilor descendente ale nervului trigemen (nivelul C_2 sau mai sus). În cazul malformațiilor Chiari cefaleea declanșată de tuse și durerea la nivelul gâtului, brațului sau facială sunt frecvente. Siringobulbia se poate prezenta ca paralizie palatină sau a corzilor vocale, dizartrie, nistagmus orizontal sau vertical, amețeli episodice și/sau pareza limbii.

În mod caracteristic, simptomele debutează insidios în adolescență sau în tinerețea timpurie, evoluează neregulat și pot regresa spontan pentru câțiva ani. Debutul sau deteriorarea bruscă poate fi urmarea unui traumatism, manipulării sau extensiei gâtului sau tusei chintoase. Simptomele siringobulbiei pot evolua rapid.

Examenele RMN identifică cu acuratețe cavitățile siringice și lărgirea adiacentă a măduvei spinării (figura 373-7). În toate cazurile trebuie efectuate examene RMN ale creierului și ale măduvei în totalitate pentru a delimita întreaga extindere a sirinxes-ului, pentru a evalua structurile fosei posterioare și pentru a determina dacă este prezentă hidrocefalia. Dacă nu se evidențiază o malformație Chiari, trebuie efetuat un examen RMN intensificat cu contrast pentru a căuta o intensificare anormală determinată de o tumoră medulară asociată.

Rx TRATAMENT

Tratamentul este chirurgical. Siringomielia asociată cu hernierea amigdalelor se tratează prin decompresia fosei posterioare, constând în general din craniectomie suboccipitală, laminectomie cervicală superioară și plasarea unei grefe durale. Dacă este prezentă obstrucția ventriculului IV la fluxul extern, fluxul este restabilit prin lărgirea intrării. În cazul unei cavități siringice mari unii chirurgi recomandă decomprimarea directă a cavității lichidiene, dar beneficiul obținut prin această procedură este incert și poate să apară morbiditate. În cazul malformațiilor Chiari, șuntarea hidrocefaliei trebuie în general să preceadă orice tentativă de corecție a sirinxes-ului. Rezultatele chirurgicale sunt deseori excelente, cu stabilizarea deficitului neurologic în majoritatea cazurilor; unii pacienți s-au ameliorat postoperator. Siringomielia secundară traumatismelor sau infecției se tratează prin decompresie și drenaj, o procedură prin care un șunt mic este inserat între cavitatea siringică și spațiul subarahnoidian. În sfârșit, siringomielia datorată unei tumori intramedulare se abordează prin rezecția tumorii dacă aceasta este posibilă; decompresia cavității chistice poate produce o ameliorare temporară, dar recurența este frecventă.

SCLEROZA MULTIPLĂ Forma primară evolutivă a SM se poate prezenta ca o mielopatie progresivă. Afectarea este în mod caracteristic asimetrică, cu disfuncție consecutivă motorie, senzitivă și vegetativă. Diagnosticul este stabilit prin recunoașterea altor simptome și semne specifice SM, prin date caracteristice oferite de RMN, prin analiza LCR și prin excluderea altor condiții. Eforturile terapeutice pentru a anula deficitele neurologice sau pentru a stabiliza evoluția mielopatiei progresive izolate determinată de SM au fost descurajante → ***SM este prezentată în capitolul 376***

DEGENERESCENȚA MIXTĂ SUBACUTĂ (DEFICITUL DE VITAMINĂ B12) Această mielopatie curabilă se prezintă cu parestezii la nivelul mânilor și picioarelor, pierderea precoce a sensibilității vibratorii și artrokinetice și pareză spastică progresivă și ataxică. Abolirea reflexelor, determinată de o neuropatie periferică supraadăugată, prezentă în multe cazuri, este un indiciu diagnostic important. În cazurile avansate pot fi predominante atrofia optică, iritabilitatea și alte modificări mentale și ocazional sunt simptomele de prezentare (nebunia megaloblastică). Mielopatia din degenerescența mixtă subacută tinde să fie mai mult difuză decât focală; semnele sunt în general simetrice și reflectă afectarea predominantă a tracturilor posterioare și laterale; nu este prezent nici un nivel medular focal. Diagnosticul este confirmat prin evidențierea unui nivel scăzut al vitaminei B12 și testul Schilling pozitiv (capitolul 380).

TABESUL DORSAL Tabesul dorsal și sifilisul meningovascular ale măduvei spinării sunt rar întâlnite, dar trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial al sindroamelor medulare, în particular ale acelora care apar la persoanele infectate cu HIV. Simptomele cele mai frecvente ale tabesului dorsal constau din dureri intermitente și repetitive, lancinante, care apar mai ales la nivelul picioarelor și mai rar la nivelul coloanei vertebrale, toracelui, abdomenului, brațelor și feței. Ataxia picioarelor și la mers se datorează pierderii sensibilității artrokinetice și apar la jumătate din pacienți. Paresteziile, tulburările vezicale și durerea acută abdominală cu vărsături (crizele viscerale) apar în 15-30% din cazuri. Semnele cardinale ale tabesului sunt abolirea reflexelor la nivelul picioarelor, afectarea sensibilității artrokinetice și vibratorii, semnul Romberg și pupilele Argyll-Robertson bilateral care nu se contractă la lumină, dar reacționează la acomodare.

PARAPLEGIA SPASTICĂ FAMILIALĂ Cazurile sporadice de mielopatie progresivă apar pe baze familiale. Majoritatea se prezintă cu spasticitate progresivă și pareza picioarelor. Pot fi, de asemenea, prezente tulburări sfincteriene și grade ușoare de pierdere a sensibilității. La examinare nu se decelează un nivel medular clar definit, în contrast cu multe afecțiuni medulare focale. În unele familii, a căror condiție este definită ca paraplegie spastică familială „complicată“ (PSF), apar semne neurologice suplimentare, de exemplu nistagmusul, ataxia sau atrofia optică. Debutul poate fi precoce, din primul an de viață, sau tardiv în perioada adultă mijlocie. Bazele genetice ale unor forme de PSF sunt acum cunoscute (tabelul 373-3). Adrenoleucodistrofia trebuie tratată prin substituție steroidă dacă este prezent hipoadrenalismul, iar transplantul de măduvă osoasă, deși experimental, a fost tentat pentru această afecțiune. Nu există nici o terapie care să modifice evoluția altor forme de PSF → ***Leziunile traumatice ale măduvei spinării sunt prezentate în capitolul 374***

REABILITAREA MEDICALĂ ÎN AFECȚIUNILE MĂDUVEI SPINĂRII

După o leziune medulară acută, perspectivele unei recuperări semnificative se reduc după aproximativ 4 luni. Nu există în prezent nici o metodă eficace care să inițieze vindecarea țesutului medular lezat; abordările experimentale promițătoare inlcud utilizarea factorilor care influențează reinervația prin axonii tracturilor corticospinale sau a punților de grefă nervoasă care promovează reinervația de-a lungul leziunii medulare. Invaliditatea asociată cu afectarea ireversibilă a măduvei spinării este determinată în special de nivelul leziunii și de caracterul complet sau incomplet al afectării funcționale. (tabelul 373-4). Chiar leziunile complete ale măduvei cervicale superioare pot fi compatibile cu o viață activă. Dezvoltarea unui plan de recuperare bazat pe perspective reale si prevenirea complicațiilor neurologice, medicale și psihologice care apar frecvent, sunt principalele obiective ale tratamentului. Simptomele comune asociate bolilor medicale pot să lipsească datorită distrugerii fibrelor aferente medulare pentru durere. Febra

neexplicată, agravarea spasticității sau deteriorarea funcției neurologice trebuie prompt investigate pentru o afecțiune subiacentă cum ar fi infecția, tromboflebita sau patologia intraabdominală; aceste etiologii sunt de departe cel mai probabil să fie responsabile, decât evenimentele neurologice primare cum ar fi meningita, siringomielita secundară sau arahnoidita cronică. Pierderea termoreglării normale și incapacitatea de a menține temperatura normală a organismului pot produce febră recurentă (*febra tetraplegică*), deși majoritatea episoadelor de febră se datorează infecției tractului urinar, plămânilor, pielii sau osului.

Disfuncțiile vezicale rezultă în general din pierderea inervației supraspinale a detrusorului vezicii urinare și a musculaturii sfincteriene. Spasticitatea detrusorului se tratează cu medicamente anticolinergice (oxybutin 2,5-5mg de 4 ori pe zi) sau antidepresive triciclice cu proprietăți anticolinergice (imipramin 25-200 mg/zi). Incapacitatea musculaturii sfincteriene de a se relaxa în timpul golirii vezicii (dissinergia urinară) poate fi tratată cu blocante alfa-adrenergice ca terazosin hidroclorid (1-2 mg de 2-3 ori pe zi), prin cateterizare intermitentă sau, dacă aceasta nu este posibilă, prin folosirea unui cateter prezervativ la bărbat sau a unui cateter implantat permanent. Opțiunile chirurgicale includ crearea unei vezici artificiale prin izolarea unui segment de intestin care poate fi cateterizat intermitent (enterocistoplastie) sau care drenează continuu la nivelul unui dispozitiv extern (conduct urinar). Areflexia vezicii datorată șocului spinal acut sau leziunilor conice se tratează cel mai eficient prin cateterizare. Fiziopatologia subiacentă afectării vezicale se corelează slab cu simptomele specifice acuzate de pacient, astfel încât este necesară evaluarea urodinamică a funcției detrusorului și sfincterelor la anumite intervale.

Tabelul 373-3

Mielopatii ereditare (monogenice)*

Definire	Prezentare clinică	Genetică
Autosomal recesivă	Debut precoce (vârsta 1-20 ani), spasticitate progresivă a picioarelor, pierderea ușoară a sensibilității vibratorii și artrokinetice, simptome vezicale	Linkată de cromozomul 8; genă necunoscută
Autosomal dominantă	Forma cea mai frecventă; familiile prezintă fie debut precoce, fie tardiv (înainte sau după 35 de ani)	Linkată de cromozomul 2p atât pentru debutul precoce cât și pentru cel tardiv; al doilea locus la nivelul 14q
X-linkată	Debut precoce în copilărie ca paraplegie spastică pură sau „complicată“ cu nistagmus, ataxie sau alte semne neurolgice	Forma „complicată“ se datorează mutației genei proteinei proteolipididice; diferă de afecțiunea demielinizantă Pelizaeus-Merzbacher prin faptul că proteina allelică DM20, esențială pentru dezvoltarea oligodentrocitelor, este normală
X-linkată	Pură sau „complicată“	Mutații în molecula de adeziune a celulei nervoase, L1CAM. Hidrocefalia alelică X-linkată și sindromul MASA (retardare mintală, afazie, mers târât, police în adducție)
X-linkată	Adrenoleucodistrofie; se poate prezenta ca PSF pură debutată în perioada adultă precoce. Rarele femei heterozigote pot prezenta PSF	Acumularea de acizi grași cu lanț lung datorat unei degradări peroxizomale defective; linkată de Xq17-28

* Vezi, de asemenea, Cap 363

ABREVIERE: PSF, paraplegia spastică familială

Disfuncția vezicală predispune pacientul la infecții de tract urinar. Bacteriuria determinată de colonizarea asimptomatică este extrem de frecventă și nu este, în general, tratată. Profilaxia cu antiseptice sau antibiotice are valoare redusă. Infecțiile tractului urinar se pot prezenta doar ca urini urât mirositoare sau ca modificări ale frecvenței obișnuite a micțiunilor; apariția unei febre înalte sau a altor semne sistemice indică pielonefrita. Regimul alimentar și clismele evacuatorii sunt necesare la majoritatea pacienților pentru a asigura evacuarea cel puțin de două ori pe săptămână și pentru a evita distensia sau obstrucția colonică.

Leziunile medulare cervicale înalte determină grade variabile de insuficiență respiratorie mecanică necesitând ventilație mecanică. În cazurile cu insuficiență respiratorie incompletă, terapia fizicală toracică este utilă și o platoșă cu presiune negativă poate evita atelectazia, în special dacă leziunea majoră este sub C_4. În cazul insuficienței respiratorii severe, intubația traheală urmată de traheotomie asigură accesul traheal pentru ventilație și aspirație. Stimularea nervului frenic poate fi utilă la unii pacienți cu leziuni la nivelul C_5 sau mai sus.

Pacienții cu lezare medulară acută prezintă un risc crescut de tromboză venoasă și embolism pulmonar. În timpul primelor două săptămâni, folosirea unui dispozitiv de compresie a gambelor și anticoagularea cu heparină (5.000 UI subcutanat la fiecare 12 ore) sau warfarină (INR 2-3) sunt recomandate. În cazul paraliziei persistente, anticoagularea ar trebui probabil continuată timp de 3 luni.

Profilaxia ulcerelor de decubit trebuie să implice schimbarea frecventă a poziției în scaun sau pat, utilizarea unor saltele speciale și sprijinirea cu perne a zonelor unde apar adeseori puncte de presiune, cum ar fi proeminențele sacrate și călcâiele. Tratamentul precoce al ulcerelor cu curățarea atentă, debridarea chirurgicală sau enzimatică a țesutului necrotic și drenajul și pansamentul adecvat pot preveni infecția țesutului moale adiacent sau a osului.

Spasticitatea (capitolul 21) este adeseori manifestarea tardivă a bolii medulare, instalându-se în săptămâni sau chiar luni după injuria inițială. Exercițiile de întindere sunt utile pentru a menține mobilitatea articulară. Tratamentul medicamentos este eficient, dar poate avea ca rezultat reducerea funcționalității deoarece unii pacienți își utilizează propria spasticitate ca ajutor pentru a sta, a se mișca sau a merge. Baclofenul (20-240 mg/zi în doze divizate) este cel mai eficient medicament disponibil; acționează prin facilitarea inhibiției GABA-mediate a arcului motor reflex. Diazepamul acționează printr-un mecanism similar și este util pentru spasmul picioarelor care întrerupe somnul (2-4 mg la culcare). Pentru pacienții spitalizați se poate folosi inhibitorul muscular direct, dantrolenul (25-100 mg de 4 ori pe zi), dar este potențial hepatotoxic. În cazurile severe baclofenul intratecal administrat prin intermediul unei pompe implantate, injectările de toxină botulinică sau rizotomia dorsală pot fi necesare pentru a controla spasticitatea.

Tabelul 373-4

Funcția neurologică anticipată după leziunile medulare complete

Nivel	Autoîngrijire	Mișcări	Mobilitate maximă
Tetraplegia înaltă (C_1-C_4)	Dependent de alții; necesită suport respirator	Dependente de alții	Scaun cu rotile motorizat
Tetraplegia joasă (C_5-C_8)	Parțial independent cu echipament adecvat	Pot fi dependente sau independente	Poate folosi scaun cu rotile manual, poate șofa în autoturisme cu echipament adecvat
Paraplegia (sub T_1)	Independent	Independente	Pe distanțe mici cu ajutoare

SURSĂ: Adaptat după Ditunno și Formal

Hiperreflexia vegetativă paroxistică poate fi urmarea leziunilor situate deasupra lanțului simpatic splanhnic principal, la nivelul T_6. Cefaleea, flushing-ul și diaforeza deasupra nivelului leziunii și hipertensiunea cu bradicardie sau tahicardie sunt simptome majore. Stimulul este în mod caracteristic un nociceptiv – de exemplu, distensia vezicală sau intestinală, infecția tractului urinar sau ulcerul de decubit – sub nivelul leziunii medulare. Se crede că fibrele ascendente senzitive activează, prin intermediul interneuronilor, neuronii simpatici ai nucleilor intermediolaterali ai măduvei spinării toracice, producând vasoconstricție, tahicardie și hipertensiune sistemică. Căile reflexe, activate prin baroreceptorii carotidieni și aortici și care se proiectează la nivelul SNC prin intermediul nervilor vag și glosofaringian, inhibă apoi activitatea simpatică deasupra leziunii medulare, producând vasodilatație, dar sub leziune căile descendente sunt blocate și hiperactivitatea simpatică continuă. Tratamentul constă în îndepărtarea stimulilor nocivi; agenții blocanți ganglionari (mecamylamin 2,5-5mg) sau alte medicamente antihipertensive cu acțiune scurtă sunt utili la unii pacienți.

BIBLIOGRAFIE

Blaivas JG: Bladder function in the SCI patient. J Neurol Rehab 8:47, 1994
Colachis SC: Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. J Am Paraplegia Soc 15(3):172, 1992
Cristante L, Herrmann H-D: Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: Functional outcome and sources of morbidity. Neurosurgery 35:69, 1994
Darouiche RO et al: Bacterial spinal epidural abscess: Review of 43 cases and literature survey. Medicine 71:369, 1992
Ditunno JF, Formal CS: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994
Jeffery DR et al: Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. Arch Neurol 50:532, 1993
Small JA, Sheridan PH: Research priorities for syringomyelia: A National Institute of Neurologic Disorders and Stroke workshop summary. Neurology 46:577, 1996
Young RR, Woolsey RM: *Diagnosis and Management of Disorders of the Spinal Cord.* Philadelphia, Saunders, 1995

374

Allan H. Ropper

TRAUMATISME CRANIENE ȘI ALE COLOANEI VERTEBRALE

Traumatismele craniene sunt frecvente în țările industrializate, afectând mulți pacienți tineri. Pentru a aprecia importanța medicală și socială a acestor probleme, este necesar să știm numai că într-un an aproape 10 milioane de americani suferă traumatisme craniene, dintre care aproximativ 20% suficient de severe încât să producă leziuni cerebrale în rândul bărbaților sub 35 de ani. Accidentele, de obicei coliziuni între vehicule motorizate, constituie principala cauză a morții, iar peste 70% dintre acestea implică traumatisme craniene. Traumatismele minore ale capului sunt atât de frecvente, încât aproape toți medicii sunt confruntați cu cazuri care necesită îngrijire imediată sau cu indivizi rămași cu diverse sechele în urma unor traumatisme. Leziunile traumatice ale măduvei spinării apar deseori împreună cu traumatismele capului. Aceste două tipuri sunt abordate împreună în contextul traumatismelor sistemului nervos.

Scăderea mortalității datorată traumatismelor craniene și ale măduvei spinării poate fi atribuită măsurilor de sănătate publică, cum ar fi utilizarea centurilor de siguranță și a căștilor pentru motociclism și dezvoltarea sistemelor de ambulanțe cu personal antrenat. O abordare sistematică a evaluării unui pacient cu traumatism al capului și al coloanei, începând de la locul accidentului, a îmbunătățit rezultatele. Înțelegerea leziunilor morfopatologice produse prin traumatism, esențială pentru diagnostic și tratament, a fost revoluționată prin larga disponibilitate a scanării prin tomografie computerizată (TC).

TIPURI DE TRAUMATISME CRANIENE

FRACTURILE DE CRANIU O lovitură aplicată craniului produce fracturi dacă toleranța elastică a osului este depășită. Leziunile intracraniene semnificative însoțesc două treimi dintre fracturile craniului, iar prezența unei fracturi de craniu crește de multe ori posibilitatea producerii unui hematom subiacent subdural sau epidural. În consecință, fracturilor li se atribuie ca principală importanță rolul de marker al sediului și severității leziunilor. Ele produc de asemenea leziuni ale nervilor cranieni și creează căi de pătrundere în lichidul cefalorahidian (LCR) pentru bacterii (meningite) și pentru aer (pneumocefalie) sau căi de scurgere a LCR. Fracturile sunt clasificate ca *liniare*, ale *bazei craniului*, *compuse* sau *înfundate*; fracturile liniare constituie 80% din totalul fracturilor craniului și sunt cel mai des asociate cu hematoame subdurale sau epidurale. Fracturile liniare se întind de obicei de la punctul de impact spre baza craniului.

Fracturile de bază de craniu sunt deseori extensii ale fracturilor adiacente de pe suprafața convexă a craniului, dar pot apărea și independent datorită presiunilor asupra planșeului fosei craniene mijlocii sau a occiputului. Sunt de obicei localizate paralel cu osul pietros sau de-a lungul osului sfenoid, spre șaua turcească și șanțul etmoidal. Majoritatea sunt necomplicate, dar pot produce scurgeri de LCR, pneumocefalie sau fistule caverno-carotidiene. Fracturile oaselor de la baza craniului sunt deseori însoțite de semne de hemotimpan (sânge în spatele membranei timpanice), echimoze cu apariție tardivă deasupra procesului mastoid (semnul Battle) sau echimoze periorbitale („semnul ratonului"). Deoarece examenul radiologic de rutină poate eșua în a vizualiza fracturile de bază de craniu, acestea trebuie suspectate în prezența semnelor menționate. Lichidul cefalorahidian de asemenea se poate scurge prin lama ciuruită sau prin sinusul adiacent și se manifestă ca o emisie apoasă prin nas (rinoree cu LCR). Persistența rinoreei sau meningitele recurente sunt indicații pentru o corectură chirurgicală a durei perforate, subiacente fracturii. Sediul scurgerii este deseori dificil de detectat, dar explorările utile pentru diagnostic includ instilarea de contrast hidrosolubil în LCR cu scanarea TC ulterioară și injectări de radioizotopi sau de fluoresceină în LCR, urmate de evaluarea produsului captat prin tamponare nazală absorbantă. Sediul scurgerilor intermitente este rareori depistat și majoritatea acestor scurgeri se vindecă spontan. Fracturile selare pot fi de asemenea oculte radiologic, deși sunt uneori asociate cu disfuncții neuroendocrine importante. Ocazional, fracturi ale dorsului șeii produc paralizii ale nervilor șase și șapte sau leziuni ale nervilor optici. Un nivel aer-lichid în sinusul sfenoid sugerează o fractură a planșeului selar.

Aproximativ 20% din fracturile osului pietros, de obicei cele de-a lungul axului osului, sunt însoțite de paralizie de nerv facial. Alte complicații sunt dislocarea oscioarelor urechii și otoreea cu LCR. Fracturile transverse ale pietrosului sunt mai puțin frecvente și aproape întotdeauna lezează cohleea sau labirintul și deseori nervul facial. Sângerarea externă din ureche poate fi rezultatul fracturilor osului pietros, deși dilacerarea locală a conductului auditiv extern datorită abraziunilor este mai frecventă. Fracturile osului frontal sunt deseori înfundate, afectând sinusurile frontale și paranazale și orbitele; apare deseori anosmia ulterioară dacă sunt distruse filamentele olfactive din lama ciuruită.

Fracturile înfundate ale craniului sunt deseori complexe, dar în mod frecvent sunt asimptomatice din punct de vedere neurologic, deoarece energia de impact este disipată prin

fracturarea osului; totuși, unele se asociază cu contuzii cerebrale și semne neurologice de focar datorate lezării ariei corticale subiacente. Debridarea promptă și explorarea sunt necesare în această situație pentru a evita infecția.

LEZIUNILE NERVILOR CRANIENI Nervii cranieni predispuși la leziuni în fracturile de bază de craniu sunt nervii olfactiv, optic, oculomotor și trohlear; prima și a doua ramură a trigemenului, nervii facial și auditiv. Anosmia și o aparentă pierdere a gustului (de fapt o pierdere a perceperii gusturilor aromate, cu gusturile elementare păstrate) apar la aproximativ 10% din persoanele cu traumatisme importante ale capului, în special în cele prin cădere pe regiunea posterioară a capului. Aceste tulburări sunt rezultatul deplasării creierului și al ruperii filamentelor nervilor olfactivi. Recuperarea se face de obicei cu hiposmie reziduală, dar dacă anosmia bilaterală persistă mai multe luni, prognosticul este nefavorabil. Fracturile osului sfenoid pot leza sau pot secționa transversal nervul optic, având ca rezultat cecitatea unilaterală parțială sau completă și o pupilă nereactivă, de obicei egală ca mărime cu cea din partea cealaltă, cu un reflex fotomotor consensual păstrat. Leziunile parțiale ale nervilor optici datorate traumatismelor regiunilor învecinate au ca rezultat încețoșarea vederii, scotoame centrale sau paracentrale sau defecte sectoriale ale câmpului vizual. Traumatismele orbitale directe pot produce pe o durată scurtă de timp încețoșarea vederii la privirea obiectelor apropiate, datorită iridoplegiei reversibile. Diplopia numai la privirea în jos, care sugerează lezarea nervului trohlear prin fracturarea aripii mici a sfenoidului, apare ca o problemă izolată în traumatismele minore și apariția sa poate fi întârziată mai multe zile. Pacientul relatează corecția diplopiei prin înclinarea capului în partea opusă ochiului afectat. Lezările directe ale nervului facial prin fracturi de bază de craniu se produc imediat în 3% din traumatismele severe sau pot fi de asemenea tardive, apărând după 5-7 zile de la producerea traumatismului. Fracturile osului pietros, îndeosebi cele mai puțin frecvente, de tip transvers, sunt susceptibile să producă aceste leziuni. Paralizia facială tardivă are un prognostic bun; mecanismul său nu este cunoscut. Leziunile nervului cranian opt din fracturile de os pietros produc pierderi ale auzului, vertij și nistagmus imediat după traumatism; nistagmusul este frecvent pozițional. Surditatea datorată lezării nervului trebuie diferențiată de cea produsă prin ruptura de timpan, acumularea de sânge în urechea medie sau dislocarea oscioarelor în fractura din interiorul urechii medii. O pierdere a auzului pentru tonuri înalte apare în comoția cohleară directă.

COMOȚIA Termenul de *comoție* este atribuit pierderii imediate, dar tranzitorii a conștienței, deseori descrisă ca năuceală și însoțită de o scurtă perioadă de amnezie. Apare în mod tipic după un impact cu un obiect bont sau prin decelerarea zonelor frontale sau occipitale care creează mișcări bruște ale creierului în interiorul craniului. În cazurile severe pot apărea scurte convulsii sau simptome și semne vegetative cum ar fi paloarea facială, bradicardia, lipotimia cu hipotensiune ușoară sau încetinirea reacțiilor pupilare, dar majoritatea pacienților sunt normali din punct de vedere neurologic. Primatele superioare sunt în mod particular susceptibile la comoții; dimpotrivă, țapii, berbecii și ciocănitoarele pot tolera viteze de impact și decelerări de sute de ori mai mari decât oamenii. Mecanismul pierderii conștienței în comoții se crede că este dat de disfuncția electrofiziologică tranzitorie a sistemului activator reticulat din porțiunea superioară a mezencefalului, produsă prin rotația emisferelor cerebrale pe un trunchi cerebral relativ fixat. Mecanismul amneziei asociate este necunoscut. Modificările microscopice grosiere sau fine ale creierului sunt de obicei absente după comoție, dar modificările biochimice și ultrastructurale, cum ar fi depleția de ATP mitocondrial și distrugerea locală a barierei hematoencefalice, sugerează faptul că apar anomalii complexe. Imaginile la scanarea TC și prin rezonanță magnetică (RMN) sunt de obicei normale. Aproximativ 3% dintre pacienții care au avut comoții vor avea o hemoragie intracraniană (subdurală, epidurală sau parenchimatoasă), iar prezența unei fracturi de craniu crește riscul complicațiilor.

Amnezia după comoție apare de obicei după câteva momente de areactivitate după impact. Rareori nu există nici o pierdere a conștienței. Din memorie se pierd secvențele anterioare impactului, inclusiv momentul producerii (în cazurile ușoare), sau amnezia poate cuprinde perioada săptămânilor (uneori lunilor) anterioare în traumatismele mai severe. Orice amnezie anterogradă este de obicei scurtă și dispare rapid la pacienții vigili. Întinderea amneziei retrograde a fost sugerată ca parametru grosier al aprecierii severității leziunii. Îmbunătățirile apar de obicei în ordine progresivă, de la cele mai distanțate la cele mai recente evenimente memorate, ocazional rămânând insule de amnezie în cazurile severe. Amnezia post-traumatică isterică nu este neobișnuită și trebuie suspectată atunci când apar anomalii de comportament, cum ar fi tendința de a relata evenimente pe care pacientul nu poate să și le reamintească la testări ulterioare, manifestări afective bizare, uitarea propriului nume sau un deficit anterograd exagerat în comparație cu severitatea traumatismului.

Un traumatism unic, necomplicat al capului s-a demonstrat că ar produce rar modificări neurocomportamentale permanente în cazul celor mai mulți pacienți care nu aveau probleme psihiatrice preexistente și nu erau consumatori de droguri. Totuși, la unii pacienți s-a acordat o atenție deosebită problemelor minore de memorie și concentrare ce ar putea avea un substrat anatomic prin mici secționări și alte leziuni microscopice (vezi mai jos).

CONTUZIILE, HEMORAGIILE CEREBRALE ȘI LEZIUNILE PRIN SECȚIONARE **Leziunile emisferelor** Contuziile de pe suprafața creierului și hemoragiile profunde sunt rezultatul forțelor mecanice care deplasează emisferele față de craniu. Decelerarea creierului împotriva suprafeței interioare a craniului produce contuzii atât în punctul de impact (leziuni de impact), cât și în regiunea antipolară (leziuni de contraimpact). Traumatismele severe, care produc stare prelungită de inconștiență, produc de obicei diferite contuzii, de la mici peteșii corticale superficiale la distrugeri hemoragice și necrotice ale unor porțiuni largi din emisfere. Deoarece mișcarea emisferelor le aduce în contact cu proeminențele



FIGURA 374-1 Contuzia lobului temporal. Examen TC fără contrast care evidențiază o regiune hiperdensă în lobul temporal anterior corespunzător unei contuzii cerebrale hemoragice care se produce tipic în regiunile anterioare temporale, frontale și occipitale.

sfenoidului și ale altor oase din regiunea bazală frontală, impactul cu corpuri cu suprafață mare, cum ar fi bordul automobilelor, sau cele ulterior căderii în timpul beției produce în mod tipic contuzii ale suprafețelor orbitale ale lobilor frontali și ale porțiunilor anterioare și bazale ale lobilor temporali. La aplicarea unei forțe din lateral, de exemplu prin lovirea de rama ușii mașinii, contuziile apar pe convexitatea emisferelor.

Contuziile sunt vizibile la scanarea TC sau RMN apărând precoce ca arii hiperdense neomogene la CT și ca arii hiperintense la RMN datorită cheagurilor de sânge împrăștiate în zone corticale și subcorticale (vezi figura 374-1); adeseori există un efect de masă asociat care distorsionează șanțurile adiacente și ventriculii laterali. În aproape toate cazurile există de asemenea un oarecare grad de hemoragie subarahnoidiană care poate fi detectat prin scanare sau puncție lombară. După mai multe ore, țesutul înconjurător edemațiat apare ca un inel de joasă densitate. Contuziile sferice neregulate, confluente pot fi diferențiate de hemoragiile cerebrale, deoarece contuziile se extind spre suprafața corticală. După o săptămână, unele contuzii au o zonă înconjurătoare asemănătoare unui inel care se accentuează la administrarea de substanță de contrast, lucru care poate duce la confuzii cu tumori sau abcese. Reacțiile gliale sau ale macrofagelor încep într-un interval de 2 zile, având ca rezultat, după ani, depresiuni cicatriceale colorate cu hemosiderină pe suprafața corticală (*plăgi galbene*), care sunt o sursă de epilepsie posttraumatică.

Semnele clinice produse de contuzii variază în funcție de localizarea și dimensiunile lor; cel mai des este întâlnită o hemipareză sau orientarea privirii într-o direcție preferențială, similar ictusului în teritoriul arterei cerebrale medii. Contuziile largi bilaterale produc comă cu posturi în extensie; când contuziile sunt limitate la lobii frontali, apare o stare abulică, taciturnă, sau de veselie nemotivată și indiferență. Contuziile lobilor temporali produc un sindrom combativ agresiv, descris mai jos. În contuziile severe, efectul secundar de edemațiere progresivă este latura cea mai amenințătoare a leziunii. Coma și semnele de compresie secundară a trunchiului cerebral (dilatația pupilară) domină ulterior. Crizele epileptice post-traumatice apărute imediat după impact sunt rare în contuzii, ele apărând, în general, la mai multe săptămâni după producerea traumatismelor acute ale capului.

Hemoragiile profunde din substanța albă centrală pot fi rezultatul contuziilor confluente din profunzimea unui șanț cerebral. Totuși, hematoamele ganglionare, diencefalice și alte hematoame profunde datorate forțelor de torsiune sau de secționare care se exercită în creier apar independent de leziunile de suprafață. Zonele din jurul acestor hematoame pot deveni edemațiate, având ca rezultat disfuncții neurale ce corespund regiunilor afectate și creșterea progresivă a presiunii intracraniene. Hemoragiile unice, mari, după traumatisme minore pot să apară la pacienții cu diateze hemoragice sau la cei vârstnici, uneori legate de amioidoza cerebrovasculară. Alt tip de leziuni ale substanței albe sau de leziuni „prin secționare" constă din distrugerile acute diseminate ale axonilor în momentul impactului. Ariile de substanță albă afectate sunt înlocuite prin proliferare glială într-un interval de mai multe luni. Acestea sunt în mod caracteristic mici arii de distrugere tisulară în corpul calos și în regiunile dorsolaterale ale punții, dar aceste arii nu pot fi evaluate la scanare. Se pare că există o distrugere continuă traumatică a țesuturilor profunde care se extinde de la leziunile microscopice limitate prin secționare, la cheaguri mari, circumscrise în interiorul țesutului lezat. Prezența leziunilor axonale prin secționare diseminate în profunzimea substanței albe a ambelor emisfere, numite *injurii axonale difuze*, a fost propusă pentru a explica coma persistentă sau starea vegetativă, dar hemoragiile mici din mezencefal și regiunea inferioară a diencefalului sunt deseori cauza. Doar leziunile severe prin secționare care conțin sânge sunt vizualizabile la TC, frecvent în corpul calos și centrul semioval, dar în câteva zile după lezare, RMN este capabilă să le evidențieze în toată substanța albă (figura 374-2), în special în cazul utilizării secvențelor ecoRM ale gradientului.

Ocazional, în special la copii traumatismele capului produc edemațierea difuză a creierului într-un interval de câteva ore după traumatism, deși scanarea TC eșuează în a vizualiza leziuni sau hemoragii focale. Edemațierea creează un efect compresiv cu consecințe dezastruoase. Această problemă este datorată probabil distrucțiilor microvasculare și creșterii masive a fluxului sanguin cerebral.

Hemoragiile cerebrale profunde pot apărea la un interval de mai multe zile după traumatismele severe. Deteriorarea neurologică subită, apărută deseori la pacienții deja comatoși, sau o creștere bruscă și inexplicabilă a presiunii intracraniene trebuie să ducă prompt la un examen TC.

Simptomele reziduale și semnele compresiei primitive sau secundare ale hemoragiilor trunchiului cerebral sau leziunilor ischemice includ tremorul cerebelos, midriaza, anomalii de mișcare a globilor oculari sau sindromul de „blocare internă" (vezi capitolul 24). Hemoragiile mezencefalice sau diencefalice sunt singurele leziuni traumatice directe ale trunchiului cerebral bine definite responsabile pentru comă. Multe alte leziuni care determină comă și ulterior stare vegetativă persistentă care nu sunt explicate prin TC se datorează probabil leziunilor difuze de secționare a axonilor în emisferele cerebrale sau anoxiei-ischemice severe la momentul traumatismului.

HEMATOAMELE SUBDURALE ȘI EPIDURALE În traumatismele severe ale capului, hemoragiile subdurale sau cele dintre dura mater și craniu (epidurale) pot fi asociate cu contuzii și alte leziuni, făcând dificilă stabilirea contribuției lor relative la starea clinică. Oricum, hematoamele subdurale și epidurale apar deseori ca leziuni primare, fiecare cu trăsături clinice și radiologice caracteristice. Deoarece efectul compresiv al hemoragiei și creșterea presiunii intracraniene constituie riscuri vitale, este important să se stabilească imediat diagnosticul prin scanare TC sau RMN (figura 374-2) și să se efectueze evacuarea prin metode chirurgicale.

Hematomul subdural acut Hematoamele subdurale acute devin simptomatice într-un interval de minute sau de ore după producerea traumatismului. Până la o treime din pacienți prezintă un interval de luciditate până la instalarea comei, dar majoritatea sunt somnolenți sau comatoși din momentul

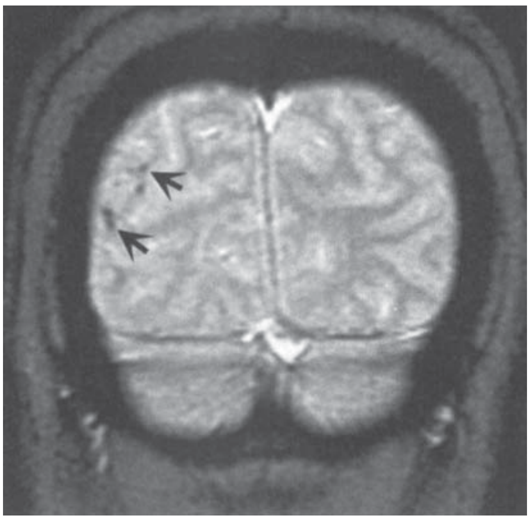


FIGURA 374-2 Hemoragie prin secționare datorită unui traumatism craniocerebral în urma unui accident de motocicletă. Un examen RMN eco ponderat a gradientului T2 coronal evidențiază câteva focare de semnal hipointens reprezentând hemoragii mici, prin secționare la joncțiunea cenușie/albă a emisferei drepte (*săgeți*). Focarele hemoragice punctate apar la nivelul zonelor forțelor de secționare între substanța cenușie și albă cerebrală.

traumatismului. Pacienții vigili se plâng de cefalee unilaterală și frecvent au o pupilă ușor dilatată pe partea respectivă. Stuporul sau coma și dilatarea pupilară unilaterală sunt semnele majore ale hematoamelor mai mari. Dilatația pupilară este de obicei ipsilaterală, dar în 5 până la 10% din cazuri este contralaterală hematomului. Semnele de lateralizare, cum ar fi hemipareza, pot da un indiciu, dar pot fi ipsilaterale cheagului. Scanarea TC evidențiază cheagul, permițând evacuarea timpurie. Gradul deplasării liniei mediane este deseori disproporționat de mare față de mărimea aparentă a cheagului într-o secțiune axială la scanarea TC, dar, în general, regulile care corelează deplasarea cu nivelul de conștiență, subliniate în capitolul 24, rămân utile. În deteriorările acute la pacienții cu stare de alertă diminuată și cu dilatație pupilară, găurile de trepan sau craniotomia de urgență sunt măsurile adecvate chiar fără confirmarea radiografică prealabilă a hematomului subdural. Un sindrom subacut cu somnolență, cefalee, confuzie sau o ușoară hemipareză apărută după un interval de câteva zile până la 2 săptămâni de la traumatism este întâlnit la alcoolici și la vârstnici.

Traumatismele craniene directe nu sunt necesare pentru producerea unei hemoragii subdurale; forțele de accelerație singure, ca cele din loviturile bruște, sunt suficiente, îndeosebi la vârstnici. Majoritatea hematoamelor subdurale sunt colecții crescânde pe convexitatea emisferică, adiacente unor grade variabile de contuzii hemoragice de suprafață. Cheagurile mai mari se presupune că au o origine în principal venoasă, deși deseori sunt descoperite sedii adiționale de sângerare arterială, iar unele, când sunt explorate chirurgical, par să fie exclusiv arteriale. Majoritatea sunt localizate pe suprafața frontotemporală, mai puțin frecvent în fosa mijlocie inferioară sau pe suprafața polilor occipitali. Cazurile mai puțin obișnuite de cheaguri interemisferice ale fosei posterioare sau bilaterale pe convexități sunt dificil de diagnosticat clinic, deși apare somnolența și pot fi detectate semnele patognomice pentru fiecare regiune. Hematoamele subdurale mici pot fi asimptomatice și de obicei nu necesită tratament.

Hematomul epidural acut Hematoamele epidurale se dezvoltă mai rapid decât hematoamele subdurale și prin urmare pot fi mai derutante. Ele apar în 1 până la 3% din totalul traumatismelor capului, în până la 10% din cazurile grave, și sunt mai puțin frecvent însoțite de leziuni corticale subiacente decât hematoamele subdurale. Majoritatea pacienților sunt inconștienți la prima examinare. Un „interval de luciditate“ de mai multe minute sau ore înainte de a se instala coma este cel mai caracteristic semn al hemoragiei epidurale, deși nu este frecvent și în nici un caz hemoragia epidurală nu este singura afecțiune în care apare acest aspect legat de timp.

Localizarea unui hematom epidural supraiacent convexității temporale laterale este explicată prin originea sa în vasele durale perforate, cel mai frecvent în artera meningeală medie. Majoritatea pacienților au fracturi ale porțiunii scuamoase a osului temporal, pe traiectul vaselor care sunt perforate. Hematomele epidurale frontale, temporale inferioare sau occipitoparietale sunt mai puțin frecvente, apărând atunci când fracturile lezează ramuri ale arterei meningeale medii. Hematoamele epidurale detașează dura mater, care este strâns aderentă de fața internă a craniului, producând un cheag cu o formă caracteristică, lenticulară, la scanarea TC. Ele pot fi mai puțin frecvente la vârstnici, datorită aderenței mai mari a durei mater la craniu, care se produce o dată cu înaintarea în vârstă. Hematoamele epidurale ale fosei posterioare sunt rare și dificil de detectat clinic (majoritatea fiind rezultatul unei intervenții chirurgicale, cum ar fi rezecția unui neurinom acustic).

Hematomul subdural cronic În hematomul subdural cronic, existența unei cauze traumatice anterioare este mai rar întâlnită; 20 până la 30% dintre pacienți nu relatează un istoric de traumatism, în special pacienții vârstnici sau cei cu o diateză hemoragică. Traumatismul care îl produce poate fi banal (lovirea capului de creanga unui copac, o frână bruscă în mașină cu înclinarea în față sau un contact minor al capului în timpul unei căderi sau al unei lipotimii) și este deseori uitat, deoarece este îndepărtat în timp. Urmează o perioadă de săptămâni sau chiar luni până când apar durerile de cap (frecvent, dar nu în mod constant), încetinirea gândirii, confuzia, modificările de personalitate, crizele epileptice și/sau o ușoară hemipareză. Fluctuația severității cefaleei este tipică, apărând deseori la modificările poziției. Multe hematoame subdurale cronice sunt bilaterale și duc la sindroame clinice înșelătoare. Tabloul clinic inițial este deseori al unui ictus, al unei tumori cerebrale, al unei intoxicații medicamentoase sau al unei demențe depresive, senile sau de alt tip, cea din urmă datorându-se faptului că somnolența, neatenția sau incoerența în gândire sunt mai pregnante decât semnele de focar, cum ar fi hemipareza. Hemianestezia sau hemianopsia sunt rareori observate, probabil datorită faptului că structurile anatomice care deservesc aceste funcții sunt profunde și nu sunt ușor de comprimat. Diagnosticul trebuie luat în calcul în demențele cu debut rapid, îndeosebi dacă este prezentă cefaleea.

Ocazional, pacienții cu hematoame cronice manifestă scurte „episoade“ de hemipareză sau de afazie care în mod tipic durează mai mult de 10 minute și sunt nediferențiabile clinic de atacurile ischemice tranzitorii. Pacienții cu hematoame subdurale bilaterale mici nedetectate par să nu tolereze bine intervențiile chirurgicale, anestezia și medicamentele care deprimă sistemul nervos, rămânând deseori somnolenți sau confuzi lungi perioade de timp, postoperator.

Radiografiile craniului sunt de obicei normale, cu excepția unei deplasări spre o parte a unui corp pineal calcificat. Ocazional la radiografie poate apărea o fractură nebănuită. Scanarea TC fără injectare de substanță de contrast evidențiază în mod tipic o masă de joasă densitate deasupra convexității unei emisfere, dar între 2 și 6 săptămâni după sângerarea inițială poate evidenția numai o deplasare a structurilor de pe linia mediană și o compresiune asupra ventriculilor laterali, deoarece cheagul este izodens cu creierul adiacent. Hematoamele cronice bilaterale sunt deseori neobservate datorită absenței deplasării țesuturilor laterale. O imagine „hipernormală“ la scanarea TC, cu șanțurile corticale vizibile în totalitate și cu ventriculii mici la un pacient în vârstă trebuie să sugereze diagnosticul de hematoame izodense bilaterale. Injectarea de substanță de contrast pune în evidență o capsulă fibroasă vasculară care înconjoară cheagul. RMN este eficientă în identificarea unui cheag subacut sau cronic (vezi figura 374-3). Puncția lombară nu este recomandată pentru diagnostic, datorită riscului de a agrava deplasarea țesuturilor, dar dacă este făcută, evidențiază o xantocromie și un număr variabil de hematii în LCR. Hematoamele subdurale cronice se pot extinde treptat și ulterior pot să se manifeste clinic ca o tumoră. Tratamentul cu glucocorticoizi este suficient în unele cazuri, dar evacuarea chirurgicală este cel mai adesea salutară. Membranele fibroase (pseudomembranele) care cresc din dura mater și încapsulează regiunea necesită rezecția chirurgicală pentru a împiedica recurența acumulării de lichid. Hematoamele mici sunt în mare parte resorbite și rămân numai membranele în curs de organizare, calcificându-se după mulți ani.

TRAUMATISMELE PENETRANTE, COMPRESIUNILE ȘI DILACERĂRILE Plăgile tangențiale ale scalpului produse de gloanțe pot produce semne neurologice sau crize epileptice tardive, datorită hemoragiilor mici sau contuziilor, chiar în absența penetrării proiectilului. Gloanțele care pătrund în creier produc leziuni considerabile, datorită imensei energii cinetice. O zonă cilindrică de necroză înconjoară traiectul glonțului. Leziunile variază în funcție de diversele proiectile; gloanțele ușoare ale armelor din posesia civililor, în mod tipic se fărâmițează la impact și lasă un traiect cu fragmente

metalice cu leziuni parenchimale moderate. Gloanțele din dotarea armatei, datorită vitezei și energiei mai mari, distrug țesutul la distanțe mari de traiect și produc dilacerări cerebrale masive.

Plăgile împușcate penetrante produc o creștere rapidă a presiunii intracraniene timp de câteva minute, urmată de o cădere, în funcție de volumul hemoragiei secundare și de gradul de edemațiere. Infecția este un risc în special în cazul fragmentelor de obuz, șrapnele, grenade și mine, deoarece proiectilele mici duc bacteriile și murdăria de la suprafață în interiorul creierului. Majoritatea neurochirurgilor administrează profilactic antibiotice pe cale sistemică și practică debridarea locală în toate tipurile de traumatisme penetrante. Anevrismele traumatice se pot forma ca rezultat al ruperii pereților vasculari datorită undei de șoc a proiectilului, iar plăgile cu punct de intrare facial-orbital au cea mai mare incidență a acestei complicații. Anevrismele au o evoluție imprevizibilă, dar la majoritatea celor care se rup, acest lucru se întâmplă în prima lună. Prognosticul privind supraviețuirea după leziunile produse de proiectile este favorabil dacă este păstrată starea de conștiență și nefavorabil dacă este prezentă coma de la început.

Alți corpi străini intracranieni ajunși prin lovituri de cuțit, instrumente ascuțite, alte arme albe sau unelte cu viteză mare pot trece neobservate dacă nu se practică examenul radiologic după traumatismele penetrante minore. Este necesară îndepărtarea lor pe cale chirurgicală, debridarea și explorarea pe regiuni întinse pentru a depista hemoragiile și țesuturile necrozate.

OCLUZIILE ȘI DISECȚIILE VASCULARE TRAUMATICE Traumatisme minore ale capului și gâtului, uneori neobservate, pot produce disecția (dezlipirea tunicii intime de cea medie) arterelor carotide interne sau vertebrale. În cele mai multe cazuri sunt implicate manevrele manuale asupra gâtului. Traumatismele grave ale gâtului produse de obiecte necontondente pot iniția producerea unei disecții la mai mulți centimetri deasupra originilor arterelor carotide sau vertebrale, de obicei o durere cervicală locală de-a lungul arterei carotide afectate, un sindrom Horner și o cefalee în regiunea anterioară a craniului pe partea ipsilaterală în cazul pacienților în stare de veghe. Unii pacienți cu disecție carotidiană suferă ulterior un ictus în teritoriul larg de distribuție al arterei cerebrale medii, cu hemiplegie. La pacienții somnolenți sau comatoși sunt dificil de delimitat semnele de disecție sau de AVC subsecvent, dar diagnosticul este sugerat de hemiplegia inexplicabilă, mioză unilaterală sau de apariția infarctului cerebral la scanarea TC. Angiografia evidențează ori „semnul de coardă“ tipic, caracterizat printr-un lumen elongat, îngustat, care se întinde pe o lungime de 5 până la 10 cm, ori ocluzia completă a arterei carotide, care începe la mai mulți centimetri distal de bifurcație.

Disecția traumatică a arterei vertebrale poate produce vertij, vărsături, cefalee suboccipitală sau supraorbitală și alte semne de ischemie laterală bulbară sau cerebeloasă. Aceste simptome pot fi atribuite eronat comoției vestibulare. La pacienții comatoși, singurul indiciu al existenței ocluziei arterei vertebrale poate fi imaginea infarctului cerebelos inferior la scanarea TC. Vasospasmul datorat sângelui din spațiul subarahnoidian poate fi implicat în producerea infarctelor după traumatismele capului.

Fistulele arteriovenoase ale sinusului cavernos sunt complicații severe la pacienții care supraviețuiesc după traumatismele grave ale capului. Ele se manifestă inițial printr-un freamăt pe care îl percepe pacientul (multe sunt de asemenea perceptibile de către examinator), protruzie oculară, injectarea conjunctivei sau tulburări vizuale. Angiografia evidențiază umplerea timpurie a sinusului cavernos și a venelor de drenaj tributare lui. În general, fistula se dilată, producând modificări locale de o severitate crescândă în jurul ochiului și a orbitei și scăderea șanselor de recuperare a vederii. Aproximativ 10% din fistulele mici se remit spontan. Au fost încercate multe proceduri chirurgicale, incluzând ligaturarea arterei carotide, obliterarea directă a fistulei sau a sinusului cavernos, dar procedura cu balon detașabil a dat rezultate în multe cazuri și este astăzi preferată.

PRESIUNEA INTRACRANIANĂ ȘI FLUXUL SANGUIN CEREBRAL

Reglarea presiunii intracraniene (PIC) și interrelația cu fluxul sanguin cerebral (FSC), care este aplicabilă multor procese patologice, incluzând hemoragia cerebrală, encefalita și edemul cerebral după ictus, este cel mai bine prezentată și înțeleasă în contextul traumatismelor capului. Componentele compartimentului intracranian sunt creierul, LCR și sângele. Deoarece craniul limitează conținutul intracranian total, volumul acestor compartimente este compromis prin producerea leziunilor expansive în interiorul cavității craniene. Creierul este virtual incompresibil; prin urmare, LCR și sângele servesc drept principale sisteme-tampon în creșterile volumului intracranian. Relația dintre creșterile volumului intracranian și creșterile asociate ale PIC, numită *complianță*, aproximează o funcție exponențială. PIC este în mod normal între 2 și 12 mmHg. Creșterea PIC în intervalul 15-40 mmHg, deși nu este periculoasă prin ea însăși, poate duce rapid la leziuni secundare, prin scăderea precipitată a perfuziei cerebrale, când PIC se apropie de presiunea sanguină din craniu. Pe măsură ce se produce acest aspect apar deplasări tisulare cerebrale datorate compartimentizării presiunii între limitele durale. Aceste deplasări tisulare și nu creșterea PIC per se comprimă trunchiul cerebral superior și conduc la semnele neurologice clasice ale ale unei mase intracraniene (vezi Cap 24). Leziunile globale prin creșterea PIC sunt prin urmare

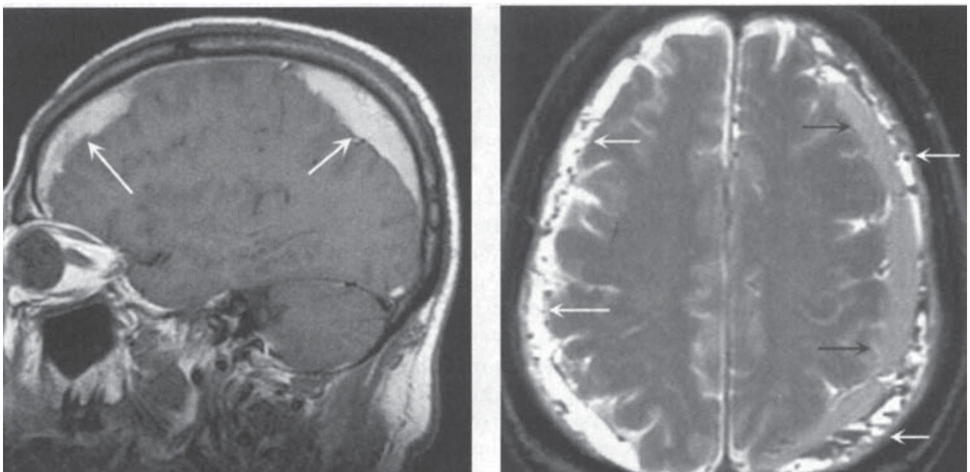


FIGURA 374-3 Hematoame subdurale acute și subacute. *A*. Examen RMN sagital T_1-ponderat cerebral fără substanță de contrast care evidențiază colecții lichidiene mari (*săgeți albe*) corespunzătoare cu hematoame subacute subdurale mari: *B*. Examenul RMN axial T_2-ponderat relevă semnul hiperintens (*săgeți albe*) reprezentând sânge subacut și semnal hipointens (*săgeți negre*) reprezentând hematom subdural mai recent.

de natură ischemică și în funcție de diferența dintre PIC și presiunea sanguină în arterele cerebrale mari. Când această diferență de presiune, numită *presiune de perfuzie cerebrală* sau PPC, este sub 20-30 mmHg, creșterea PIC devine dăunătoare pentru celulele nervoase; tratamentul este orientat prin urmare spre menținerea perfuziei peste acest interval. Rațiunea pentru care se menține PPC chiar mai mare (în speță scăderea PIC sub 15-20 mmHg) este asigurarea unei marje de siguranță în caz că apar creșteri tranzitorii ale PIC. Modificările fiziologice sau medicamentele care cresc presiunea sanguină nu îmbunătățesc neapărat PPC, deoarece creșterea presiunii vasculare poate exacerba edemul cerebral în ariile lezate și poate crește volumul sangvin cerebral având ca rezultat creșterea în continuare a PIC, ceea ce face ca în final perfuzia să scadă.

Cea mai importantă complicație a SNC secundară traumatismelor capului este creșterea presiunii intracraniene datorită volumului suplimentar al contuziilor, hematoamelor și al edemului progresiv care le înconjoară. Cel puțin 50% dintre pacienții care mor în urma traumatismelor capului o fac datorită creșterii masive, necontrolate a PIC, iar prognosticul este în relație inversă cu nivelul PIC după traumatismul acut. Terapia agresivă a PIC crescută în unitățile moderne de terapie intensivă se crede că va îmbunătăți rata de supraviețuire după traumatismele severe ale capului, dar rolul monitorizării directe a PIC pentru ghidarea terapiei și ameliorarea prognosticului este controversat.

Valorile PIC, PPC și ale complianței în stare de repaus sunt modificate spontan prin creșteri ale PIC numite „*unde în platou*". Acestea pot fi precipitate de manevre iatrogene, cum ar fi aspirarea secrețiilor, fizioterapia, administrarea de fluide în exces, sau de către durere. Ele sunt cele mai bine apreciate prin înregistrarea continuă a curentului de PIC. Undele în platou sunt datorate unei pierderi a tonusului cerebrovascular având ca rezultat o creștere a volumului sanguin cerebral. Unele unde în platou spontane sunt datorate unei hipertensiuni ușoare, deseori neobservată, care produce dilatație cerebrovasculară. Astfel de episoade (durând 1 până la 10 minute și fiind cuprinse între 25 și 60 mmHg) sunt mai pregnante la pacienții cu complianță intracraniană diminuată. Semnele de herniere transtentorială evidentă, cum ar fi dilatația pupilară, pot apărea după undele în platou (mai des nu apar) și ocazional se produce moartea cerebrală.

Timp de mai multe minute până la o oră după traumatismul acut al capului, fluxul sanguin cerebral poate crește la unii pacienți, deși necesitățile metabolice și consumul de oxigen sunt diminuate. Autoreglarea, capacitatea rețelei vasculare cerebrale de a menține fluxul sanguin constant ca reacție la scăderea sau creșterea presiunii de perfuzie, este de asemenea alterată în regiunile lezate. Factorii vasculari au fost găsiți responsabili în aproximativ două treimi din cazurile de creștere a PIC după traumatisme severe ale capului. Bariera hematoencefalică devine de asemenea mai permeabilă în regiunile sever lezate după traumatisme ale capului, facilitând formarea edemului. Alte fenomene secundare sistemice după traumatisme severe ale capului produc leziuni cerebrale și înrăutățesc prognosticul.

SINDROAME CLINICE ȘI TRATAMENTUL TRAUMATISMELOR CRANIENE

TRAUMATISME MINORE Un pacient pe deplin vigil și atent, care manifestă după un traumatism al capului una sau mai multe simptome, cum ar fi cefalee, lipotimie, greață, un singur episod de vărsături, dificultate de concentrare sau o ușoară încețoșare a vederii, are un prognostic bun, cu risc mic de deteriorare ulterioară. Astfel de pacienți au suferit o comoție și prezintă amnezie privind o scurtă perioadă de timp din jurul momentului impactului. Ocazional apare o sincopă vasovagală la câteva minute până la o oră după traumatism și produce îngrijorare. Cefaleea uniform generalizată sau frontală este frecventă în zilele de după traumatism; este deseori cu caracter de hemicranie și pulsatorie, ca în migrenă. Copiii și adulții tineri sunt predispuși în mod deosebit la somnolență, vărsături și iritabilitate, uneori cu o întârziere de câteva ore după traumatisme aparent minore. După o perioadă de observație de câteva ore se poate aranja ca bolnavul să fie însoțit până acasă, unde să fie ținut sub observație de către familie sau prieteni. Majoritatea pacienților cu sindrom minor nu prezintă fractura de craniu la radiografia craniului sau hemoragie la TC. Decizia de a practica aceste examene depinde în mare măsură de semnele clinice care sugerează că impactul a fost sever (de ex., comoție prelungită, hematom periorbital sau mastoidian, vărsături repetitive).

Cefaleea persistentă severă și vărsături repetate – în contextul unei stări de conștiență normale și fără semne neurologice de focar – sunt de obicei benigne, dar trebuie efectuate examene radiologice. Fracturile de craniu cresc probabilitatea existenței hematoamelor subdurale sau epidurale. Pacienții cu aceste semne exagerate, chiar dacă sunt produse ca urmare a unor traumatisme minore, justifică ținerea sub observație în spital. Raționamentul clinic, prezența unor leziuni extracraniene asociate, disponibilitatea altora la domiciliu și certitudinea că examenul neurologic dă rezultate normale trebuie să ghideze asupra necesității unei supravegheri ulterioare.

TRAUMATISME DE SEVERITATE MEDIE Pacienții care nu sunt comatoși, dar care au o stare de confuzie persistentă, modificări comportamentale, o diminuare față de normal a stării vigile, amețeli până la extrem sau semne neurologice de focar cum ar fi hemipareza trebuie să fie internați în spital și supuși rapid unei scanări TC. Frecvent se evidențiază o contuzie sau un hematom. Sindroamele clinice cele mai frecvente la această categorie de pacienți, în plus față de cefalee, vărsături și amețeli postcomoționale, ce apar din traumatismele minore, cuprind (1) delirul, cu o aversiune pentru examinare sau pentru mobilizare, o vorbire expletivă și cu împotrivire dacă este perturbat, deseori asociată cu contuzii ale regiunii anterioare a lobului temporal; (2) un status mental cu lentoare, dezinteres, liniște (abulie), cu un facies inexpresiv și cu o ușoară irascibilitate dacă este deranjat, pacientul stând întins, liniștit, cu ochii închiși dacă nu este perturbat, aspect întâlnit în contuziile frontale inferioare și ale polului frontal; (3) pierderea severă a memoriei, cu performanțe slabe retrograde și anterograde, în contuziile regiunii mediale a lobului temporal sau în leziunile difuze; (4) un deficit focal, cum ar fi afazia sau hemipareza ușoară, sugerând existența unui hematom subdural, a unei contuzii pe suprafața convexă sau, rareori, disecție de arteră carotidă și ictus; (5) confuzie cu neatenție, performanțe slabe la testele psihologice simple, orientare fluctuantă sau ușor eronată, asociată cu multiple tipuri de leziuni incluzându-le pe primele două descrise mai sus, în aceeași măsură cu contuziile frontale mediale și cu hematomul subdural interemisferic; (6) vărsături repetate, nistagmus, somnolență și dezechilibru, de obicei datorită unei comoții labirintice, iar ocazional datorate hematomului subdural din fosa posterioară sau disecției de arteră vertebrală; și (7) diabet insipid cu sau fără un sindrom de lob fronto-temporal, prin leziuni ale eminenței mediane sau ale tijei pituitare și ale cortexului medial adiacent. Multe leziuni intermediare sunt complicate de intoxicația cu medicamente sau alcool.

Supravegherea clinică atentă într-o unitate cu personal bine pregătit este recomandată pentru a detecta starea de somnolență crescândă, modificări ale respirației sau dilatația pupilară și pentru a asigura restricția de lichide (doar dacă nu există diabet insipid). Pacienții vigili sau ușor somnolenți, cu hematoame subdurale mici, pot fi tratați cu glucocorticoizi și prin restricție de lichide; cheagurile mari, îndeosebi cu fluctuații sau agravări ale tulburărilor stării de conștiență,

necesită intervenție chirurgicală. Hematoamele epidurale care produc compresia regiunii adiacente a creierului trebuie să fie evacuate dacă există șanse rezonabile de restabilire după celelalte leziuni. Ingestia liberă de apă trebuie să fie limitată pentru a permite osmolarității serice să crească spontan dincolo de 290 mosmol/l. Febra trebuie tratată în mod asiduu cu antipiretice sau cu o pătură refrigerentă, iar sursa hiperpirexiei trebuie identificată (de obicei aspirația traheobronșică). Așa numita febră de origine centrală este rară. Administrarea de rutină a fenitoinului este controversată; cele mai bune studii randomizate au arătat că nu există beneficii după prima săptămână de administrare a medicamentului. Glucocorticoizii sunt de mică utilitate chiar dacă se observă o contuzie sau edem la scanarea TC; ei complică terapia și trebuie să fie omiși.

Starea majorității pacienților cu traumatisme de severitate medie se îmbunătățește în 1 până la 6 săptămâni. În timpul primei săptămâni, vigilența, irascibilitatea, memoria și performanțele intelectuale fluctuează. Modificările comportamentale, cum ar fi agitația, sunt mai evidente noaptea și uneori par să se înrăutățească la administrarea unor doze mari de glucocorticoizi sau de droguri depresante ale SNC. Haloperidolul este util când este folosit cu prudență. Tulburările minore ale funcțiilor intelectuale, îndeosebi ale atenției, spontaneității și memoriei, tind să revină la normal mai târziu, lucru care se întâmplă uneori brusc. Dificultățile intelectuale persistente sunt discutate mai jos.

TRAUMATISME CRANIENE SEVERE ȘI COMA Pacienții care sunt stuporoși sau comatoși de la început necesită tratament neurologic prompt și, deseori, resuscitare. Areactivitatea persistentă este un semn grav. După ce pacientul este intubat și presiunea sanguină este stabilizată, atenția este acordată leziunilor extracraniene cu risc vital, după care se face un examen neurologic. Nu trebuie scăpată din vedere posibilitatea existenței unor leziuni cervicale și coloana cervicală trebuie să fie imobilizată în timpul examinării inițiale. Profunzimea comei și dimensiunile pupilelor sunt cele mai importante. Sunt frecvente posturile cu membrele în extensie și semnul Babinski pozitiv bilateral, însoțite de mișcări aparent voluntare. Asimetria în posturile membrelor, în mișcările membrelor sau orientarea privirii pe o direcție preferențială sugerează un hematom subdural sau epidural sau o contuzie largă.

Imediat după ce funcțiile vitale o permit și după ce au fost făcute radiografiile coloanei cervicale și o scanare TC, pacientul trebuie transportat într-o unitate de terapie intensivă. Detectarea unui hematom epidural sau subdural sau a unei hemoragii intracerebrale masive constituie de obicei o indicație pentru intervenție chirurgicală și decompresie intracraniană. Într-un studiu efectuat pe scară largă, timpul dintre traumatism și evacuarea hematomului subdural acut a reprezentat determinantul major al evoluției ulterioare. Dacă astfel de leziuni nu sunt prezente și pacientul este totuși comatos și aflat într-o stare critică, atenția este orientată spre tratamentul PIC crescute. Pacienții cu anomalii la scanarea TC ce evidențiază contuzii, hemoragii sau deplasări de țesuturi trebuie să beneficieze de monitorizarea directă a PIC. În cele mai multe centre de tratament practica pentru traumatismele capului constă în folosirea unuia dintre numeroasele dispozitive care se inseră intracranian pentru a măsura PIC. Presiunea poate fi monitorizată continuu, perturbările complianței și scăderea PPC pot fi identificate, iar apariția undelor în platou poate fi observată.

Tratamentul PIC crescute este cel mai bine ghidat de măsurătorile directe, dar se poate acționa pe baza prezumțiilor, folosind starea clinică și scanarea TC ca elemente indicatoare. Toți factorii potențial exacerbanți trebuie eliminați. Hipoxia, hipertermia, hipercarbia, menținerea unei poziții incomode a capului și presiunea medie crescută în căile aeriene datorită ventilației mecanice, toate cresc volumul sanguin cerebral și PIC. La mulți pacienți, dar nu la toți, PIC scade când capul și trunchiul sunt ridicate. Tratamentul activ al PIC crescute include inducerea hipocarbiei până la un nivel inițial al P_{CO2} de 28 până la 33 mmHg și deshidratarea hiperosmolară cu manitol 20% (0,25 până la 1g/kilocorp la fiecare 3 până la 6 ore), fiind preferabilă folosirea măsurării directe a PIC pentru ghidare. De altfel, este de dorit obținerea unei osmolarități a serului de 300 până la 310 mosmol/l.

Persistența PIC crescute după inițierea acestui tratament conservator indică în general un prognostic prost. Deși adăugarea dozelor mari de barbiturice poate scădea și mai mult PIC, nu există un efect benefic asupra prognosticului general. În multe cazuri, barbituricele produc o scădere paralelă a PIC și a presiunii sanguine fără să rezulte o îmbunătățire netă a perfuziei cerebrale. Presiunea sanguină sistolică trebuie menținută peste 100 mmHg cu agenți vasopresori, dacă sunt necesari. Niveluri ale presiunii arteriale medii mai mari de 110-120 mmHg pot amplifica edemul cerebral, dar unii neurochirurgi permit creșterea TD peste normal bazându-se pe faptul că aceasta evită undele de platou. O abordare mai convențională este tratarea hipertensiunii cu diuretice și agenți blocanți beta-adrenergici, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu doze intermitente de barbiturice. Alte antihipertensive, incluzând unele blocante ale canalelor de calciu, sunt relativ contraindicate, deoarece pot crește PIC. Lichidele trebuie să fie administrate cu prudență și aportul liber de apă trebuie să fie limitat. Antiacidele introduse pe sondă nazogastrică sau medicamentele cu acțiune directă trebuie să fie administrate pentru a menține pH-ul gastric peste 3,5 și pentru a împiedica sângerarea gastrointestinală. Folosirea dozelor mari de glucocorticoizi în traumatismele severe ale capului nu a dus la o îmbunătățire a rezultatelor. Mai multe studii sugerează că susținerea nutrițională timpurie are ca rezultat recuperarea neurologică timpurie după traumatismele capului. Dacă pacientul rămâne comatos, este justificată repetarea scanării TC sau RMN pentru a exclude o hemoragie tardivă de suprafață sau intracerebrală. Terapia intensivă salvează unii pacienți cu traumatisme ale capului aflați în stare critică, prin concentrarea eforturilor asupra tratamentelor simple ce evită apariția complicațiilor medicale, îndeosebi pneumonia și starea septică, și împiedică creșterea PIC. Rămâne de dovedit dacă controlul mai asiduu asupra PIC și a PPC va aduce rezultate mai bune.

TULBURĂRI ASOCIATE CE APAR ÎN TRAUMATISMELE CRANIENE SEVERE Leziunile extracraniene trebuie căutate de la început, deoarece există posibilitatea să fie uitate dacă nu sunt observate inițial. În mod particular leziunile asociate ale coloanei, oaselor lungi și cele abdominale pot produce probleme tardive de tratament. Totuși, complicațiile medicale secundare domină perioada intermediară a terapiei intensive a pacienților cu traumatisme ale capului.

Lichidele și electroliții La peste jumătate din pacienții a căror stare de comă persistă timp de 24 ore după traumatismul capului se produc tulburări ale echilibrului electrolitic și lichidian. Frecvent, acestea sunt o consecință a terapiei, dar reacțiile metabolice la traumatismele capului sunt similare cu cele produse de traumatisme cu altă localizare și sunt importante pentru stabilirea tratamentului. Diabetul insipid trebuie suspectat dacă debitul urinar crește și densitatea specifică a urinei este scăzută. Înlocuirea pierderilor hidrice este suficientă în cazurile ușoare, dar vasopresina poate fi necesară. Trebuie evitată creșterea osmolarității serice peste aproximativ 320 mosmol/l, datorită scăderii asociate a debitului cardiac. Secreția de aldosteron și de hormon antidiuretic (vasopresină sau ADH) ca reacție la stres favorizează retenția de sodiu și respectiv de apă. Cea din urmă predomină de obicei, inducând o ușoară hiponatremie hipervolemică la pacienții netratați, dar este mascată de administrarea concomitentă de agenți osmotici. Hiponatremia severă este rezultatul secreției excesive de ADH, care poate apărea în PIC crescută, fracturile de bază de craniu și după ventilația mecanică prelungită.

Complicații respiratorii Unii pacienți cu traumatisme ale capului au o hipoxie instalată acut după traumatism, fără infiltrate pulmonare evidente. Pneumonia de aspirație reprezintă un mare risc; leziunile pulmonare datorate conținutului gastric aspirat, infecția și atelectazia se pot asocia, producând sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA) și un șunt arteriovenos sever. Unele date sugerează faptul că administrarea agenților care căptușesc mucoasa gastrică, cum ar fi sucralfatul, este asociată cu mai puține pneumonii de aspirație comparativ cu administrarea agenților profilactici convenționali pentru sângerarea gastrică. SDRA poate apărea de asemenea datorită coagulopatiei intravasculare diseminate, embolismului grăsos sau, rareori, edemului pulmonar „neurogen“ (vezi mai jos). Tratamentul este similar cu cel din SDRA de alte cauze, cu ventilație cu presiune pozitivă la sfârșitul expirului (pozitive end-expiratory pressure – PEEP) pentru a permite scăderea concentrației de oxigen inspirat și pentru a împiedica producerea ulterioară a atelectaziilor. Efectul PPSE asupra PIC este complex, dar PEEP nu trebuie evitată dacă este necesară pentru oxigenare.

Atelectazia este frecventă la toți pacienții cu reactivitate slabă și este tratată cu fizioterapie respiratorie și prin ventilare cu un volum curent adecvat. Embolismul pulmonar este o amenințare majoră pentru pacienții imobilizați la pat, și comprimarea pneumatică intermitentă a gambelor sau administrarea de doze mici de heparină subcutanat pot constitui un tratament profilactic util. Cea din urmă nu predispune la sângerare intracerebrală sau gastrointestinală. Detectarea timpurie a trombozelor venelor profunde ale membrelor inferioare și tratamentul agresiv previn ocluzionarea venei cave inferioare și pot împiedica producerea emboliilor tardive.

Embolismul grăsos Pacienții cu traumatisme severe ale oaselor lungi sunt expuși la embolismul grăsos cerebral diseminat. Această complicație este întâlnită mai puțin frecvent decât înainte, probabil datorită înlocuirii mai bune a lichidelor pierdute. În cazurile tipice, traumatismul capului este o componentă minoră a traumatismului global; la puțini pacienți traumatismul cranian sever maschează sindromul. La mai multe zile după producerea fracturilor osoase, apar starea de agitație, delirul sau somnolența, evoluând progresiv spre comă în cazurile severe, crize epileptice, edem cerebral generalizat și/sau hipoxie. Aproximativ jumătate dintre pacienți au hemoragii punctiforme retiniene și conjunctivale sau grăsime vizibilă în vasele retiniene. La unii pacienți, apare un rash peteșial în plicile axilare anterioare și în fosele supraclaviculare, infiltrate pulmonare interstițiale difuze la radiografia toracică, grăsime în urină și/sau insuficiența renală. Scăderea severă a concentrației de oxigen arterial este frecvent datorată leziunilor pulmonare diseminate larg (SDRA). Embolismul grăsos cerebral produce purpură cerebrală, în special în substanța albă, datorită ocluziilor capilare prin fragmente de grăsime. Există dovezi asupra faptului că pacienții la care complicațiile sunt depistate și tratate devreme au un prognostic mai bun. S-a demonstrat că dozele masive de glucocorticoizi și folosirea ventilației cu presiune pozitivă cu presiuni mari la sfârșitul expirului pot fi utile. Administrarea de heparină sau de alcool intravenos nu mai este recomandată.

Hemoragia gastrointestinală La majoritatea pacienților cu traumatisme severe ale capului se produc eroziuni gastrice, dar numai câțiva au hemoragii semnificative clinic. Sângerarea gastrointestinală apare de obicei în primele zile până la o săptămână după tratament. Spre deosebire de pacienții în stare de șoc sau cu ulcerație de stres, pacienții cu traumatisme ale capului au deseori o aciditate gastrică crescută. Efectul sinergic al glucocorticoizilor în producerea hemoragiilor de tract superior a fost pus sub semnul întrebării, dar incidența perforațiilor viscerale, în special la nivelul cecului, este ridicată. Tratamentul profilactic cu agenți care căptușesc mucoasa gastrică, așa cum s-a discutat mai sus, cu blocanți H-2 sau cu administare frecventă de antiacide pentru a menține pH-ul gastric ridicat după toate probabilitățile reduce hemoragia gastrică în alte stări de stres și este folosit frecvent în traumatismele capului.

Tulburări cardiovasculare Traumatismele acute ale capului pot produce apnee tranzitorie și stop cardiac. În absența leziunilor cerebrale severe, de obicei pacientul se restabilește după stopul cardiac. Ulterior, o descărcare simpatică sau o creștere a PIC pot produce hipertensiune sistemică, cu clasica bradicardie asociată (reacția Cushing) ori, aproape la fel de frecvent, cu tahicardie. Aritmiile cardiace sunt frecvente, cele mai notabile fiind bradicardia sinusală, tahicardiile supraventriculare, ritmul nodal și blocurile cardiace. Inversarea undei T și modificările segmentului ST pot simula ischemia subendocardică.

Edemul pulmonar neurogen este o formă de SDRA în care alveolele se umplu cu lichid, similar cu ceea ce se întâmplă în insuficiența cardiacă congestivă, dar presiunea în ventriculul stâng la sfârșitul diastolei (măsurată prin presiunea capilară pulmonară blocată) este normală. O extravazare din vasele pulmonare se poate produce când are loc o deplasare bruscă a volumului intravascular din circulația sistemică în circulația pulmonară, așa cum apare tranzitor în creșterile bruște ale PIC, sau poate exista o influență neurogenă directă a funcției hipotalamice asupra rețelei microvasculare pulmonare. Odată ce rețeaua vasculară pulmonară a fost lezată, extravazarea din capilarele alveolare poate continua în ciuda faptului că presiunea vasculară a revenit la normal. Rezultatul este edemul pulmonar cu presiune venoasă centrală și presiune capilară pulmonară blocată normale după leziunea inițială.

Complicații hematologice Un mare număr de pacienți au o ușoară coagulopatie, iar 5 până la 10% au grade variate de coagulare intravasculară diseminată, un indicator de prognostic prost. Poate exista o corelație între severitatea traumatismului și nivelul crescut de produși de degradare ai fibrinei în sânge. O cauză de coagulopatie este presupusă a fi eliberarea de cantități mari de tromboplastină din creierul lezat în circulația sistemică.

PROGNOSTIC Studiile extinse ale grupului lui Jennet în Glasgow și ale Traumatic Coma Data Bank au furnizat date asupra prognosticului în traumatismele severe ale capului (tabelul 374-1). Reacțiile verbale, deschiderea ochilor și cel mai bun răspuns motor sunt indicatori importanți pentru prognosticul favorabil. 85% dintre pacienții cu scorul total de 3 sau 4 pe scara Glasgow de evaluare a comei mor în 24 ore după producerea traumatismului. Totuși, un număr de pacienți cu un prognostic inițial nefavorabil, incluzând absența reflexului fotomotor, supraviețuiesc, sugerând că tratamentul agresiv este justificat practic la toți pacienții. Pacienții cu vârsta sub aproximativ 20 de ani, îndeosebi copiii, pot prezenta recuperări remarcabile după ce au prezentat semne neurologice de gravitate. Într-un studiu pe un lot larg de pacienți cu leziuni severe ale capului, 55% dintre copii au avut rezultate bune la 1 an, în comparație cu 21% în cazul adulților. Presiunea intracraniană crescută, vârsta înaintată și semnele de compresiune asupra cisternelor și deplasarea liniei mediane la scanarea TC, toate au semnificația unui prognostic nefavorabil.

Potențialele evocate au de asemenea o valoare prognostică în traumatismele capului similară cu folosirea lor în leziunile cerebrale ischemice-hipoxice, iar acuratețea lor probabil că depășește observațiile pur clinice. Potențialele evocate somato-senzitive sunt cele mai utile, absența bilaterală a potențialelor corticale (cu mai multe potențiale caudale prezente) înrăutățind prognosticul, decesul sau starea vegetativă înregistrându-se la 85 până la 95% dintre pacienți. Anticiparea unei evoluții care să aibă ca rezultat o bună funcționalitate în prezența unor rezultate normale sau ușor alterate este mai puțin sigură.

SECHELE NEUROPSIHICE DUPĂ TRAUMATISMELE CRANIENE

Leziunile traumatice și sechelele cognitive ale traumatismelor capului apar înlănțuite, dar majoritatea pacienților se recuperează până la normal după traumatisme ușoare. Există probabil o incidență mare a neatenției temporare și a deficitelor minore de memorie și ale altor funcții după toate traumatismele, cu excepția celor mai ușoare. Atenția a fost recent concentrată asupra unui substrat structural al oboselii, amețelilor, cefaleei și al dificultății de concentrare după traumatisme ușoare, cunoscut sub numele de *sindrom post-comoțional*. Pe baza modelelor experimentale, unii cercetători cred că leziuni subtile de secționare a axonilor sau alterări biochimice stau la originea acestor simptome, în ciuda unor rezultate normale la explorarea imagistică a creierului și a unor potențiale evocate și trasee EEG normale. În traumatismele moderate și severe, tulburările neuropsihice apar în mod obișnuit, totuși, explorările formale deseori evidențiază deficite care nu sunt importante pentru activitatea obișnuită a creierului. Acest lucru se datorează parțial tipului de explorare și naturii grupului de control. Rezultatele testelor tind să se îmbunătățească rapid în primele 6 luni după traumatism și apoi mai lent, ani de zile.

TRAUMATISMELE MĂDUVEI SPINĂRII

În Statele Unite, aproximativ 10.000 de pacienți pe an, majoritatea tineri și altfel sănătoși, devin paraplegici sau tetraplegici datorită traumatismelor măduvei spinării. Există un număr estimat de 200.000 de tetraplegici în S.U.A. Majoritatea leziunilor măduvei în viața civilă sunt rezultatul leziunilor provocate de fractură, dislocație sau ambele, la nivelul coloanei vertebrale. Compresia verticală cu flexie este principalul mecanism de producere a leziunilor coloanei toracale, iar hiperextensia sau flexia sunt principalele cauze ale leziunilor coloanei cervicale. Spondiloza preexistentă, un canal vertebral îngustat congenital, un ligament galben hipertrofiat (vezi capitolul 373) și instabilitatea articulațiilor interapofizare ale vertebrelor adiacente datorată unor boli cum ar fi artrita reumatoidă predispun la leziuni severe ale măduvei spinării după traumatisme de grade minore.

Tabelul 374-1

Scara Glasgow pentru evaluarea comei din traumatismele craniene

Deschiderea ochilor (E):	
Spontană	4
La voce ridicată	3
La durere	2
Absentă	1
Cel mai bun răspuns motor (M):	
Mișcări voluntare	6
Localizează stimulul	5
Retrage membrul (flexie)	4
Postură anormală în flexie	3
Postură în extensie	2
Absent 1	
Răspunsul verbal (V):	
Orientat	5
Confuz, dezorientat	4
Cuvinte neadecvate	3
Sunete incomprehensibile	2
Absent	1

NOTĂ: Scorul comei = E+M+V. Pacienții cu scor 3 sau 4 au 85% șanse să moară sau să rămână vegetativi, în timp ce scoruri peste 11 indică probabilitatea de 5 până la 10% ca pacientul să decedeze sau să rămână în stare vegetativă, șansele de recuperare bună sau cu invaliditate moderată fiind de 85%. Scorurile intermediare se corelează cu șanse proporționale de însănătoșire a pacienților.

FIZIOPATOLOGIA ȘI MORFOPATOLOGIA LEZIUNILOR MĂDUVEI Multe leziuni ale măduvei spinării sunt datorate fenomenelor secundare din minutele și orele de după producerea traumatismului. Chiar atunci când o mielopatie transversă completă este evidentă imediat după impact, unele tulburări secundare sunt evitabile, iar leziunea rezultantă poate fi reversibilă. Leziunile imediate produc hemoragii pericapilare care confluează și se măresc, în special în substanța cenușie. Infarctul substanței cenușii și edemul timpuriu al substanței albe sunt evidente în interiorul unui interval de 4 ore după leziunile experimentale cu corpuri necontondente. La opt ore după traumatism, există un infarct global la nivelul leziunii și numai din acest moment necroza substanței albe și paralizia de sub nivelul leziunii devin ireversibile. Necroza și hemoragiile centrale se extind și ocupă unul sau două niveluri deasupra și sub punctul principal de impact. Glioza din aceste regiuni se produce în ariile necrozate după mai multe luni și poate produce un sindrom siringomielic progresiv.

Fazele timpurii ale leziunilor sunt asociate cu o reducere a fluxului sanguin regional datorită leziunii directe a capilarelor și unei ischemii secundare mai prelungite. Un număr de intervenții incluzând administrarea antagoniștilor opiacei, a hormonului de eliberare a tirotropinei, refrigerația locală a măduvei, perfuziile cu dextran, blocajul adrenergic și administrarea de oxigen hiperbar sunt de o utilitate clinică neclară. Un studiu randomizat a arătat efectul benefic al dozelor mari de metilprednisolon administrate în intervalul primelor 8 ore după traumatism. Acest efect poate fi rezultatul mai degrabă al inhibării peroxidării lipidelor, decât al acțiunii antiinflamatorii directe. Factorul critic pentru recuperarea funcțională este timpul scurs de la producerea traumatismului până la instituirea oricărei terapii. Distrugerea axonală completă datorită acțiunii directe a traumatismului sau datorită fenomenelor secundare exclude recuperarea.

TIPURI DE LEZIUNI ALE MĂDUVEI SPINĂRII ȘI TRATAMENTUL LOR Orice pacient cu traumatism sever al capului are în mod potențial o instabilitate asociată a coloanei vertebrale. Tratamentul unor astfel de pacienți începe de la locul accidentului. Gâtul trebuie să fie imobilizat pentru a împiedica lezarea măduvei și trebuie avut grijă în timpul transportului și în timpul examenului fizic și radiologic, pentru a evita extensia sau rotația gâtului și pentru a împiedica torsiunea sau rotația coloanei toracale. Majoritatea pacienților pot fi intubați, dacă este necesar, prin tehnica nazotraheală oarbă, fără extensia gâtului. Traumatismele regiunii superioare a coloanei toracale sau ale coloanei cervicale produc de obicei hipotensiune ușoară și bradicardie datorită simpatectomiei funcționale care răspunde la perfuzia de soluții cristaloide sau coloide (deseori asociată cu ptoză palpebrală și mioză bilaterală – sindromul Horner).Așa cum s-a amintit, un studiu a demonstrat că administrarea acută de doze mari de glucocorticoizi ameliorează ușor prognosticul funcțional și această tactică a fost adoptată în practică.

Examenul neurologic la pacientul vigil este focalizat asupra durerilor cervicale sau dorsale, asupra diminuării forței membrelor, asupra unui nivel senzitiv pe trunchi și asupra reflexelor tendinoase profunde, de obicei absente sub nivelul leziunii acute a măduvei. Leziunile situate deasupra C5 produc tetraplegie și insuficiență respiratorie. La C5 și C6, bicepșii sunt de asemenea paretici, iar la C4 și C5, deltoidul, supra- și infraspinoșii sunt paretici. Leziunile la C7 produc pareza tricepsului, a extensorilor mâinii și a pronatorilor antebrațului. Leziunile la nivelul T1 și mai jos produc paraplegie; nivelul precis poate fi determinat prin nivelul pierderii sensibilității. Compresia regiunii toracale joase și a regiunii lombare poate produce un sindrom de con medular sau de coadă de cal (vezi capitolul 373). Leziunile cozii de cal sunt de obicei incomplete, afectând mai degrabă nervii periferici decât măduva spinării, și prin urmare sunt remediabile chirurgical într-un timp mai lung după producerea traumatismului decât compresia măduvei

spinării. La un pacient comatos, absența reflexelor, îndeosebi cu pupile mici sau cu respirație paradoxală, semnifică existența unei leziuni a măduvei cervicale înalte.

Următoarea prioritate este excluderea unei compresiuni a măduvei remediabilă chirurgical și potențial reversibilă, datorată dislocării unui corp vertebral. Multe mielopatii traumatice nu au asociate clar fracturi sau dislocări. Dacă radiografiile sugerează orice anomalie a poziției vertebrelor, atunci reducerea trebuie făcută repede. Rolul mielografiei este controversat, dar mulți neurochirurgi instilează câteva picături de substanță de contrast hidrosolubilă în spațiul subarahnoidian spinal pentru a demonstra existența unui blocaj al curgerii LCR, prin scanarea TC sau prin mielografie convențională. Examinarea prin RMN, când este disponibilă, poate fi mai utilă. Decompresia în intervalul primelor 2 ore de la producerea traumatismelor severe poate duce la o oarecare recuperare a funcției măduvei. În mielopatiile incomplete, în special dacă membrele devin progresiv paretice, decomprimarea timpurie este recomandată categoric, chiar la multe ore după producerea traumatismului. Abordul chirurgical pentru decompresia coloanei vertebrale depinde de natura specifică a traumatismului. În mielopatiile transverse complete, cu o durată de mai mult de 6-12 ore, laminectomiile de decompresiune eșuează de obicei în restaurarea funcțiilor.

În fracturile coloanei vertebrale, cu sau fără mielopatie, evaluarea trebuie să țină cont de: (1) detectarea dislocărilor vertebrale care produc compresia măduvei, (2) instabilitatea produsă de fracturi care vor duce la pierderea aliniamentului și la compresia măduvei în viitor și (3) tratamentul adecvat al fracturilor pediculilor, fațetelor sau ale corpurilor vertebrale. Unele fracturi se vindecă în timp prin imobilizare, de obicei în 2 până la 3 luni; altele necesită osteosinteză chirurgicală pentru a asigura stabilitatea.

Dislocațiile atlantoaxiale pot produce moarte subită prin insuficiență respiratorie, un eveniment care poate apărea fără alte semne neurologice. Artrita reumatoidă predispune la această leziune. Dislocațiile atlantooccipitale apar predominant la copii și sunt aproape întotdeauna fatale. „Fracturile Jefferson" sunt fracturi explozive ale inelului atlasului, rezultând în urma aplicării unei forțe descendente asupra vertexului craniului, așa cum se întâmplă în accidentele la sărituri în apă; ele sunt de obicei asimptomatice. „Fracturile Hangman" sunt produse prin hiperextensia și tracțiunea longitudinală a regiunii superioare a coloanei cervicale, așa cum se întâmplă în spânzurare sau la lovirea bărbiei de volan în coliziunile frontale. Acestea sunt de obicei fracturi ale pediculilor vertebrei C2, cu subluxația anterioară a C2 pe C3. Reducerea prin tracțiune și imobilizarea permit vindecarea adecvată.

Dislocația prin hiperflexie a vertebrelor cervicale produce în mod frecvent tetraplegie traumatică. Ocazional, o leziune cu deplasare marcată nu este asociată cu disfuncție neurologică, manifestându-se numai cu durere cervicală. Totuși, în majoritatea cazurilor, subluxația minoră este asociată cu un deficit neurologic sever. Ruperea ligamentelor se presupune că permite compresiunea măduvei în momentul impactului, dar corpurile vertebrale se întorc aproape de poziția lor normală după aceea. Prin urmare, subluxația de orice grad trebuie tratată ca fiind potențial instabilă.

Fracturile prin compresiune ale coloanei cervicale pot produce leziuni neurologice dacă un fragment osos este împins posterior (fractură explozivă) în măduva spinării. „Fracturile în formă de lacrimă" cu zdrobirea unui corp vertebral, lăsând un fragment osos anterior, sunt de obicei asociate cu rupere de ligamente și instabilitate spinală. Fracturile compresive unice ale coloanei toracale sunt de obicei stabile, deoarece cutia toracică oferă un suport, dar pot fi asociate cu compresiuni ale regiunii anterioare a măduvei, ce necesită decompresie și stabilizare prin inserarea unei tije metalice.

Traumatismele prin hiperextensie moderată pot produce numai distrugeri ale structurilor ligamentare de susținere și pot fi bine tolerate. Traumatismele mai severe produc deplasarea vertebrelor și compresia măduvei. „Sindromul de măduvă centrală" este produs printr-o scurtă compresiune a măduvei cervicale și prin distrugeri ale substanței cenușii centrale, apărând de obicei la pacienții care aveau un canal vertebral deja îngustat, congenital sau datorită spondilozei cervicale. Există o pareză la nivelul brațelor, deseori cu o pierdere a sensibilității la înțepăturile cu acul la nivelul brațelor și umerilor, și o cruțare relativă a forței membrelor inferioare și a sensibilității trunchiului și membrelor inferioare. Tulburările funcției vezicale sunt variabile. Prognosticul privind recuperarea este bun.

Fracturile toracolombare sunt produse printr-un impact în regiunea superioară sau mijlocie a spatelui, de obicei în timp ce pacientul este aplecat. Efectele asupra canalului vertebral sunt rezultatul asocierii complexe dintre disfuncțiile conului medular și ale cozii de cal. Fracturile pur lombare produc compresia cozii de cal. Fracturile lombare pure produc compresia cozii de cal. Mielografia, scanarea RMN sau TC permit localizarea precisă, iar decompresia chirurgicală este de obicei recomandată chiar în cazul deficitelor complete, deoarece potențialul recuperator al nervilor periferici este mare.

Îngrijirea ulterioară a pacienților cu leziuni ale măduvei spinării este cel mai bine efectuată în centre specializate. → ***Principiile generale de tratament medical și urologic sunt discutate în capitolul 373***.

BIBLIOGRAFIE

ADAMS JH et al: Diffuse brain damage of the immediate impact type. Brain 100:489, 1977

DACEY RG et al: Neurosurgical complications after apparently minor head injury. J Neurosurg 65:203, 1986

EISENBERG HM et al: Report of the Traumatic Coma Data Bank. J Neurosurg 75(Suppl)S1, 1991

GOLDSTEIN M: Traumatic brain injury: A silent epidemic. Ann Neurol 27:327, 1990

LANGFITT TW, GENARELLI TA: Can the outcome from head injury be improved? J Neurosurg 56:19, 1982

LEVIN HS et al: Neurobehavioral outcome following minor head injury: A three center study. J Neurosurg 66:234, 1987

REINUS WR et al: Practical selection criteria for noncontrast cranial computed tomography in patients with head trauma. Ann Emerg Med 22:1148, 1993

ROPPER AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3d ed. New York, Raven, 1993

ROSNER MJ et al: Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. J Neurosurg 83:949, 1995

RUFF RM et al: Predictors of outcome following severe head trauma: Follow-up data from the Traumatic Coma Data Bank. Brain Inj 7:101, 1993

STEIN SC et al: Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: Radiological demonstration. Neurosurgery 32:25, 1993

375

Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

TUMORILE SISTEMULUI NERVOS

Tumorile maligne primitive ale creierului și sistemului nervos central (SNC) au fost prezente la aproximativ 18 000 indivizi și au fost răspunzătoare pentru aproape 13 300 decese în Statele Unite ale Americii în 1996 și pentru o rată a mortalității de 2,6/100 000. În ansamblu, tumorile maligne ale SNC sunt estimate a reprezenta 1,1% din neoplazile nou apărute. Cele ale SNC sunt pe locul doi după leucemie drept cauză de deces legată de cancer la copii și adulți tineri; pe locul trei la persoanele cu vârsta între 15 și 34 ani și pe locul patru la bărbații cu vârsta între 35 și 54 ani. La persoanele în vârstă, alte afecțiuni

– în special cele cardiovasculare și cerebrovasculare, precum și cancere cu alte localizări – depășesc de departe ca prevalență tumorile maligne ale SNC. Printre aceste tumori ale SNC, tumorile gliale sunt cele mai frecvente, reprezentând 50-60 de procente dintre tumorile primitive cerebrale. Meningioamele reprezintă aproape 25 procente, schwannoamele aproape 10 procente, iar alte tumori ale SNC reprezintă restul de procente. O creștere a incidenței glioamelor la persoanele în vârstă s-a înregistrat în ultimii ani. Nu este sigur dacă această creștere este reală sau este rezultatul folosirii mai frecvente a unor tehnici moderne de investigare imagistică.

Tumorile care metastazează la nivel cerebral și vertebral sunt mai frecvente decât tumorile primitive ale SNC. Aceste tumori ridică o problemă importantă în tratamentul cancerului sistemic. Aproape 15 procente dintre pacienții care decedează prin cancer (80 000 de indivizi în fiecare an) au metastaze cerebrale simptomatice; în plus, 5 procente au o afectare a măduvei spinării.

TUMORILE CEREBRALE

Abordarea pacientului

Manifestări clinice Tumorile cerebrale se prezintă de obicei cu unul dintre cele trei sindroame: 1) progresia subacută a unui deficit neurologic focal; 2) convulsii sau 3) afectarea neurologică nonfocală cu cefalee, demență, tulburări de personalitate sau tulburări de mers. Prezența simptomelor sistemice ca starea de rău general, scăderea în greutate, anorexia sau febra sugerează mai degrabă metastaze cerebrale, decât o tumoră primitivă cerebrală.

Deficitele neurologice focale sunt rezultatul compresiei neuronilor și a substanței albe, prin expansiunea tumorală și edemul ce o acompaniază. Deși mecanismele de producere a edemului nu sunt cunoscute, celulele tumorale și celulele inflamatorii infiltrative pot să secrete citokine și alți factori care să producă edem și pot, de asemenea, să afecteze funcțiile neuronale și gliale. Compresia venoasă și arterială poate produce ischemie focală cerebrală.

Convulsiile pot rezulta prin stimularea circuitelor excitatorii sau prin interferența țesutului anormal cu mecanismele inhibitorii. Tumorile care invadează sau comprimă scoarța cerebrală sunt mai frecvent asociate cu convulsiile decât neoplasmele subcorticale. Chiar și meningioamele mici care comprimă cortexul cerebral adiacent se pot însoți de convulsii.

Tulburările neurologice nonfocale reflectă de obicei creșterea presiunii intracraniene, hidrocefalie sau invazia difuză a tumorii. Metastazele multiple sau infitratul difuz al creierului de către gliom sau limfom se poate manifesta prin demență sau scăderea pragului atenției. Tumorile localizate în anumite zone cerebrale pot produce deficite fine; de exemplu, tumorile lobului frontal pot produce tulburări de personalitate sau depresie.

Cefaleea poate fi rezultatul iritației focale sau al deplasării structurilor sensibile la durere (vezi cap. 15) sau al creșterii generalizate a presiunii intracraniene. În prima situație, cefaleea este localizată tipic și are o intensitate constantă, dar poate fi dependentă de poziția capului. O cefalee care mai degrabă se înrăutățește decât să se amelioreze în clinostatism sugerează prezența unei mase tumorale. Cefaleea dată de o presiune intracraniană crescută are anumite caracteristici. În stadiile precoce, atât timp cât presiunea intracraniană este crescută intermitent, cefaleea se asociază în principal cu „*unde în platou*“ de presiune intracraniană crescută. Cefaleea este de obicei holocefalică și episodică, apărând de mai multe ori pe zi. Atipic apare rapid, în câteva minute, persistă 20 până la 40 minute și dispare tot rapid. Această cefalee poate trezi bolnavul din somnul profund, în general la 60-90 minute după ce bolnavul a adormit, sau poate fi precipitată de tuse, strănut sau efort. Vomismentele pot însoți cefaleea severă. Atunci când presiunea intracraniană crescută devine continuă, cefaleea devine și ea continuă, dar variază în intensitate. Debutul recent a unei cefaleei constante poate necesita investigații neuroimagistice pentru a deosebi tumorile maligne cerebrale de cele cu etiologie benignă, incluzând cefaleea din depresie. Presiunea intracraniană crescută poate determina edem papilar (vezi capitolul 28), deși acesta adeseori nu este observat la pacienții de peste 55 de ani.

Mai puțin obișnuit, tumorile maligne cerebrale pot prezenta un debut asemănător cu accidentul vascular cerebral sau cu un deficit neurologic focal. Acest debut poate fi determinat de hemoragia intratumorală, dar deseori hemoragia nu poate fi demonstrată, iar mecanismul este obscur. Tumorile care determină frecvent hemoragie includ astrocitoamele și melonoamele metastatice cu malignitate crescută, precum și coriocarcinomul. Debuturi rare ale tumorilor cerebrale includ anosmia prin localizarea meningiomului lângă platourile cribriforme și tracturile olfactive și pierderea unilaterală a auzului prin schwannoame ale nervului opt cranian. Tumorile cerebrale asimptomatice, cel mai adesea meningioame, sunt descoperite frecvent accidental prin examinări realizate pentru diverse alte scopuri.

Scala de performanță Karnofsky este utilă în evaluarea și urmărirea pacienților cu tumori cerebrale (vezi capitolul 81). Un scor de 70 sau mai mare indică faptul că pacientul este ambulator și independent în activitățile de autoîngrijire; acest scor a fost luat deseori în calcul ca nivel funcțional de justificare pentru terapia agresivă.

Examene de laborator În mod tipic, tumorile cerebrale primitive nu produc anormalități serologice cum ar fi un VSH crescut sau prezența de antigeni specifici tumorali, așa cum produc alte tumori. Metastazele la nivelul sistemului nervos, depinzând de tipul și extinderea tumorii primitive, se pot asocia cu manifestările sistemice ale malignității (vezi capitolul 85). Puncția lombară poate precipita hernierea cerebrală la pacienții cu masă tumorală; deci această manevră are o indicație limitată la suspiciunea de meningită sau metastaze meningeale. Modificările din lichidul cefalorahidian (LCR) în tumorile primitive și metastatice ale sistemului nervos pot include creșteri ale presiunii acestuia, creșterea nivelului de proteine și o pleiocitoză limfocitară medie. Astrocitoamele care se extind la suprafața ventriculară sau ruptura unui chist epidermoid pot uneori să producă o inflamație intensă a LCR, simulând o meningită infecțioasă. LCR-ul conține rareori celule maligne, cu anumite excepții cum ar fi metastazele leptomeningeale și tumorile neuroectodermale primitive, inclusiv meduloblastomul.

Investigații imagistice Tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) arată efectul de masă tumorală și creșterea contrastului. Efectul de masă reflectă volumul țesutului neoplazic și edemul înconjurător. Tumorile cerebrale prezintă în mod tipic trăsături *vasogenice* ale edemului, cu acumularea de apă în exces la nivelul substanței albe. Creșterea contrastului arată o rupere a barierei hemato-encefalice, care permite pătrunderea în parenchim a substanței de contrast din vasele sangvine. Bariera hemato-encefalică normală se realizează prin joncțiuni strânse între celulele endoteliale și între endoteliu și astrocite, oprind astfel pătrunderea celor mai multe molecule la nivelul sistemului nervos. Endoteliul din glioamele maligne și alte tumori ale SNC desface aceste joncțiuni strânse și determină o difuzie pasivă anormală și un transport vezicular caracteristic, toate acestea contribuind la pătrunderea soluțiilor și la realizarea edemului. În cadrul terapiei pentru glioamele maligne, volumul cu contrast crescut urmărit prin administrarea intravenoasă de substanță de contrast este considerat a reprezenta cea mai mare parte a masei tumorale, dar celulele tumorale depășesc în mod caracteristic granițele acesteia. Astrocitomul cu malignitate scăzută nu prezintă, în mod caracteristic, contrast crescut.

Tomografia cu emisie de pozitroni (TEP) și tomografia cu emisia unui singur foton (TESF) au un rol auxiliar în

vizualizarea tumorilor cerebrale, în principal în detectarea recurențelor tumorale la nivelul necrozei tisulare care poate apărea după iradiere (vezi mai jos). Electroencefalografia (EEG) este utilă pentru evaluarea pacienților cu posibile convulsii. Imaginile funcționale cu TEP și RMN sau magnetoencefalografia pot fi utile în terapia chirurgicală sau radiochirurgicală pentru definirea relației anatomice a tumorii cu regiunile cerebrale critice, cum este cortexul motor primar.

Rx TRATAMENT

Simptomatic Glucocorticoizii scad volumul edemului peritumoral și îmbunătățesc funcțiile neurologice; este folosită dexametazona (12 până la 20 mg/zi, în doze divizate oral sau intravenos) pentru că are o activitate mineralocorticoidă relativ scăzută.

Tumorile care implică cortexul cerebral sau hipocampusul pot produce epilepsie și se exprimă deseori prin convulsii. ***Anticonvulsivantele*** sunt folosite în scopuri terapeutice și profilactice; fenitoina, carbamazepina și acidul valproic sunt la fel de eficiente (capitolul 365). Dacă tumora are o localizare subcorticală, anticonvulsivantele nu sunt necesare în scop profilactic.

Glioamele se asociază cu un risc crescut pentru tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar, probabil din cauză că secretă factori procoagulanți în circulația sistemică. În orice caz, riscul determinat de alte tumori cerebrale este necunoscut. Hemoragia din interiorul glioamelor este o caracteristică histopatologică, totuși pacienții par a nu avea un risc crescut de sângerare intracraniană după anticoagulare. Anticoagularea cu heparină administrată subcutan în doze mici ar trebui luată în considerare la pacienții cu gliom, în special la cei cu pareză a membrelor inferioare.

TUMORILE CEREBRALE PRIMITIVE

ETIOLOGIE Expunerea la radiații ionizante reprezintă cel mai studiat factor de risc din mediul înconjurător implicat în dezvoltarea tumorilor cerebrale. Un număr de sindroame ereditare, inclusiv câteva cunoscute a fi determinate de afectări genetice specifice, se asociază cu riscul crescut de tumori cerebrale (tabelul 375-1). Genele care contribuie la dezvoltarea tumorilor cerebrale, precum și a altor neoplasme, se impart în două mari clase. Prima clasă, cunoscută ca fiind a ***genelor supresoare ale tumorii***, acționează fiziologic pentru împiedicarea proliferării celulare. O ***mutație inactivantă*** a genei supresoare a tumorii poate predispune la dezvoltarea cancerului. O unică copie activă a genei supresoare a tumorii este deseori suficientă pentru a menține funcția normală a locusului genetic; pierderea celor două alele normale este necesară pentru declanșarea procesului neoplazic. Cea de-a doua clasă de gene, ***proto-oncogene***, poate contribui la dezvoltarea tumorală prin creșterea proliferării celulare. ***Mutațiile activatoare*** determină transformarea proto-oncogenelor în oncogene, care au o multitudine de funcții ce pot susține *fenotipul neoplazic*. Proto-oncogenele codifică în mod caracteristic proteine cum ar fi factorii de creștere sau receptorii factorilor de creștere, mediatorii căilor de semnalizare sau reglatorii expresiei genice. Receptorul factorului de creștere epidermic (*RFCE*) și *c-myc* se află printre oncogenele care pot fi importante pentru dezvoltarea tumorilor cerebrale (tabelul 375-2).

Examinarea citogenetică a cromozomilor din celulele tumorale cerebrale relevă frecvent modificări caracteristice (tabelul 375-2). În tumorile astrocitare ADN-ul este pierdut adesea la cromozomii 17p, 13q și 9. În meningioame, se pierd porțiuni ale 22q. Mai puțin frecventă este amplificarea genelor specifice, de exemplu *RFCE* în unele astrocitoame.

Constelația particulară a afectărilor genetice variază de la tumoră la tumoră, chiar și la cele care par a fi histologic nedeterminate, în particular la astrocitoame. Acumularea mutațiilor este asociată cu creșterea comportamentului agresiv tumoral.

ASTROCITOAMELE Aceste tumori provin din astrocite și reprezintă cele mai frecvente neoplasme primitive intracraniene (figura 375-1). Manifestările neuropatologice sunt foarte variabile și s-au făcut numeroase încercări de împărțire a tumorilor în funcție de gradul histologic de activitate, care să prezică cu acuratețe evoluția clinică a acestora. Sistemul tradițional de gradare al lui Kernoham și Sayre împarte tumorile astrocitare în patru grade, de la I la IV, gradul IV fiind cel mai malign. Din cauza a numeroase limite, acest sistem de gradare a fost abandonat în favoarea a două sisteme derivate, cel mai folosit fiind sistemul de patru grade al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Gradul I se referă la variante histologice speciale de astrocitom, care au un prognostic excelent după excizia chirurgicală. Acestea includ *astrocitomul pilocitic juvenil, astrocitomul cu celule gigante subependimale* (care apare la pacienții cu scleroză tuberoasă) și *xantroastrocitomul pleiomorfic*. La cealaltă extremă se află gradul IV *glioblastomul multiform*, o tumoră agresivă clinic. Între ele se află *astrocitomul* (gradul II) și *astrocitomul anaplastic* (gradul III). Trăsăturile definitorii care se asociază cu comportamentul agresiv sunt reprezentate de hipercelularitate, atipiile nucleare și citoplasmatice, proliferarea endotelială, activitatea mitotică și necroză. Proliferarea endotelială și necroza sunt privite ca factori importanți de prognostic ai potențialului tumoral de creștere rapidă și invazie agresivă a țesutului normal înconjurător. Clasificarea OMS include un sistem paralel de gradare pentru tumorile ependimale și oligodendrogliale. Un alt sistem de gradare larg folosit pentru tumorile astrocitice este sistemul Saint Anne-Mayo, care alocă câte un punct pentru fiecare din cele patru trăsături histologice: atipie nucleară, mitoze, proliferare endotelială și necroze. Aceasta realizează un sistem de patru grade suprapuse, care se corelează bine cu prognosticul. O limitare a tuturor acestor sisteme de gradare, în special atunci când sunt aplicate unei singure biopsii, este dată de faptul că tumorile astrocitare sunt variabile din punct de vedere

Tabelul 375-1

Sindroamele ereditare selecționate asociate cu tumorile cerebrale

Sindromul	Gena	Localizarea cromozomială	Patologia neoplazică a SNC
Sindromul von Hippel-Lindan*	VHL	3p	Angiom retinian, hemangioblastom cerebelos
Sindromul Li-Fraumeni*	P53	17p13	Tumori gliale, meduloblastom
Neoplazia endocrină multiplă I (Sindromul Werner*)	NK[+]	11q13	Adenoame pituitare, schwanoame maligne
Boala von Reckinghausen (neurofibromatoza tip 1)*	NF1	17q	Neurom, schwannom, meningiom, gliom optic
Neurofibromatoza tip 2*	NF2	22q12	Tumorile gliale
Retinoblastomul*	RB	13q14	Retinoblastom, pinealoblastom
Scleroză tuberoasă	TSC1	9q	Astrocitom
	TSC2	16qp13	Astrocitom
Sindromul Turcot	APC	5q 21	Astrocitoame, meduloblastoame
Sindromul Werner	WRN	8p 12	Meningiom

* Posibilă testarea genetică
† Necunoscut

Tabelul 375-2

Afectarea genetică și citogenetică în cadrul tumorilor cerebrale

Tipul tumorii	Afectarea cromozomială	Modificările genetice
Astrocitomul	$1p^-$, $9p^-$, del10, $13q^-$, $17p^-$, $17q^-$, 19q, $22q^-$, DMs*	P53, RB, NF1, PTEN, *RFCE*, *c-ros*, *met*, *gli*, *c-myc*, *cdk4*, *neu*, *ras*
Meduloblastom	$17p^-$, $6q^-$, 16q, DMs	
Meningiom	$22q^-$	NF_2
Oligodendrogliom	$1p^-$, $9p^-$, 19q	

* DMs, cromozomi cu amplificare „double minutes"

histologic de la regiune la regiune și histopatologia lor se poate schimba în timp. Este constantă pentru astrocitomul cu malignitate scăzută recăderea cu grad histologic mai mare și cu o evoluție clinică mai agresivă.

Măsurătorile cantitative ale activității mitotice se corelează de asemenea cu evoluția clinică. *Indicele de proliferare* poate fi determinat prin măsurarea cantității de bromodeoxiuridină (BUdR), analogă timidinei, preluată de către țesutul tumoral. BUdR se administrează intravenos înaintea operației chirurgicale și absorbția sa la nivelul nucleilor celulelor tumorale este evaluată prin biopsie, folosind anticorpi monoclonali specifici pentru BUdR. Astfel se poate cuantifica sinteza de ADN. Alte metode de estimare a activității mitotice includ marcarea imunohistochimică cu anticorpi a antigenului nuclear al celulelor proliferante (ANCP) sau cu anticorpii monoclonali *Ki-67*, care recunosc expresia proteinelor histonice la nivelul celulelor proliferante, dar nu și la nivelul celulelor care nu se replică. Toate aceste măsurători se corelează cu comportamentul clinic al celulelor maligne.

Prognosticul global pentru pacienții cu astrocitom este prost. Într-o populație finlandeză reprezentativă, folosind sistemul de gradare al OMS, media de supraviețuire a fost de 93,5 luni pentru pacienții cu gradul l sau ll de astrocitom, 12,4 luni pentru pacienții cu gradul lll (astrocitom anaplastic) și 5,1 luni pentru pacienții cu gradul lV (glioblastom). În Statele Unite ale Americii, media de supraviețuire la pacienții cu tumori cerebrale cu malignitate crescută este de aproximativ 12 luni. În plus de caracteristicile histopatologice, trăsăturile care se corelează cu un prognostic prost includ vârsta peste 65 ani și un status funcțional prost al organismului, așa cum a fost definit de scala de performanță a lui Karnofsky (tabelul 81-2), la descoperire.

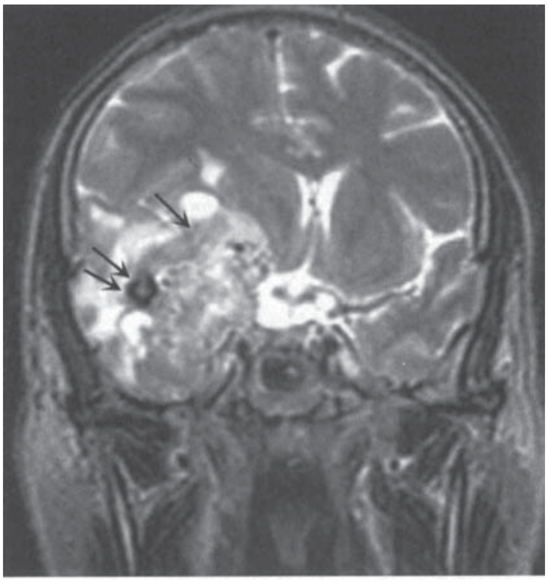


FIGURA 375-1 Astrocitomul malign (glioblastomul). RMN cu creșterea în coroană a densității protonilor la nivelul lobilor temporali demonstrează prezența unei mase heterogene în lobul temporal drept (*săgeata*) care comprimă ventriculul al treilea și pe cel lateral. Zona de semnal mai puțin intens (*săgeata dublă*) arată fie hemoragie, fie calcificare. Intensitatea heterogenă a semnalului RM este carateristică pentru glioblastom.

Astrocitomul cu malignitate redusă Aceste astrocitoame sunt mult mai frecvente la copii decât la adulți. Astrocitomul pilocitic al cerebelului, numit așa datorită celulelor sale fusiforme caracteristice, este cea mai frecventă tumoră cerebrală a copilăriei. În mod tipic, această tumoră este benignă histologic, bine demarcată de țesutul cerebral înconjurător și poate fi chistică. Excizia chirurgicală este indicată, iar supraviețuirea pe termen lung reprezintă regula.

Tratamentul optim al celorlalte astrocitoame cu malignitate scăzută este controversat. Pentru pacienții simptomatici, fie cu deficit neurologic focal, fie cu epilepsie prost controlată, excizia chirurgicală este tratamentul de elecție. Dacă radioterapia postoperatorie trebuie administrată de rutină, nu este încă sigur. Deși iradierea poate întârzia recidivele tumorale, este posibil ca aceasta să fie rezervată mai bine recidivelor tumorale, când tumora poate să dezvolte un fenotip mult mai malign. Când este posibilă doar biopsia sau rezecția parțială, postoperator, de obicei se administrează radioterapia externă. Pentru pacienții asimptomatici sau cu simptome minime, ar trebui prelevată biopsia în scop diagnostic sau ar trebui rezecată tumora. Nu există nici o dovadă că amânarea rezecției definitive sau a radioterapiei până când pacientul devine mai simptomatic este dăunătoare. Chimioterapia nu are un rol bine definit în tratamentul astrocitomului cu malignitate redusă.

Astrocitomul cu malignitate crescută Majoritatea covârșitoare a astrocitoamelor la adulți sunt cu malignitate mare, supratentoriale și nu au o margine clară de separație a țesutului neoplazic de cel sănătos. În cazul acestor tumori, celulele neoplazice migrează la distanță de masa tumorală principală și infiltrează țesutul cerebral normal, deseori de-a lungul căilor nervoase de la nivelul substanței albe. Studiile imagistice nu indică întreaga extindere a tumorii. Aceste tumori sunt de obicei fatale, deși supraviețuirea pe termen mai lung apare la un mic grup de pacienții. Spre deosebire de cancerul sistemic, care este în general fatal când apar complicațiile metastazelor, glioamele determină efecte fatale prin creșterea locală. Târziu în dezvoltarea lor, glioamele, în special acelea localizate în fosa posterioară, pot metastaza de-a lungul căilor LCR-ului spre măduva spinării. Metastazele în afara LCR sunt rare.

Astrocitoamele cu malignitate mare sunt tratate cu glucocorticoizi, chirurgie, radioterapie și chimioterapie. Terapia cu dexametazonă este în general instituită la momentul diagnosticului și continuă pe tot parcursul radioterapiei. După terminarea radioterapiei, doza este scăzută până la cea mai mică doză tolerată.

Din cauză că astrocitoamele infiltrează țesutul normal adiacent, rezecția totală nu e posibilă. Intervenția chirurgicală este indicată pentru a obține probe tisulare pentru diagnosticul patologic și pentru a controla efectul de masă. În general, astrocitoamele accesibile sunt rezecate agresiv la pacienții mai tineri de 65 ani care sunt într-o stare fizică bună, precum și la pacienții mai în vârstă, selecționați. Această atitudine este sprijinită de studii retrospective, care demonstrează că îndepărtarea extensiei tumorale, evaluată prin compararea pre și postoperatorie a imaginilor imagistice, se corelează cu supraviețuirea. Măsura în care selecția influențează datele este necunoscută. Este posibil ca pacienții mai tineri și mai sănătoși, cu status neurologic bun, să fie mai frecvent supuși operațiilor agresive, comparativ cu pacienții mai în vârstă și mai bolnavi.

Radioterapia postoperatorie prelungește supraviețuirea și îmbunătățește calitatea vieții pacientului cu astrocitom cu malignitate crescută, deși durata acestor beneficii este de numai

câteva luni. Tratamentul cu dexametazonă ca unică terapie oferă pentru pacienții cu glioblastom sub 65 ani o durată de supraviețuire medie de 7 până la 9 luni. Supraviețuirea se prelungește cu 11-13 luni prin radioterapie. Iradierea cerebrală focală este mai puțin toxică și este la fel de eficientă ca și iradierea întregului creier în tratamentul tumorilor primitive gliale. Este administrată în general masei tumorale, pe zona de contrast crescut pe CT sau RMN, plus o margine de 3-4 cm. Se administrează 5 zile pe săptămână o doză totală de 5.000-7.000 cGy împărțită în 25-35 de părți egale,

Rolul radiochirurgiei stereotaxice și a brahiterapiei interstițiale sunt nesigure. *Radiochirurgia stereotaxică* se referă la administrarea unei singure doze de radiație, puternic concentrată la un volum tisular precis definit. Există trei metode ale radiochirurgiei stereotoxice. *Cuțitul gama* este reprezentat de o serie de surse de radiații gama aranjate într-o emisferă în jurul capului pacientului. Prin controlul dozei administrate de fiecare sursă, o doză mare de radiație poate fi administrată tumorilor de formă neregulată, localizate într-un singur loc, cu foarte puțin țesut cerebral înconjurător normal, expus radiației. Efecte similare pot fi obținute cu un accelerator linear modificat sau cu o sursă de particule grele, prin rotarea fie a pacientului, fie a sursei. Cea din urmă este foarte scumpă și este disponibilă în doar câteva centre. Radiochirurgia stereotaxică poate realiza ablație tumorală fără craniotomie și întreaga procedură poate dura o singură zi. Cea mai importantă limitare a acestui proceduri este dată de faptul că nu poate fi folosită decât pentru tumori relativ mici, cu un diametrul maxim sub 3 cm. *Brahiterapia interstițială*, implantarea stereooxică de perle radioactive în masa tumorală, este rezervată în general recidivelor tumorale din cauza toxicității sale – mai ales necroza țesutului cerebral normal.

Chimioterapia este eficientă într-o mai mică măsură în tratamentul astrocitomului cu malignitate mare și este deseori folosită ca adjuvant după chirurgie și radioterapie. Nitrozureele, incluzind carmustina (BCNU) și lomustina (CCNU), sunt chimioterapicele cele mai eficiente. Din moment ce un gliom tipic infiltrează țesutul cerebral normal cu păstrarea barierei hematoencefalice relativ intactă, agenții liposolubili cum sunt nitrozureele, care traversează bariera hematoencefalică, pot ajunge la celulele maligne în măsură mai mare decât agenții hidrosolubili. Experimental s-au încercat perfuzii intraarteriale cu chimioterapice, administrarea de chimioterapice după ruperea osmotică a barierei hemato-encefalice și regimuri intensive de chimioterapice în cadrul transplantului medular autolog.

Gliomatoza cerebrală este o formă rară de astrocitom, în care există o infiltrare difuză cerebrală de către astrocite maligne, fără dezvoltare tumorală localizată. Se prezintă în general ca un sindrom multifocal al SNC sau ca o afecțiune mai generalizată incluzând demență, modificări ale personalității sau convulsii. Studiile imagistice sunt deseori nespecifice, fiind necesară biopsia diagnostică. Gliomatoza se tratează cu radioterapie la nivelul întregului creier și la pacienții selectați, cu chimioterapie sistemică.

OLIGODENDROGLIOAMELE Oligodendroglioamele au o evoluție mult mai benignă și mult mai responsivă la tratament decât astrocitoamele. Supraviețuirea la cinci ani este mai mare de 50 de procente, iar la 10 ani este între 25-34%.

Oligodendroglioamele au de obicei localizări supratentoriale; la adulți, aproape 30% sunt calcificate (figura 375-2). Multe glioame conțin amestecuri de celule cu trăsături ce aparțin atât astrocitelor, cât și oligodendrogliilor. Dacă această histologie combinată este predominentă, tumora este numită *gliom mixt* sau *oligoastrocitom*. Cu cât componenta oligodendroglială este mai mare, cu atât evoluția clinică e mai benignă; ca o regulă, oligodendroglioamele sunt mai puțin infiltrative decât astrocitoamele, permițând astfel o excizie chirurgicală mai completă. Trăsăturile histologice ale mitozelor, necrozei și atipiilor nucleare se asociază cu o evoluție clinică mai agresivă. Dacă aceste trăsături sunt predominante, tumora este numită *oligodendrogliom malign*.

Tratamentul optim al oligodendroglioamelor nu este încă bine stabilit. Chirurgia, care poate fi limitată la o biopsie stereotaxică, este necesară pentru stabilirea diagnosticului. Multe oligodendroglioame se pretează la rezecția chirurgicală totală. În plus, oligodendroglioamele pot răspunde dramatic la o combinație chimioterapică sistemică cu procarbazină, lomustină și vincristină administrată înainte sau după intervenția chirurgicală. Chimioterapia poate fi utilizată ca tratament inițial, iar tumora reziduală poate fi excizată chirurgical sau tratată cu radiochirurgie stereotaxică. O abordare alternativă este reprezentată de excizia inițială a masei tumorale accesibile, urmată de administrarea de chimioterapeutice și de radiochirurgie stereotaxică sau radioterapie externă pentru tumora reziduală.

EPENDIMOAMELE Aceste tumori derivă din celulele ependimale și se dezvoltă în anumite locuri caracteristice. La copii apar în interiorul ventriculilor, cel mai adesea în cel de-al patrulea ventricul. Histologic, tumorile apărute în copilărie sunt cu celularitate mare, iar diagnosticul poate fi pus de rozetele ependimale. La adulți, se localizează mult mai frecvent în canalul spinal, în special în regiunea lombosacrată, provenind din filum terminale al măduvei spinării. Ependimoamele care se dezvoltă în regiunea sacrală la adulți au deseori un aspect histologic *mixopapilar*, cu un aranjament papilar al celulelor și cu producție de mucină. Nu este larg acceptat sistemul de gradare al ependimoamelor, dar acelea cu semne de malignitate cum ar fi atipii celulare, mitoze frecvente sau cu grad mare al clasificării recidivează deseori. TC sau RMN sesizează ependimoamele ca o masă dezvoltată

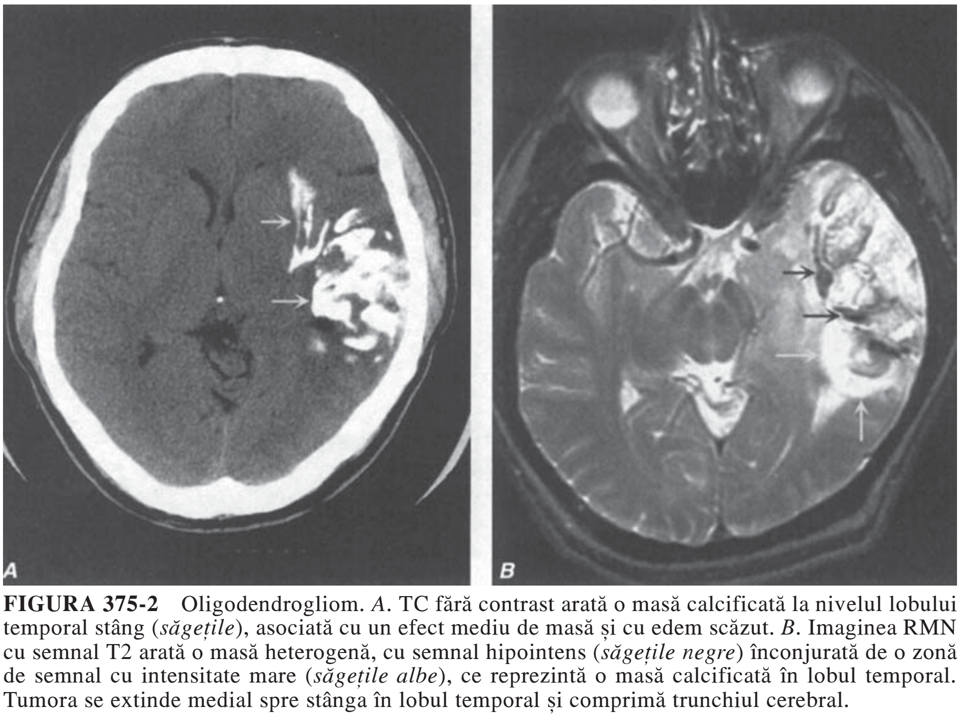


FIGURA 375-2 Oligodendrogliom. *A*. TC fără contrast arată o masă calcificată la nivelul lobului temporal stâng (*săgețile*), asociată cu un efect mediu de masă și cu edem scăzut. *B*. Imaginea RMN cu semnal T2 arată o masă heterogenă, cu semnal hipointens (*săgețile negre*) înconjurată de o zonă de semnal cu intensitate mare (*săgețile albe*), ce reprezintă o masă calcificată în lobul temporal. Tumora se extinde medial spre stânga în lobul temporal și comprimă trunchiul cerebral.

uniform și relativ bine delimitată de țesutul nervos adiacent. Ependimoamele pot metastaza pe calea LCR: metastazele tumorilor cerebrale care se realizează la nivelul măduvei spinării pe această cale sunt denumite *metastaze în picătură*.

După excizia totală, prognosticul ependimoamelor este excelent. Supraviețuirea la 5 ani, fără recidive, este de 80 procente. Totuși, multe ependimoame nu pot fi excizate total. În această situație, iradierea externă focală postoperatorie sau radiochirurgia stereotaxică sunt folosite cel mai des. Dacă iradierea focală este cea adecvată sau dacă întreg axul nervos este necesar să fie tratat, se prezintă o problemă încă nerezolvată. Supraviețuirea prelungită este regula, deși recidiva tumorală este frecventă.

GERMINOAMELE Aceste tumori apar mai frecvent în a doua decadă a vieții, în general cu localizare în interiorul sau în jurul celui de-al treilea ventricul, incluzând regiunea pineală. Germinoamele reprezintă cea mai frecventă varietate de *tumori ale celulelor germinale*, aceste tumori dezvoltându-se în structurile mezoteliului și includ *teratomul*, tumora sacului vitelin (*tumora sinusului endodermal*), *carcinomul embrionar* și *cariocarcinomul*. Germinoamele SNC-ului pot fi benigne, dar sunt mai degrabă agresive și invazive. Datorită localizării lor, pacientul prezintă frecvent disfuncție hipotalamopituitară, incluzând diabet insipid, tulburări ale câmpului vizual, tulburări ale memoriei sau ale stării psihice sau hidrocefalie (vezi cap. 328). Studiile imagistice arată germinoamele ca o masă tumorală uniformă, dezvoltată cu sau fără margini bine definite. Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală completă. Pentru tumorile nerezecabile, biopsia stereotaxică se realizează pentru diagnostic, iar iradierea focală reprezintă terapia primară. Când extinderea tumorii sau vârsta prea tânără contraindică folosirea radioterapiei, un regim de chimioterapie pe bază de platină poate realiza controlul bolii, urmată de iradierea tumorii reziduale sau ar trebui repetată iradierea tumorii. Prognosticul depinde de tipul histologic și rezecabilitatea chirurgicală a tumorii; aceste tumori sunt în general radio- și chimiosensibile, iar supraviețuirea la 5 ani este mai mare de 85 procente.

MEDULOBLASTOAMELE ȘI TUMORILE NEUROECTODERMALE PRIMITIVE (TNEP) Aceste tumori cu malignitate mare par să provină din precursorii celulelor nervoase. Meduloblastoamele fosei posterioare sunt cele mai frecvente tumori cerebrale maligne la copii. Dacă tumora nu e diseminată la debut, prognosticul este favorabil; un subgrup de pacienți pediatrici au 70 procente de supraviețuire la 5 ani, deși mai puțin de 50 procente dintre copiii cu meduloblastom ajung la maturitate. TNEP este un termen aplicat tumorilor care nu pot fi despățite histologic de meduloblastom, dar care apar atât la adulți, cât și supratentorial, la copii. La adulți, peste 50 procente sunt în fosa posterioară, dar aceste tumori diseminează frecvent pe calea LCR.

Dacă e posibil, aceste tumori ar trebui excizate chirurgical, deși rezultatul nu este legat de extinderea exciziei chirurgicale. La copii, folosirea optimă de radioterapie și chimioterapie este în studiu; chimioterapia pare a fi utilă la copiii cu boala în stadii avansate (nu și în stadii precoce). La adulți, excizia chirurgicală a TNEP ar trebui urmată de chimioterapie și de iradierea întregului ax nervos, cu o creștere a dozei de iradiere până la nivelul tumorii primitive. Tratamentul agresiv poate fi eficace și poate duce la creșterea supraviețuirii, deși la jumătate din adulți se înregistrează recădere în primii 5 ani de tratament.

LIMFOMUL SNC **Limfomul primitiv al SNC** Se manifestă la nivelul axului nervos fără evidențierea limfomului sistemic. Deși reprezintă doar un procent scăzut din totalul limfoamelor, incidența limfomului primitiv al SNC este crescândă atât la pacienții imunocompetenți, cât și la cei imunocompromiși și poate deveni cea mai frecventă tumoră primitivă a SNC până în anul 2 000. Implicarea leptomeningelui este prezentă în aproximativ 15 procente dintre pacienți la debut și în 50 procente pe parcursul bolii. Din punct de vedere histologic, limfoamele primitive ale SNC sunt tumori cu celule B, cu grad mediu până la mare de malignitate. Apare cel mai frecvent la indivizii imunosupresați, la cei care au suferit transplant de organe sau la cei cu SIDA (vezi capitolul 308). În aceste situații, limfoamele SNC sunt invariabil asociate cu infecția latentă cu virus Epsein Barr (VEB) a celulelor tumorale. Translocațiile cromozomiale legate de gena *c-myc* apar în limfoamele asociate cu VEB care apar în afara SNC (vezi capitolul 113) dar nu în cazul limfoamelor primitive ale SNC.

La pacienții imunocompetenți, studiile imagistice arată, cel mai des, prezența unei mase tumorale uniforme. La pacienții imunosupresați, limfomul primitiv al SNC este mai degrabă multicentric și cu dezvoltare inelară sau dezvoltat în meninge (figura 375-3). Puncția biopsie stereotaxică poate fi folosită pentru a stabili diagnosticul.

Prognosticul este prost în comparație cu afecțiuni similare histologic, dar cu altă localizare. Mulți pacienți au răspuns

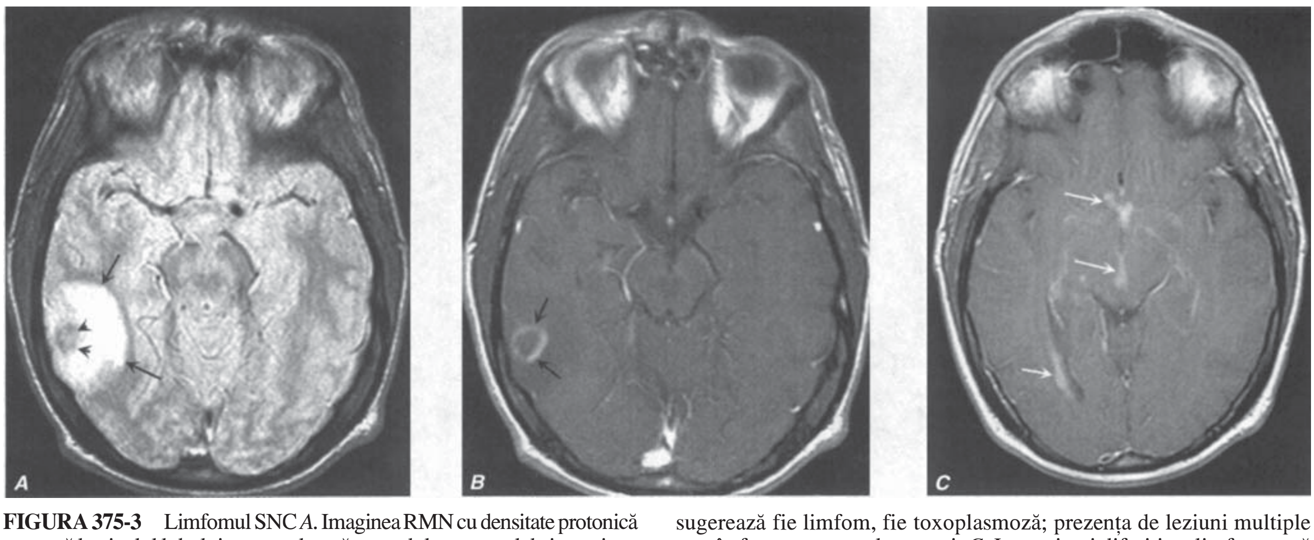


FIGURA 375-3 Limfomul SNC *A*. Imaginea RMN cu densitate protonică crescută la nivelul lobului temporal arată un nodul cu semnal de intensitate joasă (*săgețile mici*), înconjurat de un inel cu semnal de intensitate mare care este edemul (*săgețile mari*) B. Imaginea RMN axial cu semnal T1 post contrast arată o formațiune inelară, înconjurată de o coroană de edem. La acest pacient cu SIDA, o leziune solitară de acest tip sugerează fie limfom, fie toxoplasmoză; prezența de leziuni multiple este în favoarea toxoplasmozei. *C*. La pacienți diferiți cu limfomatoză meningeală, imaginea RMN axial cu semnal T1 post contrast prin trunchiul cerebral arată multiple zone de țesut anormal în regiunile periventriculare și subependimale (*săgețile*). Limfomul tinde să se dezvolte subependimal la interfața dintre LCR și parenchimul cerebral.

tranzitoriu, uneori dramatic, clinic și radiografic, la glucocorticoizi. Radioterapia este principalul tratament, iar combinația de chimioterapitice sistemice poate furniza un beneficiu în plus. În ciuda terapiei agresive, peste 90% dintre pacienți au recăderi în SNC. La pacienții care nu primesc chimioterapie sistemică, chimioterapia intratecală cu metotrexat ar trebui folosită dacă se suspectează afectarea leptomeningeală. Anamnestic, supraviețuirea pacienților imunocompetenți cu limfom al SNC a fost de aproximativ 18 luni și poate fi acum prelungită prin folosirea chimioterapiei sistemice. La pacienții la care s-a realizat transplantul de organ, refacerea statusului imunitar poate îmbunătăți rezultatul. Limfomul primitiv al SNC legat de SIDA are un prognostic foarte rezervat, în general 3 luni sau mai puțin; situația performanțelor pretratament, gradul de imunosupresie și gradul de diseminare la nivelul SNC la momentul diagnosticului, toate par să influențeze rezultatul.

Limfomul secundar al SNC Acesta apare aproape întotdeauna în asociere cu o boală sistemică progresivă, în general la adulții cu limfom cu celule B sau leucemie cu celule B, care prezintă afectare tumorală a oaselor, măduvei osoase testiculilor sau a sinusurilor craniene. Limfomul leptomeningeal este detectat prin TC cu contrast crescut sau RMN cu cantitate crescută de gadoliniu, la nivelul creierului sau a măduvei spinării și prin examinarea LCR. Tratamentul constă în chimioterapie sistemică, metotrexat intratecal și iradierea SNC. De obicei este posibilă vindecarea afectării leptomeningelui, deși prognosticul global este influențat de evoluția limfomului sistemic.

ADENOAMELE PITUITARE Vezi capitolul 328

MENINGIOAMELE Meningioamele provin din celule ale granulațiilor arahnoide. Sunt de obicei tumori benigne, fiind atașate de duramater și putând invada craniul, dar aproape niciodată nu invadează creierul. Apar frecvent la nivelul sinusului sagital și deasupra convexității cerebrale, în unghiul pontinocerebelos și de-a lungul părții dorsale a măduvei spinării. Sunt mai frecvente la femei decât la bărbați, cu un maxim de incidență la vârsta mijlocie.

Meningioamele pot fi descoperite accidental cu TC sau RMN sau pot prezenta convulsii focale, un deficit focal ce progresează lent sau simptome ale creșterii presiunii intracraniene. Imaginea radiologică a unei mase tumorale cu contrast dens, uniform, situată extraaxial la nivelul durei mater este esențială pentru diagnostic, deși există posibilitatea prezenței unei metastaze durale (figura 375-4). Un meningiom poate avea o „prelungire durală“, o umbră a măririi durale care flanchează principala masă tumorală; totuși, această constatare nu e specifică.

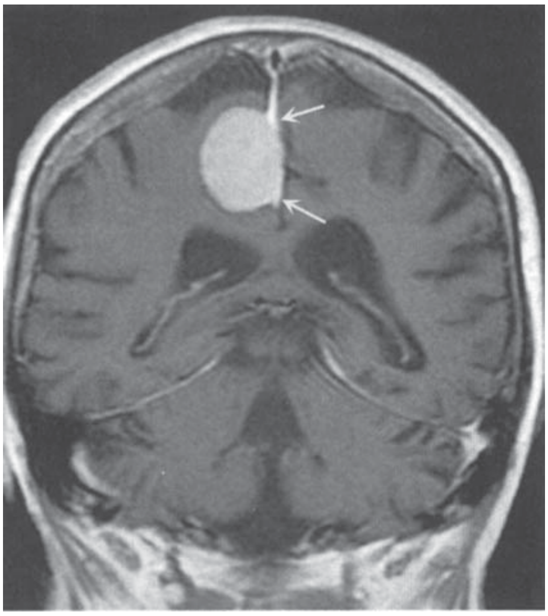


FIGURA 375-4 Meningiomul. RMN cu semnal T_1 post-contrast coroanal demonstrează o creștere extraaxială a tumorii, care provine din falx cerebri (*săgețile*).

Rezecția chirurgicală totală a meningioamelor benigne este curativă. Dacă nu se poate face rezecția totală, radioterapia externă, locală scade riscul de recidivă la mai puțin de 10 procente. Pentru meningioamele care nu sunt accesibile chirurgical, radiochirurgia țintită cu cuțitul gama sau iradierea cu particule grele ar trebui luate în calcul. Meningioamele mici, asimptomatice, descoperite accidental pot fi urmărite radiologic fără teamă; aceste tumori au o rată medie de creștere de numai 0,24 cm în diametru într-un an și numai rareori devin simptomatice.

Puține meningioame au o evidență histologică de malignitate, cum ar fi pleiomorfismul nuclear sau atipia celulară. Un indice mitotic crescut așa cum este definit de către clasificarea BUdR este predictiv pentru comportamentul agresiv. *Hemangiopericitomul* este o variantă morfologică de meningiom, cu un comportament agresiv special. Meningioamele cu trăsături de agresivitate, chiar dacă sunt excizate macroscopic total, ar trebui să primească radioterapie postoperatorie; chimioterapia este fără beneficiu și de obicei aceste tumori recidivează.

SCHWANNOAMELE Aceste tumori sunt denumite și *neuroame*, *neurinoame* sau *neurolemoame*. Ele provin din celulele Schwann ale rădăcinilor nervoase, cel mai frecvent la nivelul celui de-al optulea nerv cranian (schwannom acustic). Al cincilea nerv cranian este următorul nerv afectat; totuși, schwannoamele se pot dezvolta din rădăcinile oricărui nerv cranian sau spinal, cu excepția nervilor optici și olfactivi care sunt mielinizați de oligodendroglii, mai degrabă decât de celulele Schwann. Neurofibromatoza (NF) tip ll (vezi mai jos) predispune în special la schwannom acustic, dar la acești pacienți se observă și schwannoame ale rădăcinilor nervilor spinali.

Schwannnoamele acustice sunt greșit numite astfel, deoarece ele se dezvoltă tipic din partea vestibulară a nervului opt, mai degrabă decât din cea acustică. Totuși, din cauză că sistemul vestibular se adaptează la distrugerea lentă a nervului vestibular, schwannomul acustic prezintă caracteristic o surditate progresivă unilaterală, mai degrabă decât vertij sau alte simptome vestibulare. Surditatea unilaterală neexplicată merită întotdeauna să fie investigată, inclusiv prin audiometrie sau prin potențiale evocate auditiv la nivel cerebral sau prin RMN (vezi capitolul 29). Pe măsură ce un schwannom acustic crește, el poate comprima cerebelul, puntea sau nervul facial producând simptome caracteristice. Schwannoamele, cu rare excepții, sunt benigne histologic și clinic. Ele apar pe RMN ca o masă densă și uniform dezvoltată (figura 375-5). Schwannoamele acustice măresc canalul auditiv intern și, prezentând această caracteristică, ajută la deosebirea de alte mase tumorale de la nivelul unghiului cerebelopontin.

Oricând este posibil, schwannoamele ar trebui excizate chirurgical. În cazul tumorilor mici, este de obicei posibil să se păstreze auzul la nivelul urechii implicate. În cazul tumorilor mari, pacientul este de obicei surd la internare; totuși, excizia chirurgicală este recomandată pentru prevenirea compresiei suplimentare de la nivelul structurilor fosei posterioare. Tratamentul cu cuțitul gama este de asemenea util pentru schwannomul acustic, dar este echivalent din punct de vedere al costului și ratei complicațiilor cu intervenția chirurgicală. Mai mult, consecințele pe termen lung a radiochirurgiei stereotaxice, incluzând posibilitatea apariției de neoplasme secundare iradierii, sunt necunoscute.

ALTE TUMORI CEREBRALE BENIGNE *Tumorile epidermoide* se pare că provin din resturi epidermale embrionare din interiorul craniului. Sunt extraaxiale, paramediane, în fosa craniană medie, în regiunea supraselară sau în unghiul cerebelopontin. Resturile epidermale din structurile chistice, împreună cu celulele epidermale proliferative de la periferie dau naștere la celule epidermale mai mature, care migrează spre centrul

chistului. Celulele mature se descuamează în lichidul central al chistului. Dacă chisturile se rup în spațiul subarahnoidian, rezultă o importantă meningită chimică. Chisturile epidermoide sunt leziuni bine demarcate, care se pretează la excizia chirurgicală completă. Radioterapia postoperatorie nu e necesară.

Chisturile dermoide se pare că provin din resturi embrionare de țesut cutanat prinse în interiorul SNC pe parcursul închiderii tubului neural. Cea mai frecventă localizare este median, supratentorial sau în unghiul cerebelopontin. Din punct de vedere histologic, sunt constituite din toate elementele dermice, inclusiv epiderma, foliculii piloși și glandele sebacee; sunt frecvent calcificate. Tratamentul este reprezentat de excizia chirurgicală.

Craniofariongioamele par a proveni din resturi ale pungii lui Rathke, o structură mesodermică din care derivă glanda pituitară anterioară (vezi capitolul 328). Craniofaringioamele se prezintă tipic ca mase tumorale supraselare. Din punct de vedere histologic, craniofaringioamele par a fi tumori epidermoide; ele sunt de obicei chistice și la adulți sunt calcificate în proporție de 80%. Din cauza localizării lor, pot determina o creștere insuficientă la copii, o disfuncție endocrină la adulți sau o pierdere a vederii, tot la adulți. Tratamentul este reprezentat de excizia chirurgicală; dacă nu se poate realiza excizie chirurgicală totală, iradierea externă postoperatorie sau radiochirurgia stereotaxică se adaugă.

Chisturile coloide sunt tumori benigne, cu origine celulară necunoscută, care apar în interiorul celui de-al treilea ventricul. Pot obstrucționa fluxul LCR. Obstrucția intermitentă poate determina episoade recurente de hidrocefalie acută cu cefalee și alterarea stării de conștiență; moartea subită este rară. Excizia chirurgicală totală este de obicei posibilă.

Tumori cerebrale primitive benigne rare includ neurocitoamele, subependimoamele și xantoastrocitoamele pleiomorfe. Excizia chirurgicală este tratamentul de elecție.

SINDROAMELE NEUROCUTANATE

Acest grup de afecțiuni genetice, cunoscut și sub denumirea de *facomatoze*, produce o varietate de anomalii în dezvoltare, ce implică frecvent pielea și un risc crescut de tumori ale sistemului nervos (tabelul 375-1). Aceste afecțiuni sunt moștenite sub formă *autosomal dominantă* cu penetranță variabilă.

NEUROFIBROMATOZA TIP I (BOALA VON RECKLINGHAUSEN) NF1 se caracterizează prin tumori benigne ale nervilor periferici numite *neurofibroame*, provenite din celule Schwann și fibroblaști, și prin leziuni pigmentare ale pielii denumite *pete café au lait*. Neurofibroamele implică deseori nervii cutanați și se prezintă sub forma de tumori tegumentare multiple, palpabile, de constiență elastică. Sunt în general asimptomatice; totuși , dacă cresc în spații închise, de exemplu în foramenul intervertabral, pot produce prin compresie radiculopatii sau neuropatie. Prezența a cel puțin șase pete café au lait cu diametrul mai mare de 1,5 cm susține diagnosticul de NF1. Alte trăsături includ hamartoamele irisului (*nodulii Lisch*), pistrui axilari și pseudoartroza tibiei. Hidrocefalia prin stenoza apeductală, scolioza, statura mică, hipertensiunea, epilepsia și retardul mental sunt posibile.

Mutația genei $NF1_1$ determină boala von Recklinghausen. Gena NF1 de pe cromozomul 17 codifică o proteină, *neurofibromina*, care este o GTP-ază ce modulează transmiterea semnalului pe calea *ras*. NF1 este o genă de supresie tumorală. Pacienții cu NF1 au un risc crescut să dezvolte neoplasme ale sistemului nervos, inclusiv neurofibroame plexiforme, glioame optice, feocromocitoame, ependimoame, meningioame și astrocitoame. Neurofibroamele pot suferi degenerare malignă secundară, devenind sarcoame.

NEUROFIBROMATOZA TIP II NF2 se caracterizează prin dezvoltarea de schwanoame acustice bilaterale la peste 90% dintre purtătorii de genă. Pacienții cu NF2 au o predispoziție pentru dezvoltarea meningioamelor, glioamelor și schwannoamelor la nivelul nervilor spinali și cranieni. În plus, un tip caracteristic de cataractă – opacitatea lenticulară subcapuslară posterioară juvenilă – apare în NF2. Pete café au lait multiple și neurofibroame periferice apar rar.

La pacienții cu NF2, schwannoamele acustice au de obicei o surditate unilaterală, progresivă, precoce în a treia decadă a vieții. La internare, schwannomul acustic bilateral poate fi detectat cu RMN (figura 375-5). Tratamentul chirurgical, destinat tratării tumorii subiacente și conservării auzului cât mai mult posibil, este dificil.

Gena NF2 de pe cromozomul 22q a fost numită diferit de-a lungul timpului *neurofibromina 2, schwannomina* sau *merlina,* prin similitudine cu o familie de proteine citoscheletice, care includ mezina, ezrina și radixina.

SCLEROZA TUBEROASĂ (BOALA BOURNEVILLE) Se caracterizează prin leziuni cutanate, convulsii și retard mental. Leziunile cutanate includ adenoame sebacee (angiofibroame faciale), macule hipopigmentate de forma frunzelor moarte (se văd cel mai bine prin iluminare cu o lampă Wood cu ultraviolete), pete șagrin (tegumente îngroșate, de culoare gălbuie, la nivelul regiunii lombosacrate) și nevi depigmentați. Pot apărea rabdomioame ale miocardului și angioame ale rinichilor, ficatului, suprarenalelor și pancreasului. Trăsăturile neurologice includ epilepsia, retardul mental și hidrocefalia. Studiile imagistice arată caracteristic prezența de noduli subependimali, care pot fi calcificați. Purtătorii de genă au risc crescut de dezvoltare a ependimoamelor și a astrocitoamelor în copilărie, dintre care peste 90% sunt *astrocitoame cu celule gigante subependimale*. Acestea

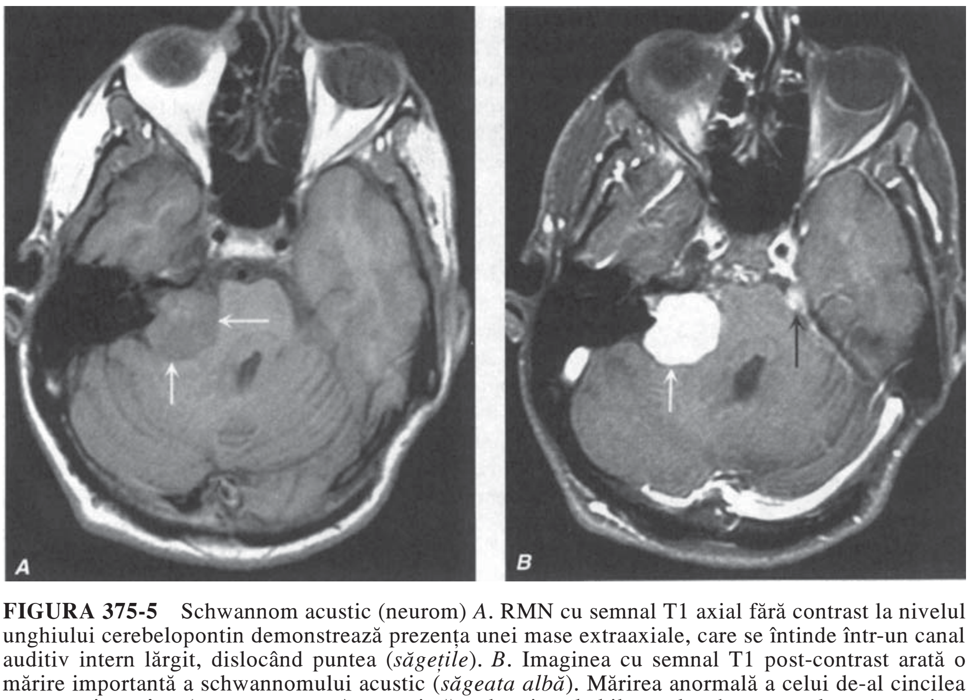


FIGURA 375-5 Schwannom acustic (neurom) *A*. RMN cu semnal T1 axial fără contrast la nivelul unghiului cerebelopontin demonstrează prezența unei mase extraaxiale, care se întinde într-un canal auditiv intern lărgit, dislocând puntea (*săgețile*). *B*. Imaginea cu semnal T1 post-contrast arată o mărire importantă a schwannomului acustic (*săgeata albă*). Mărirea anormală a celui de-al cincilea nerv cranian stâng (*săgeata neagră*) reprezintă, cel mai probabil, un alt schwannom la acest pacient cu neurofibromatoză tipul II.

sunt neoplasme benigne care se pot dezvolta la nivelul retinei sau de-a lungul marginii ventriculilor laterali. Pot obstrua foramenul Monro și pot produce hidrocefalie.

Tratamentul este simptomatic: anticonvulsivantele pentru convulsii, șuntul pentru hidrocefalie și strategile educaționale și de comportament pentru retardul mental reprezintă principalele modalități de tratament. Indivizii afectați sever mor, în general, înainte de 30 ani.

Se asociază mutații atât la nivelul 9q (TSC-1), cât și la nivelul 16p (TSC-2) cu scleroza tuberoasă. Genele mutante codifică *tuberinele*, proteine care modulează activitatea GTP-azei la nivelul altor proteine celulare.

SINDROMUL VON HIPPEL-LINDAU Acest sindrom constă în angioame retiniene și hemangioblastoame cerebeloase care cresc lent, sub forma unor tumori chistice, ce pot fi prezente la orice vârstă. Pot apărea hemangiomul măduvei spinării, hipernefromul, carcinomul cu celule renale, feocromocitomul și chiste renale, pancreatice, epididimale sau hepatice. Producția de eritropoetină de către hemangioamele cerebeloase poate determina policitemie. Gena supresoare a tumorii von Hippel-Lindau (VHL) a fost identificată pe cromozomul 3p; gena normală a VHL codifică o proteină care pare a supresa elongația transcripției de către polimeraza ARN II.

TUMORILE CEREBRALE METASTATICE

MECANISMUL METASTAZELOR CEREBRALE Marea majoritate a metastazelor cerebrale se realizează probabil hematogen, pe calea circulației arteriale. Distribuția anatomică a metastazelor cerebrale este în paralel cu circulația cerebrală regională, cu o predilecție pentru joncțiunea dintre substanța cenușie și cea albă și pentru zona de graniță dintre distribuția arterelor cerebrale mijlocie și posterioară. Plămânul este cea mai frecventă origine a metastazelor cerebrale; atât neoplasmul pulmonar primar, cât și metasazele pulmonare pot metastaza în creier. Cancerul de sân are o predilecție pentru metastazarea la nivelul cerebelului și a glandei pituitare posterioare. Această predispoziție ar putea fi explicată de caracterul retrograd al fluxului venos de la nivelul toracelui la craniu sau de un mediu ospitalier special pentru celulele cancerului de sân, care se află la nivelul cerebelului și glandei pituitare (ipoteza „seminței și solului“).

Invazia creierului prin metastaze de la craniu este rară. Deși craniul reprezintă una dintre cele mai frecvente localizări metastatice osoase ale tumorilor solide sistemice, duramater este o barieră eficientă pentru invazia tumorală cerebrală. Bariera durală rezistă de asemenea la invazia cancerelor de la nivelul gâtului și capului. Metastazele craniene pot produce simptome neurologice prin compresia țesutului cerebral adiacent sau a nervilor cranieni, în trecerea lor prin foramenul cranian. Pot de asemenea să obstrueze sinusurile venoase. Ocluzia lentă a sinusurilor venoase prin creșterea tumorală poate produce hipertensiune intracraniană; totuși, infactul hemoragic al creierului de obicei nu apare, este vorba de o tromboză acută de sinus venos (vezi capitolul 366).

Tabelul 375-3

Frecvența tumorilor primitive care metastazează la nivelul sistemului nervos

Localizarea tumorii primitive	Metastaze cerebrale, %	Metastaze leptomeningeale, %	Compresia măduvei spinării, %
Plămân	40	24	18
Sân	19	41	24
Melanom	10	12	4
Tractul gastrointestinal	7	13	6
Tractul genitourinar	7		18
Altele	17	10	30

În afară de cancerul pulmonar (adenocarcinomul și cancerul pulmonar cu celule mici) și cancerul de sân (în special carcinomul ductal), tumorile maligne gastro-intestinale și melanoamele reprezintă alte tumori ce metastazează în creier (tabelul 375-3). Aceasta reflectă, în parte, prevalența crescută a acestor tumori maligne în populația generală. Anumite tumori au o predispoziție deosebită de metastazare cerebrală, inclusiv cancerul pulmonar cu celule mici, melanomul, tumorile celulelor germinative și cancerul tiroidian. Din contră, cancerul de prostată, cancerul ovarian și boala Hodgkin metastazează rar la nivel cerebral. Mai mult, cancerul de sân care metastazează la nivelul osoaselor nu metastazează cerebral. Deci, mediul celular cerebral este ospitalier doar pentru un anumit grup de cancere sistemice. Metastazele la nivelul măduvei spinării sunt rare.

EVALUAREA METASTAZELOR DE LA CANCERE CUNOSCUTE RMN relevă metastazele cerebrale sub forma de leziuni bine delimitate, de formă aproximativ sferică, hipointense sau izointense comparativ cu țesutul cerebral normal pe imaginile T1, strălucitoare pe imaginile T2 și de dimensiuni mai mari pe imaginile cu gadoliniu (figura 375-6). Administrarea de trei doze obișnuite de gadoliniu este o metodă mult mai sensibilă decât protocolul standard pentru detectarea metastazelor

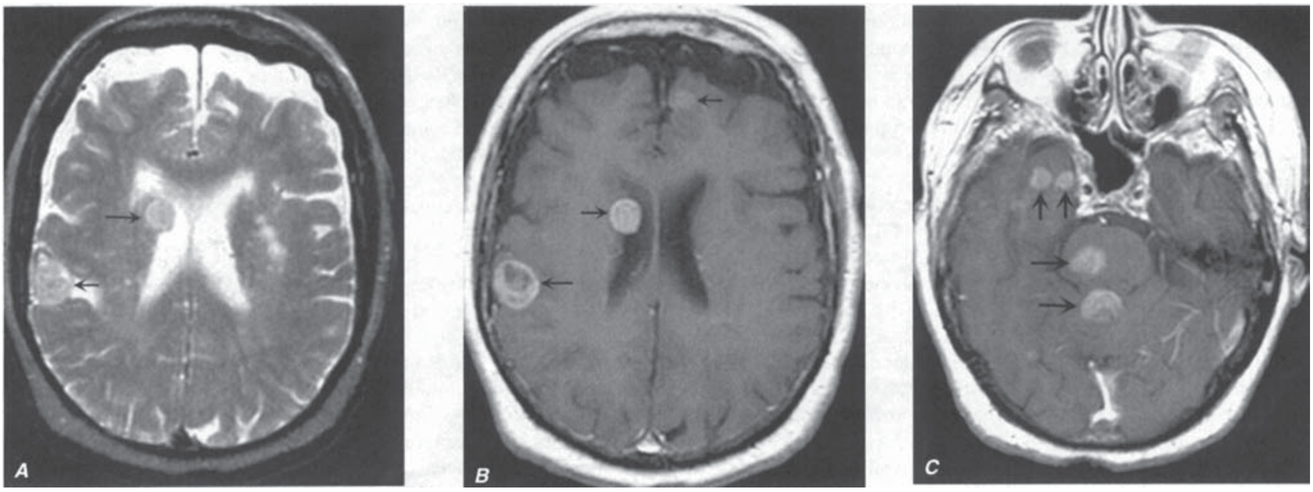


FIGURA 375-6 Mestastaze cerebrale. *A*. RMN cu semnal T2 axial la nivelul ventriculilor laterali arată două mase izodense, una în regiunea subependimală și cealaltă în apropierea cortexului (*săgețile*). *B*. Imaginea ponderată T1 – post-contrast la același nivel evidențează dimensiuni crescute ale celor două mase tumorale văzute pe imaginea cu semnal T2 și prezența unei a treia mase tumorale în lobul frontal (*săgețile*). *C*. Imaginea axială cu semnal T1 postcontrast la nivelul punții arată prezența a cel puțin altor patru metastaze. Aceste metastaze pot să nu determine mereu edem vasogen și pot fi vizibile doar pe imaginile ponderate T1 post-contrast.

cerebrale. Metastazele mici sunt de obicei uniforme. Tipic, metastazele mari se prezintă sub formă inelară, reprezentând astfel extravazarea gadoliniului prin vasele tumorale, care sunt lipite de o barieră hemato-tumorală, pe când zona centrală, care nu este mărită, reprezintă centrul necrozei, pe măsură ce metastazele își depășesc aportul sangvin. Metastazele sunt înconjurate în mod variabil de edem. Componentele sangvine pot fi de asemenea observate, reflectând hemoragia vaselor tumorale anormale.

Aspectul radiologic al metastazelor cerebrale nu e specific. Diagnosticul diferențial al leziunii dezvoltată inelar se face cu abcesele cerebrale, necroza de iradiere, toxoplasmoza, granuloamele (tuberculoză, sarcoidoză), leziunile de demielinizare, tumorile cerebrale primitive, limfomul primitiv al SNC, infarctul, hemoragia sau traumatismul. Convulsiile focale prelungite pot produce pe RMN imagini de edem și de contrast crescut (asemănătoare cu metastazele) la nivelul locului de producere al focarului epileptic. Contrastul crescut al unui focar epileptic benign de obicei nu este omogen și nici dens numai în cazuri rare prezintă un inel bine definit, dispărând la 2-3 săptămâni după ce convulsiile sunt controlate.

TC cu contrast crescut este mai puțin sensibil decât RMN pentru detectarea metastazelor cerebrale. Mai mult, în prezența distrugerii vaselor tumorale există riscul de precipitare a unui episod convulsiv datorită materialului de contrast iodat folosit pentru examinarea computer tomografică. Administrarea pretratament de diazepam intravenos (10 mg) sau lorazepam (4 mg) cu 10 minute înaintea administrării substanței de contrast poate scădea riscul provocării unui episod convulsiv.

Examinarea citologică a LCR nu este indicată, din moment ce din metastazele cerebrale nu ajung aproape niciodată celule la nivelul LCR. Markerii tumorali, cum ar fi antigenul carcinoembrionar (ACE), sunt rareori utili în tratament.

METASTAZE CEREBRALE FĂRĂ O TUMORĂ PRIMITIVĂ CUNOSCUTĂ În general, până la o treime din pacienții spitalizați au metastaze cerebrale fără a avea o tumoră primitivă cunoscută. Cancerul pulmonar, în special cel cu celule mici, și melanomul sunt cele mai frecvente tumori primitive responsabile pentru metastaze cerebrale. La 30% dintre pacienți nu se poate indentifica tumora primitivă, chiar și după o evaluare extensivă.

Pacienții prezintă în general fie convulsii, fie deficit neurologic progresiv. Studiile imagistice demonstrează prezența uneia sau a mai multor leziuni dezvoltate inelar. La indivizii care nu sunt imunocompromiși și care nu au condiții pentru abcesul cerebral, această formațiune radiologică este mai mult ca sigur o metastază cerebrală. Evaluarea diagnostică începe cu căutarea tumorii primitive. Testele sangvine ar trebui să includă ACE și teste funcționale hepatice. Ar trebui efectuată o examinare atentă a tegumentului pentru melanom și a glandei tiroide pentru prezența de mase tumorale. Din moment ce majoritatea metastazelor cerebrale provine fie din cancerul pulmonar, fie din alte cancere metastazate pulmonar, radiografia pulmonară reprezintă evaluarea screening cea mai importantă. Dacă radiografia este negativă, este indicată o TC a toracelui. Dacă și aceasta este nerevelatorie, ar trebui efectuată o TC de abdomen și pelvis. Dacă toate aceste investigații sunt negative, este puțin probabil ca studiile imagistice suplimentare, incluzând evaluarea oaselor, alte evaluări cu radionuclizi precum și evaluări ale tractului gastro-intestinal superior și inferior să fie relevante.

Un diagnostic morfopatologic este esențial. După efectuarea tuturor evaluărilor precedente trebuie luată o decizie în ceea ce privește cel mai bun loc pentru biopsie. Ca o regulă, tumora primitivă este mult mai accesibilă pentru biopsie decât orice leziune cerebrală. Dacă este descoperită o singură leziune cerebrală cu o localizare accesibilă chirurgical, fără evidențierea tumorii primitive sau cu o tumoră primitivă cu o localizare care face dificilă biopsia, metastaza cerebrală ar trebui abordată chirurgical.

TRATAMENT

O dată ce un cancer a metastazat cerebral, acesta este, cu rare excepții, incurabil. Terapia este deci paliativă, destinată să prevină disfuncțiile și suferința și, pe cât posibil, să prelungească supraviețuirea. Studiile ale căror rezultate au fost publicate s-au concentrat pe supraviețuire ca principal țel, lăsând problemele privitoare la calitatea vieții fără răspuns. Există, totuși, o părere larg răspândită asupra faptului că glucocorticoizii, anticonvulsivantele și radioterapia îmbunătățesc calitatea vieții pentru cei mai mulți pacienți. Valoarea chirurgiei și chimioterapiei este mai puțin stabilită.

Măsuri generale Dozele mari de glucocorticoizi ameliorează frecvent simptomele metastazelor cerebrale. Îmbunătățirea acestora este deseori bruscă, apărând în 6-24 ore și fiind susținută prin administrarea continuă, deși toxicitatea glucocorticoizilor este cumulativă. Deci, dacă este posibil, ar trebui instituită terapia definitivă a metastazelor pentru a permite renunțarea la terapia cu glucocorticoizi.

O treime din pacienții cu metastaze cerebrale au unul sau mai multe atacuri epileptice. Anticonvulsivantele sunt folosite empiric pentru profilaxia acestor atacuri, atunci când există metastaze supratentoriale. Există un risc minim de reacții alergice serioase la fenitoină, la pacienții care au fost supuși iradierii craniene.

Măsuri specifice *RADIOTERAPIA* Aceasta reprezintă tratamentul principal pentru metastazele cerebrale. Se consideră că există multiple depozite microscopice de celule tumorale la nivelul întregului creier, în plus de metastazele vizualizate de studiile imagistice, deci se folosește iradierea întregului creier. Beneficiile acesteia au fost stabilite prin studii controlate, dar nu s-a arătat un răspuns clar în funcție de doză. Protocolul standard constă în administrarea unei doze totale de 30 Gy în 10-15 reprize, putând fi administrată o doză suplimentară („doză de susținere“) de iradiere focală pentru o metastază unică sau mare.

TERAPIA CHIRURGICALĂ Până la 40% dintre pacienții cu metastaze cerebrale au o singură masă tumorală identificată prin TC. Metastazele unice accesibile sunt de obicei excizate chirurgical ca o măsură paliativă. Metastazele sunt de obicei strict demarcate de țesut cerebral normal, deci ele pot fi îndepărtate cu afectarea minimă a țesutului nervos funcțional. Situația neurologică a pacienților se îmbunătățește deseori după intervenția chirurgicală. Dacă afecțiunea sistemică este sub control, rezecția totală a leziunii cerebrale poate îmbunătății supraviețuirea și minimaliza disfuncțiile. Aceste constatări au luat naștere din studiile prospective și retrospective efectuate asupra metastazelor cancerului pulmonar.

CHIMIOTERAPIA Anumite tumori solide care metastazează, ca de exemplu cancerul de sân, cancerul pulmonar cu celule mici și tumorile celulelor germinative sunt potențial responsive la chimioterapia sistemică. Deși frecvent metastazele nu răspund la fel de bine ca și tumora primitvă, pot apărea uneori totuși răspunsuri bune la chimioterapia citotoxică sistemică sau la terapia hormonală. La pacienții stabili din punct de vedere neurologic și la care se așteaptă ca tumora să fie sensibilă la terapia sistemică, terapia hormonală sau două până la patru cure de chimioterapie citotoxică pot fi administrate inițial pentru a reduce circumferința tumorii și pentru a face ca tumora reziduală să fie mult mai responsivă la radioterapia focală. Chiar dacă se realizează o remisie radiologică completă, iradierea întregului creier trebuie, totuși, făcută.

TERAPII EXPERIMENTALE Acestea includ radiochirurgia stereotaxică, terapia genică, imunoterapia, chimioterapia intraarterială și chimioterapia administrată odată cu ruperea osmotică a barierei hemato-encefalice.

METASTAZELE LEPTOMENINGEALE

Metastazele leptomeningeale sunt denumite și *meningită carcinomatoasă*, *carcinomatoză meningeală* și, în cazul anumitor tumori specifice, *meningită leucemică* sau *meningită limfomatoasă*. Din punct de vedere patologic, se observă trei tipuri de implicare tumorală: 1) o tapetare difuză a leptomeningelui de un strat fin de celule tumorale; 2) dezvoltare nodulară a metastazelor tumorale macroscopice la nivelul meningelui și a rădăcinilor nervoase sau 3) metastaze în placă la nivelul leptomeningelui, cu multe celule în spațiul subarahnoidian și extinderea tumorii în spațiul Virchow-Robin. Metastazele leptomeningelui pot coexista cu metastaze parenchimatoase ale SNC.

Cancerele metastazează de obicei la nivelul meningelui pe calea fluxului sangvin. Alternativ, metastazele parenchimatoase localizate superficial trimit celule direct în spațiul subarahnoidian. Anumite tumori, incluzând carcinomul cutanat cu celule scuamoase și anumite limfoame non-Hodgkiniene, au o predispoziție pentru dezvoltarea de-a lungul nervilor periferici și pot infiltra meningele pe această cale.

Evidența clinică a metastazelor leptomeningeale este prezentă la 8% dintre pacienții cu tumori solide metastatice; la necropsie, prevalența este de 19 procente. Printre tumorile solide, adenocarcinoamele de sân și plămân și melanomul sunt cel mai frecvent responsabile de metastazele leptomeningeale (tabelul 375-3). La un sfert dintre pacienți, cancerul sistemic este sub control; deci, controlul eficient al afectării leptomeningelui poate îmbunătăți calitatea și durata vieții.

MANIFESTĂRI CLINICE Metastazele leptomeningeale prezintă semne și simptome de la niveluri multiple ale sistemului nervos, deseori în cadrul unei afecțiuni maligne sistemice cunoscute. Hidrocefalia, encefalopatia sau deficitele neurologice focale sunt prezente alături de metastazele intraparenchimatoase. Implicarea nervilor cranieni, a rădăcinilor nervoase medulare sau a măduvei spinării poate semnifica compresie, prin dezvoltarea afecțiunii meningeale. Semnele neurologice tipice depășesc simptomele descrise de pacient.

DATE DE LABORATOR Metastazele leptomeningeale sunt diagnosticate prin examinarea citologică a celulelor maligne din LCR, prin demonstrarea cu ajutorul RMN a prezenței depozitelor nodulare tumorale la nivelul meningelui sau a infiltrării meningeale difuze (figura 375-7) sau prin biopsie meningeală. În LCR se observă elemente de meningită inflamatorie, constând în pleiocitoză limfocitară, niveluri proteice crescute, glucoza din LCR normală sau scăzută și, în anumite cazuri, o creștere monoclonală a IgG.

O examinare RMN completă a axului nervos poate arăta hidrocefalia determinată de obstrucția căii de transport a LCR-ului și identifică dezvoltarea tumorală în spațiul subarahnoidian.

Rx TRATAMENT

Chimioterapia intratecală și radioterapia externă la nivelul afectării leptomeningelui sunt căile principale de tratament. Aproximativ 20% dintre pacienții tratați agresiv pentru metastaze leptomeningeale se pot aștepta la un răspuns susținut pentru aproximativ 6 luni. Terapia intratecală expune tumora meningeală la o concentrație mare de chimioterapice cu toxicitate sistemică scăzută. Metotrexatul poate fi administrat cu încredere intratecal și este eficace asupra metastazelor leptomeningeale provenite de la o varietate de tumori solide și de la limfoame; ara-c și thio-TEPA reprezintă agenți chimioterapici alternativi. Chimioterapia intratecală poate fi administrată fie prin puncție lombară repetată, fie prin intermediul unui rezervor Ommaya intern, care constă dintr-un cateter fixat într-un ventricul lateral, atașat de un rezervor implantat sub scalp.

Depozitele tumorale mari de la nivelul meningelui sau de-a lungul rădăcinilor nervoase răspund prea puțin la chimioterapia intratecală, din cauza barierei prea mari pentru difuzie. Deci, în aceste cazuri, se folosește radioterapia externă. Hidrocefalia este tratată prin șunt ventriculo-peritoneal; deși invadarea tumorală a peritoneului este posibilă, aceasta este rară în practică.



FIGURA 375-7 Meningită carcinomatoasă. RMN sagital postcontrast la nivelul regiunii toracice inferioare arată o infiltrare difuză la nivelul pieimater, de-a lungul suprafeței măduvei spinării (*săgețile*), situație caracteristică pentru extinderea neoplaziei la nivelul LCR.

COMPRESIA MALIGNĂ A MĂDUVEI SPINĂRII

Compresia măduvei spinării de către metastaze tumorale solide rezultă de obicei prin expansiunea metastazelor vertebrale în spațiul epidural. Tumorile primitive care metastazează frecvent la nivelul osului includ cancerul pulmonar, de sân și de prostată (tabelul 375-3). *Durerea de spate* este de obicei primul simptom și este prezentă la internare la 90% dintre pacienți. Durerea este în mod caracteristic sâcâitoare și poate fi asociată cu sensibilitate locală. Dacă este comprimată o rădăcină nervoasă, este prezentă și durerea radiculară. Semnele neurologice care acompaniază compresia măduvei spinării sunt determinate de locul unde se află leziunea; măduva toracică este cel mai frecvent afectată. Slăbiciunea urmată de *pierderea sensibilității* și *disfuncția autonomă* (senzația de micțiune imperioasă și incontinență urinară, incotinență fecală și impotență sexuală la bărbați) reprezintă amprenta compresiei medulare. Odată ce apar semnele de compresie medulară, ele tind să progreseze rapid. Este deci esențială recunoașterea și tratarea acestei complicații devastatoare a cancerului cât mai devreme posibil, pentru a preveni deficitele neurologice definitive. → ***Diagnosticul și tratamentul sunt discutate în capitolul 373.***

METASTAZE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Cancerele sistemice pot comprima sau invada nervii periferici. Compresia plexului brahial poate apare fie prin extensie directă de la tumorile Pancoast (cancer al vârfului pulmonar), fie prin metastazarea nodulilor limfatici locali de la nivelul cancerelor de plămân sau sân, sau în limfom. Plexul lombosacrat poate fi comprimat prin extensia retroperitoneală a cancerului

de ovar sau de prostată, sau prin limfom. Metastazele craniene pot comprima nervii cranieni la ieșirea lor din craniu, iar metastazele glandei pituitare se pot extinde în sinusul cavernos. Țesutul conjunctiv perinervos realizează în general o barieră eficientă pentru invazia nervilor periferici de către tumorile solide, dar anumite tumori au o predispoziție specială pentru invazia și răspândirea de-a lungul nervilor periferici. Carcinomul cutanat cu celule scuamoase se poate extinde de-a lungul ramurilor nervului trigemen, pătrunzând intracranian. Limfomul non-Hodgkinian poate fi neurotrofic și poate determina un sindrom asemănător mononeuropatiei multiple. Dacă tumora nu este sensibilă la chimioterapie sistemică sau la terapie hormonală, iradierea externă focală poate să scadă durerea, să prevină pierderea ireversibilă a funcției nervului periferic și chiar să-i refacă funcția.

La pacienții cu tumori maligne și cu plexopatie brahială sau lombosacrală, poate fi dificil de deosebit o recidivă tumorală de o leziune determinată de radioterapie. Dozele mari de iradiere sau prezența miokimiei (contracții musculare de intensitate mică) sugerează o afectare dată de radioterapie, pe când durerea sugerează recidiva tumorală. Imaginile radiologice pot fi echivoce, iar explorarea chirurgicală poate fi uneori necesară.

COMPLICAȚIILE TERAPIEI

TOXICITATEA IRADIERII Sistemul nervos este vulnerabil la toxicitatea radioterapiei, deși sinteza de ADN, ținta principală a iradierii, apare rar. Mecanismul exact al afectării este necunoscut, dar peroxidarea lipidelor de la nivelul mielinei și a membranelor celulare nervoase, ca urmare a producției de radicali liberi indusă de radioterapie, pare a contribui la acest efect. Din punct de vedere histologic, se constată demielinizare, degenerescență hialină a arteriolelor mici și, eventual, infarcte și necroză cerebrală. Totuși, afectarea prin iradiere poate apărea fără o vasculopatie, sugerând faptul că ischemia este cea mai tardivă manifestare și nu contribuie în întregime la distrucția tisulară.

Afectarea cerebrală prin iradiere este clasificată în funcție de momentul de apariție. *Afectarea acută prin iradiere* apare în timpul sau imediat după terapie. Se observă rar în cadrul protocoalelor curente de iradiere externă, dar poate apărea și după radiochirurgia stereotaxică. Manifestările includ cefalee, somnolență și înrăutățirea deficitelor neurologice preexistente. *Afectarea precoce după iradiere* apare în primele 4 luni de la terapie. Se asociază cu creșterea semnalului T2 RMN al substanței albe. La copii, o formă frecventă de afectare precoce este reprezentată de *sindromul de somnolență*, în care somnolența și ataxia se dezvoltă după iradiere cerebrală totală. Iradierea măduvei cervicale poate determina fenomenul Lhermitte, o senzație asemănătoare cu cea din electrocutare, sugerată de flexia gâtului (vezi capitolul 373). Afectarea acută și precoce după iradiere răspunde la corticoterapie, este autolimitată și nu pare să crească riscul apariției afectării tardive după iradiere.

Afectarea tardivă după iradiere determină o leziune permanentă a sistemului nervos. Apare la mai mult de 4 luni (în general între 8 și 24 luni) după terminarea terapiei; a fost descris și debutul la 15 ani după terapie. Apare după iradiere cerebrală totală, manifestându-se prin demență progresivă, uneori fiind acompaniată de apraxie a mersului. Anormaliile de semnal ale substanței albe se observă pe imaginile RMN (figura 375-8). După iradierea cerebrală focală, apare necroza de iradiere în câmpul de iradiere, determinând apariția unei mase tumorale cu contrast crescut, frecvent cu aspect inelar (figura 375-9). RMN-ul sau TC sunt deseori incapabile să deosebească necroza de iradiere de recidiva tumorală, dar studiile TEP pot demonstra faptul că metabolismul glucozei este crescut în țesutul tumoral și scăzut în necroza de iradiere. Biopsia este necesară frecvent pentru a stabili diagnosticul corect. *Nervii periferici*, inclusiv plexurile brahiale și lombosacrate, pot de asemenea să fie afectați tardiv după iradiere, după un interval de timp similar cu afectarea observată la nivelul SNC.

Netratată, necroza de iradiere a SNC evoluează de obicei ca o masă lezională în creștere, deși poate exista o rezoluție spontană sau după corticoterapie. Necroza progresivă de iradiere se tratează cel mai bine prin rezecție chirurgicală, dacă pacientul are o speranță de viață de cel puțin 6 luni și un scor Karnofsky bun. Există studii în care anticoagularea cu heparină sau cumarinice pare a avea beneficii. Afectarea prin iradiere accelerează de asemenea dezvoltarea aterosclerozei în arterele mari, dar un risc crescut de infarct cerebral devine semnificativ la numai câțiva ani după radioterapie.

Disfuncția endocrină apare frecvent după expunerea glandei pituitare sau a hipotalamusului la iradierea terapeutică. Hormonul

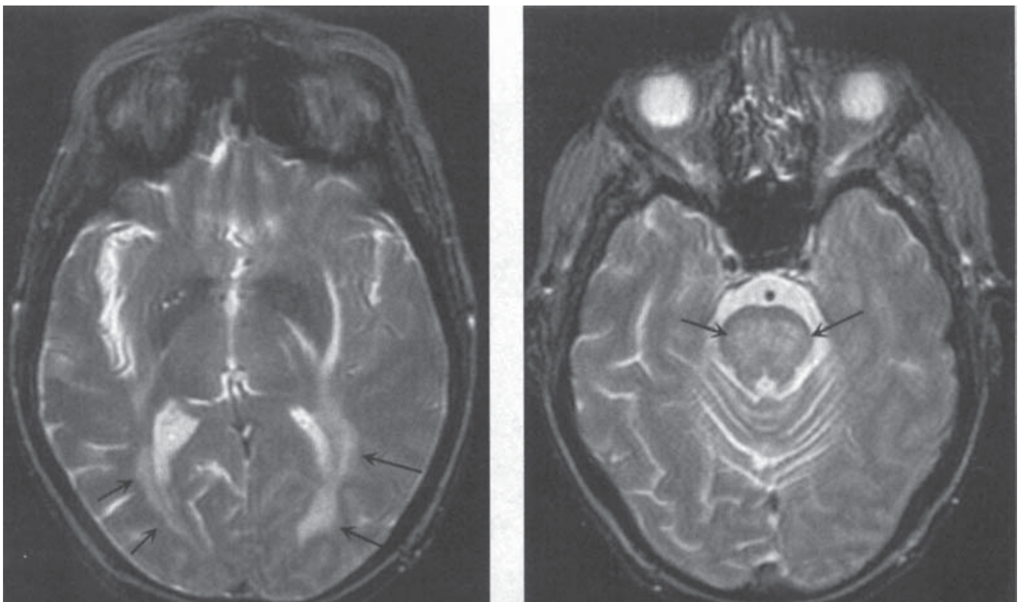


FIGURA 375-8 Afectare tardivă postradioterapie la 1 an după iradierea cerebrală totală (5 500 cGy) *A*. RMN cu semnal T2 la nivelul lobilor temporali arată un semnal înalt, de intensitate anormală la nivelul substanței albe periventriculare (*săgețile*). *B*. Semnal difuz, de intensitate crescută în substanța albă pontină (*săgețile*), indicând demielinizare sau afectare ischemică a vaselor mici.

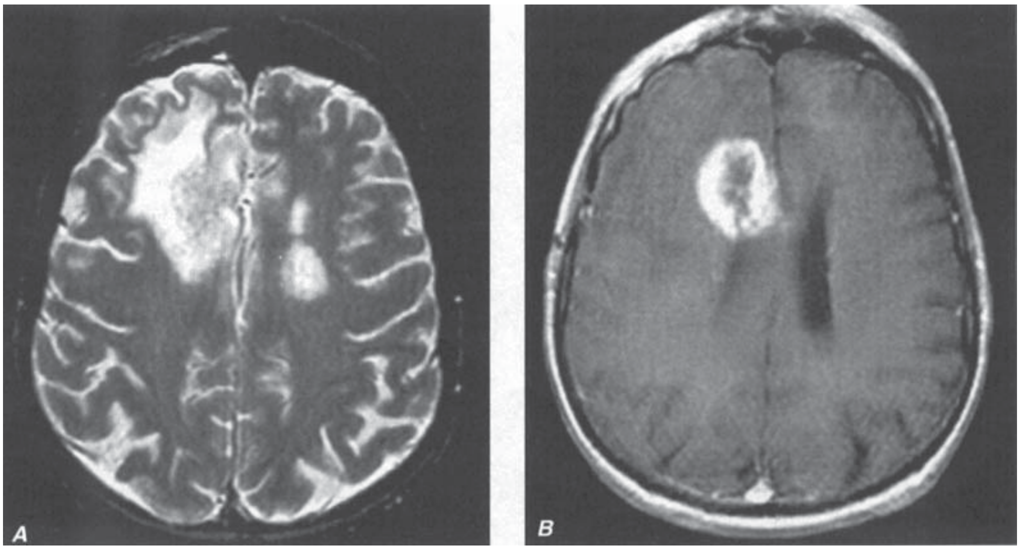


FIGURA 375-9 Necroză focală de iradiere la 3 luni după radioterapie (7 000 cGy) pentru carcinom de nasofaringe. *A*. RMN axial cu semnal T2 arată prezența unei mase tumorale în lobul frontal drept, cu edem vasogen înconjurător. Modificări anormale ale semnalului sunt de asemenea prezente în partea stângă. *B*. RMN post-contrast cu semnal T1 arată o masă tumorală heterogenă în girusul cingulat drept.

de creștere reprezintă hormonul pituitar cel mai sensibil la radioterapie, iar hormonul stimulator al tiroidei este cel mai puțin sensibil; ACTH-ul, prolactina și gonadotropinele au o sensibilitate medie.

Dezvoltarea unui neoplasm secundar reprezintă un alt risc al iradierii terapeutice, care apare în general la mai mulți ani după expunerea la iradiere. În funcție de teritoriul iradiat, riscul de glioame, meningioame, sarcoame și cancer tiroidian este crescut. Pacienții cu glioame cu malignitate foarte mare și metastaze la nivelul sistemului nervos nu supraviețuiesc în general acestei complicații tardive a radioterapiei.

COMPLICAȚIILE CHIMIOTERAPIEI Regimurile chimioterapice folosite pentru tumorile cerebrale primitive se bazează în general pe nitrozureice și sunt bine tolerate. Rareori, nitrozureicele și alte medicamente folosite pentru neoplasmele SNC pot determina alterări ale statusului mental (ex.: confuzie, depresie), ataxie și convulsii. Chimioterapicele folosite pentru cancerele sistemice reprezintă o cauză mult mai frecventă de toxicitate a sistemului nervos. Cisplatina produce în mod obișnuit tinitus și pierderea bilaterală a auzului pentru frecvențele mari, în special la pacienții tineri. La doze cumulative ce depășesc 450 mg/m^2, cisplatina poate produce o neuropatie simetrică a axonilor mari. Fluorouracilul poate determina disfuncție cerebeloasă, care se rezolvă prin întreruperea tratamentului; paclitaxelul (Taxol) produce un tablou asemănător. Vincristina, care este folosită în mod obișnuit pentru tratamentul limfoamelor, poate determina un ileus acut, care necesită întreruperea tratamentului, și se asociază frecvent cu dezvoltarea unei neuropatii senzitivomotorii progresive, distale, simetrice, cu căderea piciorului și cu parestezii.

BIBLIOGRAFIE

BIGNER SH: Cerebrospinal fluid cytology: Current status and diagnostic applications. J Neuropath Exp Neurol 51:235, 1992

BYRNE TN: Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 327:614, 1992

GLANTZ MJ et al: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology 44:2020, 1994

KORI SH et al: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. Neurology 31:45, 1981

LI J et al: PTEN, a putative protein tyrasine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 275:1943, 1997

LUNDBERG N: Continuous recording and control of ventricular pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr Scand 36(Suppl 149):1, 1960

MCKUSICK VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man*. URL: http://www3.ncbi.nlm.nih.gov80/Omim/. Washington, DC, National Library of Medicine, 1996

MECKLING S et al: Malignant supratentorial glioma in the elderly: Is radiotherapy useful? Neurology 47:901, 1996

MORANTZ RA, WALSH JW: *Brain Tumors*. New York, Marcel Dekker, 1994

PATCHELL RA et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494, 1990

PORTENOY RK et al: Back pain in the cancer patient: An algorithm for evaluation and management. Neurology 37:134, 1987

POSNER JB: *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia, FA Davis, 1995

RUSSELL DS, RUBINSTEIN LJ: *Pathology of Tumors of the Nervous System*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989

SKLAR CA, CONSTINE LS: Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 31:1113, 1995

WASSERSTROM WR et al: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. Cancer 49:759, 1982

WILSON CB: Meningiomas: Genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. J Neurosurg 81:666, 1994

376

Stephen L. Hauser, Donald E. Goodkin

SCLEROZA MULTIPLĂ ȘI ALTE BOLI DEMIELINIZANTE

Bolile demielinizante ocupă o poziție unică în neurologie datorită frecvenței lor și a tendinței de a îmbolnăvi adulți tineri, a diversității de manifestări care îi pun la încercare pe cei mai experimentați clinicieni și a multitudinii de probleme fundamentale de neurobiologie, imunologie, virusologie și genetică care se pun în ceea ce privește patogeneza lor. Aceste boli au ca trăsătură comună inflamația și distrucția selectivă a mielinei sistemului nervos central (SNC). Evoluția lor poate fi cronică (scleroza multiplă) sau acută (encefalomielita acută diseminată și leucoencefalita acută hemoragică). Sistemul nervos periferic (SNP) este în general cruțat. Nu există explorări specifice pentru bolile demielinizante, iar diagnosticul se bazează pe recunoașterea tablourilor clinice caracteristice ale lezărilor SNC pe care le produc.

SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multiplă (SM) este caracterizată prin inflamație cronică, demielinizare și glioză (cicatrizare). Leziunile de tip SM sunt cunoscute clasic ca fiind diseminate în timp și spațiu. SM afectează 350 000 de americani și este, cu excepția traumatismelor, cea mai frecventă cauză de invaliditate de cauză

neurologică a vârstelor adulte timpurii şi mijlocii. Dovezi indirecte susţin ipoteza etiologiei autoimune a SM, probabil declanşată de o expunere la factori din mediu a unei gazde cu o susceptibilitate genetică. Ca şi în cazul altor boli inflamatorii cronice, manifestările SM sunt variabile şi diferă de la cele ale unei boli benigne la cele ale unei boli rapid evolutive şi invalidante. Complicaţiile datorate SM pot afecta multiple sisteme ale organismului şi pot necesita modificări profunde ale modului de viaţă şi ale ţelurilor pacienţilor şi ale familiilor lor; prin urmare, este necesar un abord multidisciplinar pentru a optimiza îngrijirea medicală.

TRĂSĂTURI MORFOPATOLOGICE SM îşi trage denumirea de la multiplele zone de cicatrizare vizibile la examinarea macroscopică a creierului. Aceste leziuni, numite *plăci*, sunt zone bine demarcate gri sau roz, uşor de distins faţă de substanţa albă înconjurătoare. Uneori, plăcile apar şi în substanţa cenuşie. Plăcile variază ca dimensiuni de la 1-2 mm până la câţiva centimetri. Leziunea acută a SM, rareori găsită la autopsie, este caracterizată de acumularea perivenulară şi infiltrarea tisulară cu celule mononucleare, predominant limfocite T şi macrofage. Limfocitele B şi plasmocitele sunt rareori observate. Infiltratele inflamatorii se asociază cu distrugerea straturilor multilamerale de mielină care înconjoară axonii. Pe măsură ce leziunea progresează, un mare număr de macrofage şi de celule microgliale (fagocite specializate ale SNC, cu originea în măduva osoasă) înlătură resturile de mielină şi apare proliferarea astrocitelor (glioza). Proliferarea oligodendrocitelor, celulele producătoare de mielină, este de asemenea prezentă iniţial în unele leziuni de SM, dar se pare că aceste celule sunt distruse pe măsură ce infiltrarea şi glioza progresează. Glioza este mai severă în SM decât în celelalte leziuni neuropatologice. În leziunile cronice ale SM sunt prezente demielinizarea completă sau aproape completă, glioza densă şi distrugerea oligodendrogliilor. În unele plăci (leziuni cronice active) aspectele histologice gradate dinspre centrul spre periferia leziunii sugerează că leziunile se extind printr-o creştere concentrică spre exterior.

Leziunile de SM sunt în mod tipic mai numeroase decât se anticipează pe baza criteriilor clinice. Demielinizarea selectivă cu cruţarea axonilor este caracteristică bolii, deşi poate apărea distrucţie axonală parţială sau totală, iar în cazuri extreme cavităţi. Deşi este prezentă ocazional remielinizarea (plăci schiţate), în majoritatea leziunilor nu apare o remielinizare semnificativă. Este o slabă corelaţie între numărul şi dimensiunea plăcilor („încărcătura de plăci") şi severitatea simptomelor clinice. Prin urmare, o încărcătură extensivă de plăci poate fi asociată numai cu simptome uşoare sau invers, modificări morfopatologice minore pot fi prezente la unii indivizi sever invalidaţi în timpul vieţii. Unele cazuri rare fie sunt asimptomatice clinic, fie determină simptome izolate „nespecifice" cum ar fi dureri la nivelul feţei şi evidenţierea SM la autopsie este inexplicabilă.

FIZIOPATOLOGIE Studiile experimentale indică faptul că demielinizarea poate avea ca rezultat efecte atât negative, cât şi pozitive asupra conducerii axonale. Anomaliile negative de conducere constau în încetinirea conducerii axonale, blocuri de conducere variabile, care apar în prezenţa trenurilor de impulsuri de înaltă frecvenţă dar nu şi la cele de joasă frecvenţă, sau în blocuri de conducere complete. Blocul de conducere în fibrele demielinizate poate apărea de asemenea ca răspuns la creşterea temperaturii sau datorită modificărilor metabolice din mediul extracelular al axonilor. Anomaliile pozitive de conducere includ generarea de impulsuri ectopice, în mod spontan sau urmând stresului mecanic şi „transmiterii încrucişate" anormale între axonii demielinizaţi. Blocul de conducere poate fi substratul fluctuaţiilor funcţiilor, care variază de la o oră la alta şi de la o zi la alta în SM şi al agravărilor care urmează creşterii temperaturii centrale corporale. Generarea de impulsuri ectopice sau „transmiterea încrucişată" pot da naştere la simptomul Lhermitte, la simptome paroxistice sau la parestezii (vezi mai jos). Terapiile experimentale bazate pe anomaliile de conducere postulate în SM au inclus folosirea blocanţilor de calciu pentru a reduce pragul pentru generarea impulsurilor şi blocajul farmacologic al canalelor de potasiu voltaj-dependente (cu 4-aminopiridină) care sunt expuse pe membrana axonică internodală după distrugerea mielinei.

PATOGENEZĂ **Epidemiologie** SM este aproximativ de două ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi. SM este neobişnuită înainte de adolescenţă, apoi incidenţa îi creşte constant de la adolescenţă la vârsta de 35 de ani, scăzând apoi treptat. Există o uşoară întârziere în ceea ce priveşte vârsta de debut la bărbaţi faţă de femei. SM cu debut timpuriu, cum ar fi la vârsta de 2 ani, sau tardiv, cum ar fi în a opta decadă de viaţă, sunt rare, dar bine studiate.

Există diferenţe marcate în ceea ce priveşte prevalenţa SM între diferite grupuri populaţionale şi etnice. Cea mai înaltă prevalenţă cunoscută (250 la 100.000 de locuitori) apare în insulele Orkney, localizate în nordul Scoţiei, iar SM este de asemenea frecventă în Scandinavia şi pe întinsul nordului Europei. În Statele Unite prevalenţa este mai mare la caucazieni faţă de alte grupuri rasiale, în concordanţă cu observaţiile din alte părţi ale lumii. SM este extrem de rară în Japonia (2 la 100.000 de locuitori) şi în principiu necunoscută în Africa neagră, deşi americanii de origine japoneză şi negrii americani au un risc semnificativ pentru apariţia SM, rata de prevalenţă fiind estimată la un sfert, respectiv o treime din cea a americanilor de rasă caucaziană.

SM este în general o boală a climei temperate. În ambele emisfere, prevalenţa ei creşte cu distanţa faţă de Ecuator. Compararea populaţiilor din America de Nord cu cele europene indică rate de prevalenţă similare şi sunt observate gradiente nord-sud. Datele asupra migraţiei în populaţiile bine definite etnic susţin de asemenea un efect al mediului asupra riscului. Numeroase studii sugerează că prelevanţa SM este în creştere, dar este posibil ca aceste rezultate să reprezinte artefacte date de perfecţionarea metodelor de diagnostic. Alte dovezi privind un efect al mediului în SM sunt derivate din puncte posibil epidemice care au apărut, de exemplu explozia de SM care a apărut în insulele Faeroe din afara coastei Danemarcei după ocupaţia britanică din timpul celui de-al doilea război mondial.

Genetică Studiile grupurilor etnice, a unor familii, a gemenilor sau a copiilor adoptaţi au identificat rolul susceptibilităţii genetice în SM. Diferenţele în prelevanţa SM între grupurile etnice ce locuiesc în acelaşi mediu are la bază o predispoziţie genetică. Este cunoscută că apare agregarea familială în SM, iar rudele de gradul întâi, doi şi trei ale pacientului au un risc crescut de a face boala. Fraţii pacienţilor cu SM au pe parcursul vieţii un risc de 2 până la 5% de a face SM, în timp ce riscul pentru părinţii sau copiii pacientului este oarecum mai scăzut. Studii recente făcute în Canada pe copii adoptaţi şi fraţi vitregi susţin conceptul că agregarea familială în SM este determinată mai mult de factori genetici decât de cei din mediu. Probabil majoritatea rezultatelor ce obligă la luarea în considerare a factorului genetic în SM au provenit din studii pe gemeni, care au demonstrat concordanţa ratelor de 25-30% la monozigoţi şi numai de 2-5% la dizigoţi.

Din nefericire nu este valabil nici un model genetic de moştenire a SM. Ipoteza unei singure gene implicate este în concordanţă cu rezultatele studiilor familiale şi pe gemeni şi cu observarea unei scăderi liniare a riscului de boală pe măsură ce distanţa genetică faţă de persoana cu SM creşte. Probabil această susceptibilitate este determinată de multiple locusuri genetice independente (moştenire poligenică), fiecare cu o contribuţie relativ mică la riscul total. Este de asemenea posibil să existe cauze genetice diferite pentru susceptibilitatea la SM (heterogenitate genetică). Studiile legăturilor şi a asociaţiior au identificat complexul major de histompatibilitate (CMH) de pe cromozomul 6 ca fiind unul dintre determinanţii

genetici ai SM. Acest complex codifică antigenii de histocompatibilitate (sistemul HLA) ce prezintă antigenele peptidice celulelor T. Regiunea de clasa II (HLD-D) a CMH este cel mai puternic asociată cu SM, și susceptibilitatea pare a fi rezultatul prezenței alelei DR2 și a haplotipurilor corespunzătoare, definite pe criterii moleculare ca DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602. Încercările suplimentare de localizare a genei de susceptibilitate în regiunea DR-DQ nu au furnizat rezultate concordante datorită variațiilor capacității de legare încrucișate a acestei regiuni. În plus, la regiunea HLA, unele studii implică alte gene, inclusiv receptorul celulei T (TCR), în regiunea lanțului β, ce se află pe cromozomul 7, locusul lanțului greu al imunoglobulinelor de pe cromozomul 19 și, la populația finlandeză cu SM, dar nu și la alte populații, o genă legată de proteina bazică a mielinei de pe cromozomul 18.

Imunologie SM pare să fie o boală autoimună mediată, cel puțin în parte, de limfocitele T. În modelul de laborator, encefalomielita alergică experimentală (EAE), o boală autoimună asemănătoare SM, este indusă de imunizarea cu antigene ale SNC. Depinzând de rasa animalului sau de regimul de imunizare folosit, antigenele ce pot să provoace EAE sunt: proteinele mielinei majore cantitativ: proteina bazică a mielinei (PBM) și proteina proteolipidică (PPL); proteinele mielinei minore cantitativ: glicoproteina oligodendrocitelor (GOM) și alte proteine ale mielinei sau antigene nervoase. Secvența evenimentelor imunopatogenezei în EAE este următoarea: (1) antigenele nervoase sunt procesate de celulele ce prezintă antigenul (CPA) în ganglionii limfatici regionali și le prezintă celulelor T apte să le recunoască; (2) un număr mic de celule T cu memorie sensibilizate migrează în SNC unde sunt reactivate de antigenul prezentat de macrofage sau celulele microgliale; (3) citokinele proinflamatorii, incluzând interleukina 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală α (FNTα), RANTES și interferonul γ (IFN γ), sunt secretate astfel încât crește exprimarea moleculelor de adeziune la endoteliul vascular, alterează permeabilitatea barierei hematoencefalice și induce un al doilea val de celule inflamatorii recrutate în aceste zone; (4) multiple mecanisme efectoare pot contribui la apariția leziunilor EAE, incluzând autoanticorpii, citotoxicitatea mediată de celulele T sau de celulele natural Killer și leziuni mediate de citokine asupra oligodendrocitelor sau a mielinei. În EAE, boala este indusă de celulele T care cel mai adesea recunosc PBM sau PPL, în timp ce autoanticorpii par să recunoască preferențial GOM. Localizarea GOM pe suprafața externă a membranei de mielină probabil facilitează atacarea ei de către anticorpii patogeni.

În SM, celulele T ce reacționează cu PBM ce transportă mutațiile în gena marker pot fi izolate din sângele periferic. Probabil, aceste mutații sunt rezultatul stimulării cronice a celulelor T reactive la PBM in vivo, și acest rezultat pare a fi specific pentru SM. Numărul celulelor T ce reacționează cu PBM sau PPL este de asemenea mai mare în LCR decât în sângele periferic la pacienții cu SM, indicând localizarea selectivă a celulelor T autoreactive în SNC. Dovezi directe că celulele T reactive la PBM sunt de asemenea prezente în leziunile de SM au fost sugerate pe baza analizelor secvențiale ale regiunilor ce leagă antigenul din moleculele de TCR exprimate în leziunile cerebrale.

Diversitatea răspunsului celulei T la PBM are un interes considerabil în SM. La rozătoare, celulele T ce induc EAE recunosc regiuni limitate ale moleculei de PBM, denumite *regiuni imunodominante*. Aceste celule T ce induc boala pot de asemenea să exprime un repertoriu limitat de gene TCR. Heterogenitatea limitată a răspunsului celulelor T în EAE este exploatată în scopuri terapeutice, de exemplu, administrarea peptidelor sintetice ce seamănă cu fragmentele de PBM ce induc boala, dar nu activează celulele T ce induc boala sau imunizarea (vaccinarea) cu peptide sintetice asemănătoare cu secvențele TCR prezente pe celulele T patogene. Deși aceste metode sunt eficiente împotriva EAE, aprecierea utilității lor în tratamentul SM este incertă. În SM, repertoriul celulelor T apte să reacționeze cu proteinele mielinei pare a fi de regulă heterogen, deși regiunile imunodominante pot fi identificate la unii pacienți; de exemplu, regiunea din PBM cuprinsă între aminoacizii 89 și 101 pare să fie recunoscută preferențial la pacienții pozitivi pentru DR2.

De asemenea, caracteristice pentru SM sunt nivelurile ridicate ale imunoglobulinelor în SNC. Complexele de atac membranar pot fi identificate în LCR la pacienții cu SM, sugerând rolul anticorpilor mediați de complement în producerea leziunilor. Anticorpii oligoclonali – derivați prin expansiunea unui număr mic de molecule diferite – sunt prezenți în multe cazuri. Ig oligoclonale sunt de asemenea detectate în alte reacții inflamatorii cronice incluzând infecțiile și astfel nu sunt specifice pentru SM. Ele sunt sintetizate local și modelul specific sau amprenta lor este unică pentru fiecare pacient. Tentativele de a identifica un antigen împotriva căruia să reacționeze majoritatea Ig oligoclonale au reprezentat un insucces.

Probabil că citokinele reglează multe din interacțiunile celulare ce operează în SM. Un mare număr de citokine proinflamatorii [IL-1, IL-2, IL-6, RANTES, proteina ce inhibă macrofagele (PIM)-1α, FNT-α, FNT-β, IFNγ] și citokine reglatoare [IL-10, IL-4, factorul de transformare al creșterii (FGT)-β] au fost identificate în creier, LCR și sângele periferic la pacienții cu SM. FNTα sau IFNγ pot contribui direct la producerea leziunilor tisulare prin afectarea oligodendrocitelor sau a membranei de mielină.

Pacienții cu SM pot prezenta recăderi după infecții nespecifice ale căilor respiratorii superioare, sugerând că mimetismul molecular între virus și antigenele mielinei poate declanșa atacurile sau că unele virusuri pot funcționa ca superantigene apte să activeze celulele T ce induc boala la cei cu SM.

Virusologie Așa cum s-a arătat mai sus, datele epidemiologice susțin rolul unei expuneri ambientale în SM. Riscul de SM se corelează de asemenea cu aspecte socioeconomice care pot reflecta condiții sanitare îmbunătățite și întârzierea expunerii inițiale la agenții infecțioși. Unii viruși, de exemplu ai poliomielitei și rujeolei, produc sechele neurologice care sunt mai frecvente când vârsta infecției inițiale este mai târzie.

Niveluri ridicate ale titrului de anticorpi împotriva multor virusuri, incluzând virusurile rujeolei, herpes simplex, varicelei, rubeolei, Epstein-Barr și gripal C și unele tulpini ale virusului paragripal au fost identificate în serul și LCR-ul pacienților cu SM comparativ cu indivizii de control. În plus, un număr de virusuri sau secvențe virale sunt găsite în zonele de SM și în lichidele organismului; recent, antigenul virusului herpetic uman tip 6 (HHV-6) s-a raportat a fi cel mai frecvent exprimat în plăcile din SM. Până acum, nici un virus nu a fost izolat în mod constant și nici un material viral nu a fost identificat la pacienții cu SM. La animale, cel mai larg studiat model de boală demielinizantă indusă de virus a fost cu virusul Theiler, un coronavirus murin, similar cu virusul rujeolei și cu virusul răpciugăi canine. Infectarea cu unele specii de Theiler are ca rezultat o infecție cronică a oligodendrocitelor cu infiltrare limfocitară perivasculară multifocală și demielinizare.

MANIFESTĂRI CLINICE (vezi și tabelul 376-1) Debutul SM poate fi dramatic sau atât de ușor, încât să nu pună pacientul în situația de a cere îngrijire medicală. În majoritatea loturilor publicate, cele mai frecvente simptome inițiale includ slăbiciunea unuia sau a mai multor membre, încețoșarea vederii datorită nevritei optice, tulburări senzoriale, diplopia și ataxia.

Slăbiciunea membrelor se poate instala insidios ca oboseală în timpul activității, dificultăți la mers sau pierderea dexterității. Pacienții pot prezenta leziuni și fracturi ale halucelui cauzate de cădere nesesizată a piciorului. În stadiul precoce al bolii, pierderea forței musculare poate să nu fie detectabilă la examinare. Pot fi prezente tonusul motor crescut (spasticitatea),

Tabelul 376-1

Simptome inițiale ale SM

Simptomul	Procentul de cazuri	Simptomul	Procentul de cazuri
Slăbiciune	35	Lhermitte	3
Pierderea sensibilității	37	Durere	3
Parestezii	24	Demență	2
Nevrită optică	36	Pierderea vederii	2
Diplopie	15	Paralizie de facial	1
Ataxie	11	Impotență	1
Vertij	6	Miokimie	1
Atacuri paroxistice	4	Epilepsie	1
Legate de vezica urinară	4	Cădere	1

SURSĂ: După WB Matthews et al, Mc Alpine's Multiple Sclerosis, New York, Churchill Livingstone, 1991.

hiperreflexia, un răspuns extensor plantar, prezența reflexului Hoffmann și absența reflexelor abdominale superficiale, toate indicând o afecțiune a tractului piramidal. Ocazional, un reflex tendinos, de exemplu cel de întindere a tricepsului, poate fi pierdut datorită unei leziuni focale în zona de pătrundere a rădăcinilor dorsale prin care trec fibrele aferente ale arcului reflex motor, simulând o radiculopatie.

Simptomele senzoriale includ paresteziile (furnicături, „ace" sau, mai puțin frecvent, durere arzătoare) sau hipoestezia (amorțeli sau senzația de „zonă moartă"). Simptomele senzoriale adesea încep într-o zonă focală a unui membru, a trunchiului sau a capului și apoi se extind în câteva ore sau zile în zone adiacente ipsilaterale sau contralaterale ale corpului. Interesarea unor zone segmentare ale trunchiului „în cordon" este de ajutor în diagnostic, deoarece diferențiază atacul senzorial cu origine medulară de neuropatiile periferice cauzate de sindromul Guillain-Barré sau de alte cauze. La pacienții cu deficite senzoriale instalate sunt frecvente senzațiile neplăcute de părți ale corpului „umflate", „umede", „reci" sau cu un „înveliș strâns".

Implicarea cerebelului are ca rezultat ataxia mersului și a membrelor. În SM avansate, este frecventă dizartria de origine cerebeloasă (vorbire descompusă). În cazul fiecărui pacient, contribuția leziunilor cerebeloase la simptomele specifice poate fi dificil de determinat când sunt de asemenea prezente deficite motorii și senzitive.

Nevrita optică, frecventă în SM, produce grade variabile de pierdere a vederii. De obicei începe cu încețoșarea vederii în câmpul vizual central, care poate rămâne ușoară sau poate progresa la pierderea severă a vederii sau, rareori, la pierderea completă a perceperii luminii. În cazurile ușoare, pacientul se poate plânge doar de o pierdere subiectivă a luminozității la ochiul afectat. Simptomele sunt în general monoculare, dar atacurile pot fi bilaterale. Durerea, localizată în orbită sau în zona supraorbitală, este în mod tipic prezentă și poate precede simptomele vizuale. Durerea poate fi intensificată de mișcările oculare. Scăderea acuității vizuale poate fi descoperită de obicei la un examen de rutină și poate fi identificat un scotom (o zonă focală de pierdere a vederii). Un răspuns pupilar aferent (dilatația pupilei la expunerea directă la lumină urmată de constricție ca răspuns la lumina indirectă) poate fi detectat cu un test cu semnal luminos intermitent. În cazurile severe, pupila de partea afectată poate fi mărită sau neregulată. Examinarea fundului de ochi poate fi normală sau arată inflamarea discului optic (papilita). La aproximativ 25% din cazuri sunt prezente teci venoase în jurul vaselor retinei date de migrarea transendotelială a limfocitelor. Paloarea a discului optic (atrofie optică) urmează în mod frecvent după episoadele de nevrită optică. Rareori, uveita a fost de asemenea prezentă la pacienți cu SM.

Încețoșarea vederii în SM poate fi rezultatul nevritei optice sau al diplopiei. Aceste două cauze pot fi diferențiate rugând pacientul să își acopere succesiv fiecare ochi și observând dacă dispare dificultatea vizuală. Diplopia în SM este deseori datorată instalării unei oftalmoplegii internucleare (OIN) sau unei paralizii de nerv șase; paraliziile mușchilor oculari datorate atingerii nervilor cranieni trei sau patru sunt rare. O OIN constă dintr-o întârziere sau o dispariție completă a adducției la tentativa de a orienta privirea orizontală spre lateral, însoțită de nistagmus la ochiul în abducție. Convergența este păstrată, deosebind OIN de paralizia de drepți mediali. O OIN rezultă din interesarea fasciculului longitudinal medial încrucișat care conectează nucleul nervului cranian trei contralateral cu cel al nervului șase; leziunea este de obicei de partea ochiului în adducție. Prezența unei OIN bilaterale la un pacient treaz este foarte sugestivă pentru diagnosticul de SM. Alte deficite ale mișcărilor oculare includ paralizia privirii orizontale datorată leziunilor ipsilaterale ale tegmentului pontin lateral și sindromul „unu și jumătate", care constă din paralizia privirii orizontale într-o direcție și o OIN în cealaltă.

Poate apărea nevralgia de trigemen, o durere facială intensă, lancinantă. În mod tipic, nevralgia de trigemen idiopatică apare la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și este numai rareori datorată SM (vezi Cap 372). Trăsăturile clinice care indică problema existenței SM ca substrat includ debutul la vârstă tânără; bilateralitatea, dacă este prezentă; semne obiective de pierdere a sensibilității faciale pe partea afectată; și durerea contantă, mai degrabă decât paroxistică.

Paralizia de facial datorată SM poate fi dificil de diferențiat de paralizia Bell idiopatică. În SM, paralizia de facial de obicei nu este asociată cu pierderea ipsilaterală a senzației gustative sau cu durerea retroauriculară, două caracteristici ale paraliziei Bell. Contracțiile vibratorii cronice ale musculaturii faciale, purtând numele de *miokimie facială*, considerate că iau naștere din interesarea tracturilor corticobulbare și prin întreruperea aferențelor nucleului nervului facial sunt o caracteristică a SM. Poate apărea de asemenea hemi-spasmul facial, deși mai puțin frecvent.

Vertijul poate apărea subit și într-o manieră dramatică cu dezechilibru în mers și vărsături și poate fi pus un diagnostic incorect de labirintită acută. O origine a vertijului mai degrabă în trunchiul cerebral decât în organul receptor poate avea ca rezultat asocierea semnelor „de vecinătate", incluzând interesarea nervului trigemen sau a facialului, nistagmusul vertical sau prezența tipului 3 de nistagmus la testul Barany (de exemplu fără latență, fără schimbarea direcției și inepuizabil). Pierderea auzului poate apărea de asemenea în SM, dar este neobișnuită.

La nivelul vezicii urinare, micțiuni imperioase sau ezitante, golire incompletă sau incontinență pot apărea uneori la majoritatea pacienților și pot fi prezente de la debut. Poate să apară de asemenea, în special în cazurile avansate de SM, constipație, defecație imperioasă sau incontinență de fecale.

Disfuncțiile cognitive sunt frecvente în SM avansate, dar pot apărea de asemenea în stadiile precoce sau chiar de la debutul bolii. Pierderea memoriei, atenție vicioasă, dificultăți în soluționarea problemelor, prelucrarea lentă a informațiilor și dificultăți în rezolvarea problemelor cognitive sunt cele mai frecvente modificări observate. Afectarea capacității de judecată sau glume nepotrivite pot de asemenea să apară. Paralizia pseudobulbară constând din labilitate emoțională, de obicei prezentând episoade de râs sau plâns necontrolat, asociată cu reflexe faciale hiperactive, disartrie spastică și disfagie, poate fi prezentă. De asemenea depresia este des întâlnită în SM.

Simptome auxiliare Simptomul Lhermitte este o senzație pasageră asemănătoare trecerii curentului electric, produsă de flectarea gâtului, de alte mișcări ale gâtului sau de tuse. Simptomul este simțit în mod tipic ca fenomen de străfulgerare care coboară de-a lungul coloanei și a membrelor inferioare. Variantele simptomului Lhermitte includ alte senzații dureroase sau de furnicături induse de mișcările gâtului, răspândite spre brațe, sau inducerea simptomelor prin mișcări ale coloanei

lombare. Simptomul Lhermitte este frecvent în SM, dar poate apărea și în alte multe afectări ale măduvei cervicale.

Sensibilitatea la căldură apare la majoritatea pacienților cu SM, de exemplu, apariția sau agravarea simptomelor în timpul expunerii la căldură (în mod tipic un duș fierbinte). O formă caracteristică de sensibilitate la căldură este simptomul Uhthoff, în care încețoșarea tranzitorie a vederii, în general monoculară, apare la efort sau în timpul expunerii la căldură.

Fatigabilitatea este prezentă la majoritatea pacienților cu SM. Oboseala este prezentă tipic la jumătatea după-amiezei și poate lua forma de pareză motorie accentuată la efort, de fatigabilitate mentală sau de oboseală și somnolență.

Atacurile paroxistice constau din fenomene scurte, stereotipe, recurente. Aceste simptome apar frecvent la debutul SM sau precoce în timpul evoluției. Tipice sunt „crizele tonice", în care o senzație neplăcută de furnicătură sau o altă senzație este asociată cu contractura tonică a unui membru, a feței sau a trunchiului. Celelalte constau din paroxisme de dizartrie și ataxie, diplopie sau paralizii, parestezii sau dureri unilaterale tranzitorii. Atacurile pot fi pasagere sau pot persista 30 secunde sau mai mult. Ele debutează de obicei în rafale, apărând de mai multe ori pe zi, iar pacientul poate identifica factorii precipitanți, cum ar fi anumite mișcări care declanșează atacurile sau hiperventilația.

EVOLUȚIA BOLII Evoluția clinică variabilă a SM este ilustrată în figura 367-1, și poate fi împărțită în 4 categorii generale. Prima, *SM recidivantă-remitentă*, este caracterizată prin atacuri recurente imprevizibile ale disfuncțiilor neurologice. Atacurile de SM pot evolua pe parcursul unor intervale de zile sau de săptămâni și pot fi urmate de recuperări complete, parțiale sau nule. Recuperarea după atacuri se produce de obicei într-un interval de săptămâni sau de câteva luni de la apogeul simptomelor, deși rareori unele recuperări pot dura 2 sau mai mulți ani. La pacienții ce prezintă evoluție recidivant-remitentă leziunile neurologice nu progresează între atacuri. Acest model caracterizează evoluția precoce a bolii la majoritatea pacienților. Al doilea model clinic, *SM secundar progresivă*, boala urmează modelul celei recidivant-remitente, dar se dezvoltă progresiv. Faza progresivă poate începe la scurt timp după debutul bolii sau poate întârzia câțiva ani sau zeci de ani. Această fază secundară se deosebește de prima prin progresia gradată a incapacităților între atacuri sau după atacuri. Al treilea model de SM este *SM primar progresivă* caracterizată prin progresia gradată a incapacităților de la debutul bolii. La unii pacienți pot apărea perioade de aparentă stabilitate clinică, dar nu sunt recidive distincte. *SM primar progresivă* afectează mai puțin de 15% din toți pacienții, dar este forma cea mai obișnuită de SM în cazurile cu debut târziu (de ex. după vârsta de 40 de ani). Uneori, pacienții ce par a avea SM primar progresivă pot prezenta recidive suprapuse. Această evoluție clinică neobișnuită este numită *SM progresiv-recidivantă*.

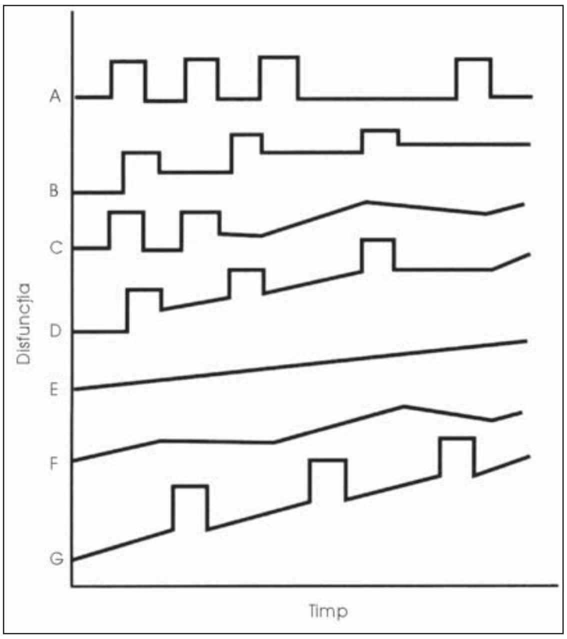


FIGURA 376-1 Modelele clinice ale SM. A, B – recidivant-remitentă; C, D – secundar progresivă; E, F – primar progresivă; G – progresiv-recidivantă

Deși evoluția clinică a SM variază foarte mult, unele caracteristici clinice și de RMN par a avea valoare prognostică. Factorii de prognostic favorabil includ debutul precoce (excluzând copilăria), simptome vizuale sau senzitive singure la debut, evoluția recidivant-remitentă și disfuncție neurologică minimă la 5 ani după debut. Din contra, prognosticul nefavorabil este asociat cu ataxia trunchiului, tremor sever de acțiune și evoluție primar progresivă. În SM recidivant-remitentă, disfuncțiile sunt rezultatul unei recuperări slabe sau incomplete după atacuri la aproximativ jumătate din pacienți și a unei evoluții secundar progresive la cealaltă jumătate. În SM secundar sau primar progresivă, disfuncțiile sunt rezultatul spasticității progresive, slăbiciunii progresive a membrelor, disfuncțiilor sfincteriene, pierderii progresivă a vederii sau a funcției cognitive. În general, mai mare este proporția celor cu boală avansată și mai mică a celor cu boală ușoară. La 15 ani după punerea diagnosticului, aproximativ 20% din pacienții cu SM nu au limitări funcționale, 70% au limitări funcționale sau nu sunt capabili să efectueze activitățile curente majore și 75% nu sunt angajați. În 1994, a fost estimat că în Statele Unite totalul cheltuielilor pentru SM au fost mai mari de 9,7 miliarde de dolari.

La pacienții cu un *prim atac* de nevrită optică izolată, cu semne de afectare a trunchiului cerebral sau mielopatie acută, RMN la nivelul capului poate descoperi unele modificări cu valoare prognostică. Acest grup de pacienți are un risc crescut (50-65%) de a dezvolta SM definită clinic în 5 ani dacă RMN-ul cerebral evidențiază multiple leziuni T2 la scurt timp după debutul bolii. Din contră, pacienții fără evidențierea unei boli diseminate la RMN la debut au un risc scăzut (5%) de a dezvolta SM după o perioadă de 5 ani.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de SM este în general ușor de pus la adulții tineri cu simptome recidivante și remisive care pot fi atribuite unor zone diferite ale substanței albe a SNC. Diagnosticul este mai dificil la un pacient cu un debut recent al acuzelor neurologice sau la un pacient cu evoluție primară progresivă. În astfel de situații, pacientul trebuie chestionat cu atenție asupra existenței în istoric a unui atac anterior de care să nu-și fi amintit inițial. Alte manifestări care pot produce nesiguranță în privința diagnosticului includ manifestări cu instalare rapidă sau chiar explozivă, sugerând un accident cerebrovascular; sindroamele progresive de trunchi cerebral, ridicând problema unui gliom de trunchi cerebral; mielopatia cervicală din evoluția unei boli discale degenerative; sau simptomele ușoare (de ex. simptome senzoriale) neînsoțite de semne obiective la examinare. Rareori, în SM, poate apărea o leziune de masă din cauza inflamației intense și a tumefierii și sugerează în mod eronat existența unei tumori primitive sau metastazice.

Examinarea relevează semne obiective de boală neurologică la marea majoritate a pacienților. Semnele patologice la examinare sunt deseori mai larg răspândite decât se așteaptă în urma interviului. De exemplu, un pacient cu SM poate prezenta simptome la un picior și semne la amândouă. Acest lucru este de ajutor când permite excluderea unei leziuni focale unice ca sursă a complexului de simptome. Alți pacienți cu SM pot avea simptome neînsoțite de semne neurologice obiective la examinare. Ei sunt frecvent greșit diagnosticați

ca suferind de o reacție de conversie, o etichetare care trebuie evitată în afara cazului când sunt îndeplinite criteriile stricte de diagnostic ale acestei stări.

Diagnosticul diferențial al SM va varia în funcție de situația clinică specială. Au fost propuse numeroase formule de diagnostic (vezi tabelul 376-2) care, deși utile, nu trebuie folosite în locul unui raționament clinic profund. Nu există semn clinic sau test diagnostic caracteristic numai pentru SM. Apariția simptomelor care sunt neobișnuite sau rare în SM trebuie să pună diagnosticul sub semnul întrebării; acestea includ afazia, sindroamele extrapiramidale sugerând boala Parkinson, coreea, demența izolată, amiotrofia cu fasciculații, neuropatia periferică, crizele epileptice sau coma. La pacienții cu simptome ușoare, există deseori puține beneficii prin punerea diagnosticului de „SM categorică" și o atitudine înțeleaptă poate fi excluderea altor cauze, potențial tratabile, ale simptomelor prezente.

Lupusul eritematos sistemic (LES) poate, în rare ocazii, să aibă ca rezultat o afectare a SNC recidivantă sau progresivă care mimează SM. Alte semne de LES sunt de obicei prezente,

Tabelul 376-2

Criterii de diagnostic pentru SM

1. Examinarea trebuie să releveze anomalii *obiective* ale SNC
2. Manifestările trebuie să reflecteze predominant o boală a tracturilor lungi ale substanței albe, de obicei incluzând (a) căile piramidale, (b) căile cerebeloase, (c) fasciculul longitudinal medial, (d) nervul optic și (e) cordoanele posterioare.
3. Examinarea sau istoricul trebuie să evidențieze implicarea a două sau a mai multor zone din SNC.
   a. RMN poate fi utilă pentru a argumenta existența unei *a doua* leziuni când numai un singur sediu al tulburărilor a fost evidențiabil la examinare. O RMN de confirmare trebuie să evidențieze fie patru leziuni care interesează substanța albă, fie trei leziuni dacă una dintre ele este localizată periventricular. Leziunile admisibile trebuie să fie mai mari de 3 mm în diametru. Pentru pacienții >50 ani, două din criteriile următoare trebuie de asemenea să fie prezente: (a) dimensiunea leziunii >5 mm; (b) leziuni în vecinătatea corpilor ventriculari laterali și (c) leziune/leziuni prezente în fosa posterioară.
   b. Testele cu răspunsuri evocate pot fi folosite pentru a argumenta existența unei *a doua* leziuni neevidențiate la examenul clinic.
4. Tiparul manifestărilor clinice trebuie să fie constituit din (a) două sau mai mai multe *episoade* de agravare separate, interesând regiuni diferite ale SNC, durând fiecare cel puțin 24 ore și apărând la un interval de cel puțin o lună între ele, sau (b) o *evoluție* gradată sau treptată pe parcursul a cel puțin 6 luni dacă este însoțită de sinteza crescută a IgG în LCR sau de două sau mai multe benzi oligoclonale.
5. Vârsta la debut între 15 și 60 de ani.
6. Tulburările neurologice ale pacientului să nu poată fi atribuite unei alte boli. Testele de laborator care pot fi de ajutor în anumite cazuri includ (a) examenul LCR, (b) RMN a capului sau a coloanei vertebrale, (c) nivelul seric de vitamină B_{12}, (d) titrul virusului limfotrop de tip I (HTLV-1) pentru celulele T umane, (e) viteza de sedimentare a hematiilor, (f) factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, anti ADN (LES), (g) reacția serologică VDRL, (h) enzima de conversie a angiotensinei (sarcoidoză), (i) reacții serologice pentru *Borrelia* (boala Lyme), (j) acizii grași cu lanț foarte lung (adrenoleucodistrofie) și (k) lactatul seric sau din LCR, biopsia musculară sau analiza ADN-ului mitocondrial (boli mitocondriale).

CATEGORII DE DIAGNOSTIC

1. *SM definită:* Toate cele șase criterii îndeplinite.
2. *SM probabilă:* Toate cele șase criterii îndeplinite, cu excepția faptului că există (a) numai o singură tulburare obiectivă în ciuda existenței a două episoade simptomatice sau (b) un singur episod simptomatic în ciuda evidențierii unuia sau mai multor semne clinice.
3. *Cu risc de SM:* Toate cele șase criterii îndeplinite, cu excepția unui singur episod simptomatic și a unui singur semn clinic.

inclusiv o viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută, autoanticorpii și manifestările de boală sistemică. Boala Behçet poate avea de asemenea ca rezultat o afectare cronică a SNC cu neuropatie optică și mielopatie, dar mai des se prezintă ca o afectare multifocală acută sau subacută a SNC; leziunile caracteristice orale și genitale, uveita asociată și VSH crescut sunt trăsături de diferențiere. O afectare a SNC recidivantă/remisivă a fost descrisă și în sindromul Sjögren. Sarcoidoza poate produce paralizii de nervi cranieni (în special de nerv șapte), atrofie optică progresivă sau o mielopatie; pot fi prezente limfadenopatia asociată, afectările pulmonare sau hepatice, un nivel crescut al enzimei de conversie a angiotensinei și hipercalcemia. Borelioza Lyme poate afecta nervul optic, trunchiul cerebral sau măduva spinării în absența rash-ului caracteristic, febrei sau a meningoradiculitei. Alte infecții cronice, mai notabil fiind sifilisul meningovascular, infecția cu HIV-1 și cele cu patogeni oportuniști trebuie luate în considerare.

Mielopatia asociată cu HTLV-1 (MAH; parapareză spastică tropicală) este caracterizată printr-o durere dorsală, spasticitate progresivă afectând predominant membrele inferioare și prin simptome legate de vezica urinară (vezi Cap 379). Diagnosticul se bazează pe identificarea anticorpilor specifici pentru HTLV-1 în ser și în LCR și pe izolarea directă a virusului. Infecția cu retrovirusul HTLV-II poate produce o mielopatie progresivă similară cu cea produsă de HTLV-I.

Debutul acut al unei tulburări focale a SNC la un individ sănătos anterior poate sugera fie boală cerebrovasculară, fie migrenă. Deficitele focale progresive trebuie să sugereze întotdeauna o leziune compresivă. Limfomul primitiv al SNC poate produce leziuni solitare sau multiple care sunt vizualizate la RMN și pot semăna cu leziunile acute din SM. Instalarea unei tulburări progresive sau recidivante a trunchiului cerebral poate fi datorată unei malformații vasculare din fosa posterioară. Gliomul pontin este diferențiat de SM prin tendința sa de a produce deficite progresive care implică structuri învecinate. Malformațiile Chiari manifeste la vârsta adultă pot produce ataxie cerebeloasă, nistagmus și pareză spastică a membrelor. Cefaleea, paraliziile nervilor cranieni cu originea joasă și un sindrom siringomielic sunt trăsături utile pentru diferențiere. Mielopatia progresivă poate apărea în spondiloza cervicală, tumori ale măduvei spinării sau malformații arterio-venoase. (vezi capitolul 373).

Degenerescența asociată subacută și două defecte moștenite înrudite – mutația în structura cobalaminei G și deficitul de ligand plasmatic R – pot produce sindroame asemănătoare SM în absența anemiei megaloblastice. Dacă sceeningul nivelului seric al vitaminei B_{12} este scăzut, deficitul vitaminei B_{12} semnificativ biologic este sugerat de găsirea nivelurilor serice crescute ale acidului metilmalonic și homocisteină. Bolile mitocondriale, incluzând encefalopatia necrotică subacută (boala Leigh), encefalopatia mitocondrială cu acidoză și congestie cerebrală (ELMAC) și neuropatia optică ereditară Leber, pot fi excluse prin măsurarea lactatului sanguin și din LCR, prin biopsie musculară și prin identificarea biochimică sau la nivelul ADN-ului a deficitului specific. Ataxiile ereditare produc afectări simetrice progresive ale cordoanelor posterioare și tracturilor corticospinale și spinocerebeloase, cu sau fără afectarea sistemului nervos periferic. Alte boli localizate pe o singură genă care seamănă cu SM includ bolile autosomal recesive: leucodistrofia metacromatică și boala Krabbe, și bolile X-lincate: adrenoleucodistrofia (ALD) și boala Fabry. ALD este de un interes deosebit deoarece este asociată cu o reacție inflamatorie intensă în LCR.

Neuromielita optică (sindromul Devic) este caracterizată prin producerea unei nevrite optice bilaterale, urmată într-un interval de zile sau săptămâni de o mielită transversă. Ocazional nevrita optică poate fi unilaterală sau poate urma unui acces inițial de mielită. Această formă de boală demielinizantă este neobișnuită la caucazieni și mult mai frecventă la asiatici. Leziunile din SNC pot fi necrozante și severe. Modificările

LCR pot fi variabile, dar în unele cazuri constau în pleiocitoză polimorfonucleară și într-o creștere a conținutului de proteine. Neuromielita optică este adesea un sindrom autolimitant, dar se poate prezenta ca o manifestare inițială a SM sau în asociație cu LES sau boală Behçet.

Diagnostic de laborator Modificările din LCR constau din pleiocitoză cu celule mononucleare, o creștere a nivelului de Ig totale și din prezența Ig oligoclonale. Într-un lot larg, pleiocitoza mononucleară din LCR (> 5/μl) a fost prezentă la 25% dintre pacienții cu SM. Numărul de celule din LCR este în general mai mic de 20 de celule/μl în SM, iar un număr de peste 50 celule/μl este neobișnuit, dar poate apărea la debutul bolii. Pleiocitoza cu peste 75 de celule/μl sau detectarea leucocitelor polimorfonucleare în LCR, face ca diagnosticul de SM să fie improbabil. Pleocitoza este prezentă mai frecvent la pacienții tineri cu SM recidivantă remisivă decât la pacienții mai vârstnici cu SM progresivă. La aproximativ 80% dintre pacienți, conținutul de IgG al LCR este crescut în prezența unei concentrații normale de proteine totale. Acest lucru este rezultatul producției selective de IgG în interiorul SNC. Ocazional, pacienții cu SM au ușoare creșteri ale conținutului de proteine totale din LCR. Diverse formule sunt utilizate pentru a diferenția IgG sintetizate local de IgG serice care pot pătrunde pasiv în SNC, traversând o barieră hemato-encefalică afectată. O formulă utilă exprimă raportul între Ig G și albuminele din LCR împărțit la raportul lor din ser („indexul IgG din LCR").

Bandarea oligoclonală a IgG din LCR este detectată prin tehnicile de electroforeză pe gel de agar. Două sau mai multe benzi oligoclonale sunt găsite la 75 până la 90% dintre pacienții cu SM. Bandarea oligoclonală poate fi absentă la debutul SM, iar la unii pacienți numărul de benzi prezente poate crește pe parcursul timpului. Este important să se studieze probele perechi de ser, pentru a exclude o origine sistemică a benzilor oligoclonale.

Testele paraclinice pentru SM includ testarea răspunsurilor evocate și RMN. Testarea răspunsurilor evocate poate detecta o conducere încetinită sau anormală în căile vizuale, auditive, somatosenzitive sau motorii. Aceste teste utilizează tehnici computerizate pentru a înregistra răspunsul electric evocat din sistemul nervos, urmând unor stimuli repetitivi senzoriali sau motori. Unul sau mai multe răspunsuri evocate sunt anormale la 80 până la 90% dintre pacienții cu SM. Testarea este de mare valoare când oferă dovezi despre existența unei a doua leziuni la un pacient cu o singură leziune aparentă clinic sau când demonstrează o anomalie obiectivă la un pacient cu acuze subiective și normal la examinare neurologică. Încetinirea latențelor răspunsurilor evocate în SM este considerată ca fiind rezultatul pierderii conducerii saltatorii de-a lungul traseului axonilor demielinizați. Totuși aceste modificări, când sunt prezente, sunt nespecifice din punct de vedere etiologic și sunt de asemenea prezente în alte boli, incluzând bolile vasculare în care nu apar demielinizări selective.

Disponibilitatea pe scară largă a RMN a revoluționat diagnosticarea și evaluarea pacienților cu suspiciune de SM. Rezonanța

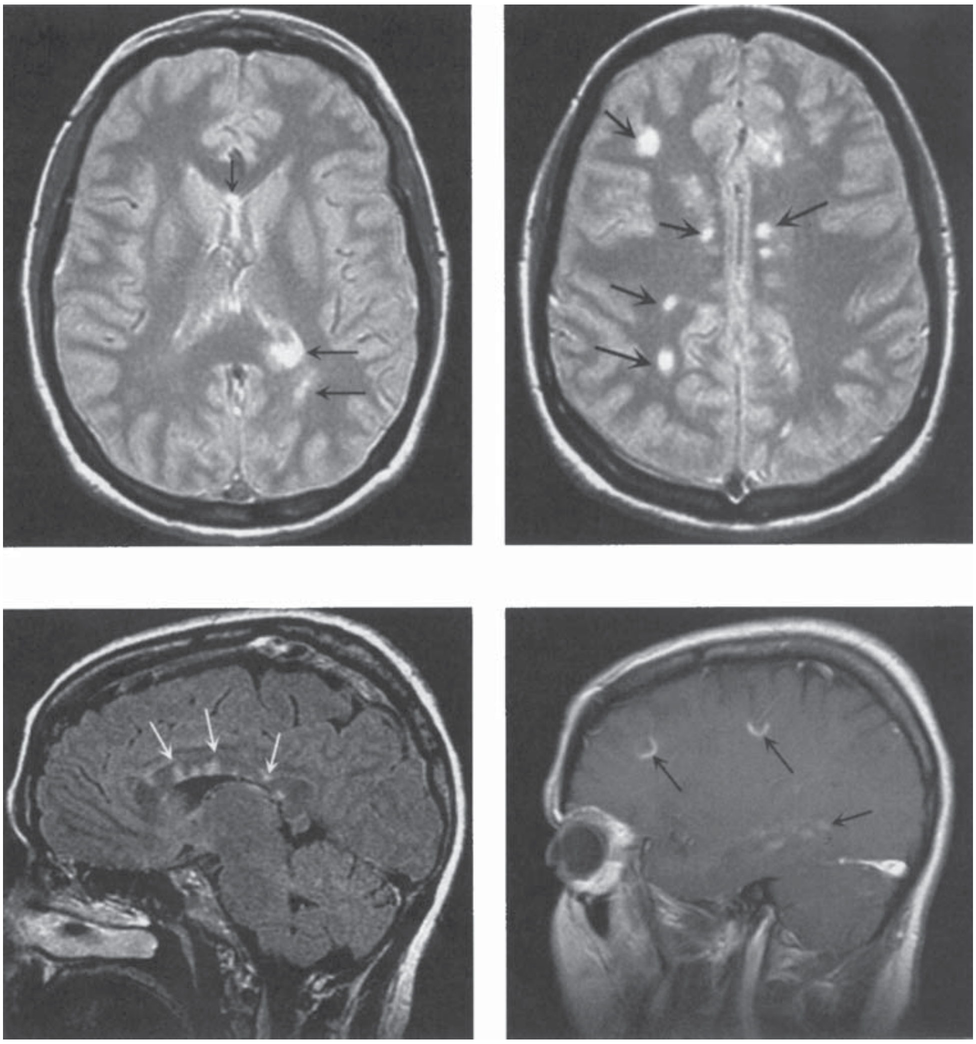


FIGURA 376-2 Caracteristicile RMN în SM. *A, B* – Imaginile primelor ecouri axiale cu T2 demonstrează semnale luminoase multiple anormale în substanța albă, tipic pentru SM. *C* – Imagine sagitală T2 FLAIR în care semnalul puternic al LCR este suprimat. LCR apare negru, în timp ce zonele de edem cerebral sau de demielinizare apar cu semnal puternic, cum se vede aici în corpul calos (*săgețile*). *D* – Imagine sagitală T1 obținută după administrarea intravenoasă de gadolinium DTPA relevă zone focale ale lezării barierei hemato-encefalice, identificate ca zone cu intensitate crescută a semnalului (*săgeți*).

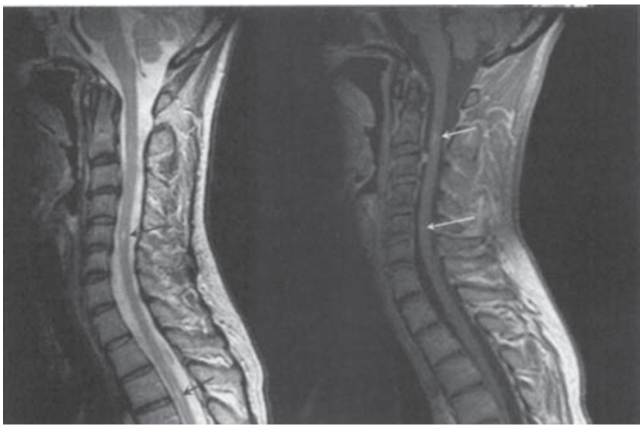


FIGURA 376-3 Imaginea măduvei spinării în SM. Imagine RMN sagitală cu T2 (*stânga*) ce relevă zone multiple de semnale luminoase anormale (*săgeți negre*) în măduva spinării. În T1 (*dreapta*) două zone discrete de contrast mărit (săgeți albe) sunt prezente după administrarea de gadolinium EDTA.

magnetică nucleară (RMN) este cea mai utilă metodă imagistică accesibilă și modificările legate de boală sunt prezente la mai mult de 90% dintre pacienții cu SM definită (figura 376-2 și 376-3). Pe imaginile de inversare recuperare sau pe secvențele T1 ponderate, creierul poate apărea normal sau se pot evidenția focare punctiforme întunecate (hipointense) corespunzând structurilor substanței albe. Modificările caracteristice ale SM sunt cel mai bine apreciate prin secvențieri RMN folosind ecoul spinilor (T2) și densitatea protonilor, în care ariile anormale sunt mai strălucitoare (hiperintense) decât substanța cerebrală înconjurătoare. Unele focare strălucitoare la T2 pot părea că iau naștere de pe suprafața ventriculară și se extind cu un aspect liniar corespunzând modelului de demielinizare perivenoasă care este observat la examenul morfopatologic în SM (degetele lui Dawson). Focare anormale pot fi detectate în măduva spinării, trunchiul cerebral și cerebel. Prezența leziunilor în corpul calos poate fi utilă deoarece corpul calos este afectat frecvent în SM, dar nu și în multe boli vasculare.

După administrarea substanței de contrast gadolinium DTPA, accentuarea leziunilor focale „active" din substanța albă poate fi vizualizată ca rezultat al extravazării substanței injectate printr-o barieră hematoencefalică distrusă. Noile leziuni T2 sunt în general precedate sau acompaniate de o creștere tranzitorie de gandolinium în scanerele T1, și datele histopatologice demonstrează că dispersia de gandolinium în SM se corelează cu inflamația perivenoasă. Leziunile focale ce apar în timpul sau după creșterea gandoliniumului în T2 și a imaginilor datorate densității protonice nu sunt specifice din punct de vedere histopatologic; ele pot reflecta edemul, inflamația, demielinizarea, glioza sau pierderea axonilor.

Studiile seriate RMN arată că noi focare anormale apar mult mai frecvent decât se anticipează prin criterii clinice, sugerând că debutul bolii subclinice este frecvent în SM. Există doar o corelație limitată între volumul total al leziunilor vizibile la imaginea T2 și statusul clinic al pacientului. Corelația între măsurătorile RMN și statusul clinic poate fi îmbunătățită prin metodele de afișare a imaginilor incluzând magnetizarea transferului de imagini, spectroscopia protonică cu rezonanță magnetică și influențarea prin difuzie a imaginilor, care pot diferenția mai bine edemul, demielinizarea și pierderea axonilor.

Au fost propuse criteriile pentru utilizarea RMN ca suport pentru diagnosticul SM. Prin scanările cerebrale cu RMN T2 sau cu densitate protonică, identificarea a 4 sau mai multe leziuni focale cu diametru ≥3 mm sau a trei leziuni din care cel puțin una are localizare periventriculară susțin cu putere un diagnostic de SM definită la pacienții <50 ani. Pentru pacienții ≥50 ani, o sensibilitate și specificitate acceptabile se mențin prin adăugarea a două din următoarele criterii: (1) diametrul leziunii >5 mm; (2)prezența leziunii (lor) în vecinătatea corpurilor ventriculilor laterali, și (3) prezența leziunii (lor) în fosa posterioară.

℞ TRATAMENT

Tratamentul SM poate fi împărțit în două categorii constând în (1) tratamentul destinat stopării procesului patologic și (2) tratamentul simptomatic. Importanța stadializării longitudinale a consecințelor funcționale din SM nu poate fi supraapreciată ca fiind un ajutor la luarea deciziilor terapeutice. Scala extinsă a disfuncțiilor neurologice (EDSS) este larg folosită pentru aprecierea disfuncțiilor și afectărilor neurologice în SM. Se bazează pe un scor ce apreciază funcțiile piramidale, cerebeloase, ale trunchiului cerebral, intestinului și vezicii urinare, cele senzoriale, vizuale și mentale (tabelul 376-3).

Tratamentul de influențare a bolii (vezi figura 376-4)

PROFILAXIA RECIDIVELOR Pentru pacienții cu forme recidivante de SM sunt disponibile trei medicamente: (1) IFNβ 1b (Betaseron); (2) IFNβ 1a (Avonex) și (3) copolimer 1 (Copaxone). Există și părerea că pacienții cu SM secundar progresivă cu frecvente exacerbări ale bolii pot de asemenea beneficia de aceste medicamente. IFNβ1b cu 8 milioane de unități internaționale (MUI), se administrează subcutanat la două zile. IFNβ 1a, cu 6 MUI se administrează intramuscular săptămânal. Copolimerul 1, de 20 mg, se administrează subcutanat zilnic. Mecanismul lor de acțiune nu este cunoscut. IFNβ 1b și 1a pot acționa prin inhibarea: (1) exprimării moleculelor CMH pe suprafața celulelor ce prezintă antigenul; (2) acțiunilor citokinelor proinflamatorii și (3) exprimării

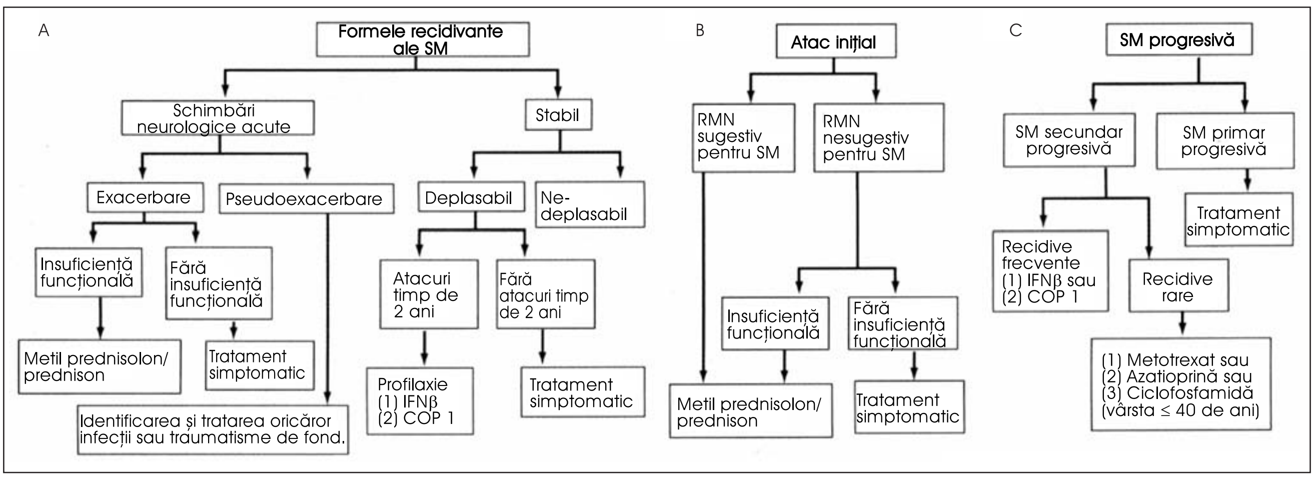


FIGURA 376-4 Luarea deciziei terapeutice pentru SM

moleculelor adezive ale endoteliului vascular ce par să medieze acumularea de limfocite activate și macrofage în SNC. Copolimerul 1 poate acționa prin: (1) inducția celulelor T supresoare cu specificitate antigenică ca rezultat al acțiunii dintre copolimerul 1 și proteina bazică a mielinei și (2) legarea competitivă de moleculele CMH de pe suprafața celulelor ce prezintă antigenul. Comparativ cu rezultatele obținute prin administrarea de placebo, fiecare din aceste medicamente reduc rata anuală a exacerbărilor la aproximativ 1/3 din pacienți și IFNβ 1b și 1a reduc numărul leziunilor noi ce sunt detectate prin RMN cu gadolinium efectuat lunar. Din cele trei opțiuni de tratament, IFNβ 1a întârzie cel mai tare timpul de debut al progresiei disfuncțiilor. IFNβ 1b și 1a și copolimerul 1 sunt în general bine tolerate. Reacții eritematoase la locul de injectare apar în mod obișnuit la administrarea IFNβ 1b și copolimerului 1. Aproximativ 15% din pacienții la care s-a administrat copolimer 1 prezintă unul sau mai multe episoade de roșeață, constricție toracică, dispnee, palpitații și anxietate după injectare. Aceste reacții

Tabelul 376-3

Sistemele de scoruri pentru SM

SCORUL KURTZKE EXTINS AL DISFUNCȚIILOR (EDSS)

0,0 = Examen neurologic normal [toate stările funcționale (SF) de grad 0]
1,0 = Fără disfuncții, semne minime într-o SF (de ex. grad 1)
1,5 = Fără disfuncții, semne minime în mai mult decât o SF (mai mult decât un grad 1)
2,0 = Disfuncție minimă a unei SF (o SF de gradul 2, altele de grad 0 sau 1)
2,5 = Disfuncții minime a două SF (două SF de gradul 2, altele de grad 0 sau 1)
3,0 = Disfuncție moderată a unei SF (o SF de gradul 3, altele de grad 0 sau 1) sau disfuncții ușoare a trei sau patru SF (trei/patru SF de grad 2, altele de grad 0 sau 1) deși capacitatea de deplasare este complet păstrată
3,5 = Capacitate de deplasare complet păstrată, dar cu disfuncții moderate a unei SF (de gradul 3) și a uneia sau a două SF de gradul 2; sau două SF de gradul 3; sau cinci SF de gradul 2 (altele fiind de grad 0 sau 1)
4,0 = Se deplasează fără ajutor sau odihnă ≥500 m
4,5 = Se deplasează fără ajutor sau odihnă ≥300 m
5,0 = Se deplasează fără ajutor sau odihnă ≥200 m
5,5 = Se deplasează fără ajutor sau odihnă ≥100 m
6,0 = Necesită sprijin unilateral pentru a merge 100 m cu sau fără odihnă
6,5 = Necesită sprijin bilateral constant pentru a merge 20 m fără odihnă
7,0 = Incapacitatea de a merge mai mult de 5 m chiar ajutat, importantă limitare la scaunul cu rotile pe care-l manevrează singur; face singur transferul în și din scaun
7,5 = Incapacitate de a face mai mult de câtiva pași; limitare în scaunul cu rotile; poate avea nevoie de ajutor pentru transfer
8,0 = Importantă restricție la pat sau scaun sau la deplasare doar în scaunul cu rotile, dar în afara patului în majoritatea timpului; se păstrează multe din funcțiile de autoîngrijire; în general își poate folosi brațele
8,5 = Importantă restricție la pat mai mult timp zilnic; uneori își poate folosi eficient brațele; păstrate unele din funcțiile de autoîngrijire
9,0 = Pacient neajutorat, la pat; poate comunica și mânca
9,5 = Pacient total neajutorat, la pat; incapabil să comunice sau să mănânce
10,0 = Moarte prin SM

SCORUL STĂRILOR FUNCȚIONALE (SF)

A. Funcții piramidale
0 = Normal
1 = Semne anormale fără disfuncții
2 = Disfuncții minime
3 = Parapareză sau hemipareză ușoară sau moderată, sau monopareză severă
4 = Parapareză sau hemipareză importantă, tetrapareză moderată sau monoplegie
5 = Paraplegie, hemiplegie sau tetraplegie importantă
6 = Tetraplegie

B. Funcții cerebeloase
0 = Normal
1 = Semne anormale fără disfuncții
2 = Ataxie ușoară
3 = Ataxie moderată a trunchiului sau membrelor
4 = Ataxie severă a tuturor membrelor
5 = Ataxie cu incapacitate de a efectua mișcările coordonate

C. Funcții ale trunchiului cerebral
0 = Normal
1 = Doar semne
2 = Nistagmus moderat sau alte disfuncții ușoare
3 = Nistagmus sever, oboseală extraoculară importantă sau disfuncții moderate a altor nervi cranieni
4 = Disartrie importantă sau alte disfuncții importante
5 = Incapacitate de deglutiție sau orbire

D. Funcții senzoriale
0 = Normal
1 = Doar scăderea sensibilității vibratorii și de recunoaștere a desenelor scrise pe tegument la 1-2 membre
2 = Scădere ușoară a sensibilității tactile sau dureroase sau poziționale și/sau scădere moderată a sensibilității vibratorii la 1-2 membre, sau scăderea doar a sensibilității vibratorii la 3-4 membre
3 = Scădere moderată a sensibilității tactile sau dureroase sau poziționale și/sau pierdere importantă a celei vibratorii la 1-2 membre sau scădere ușoară a sensibilității tactile sau dureroase și/sau scădere moderată a tuturor sensibilităților proprioceptive la 3-4 membre
4 = Scădere importantă a sensibilității tactile sau dureroase sau pierderea celei proprioceptive, singure sau asociate, la 1-2 membre sau scădere moderată a sensibilității tactile sau dureroase și/sau scădere severă a celei proprioceptive la mai mult de două membre
5 = Pierdere (importantă) a sensibilității la 1-2 membre sau scădere moderată a sensibilității tactile sau dureroase și/sau pierderea celei proprioceptive în cea mai mare parte a corpului cu excepția capului
6 = Pierderea importantă a sensibilității cu excepția capului

E. Funcții ale intestinului și vezicii urinare
0 = Normal
1 = Ezitare, retenție sau urgență minoră ușoară
2 = Ezitare, retenție sau urgență moderată a vezicii urinare sau a intestinului, sau incontinență urinară rară
3 = Incontinență urinară frecventă
4 = Este nevoie aproape constant de cateterizarea vezicii
5 = Pierderea funcției vezicii
6 = Pierderea funcțiilor vezicale și intestinale

F. Funcții vizuale (sau optice)
0 = Normal
1 = Scotom cu acuitate vizuală (corectată) mai bună decât 20/30
2 = Ochiul bolnav cu scotom cu acuitate vizuală maximă (corectată) de 20/30 – 20/59
3 = Ochiul bolnav cu scotom mare sau scădere moderată a câmpurilor vizuale, dar cu acuitate vizuală maximă (corectată) de 20/60 – 20/99
4 = Ochiul bolnav cu scădere importantă a câmpurilor vizuale și acuitate vizuală maximă (corectată) de 20/100 – 20/200; gradul 3 plus acuitatea vizuală maximă a ochiului sănătos de 20/60 sau mai mică
5 = Ochiul bolnav cu acuitate vizuală maximă (corectată) mai mică de 20/200; gradul 4 plus acuitatea vizuală maximă a ochiului sănătos de 20/60 sau mai mică
6 = gradul 5 plus acuitate vizuală maximă a ochiului sănătos de 20/60 sau mai mică

G. Funcții cerebrale (sau mentale)
0 = Normal
1 = Doar dispoziție modificată (nu afectează scorul EDSS)
2 = Scădere ușoară a funcțiilor mentale
3 = Scădere moderată a funcțiilor mentale
4 = Scădere importantă a funcțiilor mentale
5 = Sindrom cerebral cronic sever sau incompetență

SURSĂ: După J.F. Kurtzke, Neurology 33: 1444, 1983.

sistemice sunt imprevizibile și în general durează mai puțin de o oră. Aproximativ 40% din pacienții ce au primit IFNβ 1b și aproximativ 20% din cei ce au primit IFNβ 1a prezintă anticorpi neutralizanți la 12 luni de la începerea tratamentului, și acești pacienți pot reveni al ratele de atac anterioare tratamentului. Tratamentul va fi probabil oprit la cei la care s-a administrat IFNβ 1b și 1a și copolimer 1 și care continuă să prezinte atacuri frecvente sau o progresie gradată a disfuncțiiior după 6 sau mai multe luni. Nu se știe dacă pacienții care nu răspund la tratamentul cu unul din aceste medicamente nu vor răspunde favorabil la un tratament alternativ sau combinat. Recent s-a raportat că și imunoglobulinele administrate intravenos sunt eficiente în profilaxia recidivelor, dar sunt necesare studii care să confirme acest beneficiu înainte de a se stabili rolul lor terapeutic potențial.

RECIDIVE ACUTE Recidivele acute pot fi tratate cu metil prednisolon (Me PDN) intravenos pentru o durată scurtă de timp, urmat de prednison (PDN) oral (tabelul 376-4). Această combinație a înlocuit în mare măsură hormonul adrenocorticotrop (ACTH) ca terapie de elecție, dar ACTH-ul poate fi încă folosit la pacienți selectați sau în cazurile de eșec la tratamentul cu Me PDN / PDN. Tratamentul discontinuu cu aceste medicamente grăbește refacerea după recidivele acute și poate aduce îmbunătățiri modeste gradului de refacere ce apare după o perioadă scurtă de urmărire.

MePDN / PDN sunt în general folosite pentru tratamentul atacurilor moderate sau severe ce au ca rezultat diferite disfuncții funcționale ce pot fi apreciate cu scorul EDSS. Atacurile severe ce periclitează siguranța pacientului sunt cel mai bine tratate în spital cu metil prednisolon intravenos sau ACTH intramuscular și cu ajutorul eforturilor coordonate ale specialiștilor din mai multe specialități. Atacurile ușoare, de exemplu, simptomele senzoriale subiective neînsoțite de semne obiective la examinare, simptomul Lhermitte sau agravarea disfuncțiilor vezicii urinare nu se tratează în general.

Când agravarea disfuncțiilor neurologice apare la pacienți cu SM recidivantă, este utilă luarea în considerație fie a unor leziuni inflamatorii noi în SNC, fie a unei consecințe nespecifice a unei infecții (de obicei infecție virală sau infecția tractului urinar) sau a altor boli intercurente. De obicei agravarea tranzitorie a SM urmează după expunerea pacientului la căldură, stress sau infecții. Aceste „pseudoexacerbări" pot consta doar din recrudescențe ale simptomelor vechi și au durată scurtă (de ex. mai puțin de 48 ore). Pacienții cu SM recidivantă au în medie mai puțin de 1 recidivă adevărată pe an.

Efectele adverse frecvent întâlnite ale tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi includ retenția de lichide, pierderea potasiului, creșterea în greutate, simptome gastrice, acnee și labilitate emoțională. Retenția de sodiu și de lichide se tratează prin dietă hiposodată și bogată în potasiu și evitarea diureticelor ce elimină potasiul. La pacienții cu boli cardiace sau care necesită tratament diuretic concomitent se recomandă suplimentarea orală cu potasiu. Carbonatul de litiu (300 mg de două ori pe zi, oral) poate fi eficient în profilaxia pacienților cu labilitate emoțională și insomnie asociate tratamentului cu glucocorticoizi. La pacienții cu antecedente de boală ulceroasă, se recomandă cimetidină (400 mg de două ori pe zi) sau ranitidină (150 mg de două ori pe zi).

Tabelul 376-4

Regimuri terapeutice pentru exacerbările SM

Metilprednisolon-Prednison

Administrarea în spital: Metil prednisolon, 250 mg, în 250 ml glucoză 5% și administrată timp de 1-2 ore i.v. pentru 3 zile, urmat de prednison oral (1 mg / kg / zi în doză unică, dimineața) în zilele 4-17, 20 mg/zi în ziua a 18-a și 10 mg/zi în zilele 19-21.

Administrarea în ambulator: Metil prednisolon, 1000 mg i.v. lent zilnic timp de 3 zile, urmat de prednison oral 1 mg/Kg/zi) în zilele 4-17, 20 mg/zi în ziua a 18-a și 10 mg / zi în zilele 19-21.

ACTH

1. Soluție apoasă de ACTH (20 U / ml), 80 U în 500 ml glucoză 5% administrată timp de 6-8 ore i.v. pentru 3 zile, urmat de
2. ACTH gel (40 U / ml), 40 U adminstrat i.m. de două ori pe zi timp de 7 zile, urmat de
3. ACTH gel (40 U / ml) se administrază după cum urmează: 35 U de două ori pe zi timp de 3 zile; 35 U de două ori pe zi timp de 3 zile; 30 U de două ori pe zi timp de 3 zile; 50 U zilnic timp de 3 zile; 40 U zilnic timp de 3 zile; 30 U zilnic timp de 3 zile; 20 U zilnic timp de 3 zile; 20 U la două zile, 3 doze.

TRATAMENTUL ATACULUI INIȚIAL Se recomandă o abordare diferită în tratamentul bolnavilor ce au un prim atac al bolii demielinizante. În aceste situații, diagnosticul SM poate fi un diagnostic de probabilitate, dar semnele și simptomele recurente necesare pentru diagnosticul SM definite nu apar. În cazurile cu nevrită optică acută moderată sau severă, Me PDN / PDN au o acțiune de recuperare moderată, dar au efecte mici în ultima fază a recuperării. Pot de asemenea să aibă efecte protectoare împotriva evoluției spre SM definită clinic după o perioadă de 2 ani la pacienții ce au leziuni diseminate detectate prin RMN cerebral. Administrarea doar a PDN oral nu se va folosi pentru tratamentul nevritei optice necomplicate, căci utilizarea lui într-un studiu a fost asociată cu o creștere a frecvenței recidivelor următoare.

Tratamentul altor leziuni demielizante acute – incluzând mielita transversală și sindroamele de trunchi cerebral izolate – este mai ales empiric. Pare rezonabilă efectuarea RMN cerebral la pacienții cu boală demielinizantă monosimptomatică și tratarea simptomelor moderate sau severe sau a bolii presupuse ca fiind diseminată la RMN, cu Me PDN/PDN.

PROGRESIA CRONICĂ Imunosupresia cronică are un rol limitat în tratamentul specific al simptomelor SM progresive. Aceste tratamente se administrează doar dacă se înțelege că prezintă riscuri atât pe termen lung cât și pe termen scurt și că eficiența lor în SM este modestă. Monoterapia fie cu metotrexat fie cu azatioprină administrate oral este rezonabilă pentru tratamentul inițial.

Metotrexatul, 7,5 mg administrat oral o dată pe săptămână, timp de peste 2 ani, reduce atât activitatea bolii apreciată prin RMN, cât și progresia continuă a disfuncțiilor apreciată prin teste standardizate ale funcțiilor extremităților superioare. Un avantaj practic important al metotrexatului este simplitatea lui de administrare în doze săptămânale. Majoritatea pacienților nu au reacții adverse sau acestea sunt mici în timpul tratamentului cu doze mici de metotrexat. Greața, diareea, cefaleea, mialgia sau febra pot necesita întreruperea tratamentului sau aceste efecte secundare pot fi tratate simptomatic. Datele de laborator ce trebuie monitorizate includ hemoleucograma completă și testele funcțiilor hepatice și renale, la interval de 8 săptămâni.

Tratamentul cronic cu azatioprină are de asemenea un efect benefic mic în evoluția SM. Ea se administrează oral într-o singură doză zilnică de 2-3 mg/kg. La pacienții în tratament cu azatioprină trebuie efectuate hemoleucograma completă și testele funcției hepatice inițial lunar și apoi la două luni. La pacienții ce prezintă o scădere a numărului de leucocite, dozele se adaptează astfel încât să se mențină numărul leucocitelor între 3,5 x 10^3 și 4 x 10^3 celule/mm^3. Cele mai frecvente efecte adverse ale tratamentului cu azotioprină sunt greața și durerea abdominală ce necesită scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Cea mai severă consecință pe termen lung a azatioprinei este apariția toxicității hepatice, și deci funcțiile hepatice trebuie atent monitorizate. Alte efecte adverse posibile includ erupții cutanate, susceptibilitate la infecții oportuniste și posibila creștere a frecvenței limfoamelor non-Hodgkiniene.

Tratamentul discontinuu cu agentul alchilant ciclofosfamidă poate încetini progresia bolii la pacienții cu SM secundar progresivă. Beneficiul pare a fi limitat la pacienții tineri

sub 40 de ani ce prezintă o progresie rapidă a disfuncțiilor neurologice. Efectele secundare asociate tratamentului cu ciclofosfamidă includ greața, căderea părului, cistită hemoragică și imunosupresie temporară severă.

2-clorodeoxiadenozina (2-CDA; Cladribin) pare să reducă activitatea leziunilor identificate prin RMN și progresia disfuncțiilor în SM cronic progresivă. 2-CDA este bine tolerată când se administrează în doză de 0,1 mg/ Kg C, intravenos în fiecare zi timp de 1 săptămână în fiecare lună, timp de 4 luni. Limfopenia susținută, trombocitopenia și erupțiile cu herpes Zoster sunt riscurile cele mai importante ale acestui medicament. Studii necontrolate sugerează beneficii similare când se administrează 2-CDA subcutanat în doză de 0,07 mg/Kg C cinci zile consecutiv, lunar timp de 5 luni. Rezultatele unui studiu de faza a III-a cu 2-CDA la pacienții cu SM cronic progresivă sunt așteptate în anul 1997 și vor ajuta la clarificarea rolului acestui tratament promițător.

Eficiența clinică a imunosupresiei pentru SM progresivă este modestă și nu justifică utilizarea ei la toți pacienții cu boală progresivă. Contraindicațiile relative includ vârsta peste 60 de ani, pacient ce nu se poate deplasa sau evoluția primar progresivă. Pacienții cu SM secundar progresivă ce prezintă recidive frecvente pot fi tratați cel mai bine cu IFNβ ca tratament inițial. Dacă tratamentul imunosupresor este început, este necesară o reevaluare anuală a beneficiului său sau a afectărilor secundare.

ALTE PROPUNERI TERAPEUTICE Tratamentele du susținere fără o valoare dovedită includ doze mari de vitamine, calciu, înțepături de albine, colostru de vacă, oxigen hiperbaric și chelatoare. Pacienții vor fi descurajați să caute alte tratamente costisitoare sau potențial riscante la cei ce comercializează leacuri băbești. Societatea Națională pentru Scleroza Multiplă rămâne cea mai bună sursă de informare pentru opțiunile terapeutice în SM.

Tratamentul simptomatic Spasticitatea cu rigiditate, spasmele flexorilor și clonusul pot fi invalidante din punct de vedere funcțional și dureroase. Agravarea acută a spasticității poate apărea datorită unor infecții subiacente (în mod frecvent ale tractului urinar), constipației, escarelor, altor leziuni dureroase sau datorită traumatismelor. Acești factori precipitanți trebuie depistați și tratați specific. Toate medicamentele pentru spasticitate au eficacitate limitată și pot produce agravări simptomatice la pacienții care au nevoie de rigiditate pentru a se deplasa. Baclofenul (15 până la 80 mg/zi împărțit în mai multe doze) este cel mai util drog accesibil. În cazurile refractare poate fi mai eficient baclofenul oral în doze mai mari (până la 240 mg/zi) sau administrat intratectal prin introducerea unui cateter. Diazepamul (2 mg de două sau trei ori pe zi) este util la pacienții care tolerează efectul său sedativ, iar o doză unică la culcare poate fi eficientă îndeosebi pentru spasmele nocturne. Ciclobenzaprin hidroclorid (5-10 mg de două sau trei ori pe zi), clonazepam (0,5-1,0 mg de trei ori pe zi, incluzând și doza de la culcare), tinazidin (2-8 mg de trei ori pe zi, incluzând și doza de la culcare) și clonidin hidroclorid (0,1-0,2 mg de trei ori pe zi, incluzând și doza de la culcare) pot fi utile la pacienții ce nu răspund la baclofen. Dantrolenul poate produce pareză inacceptabilă și folosirea sa este rezervată pentru pacienții care nu se deplasează. O cură de glucocorticoizi poate fi administrată în cazuri excepționale când ceilalți agenți au eșuat, dar efectul benefic poate dura rareori mai mult de 2-3 săptămâni.

Durerea, incluzând nevralgia de trigemen și disesteziile dureroase, poate răspunde la carbamazepină (100 până la 1200 mg/zi împărțită în mai multe doze, cu creșterea progresivă o dozajului), fenitoin (300 mg/zi) sau la amitriptilină (50 până la 200 mg/zi). Diferențierea între disesteziile datorate SM și radiculopatia datorată bolii discale lombare poate fi dificilă la pacienții cu durere unilaterală în membrul inferior. Tratamentul conservator (nechirurgical) este deseori justificat în absența unor semne convingătoare de compresie a rădăcinii nervoase.

Simptomele paroxistice răspund la acetazolamidă (125 până la 250 mg de 3 ori pe zi) sau la carbamazepină (până la 1200 mg împărțită în mai multe doze). Nici un tratament pentru tremor nu este satisfăcător, deși o ameliorare ușoară s-a observat uneori cu clonazepam (0,5-1,0 mg de două sau de trei ori pe zi), primidonă (125-250 mg de două sau de trei ori pe zi), odansetron (4-8 mg de două sau de trei ori pe zi) și izoniazid peste 1.200 mg în doze divizate). Talamotomia stereotaxică poate fi luată în considerare în rare cazuri de tremor invalidant, în care este necesară o reducere unilaterală a simptomelor, dar experiențele cu această metodă au fost decepționante.

Deoarece simptomele specifice ale disfuncției vezicii urinare se corelează slab cu rezultatele examenului fizic, evaluarea urodinamică este deseori necesară. Fiziopatologia tulburărilor micționale poate de asemenea să se modifice cu timpul în SM. Hiperreflexia vezicală este tratată cu anticolinergice (oxibutinină 5 mg de două sau trei ori pe zi, sau propantelină, 7,5-15 mg de patru ori pe zi). Retenția urinară datorată hiporeflexiei vezicale, poate răspunde la drogul colinergic betanecol (10-50 mg de trei sau patru ori pe zi). Dissinergia dintre mușchiul detrusor și sfincterul extern necesită o asociere de medicamente anticolinergice pentru a diminua contracțiile vezicale și cateterizare intermitentă. Terazosin hidroclorid (1-5 mg la culcare) ameliorează dissinergia, dar poate produce incontiență urinară la unii pacienți. Crearea unei derivații urinare supravezicale sau practicarea unei cateterizări cronice pot fi necesare în cazurile de tulburări vezicale severe. Acidul ascorbic poate reduce riscul de infecții ale tractului urinar.

Disfuncția intestinală, incluzând constipația și incontinența presantă, poate fi ameliorată prin regularizarea funcției intestinale cu laxative și clisme. În incontinență poate fi recomandată o dietă cu conținut scăzut de fibre, pentru a scădea volumul materiilor fecale. Disfuncția sexuală poate fi tratată la bărbați prin implanturi de proteze în penis sau se pot obține erecții cu mijloace farmacologice prin injectarea de papaverină și fentolamină în corpii cavernoși. Femeile pot suferi de vaginism care poate răspunde la medicamentele antispastice, sau de o scădere a secreției vaginale ducând la dispareunie, care poate fi tratată simplu cu lubrifiante.

Oboseala de după amiază poate fi ameliorată prin începerea programului de muncă devreme sau prin somn regulat după amiază. Amantadina (100 mg de două ori pe zi) , pemolina (37,5 mg de două ori pe zi) sau fluoxetin hidroclorid (20 mg o dată sau de două ori pe zi) s-au dovedit utile la unii pacienți cu oboseală marcată. Labilitatea emoțională răspunde la amitriptilină (25 până la 75 mg pe zi) sau la fluoxetin (20 mg/zi). Este esențial ca semnele de depresie reactivă să fie observate și tratate specific, deoarece suicidul este o importantă cauză de deces în SM. Psihoterapia ocupațională și alte servicii care oferă suport pot ajuta pacientul și familiile lor să facă față efectelor bolii. Menținerea unei stări de sănătate trebuie să fie prioritară, incluzând reducerea stresului, o dietă echilibrată, evitarea unei scăderi rapide în greutate și odihnă adecvată. Există puține dovezi privind legătura dintre vaccinare și recidivele de SM, totuși ar fi prudent să se evite imunizările inutile. Înotul este o formă ideală de exercițiu pentru mulți pacienți datorită sprijinului dat de plutire și a hipotermiei obținute.

Gestația poate influența evoluția SM. În comparație cu pacientele cu SM negestante, pacientele însărcinate suferă mai puține atacuri în timpul sarcinii, dar mai multe atacuri în primele trei luni post-partum. Ambele efecte par să fie în mare similare ca amplitudine; prin urmare nu a fost identificat vreun efect al sarcinii asupra invalidității sau

asupra evoluției bolii în general. Este posibil ca nivelurile înalte de prolactină induse în perioada post-partum și menținute de alăptarea la sân să aibă ca rezultat o stimulare a imunității care predispune la recidivele de SM, dar într-un studiu retrospectiv nu a fost găsit vreun efect al alăptării asupra frecvenței atacurilor. Recomandările privind menținerea unei sarcini trebuie să fie determinate în principal de starea fizică a pacientei și de disponibilitatea sprijinului familial.

ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ

DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ Spre deosebire de SM, care este o boală cronică, encefalomielita acută diseminată (EMAD) se distinge printr-o evoluție monofazică și o asociere frecventă cu antecedente de imunizare (encefalomielita postvaccinală) sau infecțioase (encefalomielita postinfecțioasă). Emblema morfopatologică a EMAD constă din focare mici larg răspândite de inflamație perivenulară și demielinizare. Boala are un debut brusc și poate fi devastatoare din punct de vedere neurologic sau autolimitată.

Emcefalomielita postvaccinală poate urma administrării de vaccin antivariolic și unor vaccinuri antirabice. Complicațiile vaccinării antirabice sunt rezultatul vaccinului Semple, care utilizează virusi răspândiți în creierul animalelor adulte, inactivați cu fenol. Probabilitatea ca EMAD să fie fie datorată acestui vaccin a fost estimată variabil între 1 la 400 și 1 la 5000. Introducerea vaccinului antirabic cultivat pe embrioni de rață sau pe țesuturi diploide umane a eliminat în mare această complicație în țările dezvoltate, dar vaccinul Semple se folosește în continuare în unele părți ale lumii. EMAD poate complica de asemenea vaccinarea antivariolică, dar dispariția de pe suprafața globului a variolei a eliminat necesitatea profilaxiei.

Encefalomielita postinfecțioasă este cel mai des asociată cu exantemele virale ale copilăriei. Sindromul neurologic în general debutează tardiv în evoluția bolii virale când exantemul este pe cale de dispariție. Infecția naturală cu virusul rujeolic este cel mai frecvent antecedent (1 la 1000 de cazuri). Encefalomielita rujeolică răspândită în întreaga lume rămâne o boală frecventă, dar în țările dezvoltate folosirea vaccinului rujeolic viu i-a redus spectaculos incidența. O boală asemănătoare EMAD poate urma rareori vaccinării cu vaccin rujeolic viu (1-2 la 10^6 imunizări). EMAD este acum cel mai frecvent asociată cu infecțiile cu virusul varicelei (1 la 4000 până la 10.000). Poate urma de asemenea infecțiilor cu virusul rubeolei, virusul urlian, virusurile gripale, virusurile paragripale, virusul mononucleozei infecțioase și cu *Mycoplasma*. La unii pacienți poate fi prezentă o infecție nespecifică de tract respirator superior sau o boală necunoscută în antecedente.

O reacție autoimună la PBM poate fi detectată în LCR în multe cazuri de EMAD. Acest lucru a fost cel mai bine observat după vaccinarea antirabică și după infecția cu virusul rujeolei. După infecția rujeolică poate apărea inducția reacției imune la o varietate de constituenți ai SNC, dar numai reacția la PBM se corelează cu instalarea EMAD. Așa cum a fost spus mai devreme, multe cazuri de encefalomielită postvaccinală aproape sigur sunt rezultatul sensibilizării la substanța cerebrală care contaminează vaccinurile virale. Multe încercări de a demonstra invadarea virală directă a SNC au eșuat. Mecanismul molecular responsabil pentru declanșarea indusă de virus a reacției autoimune la PBM este necunoscut, dar poate cuprinde mimetismul molecular datorat antigenelor comune ale virusului și ale proteinei gazdei sau afectarea SNC cu sensibilizarea secundară la PBM.

MANIFESTĂRI CLINICE Severitatea EMAD este variabilă. În cazurile grave debutul este brusc, evoluția este rapidă, pe parcursul a câtorva ore sau zile. În EMAD postinfecțioasă se pot instala febra care poate avea recurențe ușoare, cefaleea, meningismul și letargia evoluând progresiv spre comă. Crizele epileptice sunt frecvente. Sunt prezente constant semnele de boală neurologică diseminată. Manifestările motorii includ hemipareza sau tetrapareza și răspunsul extensor plantar. Reflexele tendinoase pot fi inițial abolite, ca mai târziu să devină hiperactive. Pot apărea grade variabile de pierdere a sensibilității și de afectare a trunchiului cerebral. În EMAD datorată complicațiilor varicelei, afectarea cerebeloasă este deseori predominantă. Proteinele din LCR sunt ușor crescute (50 până la 150 mg/dL). Pleiocitoza cu limfocite, în general 200 celule sau mai puțin pe mm^3, apare în 80% din cazuri. Ocazional pacienții pot avea un număr mai mare de celule sau un tablou mixt polimorfonuclear-limfocitar în timpul primelor zile de boală. Bandarea oligoclonală tranzitorie a LCR a fost observată la unii bolnavi. Scanarea RMN poate releva captarea pe suprafețe întinse a gadoliniumului în substanța albă a creierului și în măduva spinării. Explorările electrofiziologice arată afectarea sistemului nervos periferic la o parte din pacienți.

Prognosticul reflectă severitatea bolii acute subiacente. Encefalomielita rujeolică este asociată cu o mortalitate estimată la 5 până la 20%, iar sechelele neurologice permanente apar la majoritatea supraviețuitorilor. Copiii cu encefalopatie pot avea crize epileptice persistente și tulburări comportamentale și ale procesului de învățare.

DIAGNOSTIC Diagnosticul corect este ușor de pus în caz de vaccinare recentă sau de boală exantematoasă. În cazurile grave cu afectare predominant cerebrală, encefalita acută datorată virusului herpes simplex sau altor virusuri poate fi dificil de exclus. În absența prodromului viral specific sau a vaccinării, poate fi imposibil de diferențiat EMAD de SM acută. Instalarea simultană a simptomelor și semnelor diseminate indicând afectarea nervului optic, creierului și măduvei spinării este frecventă în EMAD și rară în SM. În mod similar, meningismul, somnolența sau coma sau crizele epileptice sugerează EMAD. Afectarea nervului optic este în general bilaterală în EMAD și unilaterală în SM, iar mielopatia transversă este de obicei completă în prima și parțială în ultima. Conținutul de proteine al LCR este normal la marea majoritate a pacienților cu SM, numărul de limfocite este rareori mai mare de 50 de celule pe mm^3, iar leucocitele polimorfonucleare sunt absente. Datele RMN care pot susține un diagnostic de EMAD cuprind anomalii extinse și relativ simetrice ale substanței albe și accentuarea difuză cu gadolinium a tuturor ariilor anormale, indicând un proces patologic activ și o evoluție monofazică. Trebuie sublinat faptul că SM poate să se manifeste ocazional într-o manieră explozivă, îndeosebi la copii. Clinicianul este deseori avizat că cel mai bine este să încadreze astfel de cazuri sub termenul de „boală demielinizantă acută" reflectând această incertitudine.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă în administrarea de metilprednisolon intravenos sau în aplicarea schemei cu metilprednisolon-prednison într-o manieră asemănătoare cu cea utilizată în SM (vezi tabelul 376-4). ACTH a fost de asemenea raportat în studii necontrolate ca fiind benefic, la fel ca și plasmaforeza. Ocazional, pacienții pot da dovadă de recidivă la scurt timp după terminarea tratamentului și, în astfel de cazuri, reinstaurarea tratamentului poate fi utilă.

LEUCOENCEFALITA ACUTĂ HEMORAGICĂ

Leucoencefalita acută hemoragică (LAH) a lui Weston Hurst, este o boală demielinizantă rară, hiperacută, devastatoare. Leziunile SNC din LAH sunt caracterizate prin demielinizare perivenoasă și prin infiltrat intens cu mononucleare și îndeosebi celule inflamatorii polimorfonucleare. Vasculita are ca rezultate necroza pereților venulelor, depozite de fibrină și nenumărate

mici hemoragii răspândite în toată substanța albă a emisferelor, trunchiului cerebral și măduvei spinării. Focare necrotice largi se pot forma prin confluarea leziunilor mai mici.

Evoluția clinică seamănă cu cea a formelor severe de EMAD, dar poate fi chiar mai explozivă în ceea ce privește debutul și evoluția. Profilul LCR constă în pleiocitoză marcată (până la 3000 de celule pe mm^3), un număr variat de hematii și un conținut crescut de proteine. În sângele periferic se poate determina o VSH crescută și leucocitoză. Cazuri rare pot avea manifestări mixte de EMAD și de LAH sau pot trece de la o formă la alta în timpul evoluției bolii acute. La fel ca în EMAD, sensibilizarea imunității la PBM a fost de asemenea descrisă în LAH. Prin urmare, LAH poate reprezenta o formă de EMAD în care reacția inflamatorie hiperacută se suprapune peste demielinizarea perivenulară mediată de limfocite.

În diagnosticul diferențial al LAH intră encefalita virală, cerebrita bacteriană acută, tromboza venoasă sau infarctele embolice multiple. Prognosticul este în general sumbru. Decesul poate apărea într-un interval de 2 până la 4 zile de la debut. Tratamentul LAH constă în administrarea regimurilor cu metilprednisolon sau cu metilprednisolon-prednison (vezi tabelul 376-4).

BIBLIOGRAFIE

BECK RW et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326:581, 1992
FAZEKAS F et al: Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunogloubin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Science 349:589, 1997
GOODKIN DE, RUDICK RA (eds): *Treatment of Multiple Sclerosis: Advances in Trial Design, Results and Future Perspectives*. London, Springer-Verlag, 1996
IFNβ MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 43:655, 1993
JACOBS LD et al: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 39:285, 1996
JOHNSON KP et al: Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 45:1268, 1995
JOHNSON RT et al: Measles encephalomyelitis: Clinical and immunologic studies. N Engl J Med 310:137, 1984
MATTHEWS WB et al: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991
PATY DW et al: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 43:662, 1993
THE MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS GROUP: A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. Nature Genet 13:469, 1996
WAXMAN SG: Clinical course and electrophysiology of multiple sclerosis. Adv Neurol 47:1, 1988

377

W. Michael Scheld

MENINGITELE BACTERIENE, ABCESELE CEREBRALE ȘI ALTE INFECȚII SUPURATIVE INTRACRANIENE

MENINGITA ACUTĂ BACTERIANĂ

DEFINIȚIE Meningita bacteriană poate fi definită ca o reacție inflamatorie la o infecție bacteriană a piei mater, a arahnoidei și a lichidului cefalorahidian (LCR) din spațiul subarahnoidian. Deoarece spațiul subarahnoidian este continuu în creier, măduva spinării și în nervii optici, infecția în acest spațiu se extinde pe toată întinderea axului cerebrospinal, în afara cazului când există o obstrucție în spațiul subarahnoidian. Ventriculita este aproape constant prezentă la pacienții cu meningită bacteriană.

Tabelul 377-1

Etiologia bacteriană a meningitelor în funcție de vârstă

Microorganism	Nou născuți (≤1 lună), %	Copii (de la 1 lună la 15 ani), %	Adulți (> 15 ani), %
H. influenzae	0-3	40-60	1-3
S. pneumoniae	0-5	10-20	30-50
N. meningitidis	0-1	25-40	10-35
Bacil gram-negativi	50-60	1-2	1-10
Streptococi	20-40*	2-4	5
Stafilococi	5	1-2	5-15
Specii de *Listeria*	2-10	1-2	5

* Aproape toate speciile izolate sunt streptococi de grup B.
SURSĂ: După Roos și colab.

EPIDEMIOLOGIE Meningita bacteriană rămâne o boală frecventă pe tot cuprinsul globului. Deși nu există cifre precise, incidența meningitei bacteriene este între 3 și 5 la 100.000 de locuitori pe an în Statele Unite. Peste 2000 de decese datorate meningitelor bacteriene sunt raportate anual în Statele Unite. Boala este chiar mai frecventă în țările în curs de dezvoltare. Frecvența relativă a izolării diverselor specii bacteriene drept cauză a meningitelor este în funcție de vârstă (tabelul 377-1). Bacilii gram-negativi (îndeosebi *Escherichia coli*, tipul capsular K1), alți bacili enterici, tulpini de *Pseudomonas, Listeria monocytogenes* și streptococii de grup B sunt agenții etiologici majori în perioada neonatală. *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis* sunt cauze majore la copii după vârsta de 1 lună pe întreg globul, deși numărul îmbolnăvirilor produse de *H. influenzae* a scăzut dramatic în multe regiuni geografice. Meningita la adulți este produsă în principal de meningococi și pneumococi, deși boala produsă de bacilii gram-negativi aerobi este observată cu o frecvență crescândă, în special la vârstnici. *N. meningitidis* este singura cauză majoră a epidemiilor de meningită bacteriană. Statistici recente indică o creștere a proporției de cazuri produse de bacilii gram-negativi și de *L. monocytogenes*. Incidența globală anuală la 10^5 locuitori în Statele Unite pe parcursul anului 1986 a fost de 2,9, 1,35 și 1,0 pentru meningitele produse de *H. influenzae* (cu variabilitate semnificativă funcție de regiunea geografică), *N. meningitidis* și respectiv *Streptococus pneumoniae* (tabelul 377-2). Aceste cifre, cele mai recente, sunt obținute dintr-un studiu prospectiv bazat pe supravegherea prin mijloace de laborator într-o arie cu o populație de 34 milioane de locuitori, 14 la sută din populația SUA. O incidență globală similară a meningitelor la nou născuți de 2,8 cazuri la 100.000 de locuitori pe an a fost observată în vestul Suediei pe o perioadă de timp comparabilă. O incidență în continuă creștere a meningitei cu *H. influenzae* a fost documentată în ultimii 3 ani într-un studiu prospectiv la scară națională în

Tabelul 377-2

Meningita bacteriană în cinci state și în regiunea Los Angeles, 1986

Organismul	Procentul total de cazuri	Rata mortalității (%)
H. influenzae	45	3
S. pneumoniae	18	19
N. meningitidis	14	13
Streptococi de grup B	5,7	12
L. monocytogenes	3,2	22
Altele	15	18

SURSĂ: După Wenger și colab.

Israel: 67,1 la 100.000 la copii în vârstă < 1 an și 18,5 la 100.000 la copii cu vârstă < 5 ani. Totuși, există o scădere importantă (de 75-90%) a incidenței infecțiilor invazive cu *H.influenzae* în ultimele decenii, în Statele Unite. Această realizare remarcabilă a fost atribuită, în parte utilizării pe scară largă a vaccinurilor conjugate pentru *H. influnzae*, aprobate în prezent pentru a fi utilizate la copii începând de la vârsta de 2 luni. Rezultatele similare au fost observate și în alte regiuni, de exmplu în Finlanda (de la un vârf de 43 cazuri la 100.000 locuitori / an la începutul anilor 1970 la 0 cazuri în 1991 în zona Helsinki) și în marea Britanie (o scădere de 87% între 1991-1993).

Meningita este o problemă majoră de sănătate la nivel internațional, așa cum arată experiența recentă din Africa și America de Sud; pot apărea izbucniri explozive și cu o mortalitate crescută. Cel puțin 30 de țări de pe tot cuprinsul globului, inclusiv Statele Unite, au raportat izbucniri serioase de meningită meningococică în ultimii ani. Mai mult de 70.000 de cazuri au fost raportate din Africa doar în 1989. În timpul unui deceniu (1973-1982) au fost internate 4100 de cazuri de meningită într-un singur spital din Salvador, Brazilia, această boală constituind 27 la sută din totalul internărilor în acest interval. Diferențele în privința etiologiei în diferite studii făcute în patru continente sunt ilustrate în tabelul 377-3. Pe cuprinsul globului, trei agenți patogeni majori ai meningitei (*H. influenzae*, *N. meningitidis* și *S. pneumoniae*) constituie aproximativ 75 până la 80 la sută din cazuri, dar proporția datorată fiecărui microorganism este oarecum variabilă în funcție de regiunea geografică.

ETIOLOGIE Aproape toate cazurile de meningită cu *H. influenzae* apar la copii sub vârsta de 6 ani, iar mai mult de 90% din cazuri sunt datorate învelișului capsular de tip B. (vezi Cap 152). Meningita de obicei urmează pătrunderii unui microorganism virulent în nazofaringe, cu invazia sistemică ulterioară. *H. influenzae* constituie numai aproximativ 0,5% din toate microorganismele izolate din LCR după vârsta de 6 ani, iar izolarea acestui microorganism la grupe de vârstă mai înaintate trebuie să sugereze prezența unor anumiți factori predispozanți incluzând sinuzita, epiglotita, pneumonia, otita medie, traumatismele capului cu o scurgere de LCR, diabetul zaharat, alcoolismul, splenectomia sau alte stări de asplenism și deficitele imune (incluzând hipogamaglobulinemia și SIDA).

Meningita produsă de *N. meningitidis* este cel mai des înregistrată la copii și la adulții tineri și poate apărea în epidemii (Cap 149). Meningita meningococică epidemică este de obicei datorată serogrupurilor A sau C, deși există potențialul de răspândire epidemică pentru orice serogrup. Tulpinile din tipul B sunt izolate cel mai frecvent în cazurile sporadice, constituind aproximativ 50% din toate tulpinele izolate în Statele Unite. O creștere recentă a incidenței meningitei produse de meningocii de serogrup C a fost remarcată în America de Nord, cele mai multe cazuri fiind date de o tulpină clonată (ET-15) și de alte tulpini înrudite, ce se asociază cu un număr mare de epidemii și o rată de mortalitate înaltă. Tulpinile din tipul Y sunt asociate cu pneumonia. Meningococul este izolat în aproximativ 20% din totalul cazurilor de meningită bacteriană din Statele Unite. Existența în nazofaringe a microorganismelor virulente contribuie de asemenea la producerea infecției. Infecția este mai probabilă la pacienții care au deficite de componente terminale ale complementului (de C5 la C8 și probabil C9), așa-numitul complex de atac al membranei. Persoanele cu aceste deficite au un risc de 8000 de ori mai mare de infecții cu *Neisseria*, deși mortalitatea pare să fie mai scăzută decât la pacienții cu un sistem al complementului intact. Meningita meningococică apare de asemenea la indivizii cu deficit de properdină.

Meningita pneumococică este cea mai frecventă formă etiologică observată la pacienții cu vârsta peste 30 de ani și constituie aproximativ 15% din totalul cazurilor de meningită din Statele Unite (vezi Cap 141); este mult mai puțin obișnuită la copii decât la adulții peste 60 de ani. Într-o recenzie recentă a 262 de cazuri de meningită dobândită într-o comunitate de adulți raportate din 1962 până în 1988, agenții patogeni cel mai frecvent întâlniți au fost: *S. pneumoniae* (37%), *N. meningitidis* (13%) și *L. monocytogenes* (10%). Rata mortalității prin meningită pneumococică rămâne înaltă la adulți, fiind cuprinsă între 19 și 30%. Infecția pneumococică a meningelor este deseori asociată cu focare la distanță cum ar fi pneumonia, otita medie, mastoidita, sinuzita sau endocardita. Infecții pneumococice grave pot fi observate la pacienții cu stări predispozante, incluzând splenectomia sau stările de asplenism, mielomul multiplu, hipogamaglobulinemia, alcoolismul, ciroza și sindromul Wiskott-Aldrich. *S. pneumoniae* este cel mai frecvent izolat microorganism în cazul pacienților cu un traumatism al capului care au suferit o fractură de bază de craniu cu o scurgere ulterioară de LCR.

Deși meningita cu *L. monocytogenes* reprezintă numai o mică parte din cazurile de meningită bacteriană din Statele Unite, mortalitatea rămâne mare (vezi tabelul 377-2). Infecțiile cu *Listeria* sunt mai frecvente la nou născuți, vârstnici, alcoolici, diabetici, pacienți cu cancer și la adulții imunosupresați (de exemplu pacienții cu transplant renal și cei cu SIDA). Incidența meningoencefalitei cu *Listeria* poate fi în declin în cazul persoanelor cu transplant renal datorită utilizării frecvente a profilaxiei cu trimetoprim-sulfametoxazol. Totuși, până la 30% dintre adulții și 50% dintre copiii cu listerioză nu au vreo cauză subiacentă aparentă. Infecții grave cu *Listeria* au fost asociate cu multiple izbucniri legate de alimente, fiind implicate salata de varză, laptele și brânza contaminate.

Meningitele datorate bacililor gram-negativi aerobi sunt neobișnuite cu excepția vârstelor extreme. *E. coli* este izolată la 30 până la 50% dintre nou născuții cu meningită bacteriană. Tulpinile de *Klebsiella*, *E. coli*, și *Pseudomonas aeroginosa* pot fi izolate de asemenea consecutiv traumatismelor craniene sau intervențiilor neurochirurgicale, la vârstnici, la pacienții imunosupresați și la pacienții cu bacteriemie cu gram-negativi sau cu strongiloidoză. În ciuda frecvenței relativ joase a meningitelor produse de acest grup de microorganisme, mortalitatea rămâne mare. Multe dintre aceste infecții au origine nosocomială, deși meningitele cu bacili gram-negativi contractate în comunitate par să aibă o frecvență în creștere, îndeosebi printre vârstnici și la adulții debilitați, alcoolici sau diabetici. Meningita stafilococică este rară cu excepția pacienților la care s-a instalat un șunt pentru curgerea LCR, la care *Staphylococcus epidermidis* este cel mai frecvent microorganism. Meningita produsă de *S. aureus* este neobișnuită și constituie aproximativ 1 până la 8% din cazuri în diferite studii. *S. aureus* este a doua cauză în ordinea frecvenței a infecțiilor șunturilor LCR și este de asemenea un agent patogen nosocomial. Deși

Tabelul 377-3

Etiologia meningitelor bacteriene în patru arii geografice (% din totalul cazurilor)

Organismul	Statele Unite 1978-1981	Marea Britanie 1980-1984	Dakar, Senegal 1970-1979	Salvador, Brazilia 1973-1982
H. influenzae	48	29	20	23
S. pneumoniae	13	20	29	17
N. meningitidis	20	25	11	32
Streptococi de grup B	3	7	4	2
L. monocytogenes	2	2	<0,5	–
Altele	8	16	9	8
Necunoscute	6	–	26	19

SURSĂ: După Roos și colab.

meningitele secundare sunt neobișnuite în timpul evoluției endocarditelor infecțioase, majoritatea acestora sunt produse de *S. aureus*. Alte stări asociate importante cuprind traumatismele craniene, abcesele din alte organe, intervențiile neurochirurgicale, sinuzitele, osteomielita, pneumonia, celulita, ulcerele de decubit și șunturile sau protezele vasculare infectate. Mulți pacienți au stări patologice concomitente, cuprinzând diabetul zaharat, malignitățile, insuficiența renală și imunosupresia. Mortalitatea în meningita stafilococică rămâne mare (aproximativ 50% la adulți), deși prognosticul infecțiilor șunturilor LCR este mai favorabil.

Streptococii de grup B sunt o cauză importantă de meningită neonatală. Aceste infecții pot apărea ca septicemii cu debut precoce asociate cu ruptura prematură de membrane și greutate scăzută la naștere sau ca meningite cu debut tardiv la mai mult de 7 zile după naștere. Forma de debut precoce este contractată din tractul genital matern, în timp ce sursa de streptococi de grup B în cazul bolii cu debut tardiv este mai controversată; cel puțin 40% dintre copiii infectați sunt născuți de mame cu culturi negative. La adulți au fost semnalate cazuri rare de meningită cu streptococi de grup B, incluzând femei în perioada postpartum după expulzie pe cale vaginală. Infecțiile cu bacteriemie, îndeosebi la adulții mai vârstnici, fără legătură cu sarcina, apar în cazul existenței unor factori de risc subiacenți: diabetul zaharat, bolile maligne, insuficiența hepatică sau un istoric de alcoolism, deficitele neurologice, insuficiența renală, colagenoze, insuficiența cardiacă congestivă, utilizarea cateterelor intravenoase, administrarea de glucocorticoizi, asplenismul și SIDA. Totuși, meningita streptococică este o boală rară la adult.

Meningita produsă de bacterii anaerobe este rară, constituind mai puțin de 1% din cazurile piogene. Izolarea de bacterii anaerobe din LCR trebuie să sugereze ruptura intraventriculară a unui abces cerebral. Majoritatea celorlalte cazuri apar prin diseminarea unei infecții secundare unui focar patologic învecinat și sunt întâlnite la pacienții predispuși la procese intracraniene supurative de focar.

O mulțime de microorganisme au fost dovedite ca fiind cauze de meningită în cazuri izolate sau la un număr mic de pacienți. Meningita produsă de *Flavobacterium meningosepticum* poate fi o problemă în unele unități de terapie intensivă neonatală, iar meningitele nosocomiale produse de alți bacili gram-negativi sau de tulpinile *Acinetobacter* par să aibă o frecvență în creștere. Meningitele bacteriene polimicrobiene cu izolarea simultană a două sau mai multe specii bacteriene din LCR sunt neobișnuite și constituie mai puțin de 1% din cazuri. Majoritatea cazurilor apar la adulți și au un spectru larg de agenți etiologici. Majoritatea pacienților avuseseră tumori în imediata vecinătate a nevraxului, carcinoame rectale sau o comunicare fistuloasă cu SNC. Izolarea simultană de viruși și bacterii din LCR este rară. Totuși, eșantioanele de LCR sunt rar cultivate pentru ambele grupuri de microorganisme, iar această incidență poate fi o mare subestimare a problemei de față.

PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE Din moment ce majoritatea cazurilor de meningită bacteriană au origine hematogenă, patogeneza implică parcurgerea secvențială a unor trepte legate de exprimarea mai multor factori diferiți de virulență bacteriană care depășesc mecanismele de apărare ale gazdei și permit agenților patogeni să pătrundă, să invadeze și să se multiplice în LCR. Aceste trepte ale mecanismului patogenezei cuprind următoarele: (1) colonizare nazofaringiană, (2) invadarea celulelor epiteliului nazofaringian, (3) invadarea curentului sanguin, (4) bacteriemia cu supraviețuire intravasculară, (5) traversarea prin bariera hematoencefalică și pătrunderea în LCR, (6) supraviețuirea și replicarea în interiorul spațiului subarahnoidian.

Colonizarea și invadarea mucoasei nazofaringiene de către agenții patogeni ai meningitelor necesită evitarea IgA secretorii, evitarea mecanismelor ciliare de curățire, aderarea de membrana apicală a celulelor epiteliale și trecerea spre regiunile bazolaterale ale celulelor. Practic toate tulpinile izolate în clinică ale celor trei agenți patogeni majori secretă proteaze anti IgA care clivează regiunea posterioară a IgA și o transformă în regiune nefuncțională, facilitând prin aceasta aderarea bacteriilor la epiteliu. Studiile folosind un model de cultură de organ nazofaringian uman au elucidat mecanismele distincte ale adeziunii și invaziei ale agenților patogeni umani *H. influenzae* și *N. meningitidis*. Infectarea culturilor de organ nazofaringian uman cu oricare dintre cele două microorganisme are ca rezultat o lezare a celulelor epiteliale ciliate, cu ciliostază și aderare selectivă de celule epiteliale neciliate. Aderarea meningococică este dependentă de exprimarea pililor pe suprafața celulară, iar microorganismul interacționează cu microvilii celulelor epiteliale. Meningococii pătrund în celulele epiteliale neciliate printr-un proces de endocitoză și se îndreaptă spre polul antiluminal pe un traseu transcelular în interiorul unor vacuole înconjurate de membrană. *H. influenzae*, dimpotrivă, creează separații între regiunile joncțiunilor apicale strânse ale celulelor epiteliului columnar și invadează în principal printr-un traseu intercelular. După aderarea la epiteliul nazofaringian și invadarea lui, bacteriile patogene trebuie să pătrundă și să supraviețuiască în interiorul spațiului intravascular, înainte de penetrarea în SNC. Evitarea căilor alternative ale complementului gazdei constituie o stratagemă importantă a agenților patogeni ai meningitelor pentru a reuși să supraviețuiască intravascular; această proprietate care conferă virulență este în mare parte dependentă de expresia polizaharidelor capsulare. Substratul molecular actual al acestei stratageme de evitare a complementului diferă între cei trei agenți patogeni majori ai meningitelor și a fost atribuit acidului sialic din capsula meningococilor de serie-grup B și C, a streptococilor de grup B și a *E. coli* și capsulei polizaharidice ale *H. influenzae* de tip b (poliribozoil-ribozo-fosfat), care ajută la evitarea complementului, prin mecanisme oarecum diferite.

O dată ce a apărut bacteriemia, bacteriile patogene trebuie să invadeze SNC. Sediul și mecanismul invadării meningelor de către bacterii sunt totuși puțin înțelese. Primele studii pe un model experimental de meningită cu *H. influenzae* folosind șoareci nou născuți au sugerat că sinusurile venoase ale durei mater constituie calea majoră de invadare a SNC. Totuși, studii mai recente sugerează că o inflamație focală sterilă nespecifică deasupra lamei ciuruite facilitează invadarea SNC prin acest loc. Studii experimentale au demonstrat de asemenea că bacteriile pot pătrunde în LCR prin plexul coroid, fenomenul fiind legat de ritmul foarte rapid al curgerii sângelui și de capilarele fenestrate din această structură. Sunt propuse trei ipoteze pentru explicarea neurotropismului observat al agenților patogeni ai meningitelor și pentru pătrunderea lor în SNC; (1) meningita este secundară unei bacteriemii confirmate, care trebuie să aibă o durată și cantitate suficiente, (2) aderarea de componente critice ale barierei hematoencefalice poate media invadarea SNC, susținută de rolul potențial al aderării tulpinilor de *E. coli* de suprafața luminală a endoteliului microvascular cerebral și de suprafața epitelială a plexului coroid și a ventriculilor și (3) micro-organismele sunt transportate în interiorul macrofagelor sau al altor fagocite, pătrunzând în SNC prin căile normale de circulație a celulelor (cum apare în cazul *Streptococcus suis*).

O dată ce bacteriile traversează bariera hematoencefalică și pătrund în SNC, mecanismele de apărare umorală ale gazdei, îndeosebi cele dependente de activitatea imunoglobulinelor și a complementului, sunt practic absente, având ca rezultat un avantaj semnificativ pentru agenții patogeni. Deoarece activitatea de opsonizare este deseori nedetectabilă chiar în LCR infectat, fagocitoza bacteriilor patogene încapsulate din mediul fluid al LCR este ineficientă. Astfel, meningita bacteriană reprezintă o infecție într-o zonă de rezistență slăbită a gazdei,

ducând în mod frecvent la densităţi bacteriene foarte mari în LCR şi impunând folosirea agenţilor bactericizi pentru un răspuns optim la tratament.

O dată ce bacteriile pătrund şi se multiplică în interiorul LCR, urmează producerea inflamaţiei în spaţiul subarahnoidian. Această inflamaţie este responsabilă în mare parte de consecinţele fiziopatologice care contribuie la sindromul clinic de meningită bacteriană, cuprinzând următoarele: permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice, edemul cerebral (cu origine vasogenă, interstiţială şi citotoxică), rezistenţa crescută la curgere a LCR, vasculita cerebrală, presiunea intracraniană crescută, fluxul sanguin cerebral scăzut şi/sau pierderea autoreglării fluxului sanguin cerebral, hipoxia corticală şi acidoza LCR.

Pleiocitoza cu neutrofile din LCR este o emblemă a existenţei inflamaţiei în spaţiul subarahnoidian. Totuşi, calea prin care pătrund neutrofilele în LCR este în mare parte necunoscută. Aderarea neutrofilelor la celulele endoteliului vascular este o primă condiţie necesară pentru această traversare; pretratarea celulelor endoteliale în cultură de ţesuturi cu diferite citokine inflamatorii induce formarea de molecule specifice pentru aderare [de exemplu molecula endotelială pentru aderarea leucocitelor 1 (ELAM-1)], deşi existenţa în endoteliul cerebral a unora dintre aceste molecule pentru aderare nu a fost încă demonstrată. Aderarea leucocitelor de celulele endoteliale este mediată de glicoproteinele transmembranare specifice exprimate pe celulele endoteliale care interacţionează cu omologii specifici de pe neutrofile. Trei familii de molecule pentru aderare pot media aceste interacţiuni importante, cuprinzând superfamilia imunoglobulinelor (de exemplu, moleculele de aderare intercelulară ICAM-1 şi ICAM-2), familia integrinelor (de exemplu, subfamilia CD11/CD18) şi familia selectinelor (ELAM-1). Interrelaţiile complexe între aceste trei familii, incluzând capacitatea de inducere a aderării neutrofilelor şi participarea glicoproteinelor multiple la diapedeză şi inducerea inflamaţiei, sunt tratate mai în detaliu în Cap 120. Este demn de luat în seamă faptul că blocarea aderării neutrofilelor la endoteliu prin administrarea pe cale sistemică de anticorpi monoclonali (IB4) împotriva familiei de receptori CD11/CD18, de anticorpi monoclonali împotriva ICAM-1, de peptide ce provin din hemaglutinina filamentară a *B. pertussis* (ce mimează selectina) sau de fucoidin, un homopolimer al L-fucozei sulfatate cunoscut ca inhibitor al receptorului leucocitar de L-selectină duce la reducerea pleiocitozei în LCR la animale de experiment cu diferite tipuri de meningită. Pleiocitoza din LCR consecutivă stimulării cu microorganisme vii şi componente ale peretelui celular este înlăturată. Tratamentul combinat cu dexametazonă şi anticorpi monoclonali IB4 este mai eficient decât fiecare agent administrat singur pentru prevenirea pleiocitozei din LCR. Precoce în timpul bolii, aderenţa leucocitelor de endoteliul cerebromicrovascular pare a apărea preferenţial în venele piei-mater.

Inflamaţia din spaţiul subarahnoidian este indusă de constituenţi ai bacteriilor. Polizaharidele capsulare în mod evident nu produc reacţii inflamatorii, deşi capsula bacteriană este crucială pentru supravieţuirea agenţilor patogeni ai meningitelor în spaţiul intravascular şi cel subarahnoidian. Studiile experimentale pe animale au demonstrat faptul că peretele celular al microorganismelor gram-pozitive şi endotoxinele [lipopolizaharide (LPZ) sau lipooligozaharide] microorganismelor gram-negative induc inflamaţia în spaţiul subarahnoidian. În cazul pneumococului, injectarea în cisterne a componentelor majore ale peretelui celular (acidul teicoic şi peptidoglicanii) induce inflamaţia. În meningitele cu gram negativi regiunea lipidică A a LPZ este responsabilă pentru inducerea inflamaţiei. Modificările inflamatorii al LCR sunt de asemenea induse după inocularea în cisterne de vezicule constituite din membrana externă a *H. influenzae* tip b, care pot servi ca un vehicul nereplicativ în ceea ce priveşte transportul părţilor toxice ale LPZ la celulele gazdei, in vivo. Peretele celular pneumococic şi LPZ ale *H. influenzae* de tip b induc inflamaţia în spaţiul subarahnoidian, stimulând eliberarea de diverşi mediatori ai inflamaţiei în interiorul SNC. Atât interleukina 1 (IL-1) cât şi factorul de necroză tumorală (FNT) apar în LCR rapid după inocularea în cisterne a peretelui celular pneumococic sau a LPZ ale bacteriilor gram-negative. Aceste citokine proinflamatorii induc inflamaţia în spaţiul subarahnoidian independent şi par să acţioneze sinergic în producerea acestui efect. În plus, concentraţiile crescute în LCR de FNT pot fi specifice meningitelor bacteriene, din moment ce niveluri ridicate se găsesc în meningita bacteriană, dar nu şi în cea virală, atât în modele animale cât şi în cele umane. Rolul altor citokine inflamatorii în inducerea inflamaţiei în spaţiul subarahnoidian este mai puţin clar. Deşi interleukina 6 (IL-6) şi factorul de activare al plachetelor (FAP) sunt prezente în concentraţii crescute în LCR în timpul bolii, o contribuţie precisă a acestor citokine inflamatorii în interiorul SNC este necunoscută. FAP pare să contribuie direct la apariţia inflamaţiei în spatele subarhnoidian în timpul meningitei pneumococice, dar are doar un rol de susţinere când inflamaţia este produsă de LPZele *H. influenzae*. Totuşi, concentraţiile mai mari în LCR ale FNT şi FAP sunt asociate cu o gravitate crescută a bolii la copii. IL-8 şi IL-10 sunt găsite de asemenea în LCR la pacienţii cu meningită bacteriană; IL-10 poate inhiba răspunsul inflamator în această boală.

Una dintre consecinţele fiziopatologice majore ale meningitei bacteriene este permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice, care duce la edemul cerebral vasogen. După inocularea în cisterne a bacteriilor patogene la animalele de experienţă se observă la nivelul endoteliului capilarelor cerebrale o reacţie constantă a gazdei la meningita experimentală, caracterizată morfologic printr-o creştere precoce şi susţinută a formării de vezicule de pinocitoză şi o separare progresivă la nivelul joncţiunilor strânse intercelulare. Aceste modificări morfologice se corelează cu penetrarea unei proteine marker (albumina) prin bariera hematoencefalică. Leucocitele din LCR amplifică modificările permeabilităţii tardiv în evoluţia bolii. Inocularea în cisterne de pereţi celulari pneumococici, de LPZ ale *H. influenzae* tip b, de vezicule de membrană externă preparate din *H. influenzae* şi de diverse citokine proinflamatorii, toate induc creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice in vivo. Încapsularea *H. influenzae* nu este esenţială pentru lezarea barierei hematoencefalice, dar facilitează agravarea leziunilor in vivo datorită faptului că permite microorganismului să scape de mecanismele de epurare ale gazdei în LCR. Studiile care utilizează o metodă de perfuzie în situ cu albumină-aur coloidal ca trasor, la fel ca metodele complementare de detectare cu ajutorul tehnicilor imunologice combinate cu detectarea cu aur a albuminei monomerice perfuzate, au identificat venulele postcapilare ca sediu al trecerii albuminei în spaţiul subarahnoidian în timpul evoluţiei meningitei bacteriene. Trecerea albuminei se face în principal pe o cale paracelulară prin deschiderea joncţiunilor intercelulare în segmentele venulare, deoarece transcitoza către polul antiluminal al endoteliului este minimă. Deşi alte componente gram-negative ale peretelui celular, pe lângă LPZ (de exemplu peptidoglicanii), pot induce inflamaţia în spaţiul subarahnoidian, efectul este minim în comparaţie cu LPZ luate singure. Mesagerii primari şi secundari care guvernează în mod cert modificările permeabilităţii barierei hematoencefalice şi scurgerile paracelulare de albumină rămân necunoscuţi, dar dezvoltarea sistemelor in vitro cu celule izolate din endoteliul microvascular cerebral, poate ajuta la descifrarea acestui fenomen la nivel celular. În plus, evidenţierea recentă a concentraţiilor crescute ale aminoacizilor excitatori în LCR în meningite sugerează un rol al acestor substanţe în alterarea homeostazei SNC.

Altă consecinţă fiziopatologică importantă a inflamaţiei spaţiului subarahnoidian este producerea unei presiuni intracra-

niene crescute (PIC) cauzată în principal (dar nu exclusiv) de instalarea edemului cerebral care poate fi de origine vasogenă, interstițială și/sau citotoxică. Edemul cerebral vasogen este în principal rezultatul creșterii permeabilității barierei hemato-encefalice. Edemul cerebral citotoxic rezultă din tumefierea elementelor celulare ale creierului, cel mai probabil datorită eliberării de factori toxici din neutrofile și/sau din bacterii. Edemul cerebral interstițial care apare în evoluția meningitei este în mare parte datorat obstrucției căilor normale ale curgerii LCR, având drept rezultat creșterea rezistenței la curgere a acestuia. Edemul cerebral se găsește întotdeauna în diferite tipuri de meningită la animalele de experiență, măsurându-se prin conținutul crescut al apei din creier. Diminuarea edemului cerebral existent, atenuarea creșterii PIC și a creșterii rezistenței la curgere a LCR prin administrarea de glucocorticoizi în modele de meningită experimentală la animale a dus direct la reevaluarea rolurilor adjuvante potențiale ale acestor agenți în tratamentul bolii (vezi mai jos). Modificările fluxului sanguin cerebral au fost de asemenea demonstrate la modelele animale și la pacienții cu meningită bacteriană. Într-un model de meningită cu *H. influenzae* la un pui de maimuță Rhesus, anumite arii ale cortexului (postcentrală, temporală și occipitală) au fost hipoperfuzate comparativ cu hipotalamusul și mezencefalul, în timp ce trunchiul cerebral a fost hiperperfuzat, sugerând că hipoperfuzia cerebrală corticală având ca rezultat anoxia cerebrală relativă poate fi o modificare fiziologică precoce în timpul evoluției meningitei cu *H. influenzae*. Pierderea autoreglării cerebrale a fost demonstrată pe un model experimental de meningită pneumococică la iepuri. A fost sugerat că fluctuații chiar minore ale presiunii arteriale medii pot avea efecte adverse la pacienții cu meningită, deoarece autoreglarea poate fi pierdută, rezultând o creștere a riscului de leziuni cerebrale datorate atât hipotensiunii cât și hipertensiunii tranzitorii. Modificările fluxului sanguin pot duce la hipoxie regională, creșterea concentrației de lactat din creier, secundară utilizării glucozei pe căile metabolismului anaerob, și acidoza LCR, care poate fi un precursor al encefalopatiei. Este posibil ca generarea de intermediari activi ai oxigenului sau ai nitrogenului în rețeaua microvasculară să potențeze aceste modificări în fluxul sanguin cerebral regional. Perfuzarea de superoxid dismutază, catalază sau deferoxim influențează modificările precoce ale fluxului sanguin cerebral în modele experimentale de meningită pneumococică. Concentrația crescută de nitrit în LCR, un metabolit major la oxidului nitric, a fost observată pe modele experimentale la animale și la pacienții cu meningită bacteriană. Modificările fluxului sangvin cerebral regional, edemul cerebral, permeabilitatea barierei hemato-encefalice și pleiocitoza LCR scad adesea la animalele ce primesc inhibitori ai sintezei oxidului nitric.

MORFOPATOLOGIE Emblema morfopatologică a meningitei bacteriene este exudatul din spațiul subarahnoidian. La examinarea macroscopică, exudatul are un aspect tipic, galben-cenușiu sau verde-gălbui. Este cel mai abundent în cisternele de la baza creierului și pe suprafețele convexe ale emisferelor cerebrale, în șanțurile rolandic și silvian. Exudatul purulent se acumulează în cisternele bazale și astfel, în absența obstrucției, se extinde de-a lungul măduvei spinării și al tecilor nervilor și în interiorul sistemului ventricular. Examenul microscopic al exudatului din spațiul subarahnoidian în stadiile precoce de boală evidențiază un număr mare de neutrofile și de bacterii. Într-un interval de 2-3 zile de la infecție apar semnele de inflamație în pereții vaselor sanguine subarahnoidiene mici și medii. Infiltrarea de către limfocite și neutrofile a spațiului subintimal din pereții arteriali este relativ caracteristică infecției meningelor. Venele meningeale se dilată și suferă infecții murale care pot fi complicate de necroza focală a peretelui vascular, de formarea unui trombus mural în lumen sau de afectarea sinusurilor durale. Infarctul cortical hemoragic poate fi rezultatul trombozelor venelor corticale și ale sinusului dural. Spre sfârșitul primei săptămâni de existență a inflamației meningeale se produce o modificare a compoziției celulare a exudatului subarahnoidian. Neutrofilele încep să degenereze și sunt înlocuite de macrofage, derivate din histiocitele meningeale. Nucleii neuronilor afectați și ai celulelor gliale afectate se micșorează, devin picnotici și închiși la culoare. În continuare se produce infiltrarea țesuturilor subependimare și a spațiilor perivasculare cu neutrofile și limfocite. Blocarea căilor normale ale LCR, în special în ventriculul al patrulea la nivelul orificiului lui Magendie aflat pe linia mediană și la nivelul orificiilor laterale ale lui Luschka, poate avea ca rezultat hidrocefalia necomunicantă sau obstructivă. Perturbarea absorbției LCR prin vilii arahnoidei poate fi rezultatul acumulării de exudat fibrinopurulent. Edemul cerebral difuz și/sau presiunea intracraniană crescută pot duce la o herniere cerebrală cu risc vital. Deficitele nervilor cranieni și spinali, deficitele neurologice de focar, tulburările convulsive, encefalopatia și revărsatele subdurale sunt toate complicații recunoscute ale meningitei.

MANIFESTĂRI CLINICE Tabloul clinic clasic al adulților cu meningită bacteriană include cefaleea, febra și meningismul, deseori cu semne de disfuncție cerebrală; aceste manifestări sunt observate la mai mult de 85% dintre pacienți. Greața, vărsăturile, contracturile, astenia, transpirațiile profuze, mialgiile și fotofobia sunt de asemenea frecvente. Meningismul poate fi subtil sau marcat, însoțit de semnele Kernig și/sau Brudzinski. Aceste semne sunt evidente numai la aproximativ 50% dintre adulții cu meningită bacteriană, iar absența lor nu elimină această posibilitate de diagnostic. Disfuncția cerebrală este manifestată în principal prin confuzie, delir sau prin alterarea stării de conștiență care poate merge de la letargie la comă. Paraliziile de nervi cranieni afectând în special nervii cranieni IV, VI și VII apar în 10 până la 20% din cazuri, ocazional fiind concomitente cu deficite neurologice de focar, cum ar fi defectele de câmp vizual, disfazia și hemiparezele. Crizele convulsive apar la aproximativ 40% din cazuri. Convulsii recurente și deficite neurologice focale sunt mult mai frecvente în stadiile precoce ale meningitei pneumococice decât a celei meningococice sau cu *H. influenzae*. Prezența unei paralizii bilaterale de nerv șase, manifestată ca pareză a mușchilor drepți laterali, sugerează o creștere a PIC. Edemul papilar este rar (< 1% din pacienți) și trebuie să sugereze un diagnostic alternativ, cum ar fi prezența unei formațiuni intracraniene. Tardiv în evoluția bolii, pacienții pot avea și alte semne de PIC crescută, cuprinzând coma, hipertensiunea, bradicardia și paralizia de nerv trei; aceste manifestări sunt semne de prognostic sumbru. Deficitele neurologice de focar, activitatea convulsivantă și encefalopatia pot lua naștere datorită ischemiei și/sau infarctului cortical și/sau subcortical, datorită unei PIC crescute sau datorită producerii unui revărsat subdural.

Anumite simptome și/sau semne pot sugera un anumit diagnostic etiologic la pacienții cu meningită. Meningococemia cu sau fără meningită se manifestă cu un rash pregnant, în special la extremități, la aproximativ 50% dintre pacienți. Precoce în evoluția procesului patologic, rash-ul este deseori eritematos și macular, dar în mod tipic evoluează rapid spre o fază peteșială, cu fuzionarea ulterioară într-o formă purpurică cu necroze în centrul zonelor purpurice cu aspect cenușiu metalic. Acest rash deseori evoluează rapid, uneori cu apariția unor leziuni peteșiale noi în timpul examenului fizic. Un rash similar poate fi văzut de asemenea în alte forme de meningită (de exemplu, cea produsă de virusul echo tip 9, de *S. aureus*, tulpinile de *Acinetobacter* și, rareori, de *S. pneumoniae* sau *H. influenzae*), în febra pătată a Munților Stâncoși sau în alte rickettsioze, în endocardita cu *S. aureus*, în sepsisul cu evoluție rapidă produs de bacteriile încapsulate la pacienții splenectomizați sau în boli neinfecțioase cum ar fi vasculitele sau purpura trombotică trombocitopenică. Un focar suplimentar de infecție supurativă, tipice fiind otita medie, sinuzita și

pneumonia, poate fi întâlnit la aproximativ 30% dintre pacienții cu meningite pneumococice sau cu *H. influenzae*. Pacienții cu meningită consecutivă unei scurgeri de LCR pot prezenta rinoree sau otoree datorate persistenței defectului.

În mod invers, anumite subgrupuri de pacienți pot să nu manifeste multe dintre semnele și/sau simptomele clasice de meningită bacteriană. Meningismul și/sau febra sunt frecvent absente la nou-născuți și singurele manifestări clinice pot fi agitația, plânsul intens, refuzul hranei, iritabilitatea sau alte manifestări nespecifice. Vârstnicii deseori au manifestări insidioase, debutând cu letargie sau obnubilare și cu semne variabile de inflamație meningeală și fără febră. La acest subgrup de pacienți, o alterare a statusului mental nu trebuie să fie atribuită altor cauze până când nu este exclusă meningita bacteriană prin examinarea LCR. Multe dintre semnele de meningită bacteriană, incluzând alterări ale conștienței, sunt prezente la pacienți aflați după o intervenție neurochirurgicală și/sau după un traumatism cranian. Diagnosticul de meningită este dificil de stabilit în această situație și medicul trebuie să stabilească un prag scăzut pentru examenul LCR, dacă apare vreo deteriorare clinică.

DIAGNOSTIC Diagnosticul meningitei bacteriene se bazează pe examinarea LCR, recoltat de obicei prin puncție lombară. Când sunt prezente edemul papilar și/sau manifestări neurologice de focar sugestive pentru existența unei formațiuni intracraniene, nu trebuie făcută puncție lombară până când nu se practică o scanare prin tomografie computerizată (TC) sau prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Totuși, dacă meningita rămâne o suspiciune majoră trebuie recoltat sânge pentru hemoculturi și trebuie începută terapia antimicrobiană empirică în timpul practicării explorărilor neuroimagistice. Deși culturile făcute din LCR pot fi sterile, profilul LCR va fi totuși sugestiv pentru meningita bacteriană, în ciuda terapiei antimicrobiene empirice.

Trăsăturile tipice ale LCR din meningita bacteriană acută constau dintr-o presiune de curgere crescută, o pleiocitoză cu neutrofilie, o concentrație crescută de proteine și din hipoglicorahie. Presiunea de curgere este crescută practic în toate cazurile. Valorile care depășesc 600 mm de apă sugerează existența edemului cerebral, a hidrocefaliei comunicante sau a focarelor supurative intracraniene. Aspectul lichidului la examinarea macroscopică poate fi cu flocoane sau tulbure, dacă numărul de leucocite este crescut. Ocazional, lichidul poate părea tulbure datorită prezenței microorganismelor, în absența unei pleiocitoze semnificative în LCR; acesta este un semn de prognostic infaust. Puncția lombară traumatizantă poate produce un LCR inițial hemoragic, dar care trebuie să se clarifice pe măsură ce curgerea continuă. Xantocromia poate apărea în timpul evoluției meningitei, dar trebuie să sugereze posibilitatea existenței unei hemoragii subarahnoidiene, iar la pacienții cu boli cardiace valvulare ridică problema existenței unui anevrism micotic rupt. Concentrația de leucocite din LCR este de obicei crescută în meningitele bacteriene netratate, putând fi între 10 și peste 1000 x 10^3 la litru. Valori > 1.000 x 10^3 / l sunt găsite în 60-70% din cazuri. Leucocitoza arată o predominanță a neutrofilelor. O concentrație foarte scăzută a leucocitelor din LCR în meningita bacteriană a fost deseori asociată cu un prognostic sumbru. Prin urmare, colorația Gram și culturile trebuie făcute din toate probele de LCR, chiar în absența unei pleiocitoze în LCR. Concentrația de proteine din LCR este crescută practic în toate cazurile de meningită bacteriană, uneori până la un grad extrem atunci când este prezent blocul spinal, posibil datorită distrucției barierei hematoencefalice și/sau datorită producerii de proteine de către leucocitele și/sau microorganismele din spațiul subarahnoidian. Concentrația de glucoză din LCR este mai mică de 40 mg/dL (<2,2 mmol/l) la aproximativ 60% dintre pacienții cu meningită bacteriană, iar raportul dintre concentrația glucozei din LCR și din ser este mai mic de 0,31 la aproximativ 70% dintre pacienți. Concentrația de glucoză din LCR trebuie să fie comparată, pentru o evaluare corectă, cu concentrația simultană de glucoză din ser. Un studiu recent a arătat că un nivel al glucozei din LCR mai mic de 34 mg/dL (1,9 mmol/l), un raport al glucozei LCR/ser mai mic de 0,23, un nivel al proteinelor din LCR mai mare de 2,2 g/l (220 mg/dl) și mai mult de 2000 x 10^6 leucocite la litru în LCR sau mai mult de 1180 x 10^6 neutrofile la litru în LCR sunt indicatori specifici pentru meningita bacteriană spre a fi diferențiată de cea virală cu o certitudine de 99% sau mai mult.

Examinarea LCR prin colorația Gram trebuie să fie făcută întotdeauna și permite o identificare rapidă și cu acuratețe a agentului etiologic în aproximativ 60 până la 90% din cazurile de meningită bacteriană (sensibilitatea globală este de aproximativ 75%). Probabilitatea de detectare a microorganismului este proporțională cu concentrația bacteriană din LCR. Rezultatele fals pozitive pot apărea datorită contaminării tuburilor de colectare sau a reactivilor coloranți. Rezultatele negative la colorația Gram a probei de LCR sunt de obicei legate de o terapie antimicrobiană anterioară și de concentrațiile scăzute de microorganisme în LCR. Culturile din LCR sunt pozitive la aproximativ 70 până la 85% dintre pacienții cu meningită bacteriană. Probabilitatea de a identifica un microorganism poate scădea la pacienții care au primit anterior un tratament antimicrobian. Hemoculturile trebuie de asemenea să fie făcute, deoarece ele sunt pozitive la o proporție variabilă de pacienți cu meningită bacteriană, în funcție de agentul patogen.

Multe alte teste de diagnostic rapid au fost concepute pentru a ajuta la diagnosticarea meningitei bacteriene atunci când examinarea prin colorația Gram dă rezultate negative. Contraimunelectroforeza (CIE) poate fi utilă pentru detectarea în LCR a antigenelor microbiene specifice, cu o sensibilitate de aproximativ 62 până la 95%, cu o înaltă specificitate. Totuși, noile tehnici care utilizează coaglutinarea stafilococică sau aglutinarea pe latex sunt mai rapide și mai sensibile decât CIE (capacitatea de a detecta concentrații de antigene bacteriene fiind de aproximativ 1 ng/ml în LCR). Trebuie subliniat faptul că un test negativ nu exclude o infecție produsă de un anumit agent patogen al meningitei. Testul limulus lizat este foarte sensibil pentru detectarea LPZ din LCR, deși nu face distincție între microorganismele gram-negative care pot fi prezente, iar rezultatul deseori nu modifică decizia asupra regimului terapeutic. Și alte teste pot fi utile la pacienții selectați. Lipsa concentrațiilor crescute de proteină C-reactivă în LCR este o dovadă importantă a absenței meningitei bacteriene. După cum s-a menționat, creșterea nivelurilor FNT în LCR sugerează o etiologie bacteriană, nu virală. Reacția de polimerizare în lanț (RPL) este folosită pentru amplificarea ADN-ului bacterian din LCR și ajută la punerea diagnosticului de meningită produsă de *H. influnezae*, meningococi, streptococi și *Listeria*. Deși s-au înregistrat și rezultate fals-pozitive, specificitatea și sensibilitatea sunt ambele de aproximativ 90% și în plus poate facilita diagnosticul în cazurile cu rezultate negative coloratia Gram sau culturi.

Tehnicile neuroimagistice, cum ar fi TC și RMN, au un rol mic în diagnosticul meningitei acute bacteriene, dar pot detecta complicațiile și/sau o sursă de infecție parameningeală. TC sau RMN pot fi utile la pacienții cu febră prelungită mai multe zile de la începerea terapiei antimicrobiene, cu prostrație prelungită sau comă, în prezența unei activități convulsive noi sau recurente, cu semne de PIC crescută sau cu deficite neurologice focale. RMN este mai sensibilă decât TC pentru evaluarea revărsatelor subdurale, infarctelor corticale și a cerebritei, dar este mai greu de practicat la bolnavii în stare critică. Marea majoritate a pacienților cu meningită bacteriană suspicionată sau demonstrată nu necesită o explorare neuroimagistică; dacă totuși se realizează o astfel de explorare, rezultatul ei de obicei nu influențează decizia terapeutică.

Cei mai mulți pacienți cu suspiciune de meningită bacteriană necesită o evaluare inițială într-o unitate de terapie intensivă. Pot apărea multiple complicații, incluzând șocul, coagularea intravasculară diseminată, sindromul secreției inadecvate de vasopresină (hormon antidiuretic). În plus față de monitorizarea de rutină, sunt esențiale hemoculturile și analizele pentru factorii de coagulare și electroliți, precum și testele pentru evaluarea funcției renale. Un examen radiologic al toracelui poate releva o pneumonie coexistentă. Frotiurile din material recoltat din leziunile peteșiale sau purpurice pot releva existența cocilor intracelulari în aproximativ 70% din cazurile cu meningococemie. În caz că există o artrită francă, artrocenteza urmată de culturi și frotiuri poate releva agentul etiologic.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Multiple procese infecțioase și neinfecțioase pot fi responsabile de producerea unui sindrom meningitic acut și pot fi confundate cu meningita bacteriană acută, cuprinzând focarele de infecție parameningeală (de exemplu abcesul cerebral, empiemul subdural și abcesul subdural; vezi mai jos), meningitele sau encefalitele virale, sifilisul SNC, manifestările neurologice din boala Lyme, meningita tuberculoasă, meningita fungică, endocardita bacteriană, infecția cu rickettsii cum ar fi febra pătată a Munților Stâncoși, neoplasmele SNC, vasculitele cerebrale, angeitele granulomatoase, sarcoidoza, meningita legată de existența chisturilor, hemoragia subarahnoidiană, sindromul neuroleptic malign, meningita chimică produsă de droguri, agenți de radiocontrast sau de anestezice și diferite sindroame meningeale cronice sau recurente puțin cunoscute.

Rx TRATAMENT

Terapia antimicrobiană Gestul inițial în cazul unui pacient cu suspiciune de meningită bacteriană este efectuarea unei puncții lombare pentru a recolta LCR pentru analize (figura 377-1). Pacienții trebuie să primească un tratament antimicrobian empiric de urgență, în funcție de vârstă și statusul bolii subiacente, în cazul în care nu este identificat nici un agent etiologic prin colorația Gram sau prin testele de diagnostic rapid și dacă diagnosticul de meningită bacteriană este probabil. În cazul puținilor pacienți care prezintă semne de focar la examenul neurologic, trebuie făcută o scanare TC înaintea puncției lombare. Totuși, dacă meningita este foarte probabilă, tratamentul antimicrobian empiric trebuie instituit imediat după ce se obțin două probe de sânge pentru hemoculturi. Regimurile empirice în caz de suspiciune de meningită bacteriană sunt stabilite în principal în funcție de vârsta gazdei și de agentul patogen care este cel mai probabil. La nou-născuții cu vârsta sub 1 lună, cei mai probabili agenți patogeni sunt *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*, și *L. monocytogenes*. În mod frecvent, terapia empirică constă din ampicilină plus o cefalosporină de generația a treia, de obicei cefotaxima, datorită problemelor privind legarea albuminelor de către ceftriaxonă și problemelor legate de metabolismul bilirubinei la această categorie de vârstă. Un regim terapeutic alternativ constă din ampicilină plus un aminoglicozid. La nou-născuții mai mari (cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 săptămâni), infecțiile atât cu *H. influenzae* cât și cu *S. pneumoniae* se alătură agenților patogeni tipici pentru perioada neonatală, iar regimul terapeutic de elecție constă din ampicilină plus o cefalosporină de generația a treia. De la vârsta de 3 luni până la 6 ani poate fi utilizată terapia empirică cu o cefalosporină de generația a treia (și probabil cu vancomicină; vezi mai jos). Unele autorități în materie încă mai recomandă ampicilină plus cloramfenicol sau numai cloramfenicol la această categorie de vârstă, dar cefuroxima trebuie să fie evitată. La adulții tineri, majoritatea cazurilor de meningită sunt produse de *N. meningitidis* sau de *S. pneumoniae* și sunt deseori utilizate cefotaximul sau ceftriaxona. Datorită prevalenței bacililor aerobi gram-negativi la adulții mai vârstnici (peste vârsta de 50 de ani) și a posibilității infectării cu *L. monocytogenes*, regimul empiric trebuie să fie constituit din ampicilină în asociere cu o cefalosporină de generația a treia (și probabil cu vancomicină). La pacienții aflați după intervenții neurochirurgicale sau la cei cu șunturi ale LCR sau cu corpi străini lăsați pe loc, cele mai probabile microorganisme infectante sunt stafilococii, difteroizii sau bacilii gram-negativi, inclusiv *P. aeruginosa*. Terapia antimicrobiană empirică trebuie să conțină în aceste situații vancomicină plus ceftazidimă, până în momentul în care sunt disponibile rezultatele culturilor.

Odată ce microorganismul infectant a fost izolat în cultură (sau identificat prin alte mijloace), terapia antimicrobiană poate fi modificată pentru un tratament optimal bazat pe rezultatele privind sensibilitatea. Pentru meningita bacteriană produsă de *N. meningitidis*, penicilina G sau ampicilina rămân drogurile de elecție Tratamentul meningitei presupuse sau dovedite a fi produsă de *S. penuminiae* a fost puternic compromis de către multiplele tulpini de pneumococi rezistenți la penicilină ce au apărut în ultimii ani; penicilina singură nu mai poate fi recomandată pentru tratamentul empiric, indiferent de grupă de vârstă a pacientului. În plus, înainte de a folosi penicilina împotriva pneumococilor, se recomandă testarea sensibilității la acest medicament a pneumococilor izolați din fluidele sterile ale organismului. Rezistența la penicilină este clasificată ca fiind *relativă* sau *intermediară* dacă concentrația minimă inhibitorie (CMI) este de 0,1-1,0 μg/ml și ca fiind *ridicată* dacă CMI ≥2 μg/ml. În timp ce în unele zone (de ex. Spania, Ungaria și Africa de Sud) s-a raportat un procent mare de tulpini rezistente la penicilină în anii 1908, în Statele Unite, aproximativ 25% din tulpinile izolate au rezistență intermediară la penicilină și aproximativ 5-7% rezistență ridicată (crescută) la penicilină. Este mai

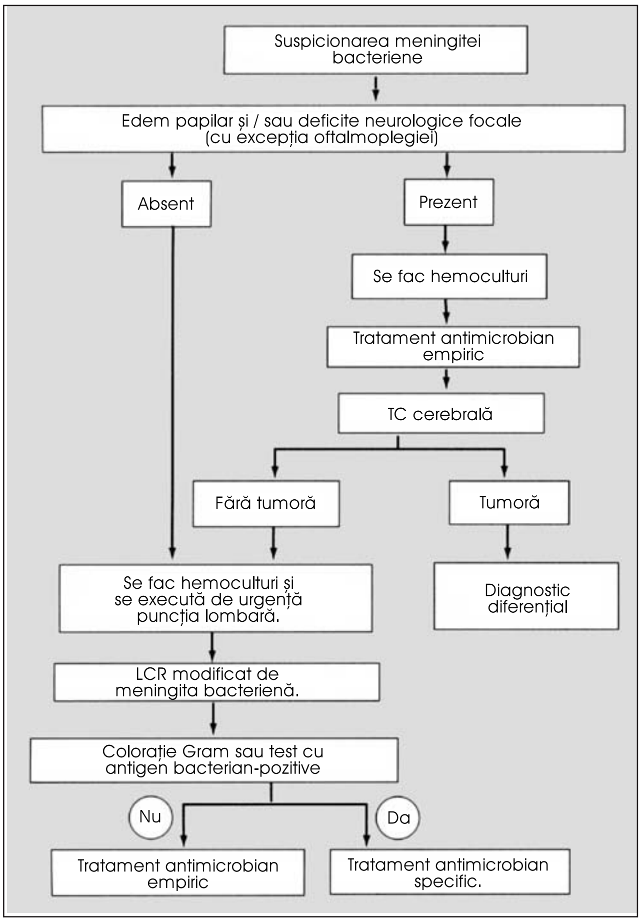


FIGURA 377-1 Algoritm pentru tratamentul inițial al pacienților cu meningită bacteriană acută.

bine să se evite cloramfenicolul ca tratament de alternativă, în ciuda testelor din vitro care sugerează sensibilitatea pneumococilor la acest antibiotic. Cefotaximul sau ceftriaxona singure sunt recomandate când sunt suspectate sau dovedite infecțiile cu tulpini relativ rezistente. Din contra, în zonele în care se găsesc tulpini cu rezistență crescută la penicilină sau cu un procent mare de tulpini rezistente la cefalosporinele de generația a treia, sunt propuse următoarele regiuni: vancomicină plus fie o cefalosporină de generația a treia, fie rifampicină, sau o cefalosporină de generația a treia plus fie ampicilină, fie vancomicină, fie rifampicină. Nici un regim nu și-a dovedit superioritatea. Este necesară o supraveghere atentă când se administrază vancomicina la pacienții care sunt tratați și cu dexametazonă, deoarece acesta reduce penetrația vancomicinei în LCR. Până în prezent, utilizarea vancomicinei plus o cefalosporină de generația a treia pare rezonabilă. Repetarea analizelor LCR după 24-48 de ore este indicată, în special dacă pacientul primește și dexametazonă.

Tulpinile meningococice care sunt relativ rezistente la penicilină au fost semnalate de asemenea în multe zone, îndeosebi în Spania, dar cei mai mulți pacienți care găzduiesc astfel de tulpini s-au însănătoșit cu tratamentul standard cu penicilină. Rezistența la penicilină printre meningococi rămâne în mod stabil la niveluri foarte scăzute în Statele Unite. Aproximativ 33% din tulpinile de *H. influenzae* izolate în Statele Unite produc β-lactamază și sunt rezistente la ampicilină. Din fericire, rezistența la cloramfenicol este rară în Statele Unite, dar poate fi întâlnită la mai mult de 50% din tulpinile izolate din LCR în unele țări.

Recent, Academia Americană de Pediatrie a aprobat folosirea cefalosporinelor de generația a treia ca tratament empiric la copiii cu meningite bacteriene. Ceftriaxona este categoric superioară cefuroximei la această categorie de vârstă. Cefalosporinele de generația au treia au revoluționat tratamentul meningitelor cu bacili enterici gram-negativi. Rate ale vindecării de 78 până la 94% au fost obținute cu acești agenți, iar unul dintre ei, ceftazidima, poate fi folosit ca monoterapie sau ca o componentă a unei scheme de asociere pentru tratamentul pacienților cu meningită cu *Pseudomonas*. Tratamentul cu aminoglicozide administrate intratecal sau intraventricular trebuie luat în calcul la pacienții cu meningită cu bacili gram-negativi aerobi dacă nu există răspuns la terapia sistemică. Agenții chinolonici (de exemplu ciprofloxacina, pefloxacina și ofloxacina) au fost utilizați la unii pacienți cu meningite cu gram-negativi, dar trebuie luați în considerare numai la pacienții adulți cu meningită produsă de bacili gram-negativi cu rezistență multi-drog sau la pacienții la care a eșuat terapia convențională. Cefalosporinele de generația a treia sunt totuși inactive împotriva *L. monocytogenes*; prin urmare, este deseori adăugată empiric ampicilina pentru tratamentul împotriva acestui microorganism. În cazurile documentate de meningită cu *Listeria* trebuie să se acorde încredere unei asocieri dintre un aminoglicozid și ampicilină, pentru a obține o acțiune sinergică in vivo. La pacienții alergici la penicilină poate fi folosit în administrare sistemică trimetoprim-sulfametoxazolul, care este bactericid împotriva *Listeriei* in vitro. Pacienții cu meningită cu *S. aureus* trebuie să fie tratați cu nafcilină, oxacilină sau vancomicină. Deoarece *S. epidermidis* este cel mai frecvent microorganism izolat la pacienții cu o infecție a șuntului LCR, vancomicina este drogul de elecție; rifampicina poate fi adăugată dacă starea pacientului nu se îmbunătățește. Deseori pentru a optimiza tratamentul este necesară îndepărtarea șuntului.

Stabilirea duratei tratamentului pentru meningita bacteriană este bazată în mare parte pe tradiție, în absența unor date științifice riguroase. În general sunt recomandate următoarele durate de tratament: *N. meningitidis:* 7 zile; *H. influenzae:* 7 până la 10 zile; *S. pneumoniae:* 10 până la 14 zile; iar în cazul bacililor gram-negativi aerobi: 3 săptămâni. Tratamentul trebuie să fie individualizat și adaptat în funcție de răspunsul clinic; unii pacienți necesită perioade mai lungi de tratament.

TERAPIA ADJUVANTĂ În ciuda disponibilității terapiei antimicrobiene bactericide, morbiditatea și mortalitatea cauzate de meningita bacteriană rămân la niveluri inacceptabil de înalte. Studiile recente au fost focalizate asupra patogenezei și fiziopatologiei meningitei bacteriene, deoarece introducerea agenților antimicrobieni mai noi nu poate îmbunătăți această situație. Totuși, tratamentul bactericid cu acțiune rapidă, care este dorit la instituirea terapiei cu agenți antimicrobieni, poate avea ca rezultat accentuarea eliberării în LCR de componente proinflamatorii ale peretelui celular bacterian. Instituirea tratamentului cu agenți bacteriolitici în meningitele experimentale are ca rezultat o creștere a concentrației de leucocite în LCR. Tratamentul antibiotic poate avea de asemenea ca rezultat o creștere a concentrației de LPZ libere din LCR în timpul primei zile de tratament la copiii cu meningită cu *H. influenzae*. Prin urmare, agenții antiinflamatori, îndeosebi glucocorticoizii, au demonstrat că scad răspunsul inflamator în spațiul subarahnoidian în modelele experimentale de infecție (evaluat prin pleiocitoza din LCR) având ca rezultat o îmbunătățire în ceea ce privește o mare parte din consecințele fiziopatologice, cuprinzând permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice, edemul cerebral și PIC. Pe baza acestor studii și a efectelor cunoscute ale glucocorticoizilor asupra generării de citokine, acești agenți au fost reevaluați în ceea ce privește administrarea lor la pacienții cu meningită bacteriană. Mai multe studii clinice prospective, randomizate dublu-orb au evaluat acum dexametazona ca terapie auxiliară la copiii cu meningită. Deși mortalitatea nu a fost modificată în majoritatea studiilor, indicatorii inflamației din LCR s-au normalizat mai repede, febra a dispărut mai rapid, iar incidența pierderii bilaterale, de la moderată spre severă, a auzului de cauză neurosenzorială și/sau a sechelelor neurologice luate global a fost scăzută. Într-un studiu egiptean, dexametozona a redus de asemenea mortalitatea la adulții și copiii cu meningită pneumococică tratată. Într-un studiu turcesc recent raportat, afectarea auzului a fost redusă la copii cu meningită pneumococică. Deși au crescut îngrijorările privind folosirea de rutină a dexametazonei la toți pacienții cu meningită bacteriană și cu toate că nu există practic informații asupra nou-născuților și asupra pacienților mai vârstnici, această terapie auxiliară este potențial benefică la copii, îndeosebi la cei cu boală produsă de *H. influenzae* suspicionată sau dovedită. Este esențială în timpul terapiei monitorizarea atentă, pentru depistarea pierderilor sanguine, a hematocritului și a testului cu guaiac în materiile fecale. Mecanismul efectului benefic al dexametazonei este incomplet descifrat, dar concentrația în LCR a IL-1β scade mai rapid la copiii care primesc dexametazona în comparație cu lotul martor cu placebo. Dacă este utilizată dexametazona, trebuie să fie administrată cu puțin timp înainte sau simultan cu prima doză de agent antimicrobian, pentru a atenua la maximum reacția inflamatorie din LCR. Doza recomandată de dexametazonă este de 0,15 mg/kg pe doză, administrată de patru ori pe zi (în total 0,6 mg/kg pe zi) timp de 4 zile. O durată mai scurtă a tratamentului cu dezametazonă (de ex. 2 zile) poate să fi adecvată, după ultimele date. Rolul potențial al tratamentului adjuvant cu dexametazonă la nou-născuți și la adulți este neclar.

Alte terapii adjuvante pot fi utile pentru pacienții cu meningită bacteriană aflați în stare critică. Pacienții cu semne de PIC crescută pot avea beneficii în urma inserării unui dispozitiv de monitorizare a presiunii intracraniene și a unui tratament energic al PIC crescute. Ridicarea capului patului cu 30°, hiperventilația până la un Pa_{CO_2} de 27 până la 30 mm Hg, agenții hiperosmolari cum ar fi manitolul,

lidocaina administrată intravenos pentru a reduce creșterile tranzitorii ale PIC în timpul aspirației endotraheale și glucocorticoizii pot fi încercate individual sau în asociere (vezi Cap 374). Glicerolul, ce poate fi administrat oral, poate reduce sechelele auditive și / sau neurologice indiferent de utilizarea dexametazonei, dar sunt necesare date suplimentare înainte de a fi recomandată folosirea ei de rutină la pacienții cu meningită bacteriană. Crizele convulsive trebuie tratate prompt pentru a evita starea de rău epileptic, cu agenți adecvați cum ar fi lorazepamul sau diazepamul și/sau fenitoina. Ocazional, sunt necesare barbiturice pentru a controla activitatea convulsivă. Poate fi necesar tratamentul șocului și/sau al coagulării intravasculare diseminate (vezi Cap 124). Înlocuirea plasmei sau plasmafereza a dovedit că poate salva viața la unii pacienți cu meningococemie fulminantă, dar această modalitate de tratament trebuie considerată experimentală în momentul actual.

PROGNOSTIC Ratele mortalității din totalul cazurilor de meningită produse de acei agenți patogeni majori, înregistrate în Statele Unite în 1986 sunt arătate în tabelul 377-2. Rata mortalității în meningitele produse de *H. influenzae* este mai mică de 5%, dar poate depăși 20-25% în unele țări în curs de dezvoltare. Meningococemia fără meningită este asociată cu un prognostic mai sumbru decât atunci când există numai meningită produsă de acest microorganism. Meningita pneumococică este asociată cu cea mai înaltă rată a mortalității dintre meningitele produse de către cei trei agenți patogeni majori. Meningita cu bacili gram-negativi aerobi este deseori refractară la tratament și pot apărea recidive. În plus, sechelele neurologice permanente sunt înregistrate în aproximativ o treime până la jumătate dintre supraviețuitorii după meningită bacteriană. Sechelele majore cuprind pierderea auzului sau vorbire întârziată, retardare mentală, paralizie cerebrală, crize convulsive și probleme de comportament. Studiile prospective au documentat pierderea persistentă a auzului de cauză neurosenzitivă la aproximativ 10% din supraviețuitorii după meningită bacteriană (aproximativ 31% consecutiv meningitei pneumococice), o tulburare cu implicații majore pentru creștere și pentru dezvoltarea educațională. În ciuda unui aparent declin recent al incidenței sechelelor neurologice severe la copiii care supraviețuiesc unei meningite bacteriene, după cum a fost evaluat prin puterea de învățare la intrarea în școală, problemele de sănătate publică care rezultă din această boală au o importanță semnificativă pe tot cuprinsul globului.

ABCESELE CEREBRALE

DEFINIȚIE Abcesul cerebral este un proces supurativ focal în interiorul parenchimului cerebral, cu diverse patogeneze și etiologii.

EPIDEMIOLOGIE Incidența abceselor cerebrale a rămas relativ constantă în era antibioticelor; totuși, sunt privite în general ca boli rare, studii pe loturi largi folosind datele de la autopsie raportând o rată a incidenței de 0,18 până la 1,3%. A fost estimat că abcesele cerebrale constituie aproximativ 1 caz la fiecare 10000 de internări în spital și aproximativ 4 până la 10 cazuri sunt întâlnite anual în secțiile de neurochirurgie din spitalele din țările dezvoltate. Deși studiile pe unele loturi au arătat o ușoară creștere a incidenței în ultimii ani, acest lucru poate reprezenta o creștere datorată tehnicilor de diagnostic mai sensibile. În plus, abcesele cerebrale rămân o problemă importantă în țările în curs de dezvoltare, îndeosebi la copiii din regiunile cu nivel socioeconomic scăzut. Procesele supurative focale ale creierului s-au dovedit a fi un tip important de infecții intracraniene la pacienții cu SIDA. De exemplu, numai în cazul encefalitei cu toxoplasma, estimările asupra prevalenței sunt cuprinse între 2,6 și 30,8% dintre pacienții cu SIDA.

În majoritatea loturilor studiate, raportul bărbați/femei a fost de aproximativ 2:1, cu media vârstelor în momentul prezentării la medic cuprinsă între 30 și 50 de ani. Aproximativ 25% din abcesele cerebrale apar la copiii cu vârsta sub 15 ani. Abcesul cerebral la un copil cu vârstă mai mică de 2 ani este foarte neobișnuit și sugerează existența unei meningite cu bacili gram-negativi (îndeosebi *Citrobacter diversus*) asociată. În unele loturi studiate, abcesele cerebrale secundare otitei medii au avut o distribuție bipolară în ceea ce privește categoriile de vârstă, cu vârfuri în perioada copilăriei și după vârsta de 40 de ani. Dimpotrivă, abcesele cerebrale secundare sinuzitelor paranazale apar mai frecvent la vârste cuprinse între 10 și 30 de ani.

ETIOLOGIE În era preantibiotică, cei mai frecvenți agenți etiologici izolați din abcesele cerebrale erau *S. aureus*, streptococii și bacteriile coliforme, deși la până la 50% dintre pacienți nu creștea nimic în cultură. Prin acordarea atenției cuvenite tehnicilor de cultură în anaerobioză, rolul bacteriilor anaerobe în abcesele cerebrale a devenit vizibil, iar abcesele sterile sunt mai rar întâlnite. Probabilitatea ca un anumit agent patogen să fie identificat în abcesele cerebrale depinde foarte mult de statusul imun al gazdei. → ***Etiologia infecțiilor focale ale SNC la pacienții cu SIDA este expusă în Capitolele 308 și 379.***

În prezent, abcesele cerebrale piogene sunt deseori (30 până la 60%) infecții mixte. Rezumând datele reieșite din studiul a 12 loturi separate de pacienți cu abces cerebral, excluzând pacienții cu SIDA, reiese că 61% din microorganismele izolate au fost bacterii aerobe, în timp ce 32% au fost bacterii anaerobe. Streptococii aerobi sau microaerofili au constituit aproximativ o jumătate dintre microorganismele aerobe izolate și au fost observați ca fiind prezenți la aproximativ 70% din totalul pacienților cu abcese cerebrale. Streptococii cel mai frecvent izolați includ microorganismele aparținând grupului *S. intermedius* (*S. anginosus, S. constellatus, S. milleri* etc.). *S. aureus* este izolat la aproximativ 15% dintre pacienții cu abces cerebral, îndeosebi după traumatisme ale capului sau intervenții neurochirurgicale. Bacili gram-negativi aerobi (de exemplu, tulpini de *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *P. aeruginosa*) au fost observați ca având o incidență în creștere în studiile recente, deseori în culturi mixte și sunt izolați la 23 până la 33% dintre pacienți. Tulpinile de *Haemophihus*, altele decât *H. influenzae*, sunt izolate în 5-10% din cazuri), *H. aphrophilus* fiind cel mai frecvent întâlnit. Anaerobii cel mai des întâlniți cuprind tulpini de *Bacteroides* (incluzând *B. fragilis*), *Fusobacterium Prevotella*, streptococii anaerobi și *Clostridium*. Bacteriile anaerobe sunt agenți patogeni prevalenți îndeosebi în cazurile de otită cronică sau boală pulmonară subiacentă.

Localizarea unui abces cerebral dat și cauza sa predispozantă subiacentă sugerează deseori cel mai probabil agent etiologic. În abcesele lobului frontal rezultând dintr-o sinuzită preexistentă deseori se evidențiază un microorganism din grupul *S. intermedius* în cultură pură. Mai mult, abcesele cerebrale asociate cu sinuzite cronice sunt deseori infecții mixte, cu un raport aerobi/anaerobi de aproximativ 1 până la 1,5, în majoritatea loturilor studiate. Abcesele cerebrale posttraumatice sau postoperatorii sunt de obicei produse de stafilococi. Abcesele de lob temporal sunt deseori o complicație a otitei medii și aproape întotdeauna se evidențiază multipli agenți în cultură, incluzând streptococi, tulpini de *Bacteroides* și bacilii gram-negativi aerobi. În aproximativ 33% din infecțiile cronice ale urechii se evidențiază anaerobi în cultură. În contrast cu rolul *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis* în otitele medii acute, alți streptococi, bacteriile gram-negative aerobe, incluzând *P. aeruginosa*, coci anaerobi, și tulpini de *Bacteroides* sunt cele mai frecvente microorganisme izolate în otitele medii cronice și complicațiile lor intracraniene. Pneumococii, meningococii și *H. influenzae* produc foarte

rar abcese cerebrale, chiar atunci când sunt asociați cu o meningită purulentă. Diagnosticul abcesului cerebral pneumococic trebuie luat în considerare la cei cu infecție cu HIV, considerată drept factor predispozant pentru apariția abcesului.

În plus, microbiologia unui abces cerebral este influențată fundamental de statusul imun al gazdei. La pacienții imunocompromiși se pot dezvolta abcese cerebrale produse de fungi, iar *Toxoplasma gondii* este o cauză majoră de leziuni focale ale SNC la pacienții cu SIDA. Abcesele cerebrale la pacienții cu neutropenie sunt produse de obicei de bacterii gram-negative aerobe, *Candida*, *Aspergillus* sau de zigomicoză. Aproximativ 50% din abcesele cerebrale ce apar după transplant de măduvă sunt date de tulpinile de *Aspergillus* iar supraviețuirea este rară. Dimpotrivă, abcesele cerebrale focale la pacienții cu anomalii ale imunității mediate celular sunt produse frecvent de *T. gondii*, *Nocardia asteroides*, *L. monocytogenes*, *Mycobacterium* sau de *Cryptococus neoformans*. Un abces cu *Pseudallescheria boydii* se poate forma în urma unui episod de submersie accidentală. Multipli alți fungi, protozoare și helminți pot produce abcese cerebrale. Cel mai frecvent agent ale feohifomicozei cerebrale, *Xylohypha bantianum*, are o mare capacitate de a produce abcese cerebrale.

PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE Abcesele cerebrale apar cel mai frecvent în asociere cu una din următoarele trei situații clinice distincte: (1) un focar de infecție în vecinătate, în special o otită, o sinuzită, sau o infecție dentară, (2) diseminare hematogenă de la un focar de infecție aflat la distanță, îndeosebi o boală pulmonară piogenă cronică și (3) consecutiv unui traumatism cranian sau unei intervenții chirurgicale pe craniu. Factorul predispozant rămâne necunoscut la aproximativ 15 până la 20% din cazuri.

O sinteză a studiilor pe multiple loturi cuprinzând peste 3500 de cazuri de abces cerebral din ultima jumătate de secol arată că aproximativ 45% din cazuri au fost asociate cu un focar de infecție învecinat (predominând otitele sau sinuzitele). Date recente sugerează că abcesele cerebrale otogene au o frecvență în scădere, probabil datorită disponibilității și folosirii frecvente a agenților antimicrobieni în infecțiile tractului respirator superior. Curele frecvente, dar inadecvate, de agenți antimicrobieni pentru infecțiile urechii sau ale sinusurilor au modificat totuși evoluția naturală a abceselor cerebrale, având ca rezultate tablouri clinice incomplete sau mai șterse, adesea asociate cu colesteatom. Abcesele cerebrale otogene sunt cel mai frecvent localizate în lobul temporal sau în cerebel; în mod reciproc, 85 până la 95% din abcesele cerebeloase sunt asociate cu infecții otice sau mastoidiene. De obicei aceste leziuni sunt solitare. Sinuzita luată ca o cauză de abces cerebral pare de asemenea să aibă o incidență globală în scădere. Abcesele rinogene sunt rare la copii și la adulții cu vârsta peste 60 de ani. Majoritatea abceselor cerebrale apărute în cursul sinuzitelor sunt localizate în lobul frontal. Sinuzita sfenoidală este notabilă atât în ceea ce privește frecvența ei, cât și în ceea ce privește severitatea potențialelor complicații intracraniene. Diagnosticul acestei forme de sinuzită este deseori dificil și poate duce la o întârziere a începerii tratamentului. Inhalarea de cocaină este un factor de risc suplimentar pentru sinuzita sfenoidală și pentru dezvoltarea ulterioară a unui abces cerebral. Infecțiile dentare, deseori scăpate din vedere la stabilirea cauzei unui abces cerebral, au fost implicate la aproximativ 10% din pacienții cu abces cerebral. Abcesele periapicale care înconjoară dinții sunt deseori depistate la pacienții cu „abces cerebral criptogenic“. Abcesele cerebrale complică rareori evoluția meningitelor bacteriene la adolescenți sau la adulți. Totuși, prezența unui abces cerebral trebuie luată serios în considerare la nou-născuții cu meningită cu gram-negativi, în special cele produse de tulpini de *Citrobacter* sau *Proteus*.

Abcesul cerebral este o complicație rară a intervențiilor neurochirurgicale sau a traumatismelor craniene. Infecțiile SNC apar în numai 0,6 până la 1,7% din intervențiile neuro-chirurgicale aseptice, iar abcesele cerebrale constituie numai 10% dintre aceste infecții. Abcesele cerebrale pot complica totuși traumatismele craniene penetrante, cu un risc crescut observat în ceea ce privește complicațiile plăgilor împușcate. Fragmentele osoase sechestrate au fost observate constant ca fiind un factor de risc important.

Abcesele cerebrale hematogene care iau naștere din focare de infecție aflate la distanță constituie aproximativ 25% din cazuri. Aceste leziuni sunt asociate cel mai frecvent cu infecții pulmonare și au următoarele caracteristici comune: (1) localizarea în teritoriul de distribuție al arterei cerebrale medii, (2) localizarea inițială la nivelul joncțiunii dintre substanța cenușie și substanța albă, (3) slaba încapsulare și (4) mortalitatea mai mare decât în alte tipuri de abcese cerebrale. Abcesele cerebrale hematogene se prezintă cel mai frecvent ca leziuni multiple. Abcesele cerebrale multiple au fost semnalate la numai 1 până la 15% în studiile mai vechi; totuși, odată cu introducerea scanării TC, leziunile multiple sunt detectate acum la 10 până la 50% dintre pacienți. Procesele importante care le precedă cuprind infecțiile pulmonare cronice (abcesele pulmonare, bronșiectaziile și empiemele), osteomielita, colecistita, infecțiile intraabdominale și/sau sursele pelviene de infecție. Au fost observate abcese cerebrale apărute după sclerozarea endoscopică a varicelor esofagiene sau după dilatarea stricturilor esofagiene. Deși după aceste proceduri poate urma o bacteriemie tranzitorie care contribuie la producerea unui abces cerebral, leziunile macroscopice ale SNC sunt complicații rare ale endocarditei bacteriene. *S. aureus* este cea mai frecventă cauză de endocardită complicată prin afectare intracraniană. Telangiectazia hemoragică ereditară este un important factor de risc pentru abcesul cerebral, îndeosebi în cazul pacienților care sunt deja afectați de deformări osoase, cianoză și/sau de policitemie. Această boală (sindromul Osler-Rendu-Weber) poate fi recunoscută mai rar la pacienții cu abces cerebral, la fel ca și malformațiile arterio-venoase pulmonare asimptomatice nerecunoscute. Bolile cardiace cianogene sunt întâlnite la 3 până la 14% dintre abcesele cerebrale și pot fi cele mai frecvente procese subiacente întâlnite în cazurile de abces cerebral la copii. Tetralogia Fallot este anomalia citată cel mai frecvent; totuși, abcesele cerebrale pot complica evoluția unui foramen ovale persistent, a defectului de sept ventricular și a transpoziției de vase mari. Prezența unui șunt dreapta-stânga și a hipoxiei pare să fie critică pentru producerea unui abces cerebral la acești pacienți.

Evoluția abceselor cerebrale în oricare din situațiile clinice descrise mai sus pare să necesite existența unei arii cerebrale compromise, ca o cale finală comună. Datele experimentale sugerează că creierul este deosebit de rezistent la infecții. Formarea unui abces cerebral de la o zonă de infecție învecinată se face de obicei prin două mecanisme majore: (1) extinderea directă printr-o zonă de osteită sau osteomielită asociată și (2) diseminarea tromboflebitică retrogradă prin venele diploice sau emisare în compartimentul intracranian. Policitemia și hipoxia sistemică observate în bolile cardiace congenitale cianogene și în telangiectazia hemoragică ereditară cresc vâscozitatea sanguină care, împreună cu o reducere a fluxului sanguin capilar cerebral, pot avea ca rezultat producerea de microinfarcte sau reducerea oxigenării tisulare în creier, constituind o zonă propice pentru instalarea infecției.

MORFOPATOLOGIE Un abces cerebral solitar afecteză următoarele regiuni ale creierului în ordinea aproximativă a scăderii frecvenței: frontală ≥ temporal ≥ frontoparietală > parietală > cerebeloasă > occipitală. Această distribuție reflectă focarele de infecție asociate, deseori învecinate. Abcesele trunchiului cerebral, intraselare, ale ganglionilor bazali și talamice sunt rare.

Evoluția abceselor cerebrale din punct de vedere morfopatologic a fost documentată cel mai convingător pe modele

experimentale de infecție și pare să implice patru stadii histopatologice. Este important faptul că trăsăturile histopatologice se pot corela cu imagini specifice la TC, fapt care are implicații directe pentru tratamentul ulterior. Cele patru stadii cuprind: (1) cerebrita precoce (primele 1-3 zile care urmează inoculării intracerebrale la animale) caracterizată printr-o reacție inflamatorie perivasculară înconjurând un centru necrotic în formare, cu edem profund, (2) cerebrita tardivă, cu extindere maximă a centrului necrotic bine conturat și apariția fibroblaștilor și a neovascularizației în periferia zonei necrotice, (3) formarea precoce a capsulei (în zilele 10 până la 13 după inocularea intracerebrală la animalele de experiență) caracterizată printr-un strat bine dezvoltat de fibroblaști cu cerebrită persistentă, neovascularizație, și astrocitoză reactivă și (4) formarea tardivă a capsulei, cu îngroșarea capsulei și o abundență de colagen reactiv. Totuși, trebuie notat faptul că aceste stadii oarecum stereotipe sunt cel mai bine descrise în abcesele cerebrale consecutive infectării cu streptococi alfa hemolitici și s-ar putea să nu reflecte secvențialitatea din formarea abceselor produse de alte microorganisme. Cu toate acestea, încapsularea este frecvent mai completă pe fața corticală a abcesului în comparație cu fața ventriculară și este deseori mai puțin extinsă în abcesele care sunt rezultatul diseminării hematogene, decât în acelea care iau naștere de la un focar de infecție învecinat. Aceste observații pot explica tendința abcesului de a se rupe mai degrabă medial în sistemul ventricular decât periferic, în spațiul subarahnoidian. Formarea abcesului cerebral este un proces continuu de la cerebrită până la focarul necrotic bine încapsulat. Gradul de maturare al leziunilor este dependent de factori multipli, incluzând concentrația locală de oxigen, microorganismele agresoare și răspunsul imun al gazdei.

MANIFESTĂRI CLINICE (vezi tabelul 377-4) Evoluția clinică în cazul unui pacient cu un abces cerebral poate varia de la ușoară la fulminantă; totuși, durata simptomatologiei este de 2 săptămâni sau mai puțin la aproximativ 75% dintre pacienți. În cele mai multe cazuri, manifestările predominante ale abcesului cerebral reflectă mai degrabă masa intracerebrală în expansiune decât semnele sistemice de infecție. Mai mult, manifestările clinice sunt deseori nespecifice și depind de multe variabile (de exemplu, virulența microorganismului infectant, statusul imun al pacientului, localizarea abcesului sau abceselor și de prezența sau absența meningitei asociate sau a rupturii ventriculare). Numai o minoritate dintre pacienți manifestă triada clasică cu febră, cefalee și deficite neurologice de focar. Cefaleea este cel mai constant observată (70% din pacienți). Febra este raportată la numai o jumătate din totalul pacienților, dar ≥ 80% din copii sunt febrili. Deficitele neurologice de focar sunt înregistrate la aproximativ o jumătate din cazuri, iar manifestările specifice sunt dependente de numărul și localizarea abceselor cerebrale. Deficitele focale pot cuprinde hemiplegia, hemianopsia, tulburări ale funcțiilor nervilor cranieni și altele. Abcesele cerebeloase au deseori ca rezultat nistagmusul, ataxia, vărsăturile și dismetria, în timp ce tabloul clinic al abcesului de lob frontal este deseori dominat de cefalee, somnolență, neatenție și de deteriorare generalizată a funcțiilor mentale. Hemipareza cu semne de tulburări motorii unilaterale și/sau tulburări de vorbire sunt manifestări frecvente. Crizele convulsive sunt observate la 25 până la 45% dintre pacienți și, atunci când sunt prezente, sunt de obicei generalizate. Prezența greței și a vărsăturilor se corelează într-un oarecare grad cu PIC. O modificare în statusul mental (de la letargie la comă) apare la majoritatea pacienților, dar coma francă este acum rar întâlnită ca manifestare și acest lucru poate reflecta disponibilitatea tehnicilor îmbunătățite de diagnostic cum ar fi TC. Edemul papilar este întâlnit cu o frecvență care variază, nu se corelează cu mărimea abcesului, dar pare să fie strâns corelat cu prezența cefaleei și a vărsăturilor. Rigiditatea cefei (la aproximativ 25% dintre pacienți) este observată mai frecvent împreună cu o durată mai scurtă a bolii și poate duce la o confuzie cu meningita bacteriană. Abcesul intraselar deseori simulează o tumoră pituitară, manifestându-se cu cefalee, defecte ale câmpului vizual și tulburări endocrine.

Tabelul 377-4

Manifestările clinice ale abceselor cerebrale

Simptomul/semnul	Procente
Cefalee	50-70
Triada febră, cefalee, deficit focal	<50
Febră	40-50
Deficit neurologic focal	~50
Crize convulsive	25-40
Greață/vărsături	22-50
Rigiditate a cefei	~25
Edem papilar	~25

NOTĂ: Alte simptome/semne sunt dependente de localizare.
SURSĂ: După Wispelwey și colab., 1991.

Deoarece tabloul clinic poate fi nespecific, iar febra este deseori absentă, abcesele cerebrale pot fi confundate cu multe alte procese și trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial următoarele: meningita piogenă, empiemul subdural, abcesul epidural, encefalita, anevrismul micotic, cefaleea migrenoasă complicată, hemoragia intracerebrală sau subarahnoidiană, infarctul cerebral, tromboza de sinus venos cerebral și tumorile maligne primitive sau metastatice ale SNC și, rar, scleroza multiplă.

DIAGNOSTIC Analizele de rutină ale sângelui și urinei sunt rareori utile în diagnosticarea unui abces cerebral. Poate fi prezentă o leucocitoză moderată în sângele periferic, dar la 40% dintre pacienți apare un număr de leucocite absolut normal în sângele periferic. Viteza de sedimentare a hematiilor este deseori crescută, dar poate fi normală în cazul bolilor cardiace congenitale cianogene. Concentrațiile serice ale proteinei C reactive au fost utilizate pentru a diferenția abcesul cerebral de neoplasmele intracraniene, dar sunt inadecvate pentru acest scop. Hemoculturile sunt numai ocazional (≤10%) pozitive la pacienții cu abcese cerebrale.

Deși LCR este deseori modificat la pacienții cu abces cerebral, modificările sunt nespecifice, iar puncția lombară este de obicei contraindicată la un pacient cu suspiciune de abces în parenchim. Datele pe care le oferă sunt sărace, iar riscul de herniere ulterioară după efectuarea procedurii au fost semnalate ca fiind mai mari de 20%. Datele sărace pentru diagnostic oferite și morbiditatea semnificativă datorată puncției lombare în prezența abcesului cerebral necesită amânarea acestei proceduri la pacienții cu boli febrile ale SNC și cu semne neurologice de focar. Totuși, dacă meningita piogenă este de asemenea pusă în discuție la unii pacienți, trebuie recoltat sânge pentru hemoculturi și începută administrarea parenterală de agenți antimicrobieni adecvați înainte de explorarea neuroradiologică. Deși pot evidenția modificări, radiografiile de craniu, electroencefalogramele, arteriografia, ventriculografia și/sau scanarea cerebrală cu technețiu 99 sunt rareori necesare pentru evaluarea unui pacient cu o suspiciune de abces cerebral. Scanările cerebrale cu radioizotopi sunt totuși utile în situațiile în care nu există aparatura TC sau RMN.

Introducerea TC și a RMN a revoluționat abordarea diagnostică și terapeutică a abceselor cerebrale. TC cerebrală este superioară altor tehnici radiologice mai vechi în ceea ce privește evaluarea sinusurilor paranazale, a mastoidei, a urechii medii și creierului și trebuie executată împreună cu o radiografie toracică la toți pacienții cu suspiciune de abces cerebral. TC este sensibilă (peste 95%) în detectarea unui abces cerebral, dar poate oferi informații suplimentare cruciale cum ar fi cele despre mărimea întinderii edemului înconjurător, prezența

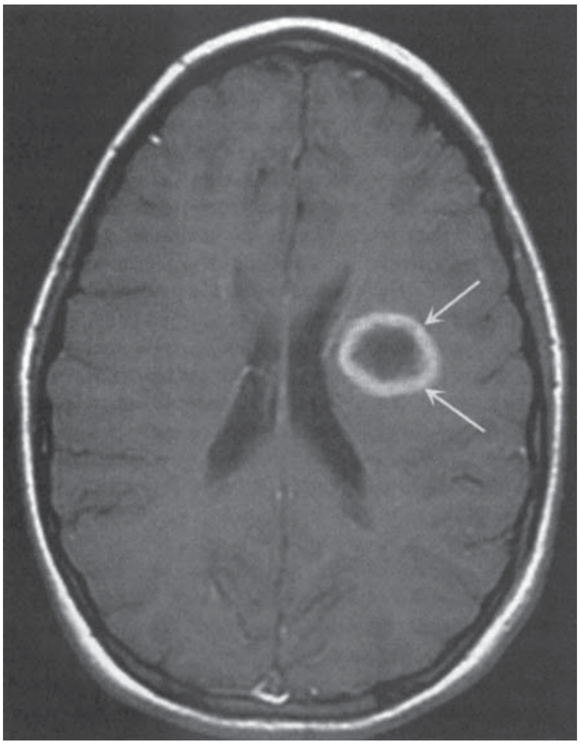


FIGURA 377-2 Imagine RMN a unui abces cerebral. Imaginea frontală T1 a ecourilor spinilor după administrarea de gadolinium-DTPA evidențiază o masă necrotică largă în lobul frontal drept, cu accentuare periferică intensă și edem înconjurător. Sunt de asemenea evidențiate complicații multiple: accentuarea ependimului în ventriculul lateral și ventriculul al treilea și accentuarea spațiului subarahnoidian reflectând ruptura ventriculară, ventriculita și meningita și efectul compresiv care deplasează linia mediană. Aspirația a evidențiat puroi și *S. milleri* în cultură pură.

hidrocefaliei și/sau a deplasării liniei mediane și despre localizarea precisă a leziunii. Imaginea tipică la TC a unui abces cerebral este o leziune hipodensă, înconjurată de un inel uniform accentuat după administrarea de substanță de contrast. O arie variabilă hipodensă de edem se întinde dincolo de inel. Din nefericire, această imagine TC nu este specifică abceselor cerebrale, iar alte procese, incluzând neoplasmele, granuloamele, infarctele cerebrale sau hematoamele în remisiune, pot da imagini similare la TC. Mai mult, utilizarea glucocorticoizilor poate modifica imaginea tipică la TC; numai aproximativ 40 până la 60% din abcesele cerebrale la pacienții aflați în tratament cu glucocorticoizi prezintă accentuarea inelară la scanarea TC. Scintigrafia cu leucocite marcate cu indiu-111 se poate dovedi ca fiind complementară TC în diagnosticarea abceselor din SNC. Totuși, tumorile necrotice pot fi confundate cu abcesele cerebrale prin această metodă, iar utilizarea concomitentă a glucocorticoizilor poate produce de asemenea imagini fals-negative. Recent s-a dezvoltat o modalitate interesantă a medicinei nucleare pentru evaluarea leziunilor de masă cerebrală. TC cu emisia unui singur foton de Taliu 210 (SPECT) poate permite diferențierea limfoamelor SNC de encefalita cu toxoplasma la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 308), dar rolul ei în diagnosticul abcesului priogenic suspectat nu este stabilit.

Datele privind utilizarea RMN în diagnosticarea și evaluarea unui pacient cu un abces cerebral continuă să se acumuleze. RMN permite obținerea de imagini multiplane, accentuează contrastul dintre substanța cenușie și cea albă comparativ cu TC și permite practicarea unei diversități de tehnici imagistice pentru a elucida modificările patologice. În plus, artefactele osoase, care pot împiedica interpretarea imaginii TC, nu constituie o problemă în cazul tehnicilor RMN. RMN pare să fie mai sensibilă decât TC în faza de cerebrită din evoluția unui abces cerebral, în aceeași măsură detectând edemul cerebral asociat. Prin urmare, RMN poate detecta leziunile satelite precoce neevidențiate de către TC și este deseori mai utilă decât TC în vizualizarea extinderii extraparenchimatoase a unui abces (de exemplu, ruptura ventriculară: Fig 377-2). Absența radiațiilor ionizante, vizualizarea mai clară a țesuturilor, lipsa artefactelor osoase, sensibilitatea crescută a evaluărilor succesive și toxicitatea mai scăzută a agenților de contrast (de ex. DTPA-gondolinium) fac din RMN procedura de elecție în evaluarea unui pacient cu suspiciune de abces cerebral.

Rx TRATAMENT

Tratamentul optim la cei mai mulți pacienți cu abces cerebral bacterian necesită atât administrarea de agenți antimicrobieni, cât și intervenție chirurgicală. Scanarea TC sau RMN trebuie făcută fără întârziere la pacienții cu acuze neurologice și o stare predispozantă sugerând abcesul cerebral, așa cum au fost descrise mai sus. Rezultatele studiilor pe modele animale și pe oameni sugerează faptul că infecțiile bacteriene focale ale parenchimului cerebral pot fi „stadializate“ printr-o scanare TC secvențială. Cerebrita este caracterizată printr-o arie de joasă densitate, înconjurată de un inel accentuat (deseori gros și difuz), care nu se descompune la scanările TC obținute o oră mai târziu. Dimpotrivă, un abces încapsulat este caracterizat de un inel neclar la scanarea fără substanță de contrast și de un inel accentuat după administrarea substanței de contrast, care apare descompus la scanările TC tardive. Acești parametri se pot dovedi utili în planificarea unui abord combinat medico-chirurgical. Din 1971 este cunoscut faptul că terapia antimicrobiană timpurie singură, în absența intervenției chirurgicale, poate vindeca cerebrita fără dezvoltare ulterioară a unui abces încapsulat. Cazurile ulterioare în care s-a revendicat „vindecarea“ unui abces încapsulat aveau în comun multe din următoarele trăsături: (1) Diagnosticul inițial și evaluarea abcesului (abceselor) cerebral(e) au fost dovedite prin scanări TC secvențiale, de obicei fără aspirație sau examen histopatologic; (2) au fost administrate cure prelungite (de exemplu 8 săptămâni) de tratament antibiotic în doze mari și (3) deseori lipseau semnele de încapsulare. Pe baza modelelor experimentale animale de abces cerebral și a imaginilor TC bine definite ale stadiului de cerebrită, „vindecarea“ prin metode medicale a unui abces cerebral constituit poate reprezenta o remisiune reușită a cerebritei bacteriene. În general, cooperarea strânsă între disciplinele medicale și chirurgicale este esențială pentru tratamentul optim al unui pacient cu suspiciune de abces cerebral.

Schemele de tratament antimicrobian recomandate pentru tratamentul empiric (și specific) al abcesului cerebral reflectă rezultatele obținute în microbiologie, în aceeași măsură cu datele obținute pe modele atât animale cât și umane privind evaluarea penetrării unui agent antimicrobian dat în interiorul parenchimului și/sau în puroiul abcesului cerebral. Din nefericire, nu există studii clinice prospective randomizate care să ghideze clinicianul în alegerea unui regim antimicrobian optim. Dacă scanarea TC sugerează cerebrita, iar pacientul este stabil din punct de vedere neurologic, poate fi începută administrarea antibioticelor și pacientul trebuie ținut sub observație. De la începutul anilor ’60 a fost recomandată la adulți o asociere de penicilină G (20 până la 24 de milioane de unități iv. pe zi), plus cloramfenicol (1,0 până la 1,5 g iv. la fiecare 6 ore) Penicilina rămâne terapia de bază datorită: (1) acțiunii excelente împotriva streptococilor, inclusiv grupul *S. milleri*, existent în abcesele cerebrale care sunt complicații ale focarelor de infecție din vecinătate și ale bolii pulmonare piogene, (2) acțiunii împotriva majorității anaerobilor întâlniți la pacienții cu abces cerebral, (3) rezultatelor favorabile obținute în modelele experimentale de abces cerebral la animale și (4) reducerii marcate a mortalității prin abces cerebral, observată după introducerea

penicilinei în anii '40. Cefotaximul în doze mari (ex. 3 g. i.v. la fiecare 8 ore) reprezintă un substituit acceptabil al penicilinei, în regimurile combinate empirice care includ și un agent anti-anaerob, de ex. metronidazolul. Cloramfenicolul a fost deseori administrat simultan cu penicilina în trecut datorită solubilității sale crescute în lipide, având ca rezultat concentrații în țesutul cerebral care deseori le depășesc pe cele din plasmă și datorită acțiunii bune împotriva bacteriilor anaerobe, inclusiv *B. fragilis*. Utilizarea metronidazolului în tratamentul abcesului cerebral a crescut mult în ultimii ani și a înlocuit în general cloramfenicolul deoarece (1) metronidazolul este bactericid împotriva *B. fragilis*, în timp ce cloramfenicolul poate fi bacteriostatic, (2) metronidazolul atinge concentrații excelente, repetabile, în puroiul din abcesul cerebral, (3) pătrunderea metronidazolului în puroiul din abcesul cerebral nu este afectată de tratamentul steroidic concomitent, spre deosebire de multe alte antibiotice, (4) cloramfenicolul poate fi degradat prin dezacilare în puroi, așa cum s-a demonstrat în cazul abceselor intraabdominale experimentale și (5) metronidazolul s-ar putea să fi avut un efect salutar asupra mortalității, așa cum sugerează multiple studii retrospective recente. Metronidazolul, atunci când substituie cloramfenicolul, poate duce la o însănătoșire mai rapidă și la o rată a mortalității mai scăzută; totuși, acești doi agenți n-au fost niciodată comparați într-un studiu clinic prospectiv randomizat. Cu toate acestea, un agent activ împotriva anaerobilor cum este metronidazolul (sau, probabil, ampicilina-sulbactam) este indicat în tratamentul abceselor cerebrale care complică otita medie, mastoidita sau abcesele pulmonare piogene, deoarece anaerobii sunt deseori prezenți. Metronidazolul nu trebuie niciodată administrat singur în tratamentul unui pacient cu suspiciune de abces cerebral. Adăugarea terapiei antianaerobi la tratamentul cu penicilină poate să nu fie necesară în cazul pacienților cu sinuzită frontală sau etmoidală și abces cerebral, deoarece *B. fragilis* este rareori izolat; totuși este justificată terapia empirică cu cel puțin doi agenți, înaintea confirmării prin culturi. Când este suspectată sau dovedită existența stafilococilor, cum ar fi în abcesele cerebrale posttraumatice sau postintervenție neurochirurgicală, sunt indicate nafcilina sau oxacilina (1,5 până la 2 g iv. la fiecare 4 ore). Vancomicina poate fi un substituent dacă pacientul este alergic la penicilină sau dacă este izolată o tulpină rezistentă la meticilină. Acidul fusidic este frecvent folosit în Europa, dar nu este disponibil în Statele Unite. Izolarea frecventă a bacililor gram-negativi aerobi în abcesele cerebrale de origine otică îi îndeamnă pe mulți să adauge o cefalosporină de generația a treia sau trimetoprim-sulfametoxazolul în tratamentul antimicrobian în așteptarea rezultatelor culturii. Din moment ce *P. aeruginosa* este întâlnit în abcesele cerebrale datorate infecțiilor cronice ale urechii medii, ceftazidima este alegerea empirică logică. Date recente sugerează faptul că cefotaxima poate fi la fel de adecvată în cazul majorității tulpinilor streptococice izolate, înlocuind în acest fel penicilina în regim standard (de exemplu, cefotaximă plus metronidazol ca terapie empirică). Introducerea antibioticelor în cavitatea abcesului în timpul aspirației nu a dovedit că aduce un beneficiu suplimentar.

Rolul relativ al aspirației ca unică modalitate sau al exciziei totale a abcesului cerebral la anumiți pacienți rămâne controversat. Dată fiind accesibilitatea actuală a aspirației stereotactice ghidată prin TC și morbiditatea redusă care o însoțește, în timp ce se obține un diagnostic microbiologic și morfopatologic cu acuratețe, terapia intervențională trebuie să rămână tipul definitiv de abord în cazul majorității pacienților cu abces cerebral. Dacă scanarea TC sau RMN sugerează prezența unei cerebrite, iar pacientul este stabil din punct de vedere neurologic, trebuie inițiat tratamentul antibiotic așa cum a fost subliniat mai sus, iar pacientul trebuie ținut sub observație. Dacă pacientul rămâne stabil și abcesul sau abcesele sunt accesibile, aspirația ghidată prin TC este ulterior de dorit să fie făcută pentru a facilita un diagnostic microbiologic și morfopatologic specific. Această metodă este folosită chiar dacă sunt prezente multiple leziuni. Deși această amânare poate negativa culturile ulterioare, aspirația în timpul stadiului de cerebrită poate fi asociată cu un risc inacceptabil de hemoragie, îndeosebi la copii. Dacă leziunea pare încapsulată conform criteriilor TC, trebuie începută terapia cu antibiotice și practicate imediat aspirația pentru diagnostic și drenajul abcesului. Tratamentul ulterior va depinde atât de evoluția clinică, cât și de cea radiologică. Aspirațiile multiple pot fi necesare pentru a drena eficient abcesul și acest lucru este un dezavantaj potențial în comparație cu excizia totală. Deteriorarea neurologică, aer în cavitatea abcesului sau neremiterea leziunii pe imaginile obținute prin explorări imagistice repetate sunt indicații pentru o nouă intervenție chirurgicală, deseori o excizie, dacă este posibilă. Durata tratamentului antimicrobian este stabilită empiric și poate fi de asemenea legată de tipul de intervenție chirurgicală inițială. Leziunile tratate prin excizie totală pot necesita un tratament antimicrobian de durată mai scurtă decât cele tratate numai prin aspirație. În general, majoritatea specialiștilor în materie recomandă ca pacienții să fie tratați cel puțin 4 până la 6 săptămâni cu terapie parenterală. Metronidazolul poate fi o excepție de la această regulă, deoarece biodisponibilitatea mare pe cale orală facilitează tratamentele pe cale orală. Terapia prelungită cu medicamentele administrate pe cale orală, dacă un agent potrivit este activ împotriva microorganismului (microorganismelor) patogen(e), este deseori continuată timp de 2 până la 6 luni după terapia parenterală, dar nu aduce vreun beneficiu dovedit în comparație cu regimurile de tratament mai scurte. Un abces cerebral vindecat poate continua să producă o imagine de contrast accentuat la scanarea TC timp de 4-10 săptămâni până la 6-9 luni după încetarea unui tratament care a dus la o reușită. Tratamentul unui proces focal de SNC la un pacient infectat cu HIV necesită un abord diferit și este discutat în Cap 379. Terapia empirică pentru toxoplasmoză este deseori inițiată dacă imaginea TC este caracteristică la un pacient seropozitiv. Practicarea unei biopsii cerebrale poate fi luată în calcul pentru diagnostic la pacienții cu serologie negativă pentru toxoplasmoză, imagini atipice la TC sau cu semne de proces diseminat produs de alt agent patogen.

Tratamentul adjuvant cu glucocorticoizi este deseori administrat în îngrijirea bolnavilor cu abces cerebral, dar rolul lor rămâne controversat. Glucocorticoizii pot reduce pătrunderea antibioticelor în SNC, pot diminua formarea de colagen și răspunsul glial și, prin urmare, scad gradul de încapsulare al abcesului cerebral sau pot modifica imaginea TC de inel accentuat pe măsură ce se reduce inflamația, lucru care poate perturba informațiile oferite de explorările TC secvențiale pentru evaluarea tratamentului. Modelele pe animale experimentale nu sugerează că glucocorticoizii ar modifica mortalitatea. Glucocorticoizii trebuie să fie utilizați la pacienții cu PIC categoric crescută sau suspicionată ca fiind crescută. În această situație, poate fi recomandată monitorizarea PIC, iar creșterea poate fi stăpânită cu steroizi, hiperventilație, manitol sau cu o asociere între aceste metode. Anticonvulsivantele sunt frecvent administrate empiric la pacienții cu suspiciune de abces cerebral.

PROGNOSTIC Rata mortalității în cazurile de abces cerebral a fost de aproximativ 40 până la 60% în era preantibiotică și a rămas mare până relativ recent. Scăderea majoră a ratei mortalității (până la aproximativ 10%) coincide cu introducerea TC. Totuși, incidența sechelelor neurologice este cuprinsă între 30 și 55%, iar crizele convulsive tardive au fost raportate la 90% dintre supraviețuitori. Contribuția

relativă a abordurilor medicale și chirurgicale la fiecare pacient continuă să fie clarificată. Diagnosticarea precoce datorită tehnologiei îmbunătățite și a unui abord agresiv medico-chirurgical, rămâne esențială pentru reușita tratamentului în cazul acestor infecții neiertătoare ale SNC.

EMPIEMUL SUBDURAL

DEFINIȚIE Empiemul subdural este o colecție de puroi în spațiul dintre dura mater și membrana arahnoidă. Empiemul subdural constituie aproximativ 20% din totalul infecțiilor intracraniene localizate. Înainte de introducerea terapiei antimicrobiene, boala era aproape întotdeauna fatală, dar cu metodele actuale de diagnostic și tratament, rata mortalității este cuprinsă între 10 și 40%.

EPIDEMIOLOGIE Deși nu există cifre precise privind incidența, empiemele subdurale sunt cel mai des o complicație a infecțiilor din sfera otorinologică. Predomină la bărbați cu un raport de aproximativ 3:1, iar circa 70% dintre pacienți sunt în a doua sau a treia decadă de viață.

ETIOLOGIE În majoritatea cazurilor, un singur microorganism este responsabil de producerea empiemului subdural, dar multe culturi obținute în secțiile de chirurgie sunt sterile, deoarece pacientul deseori a primit tratament antimicrobian. În plus, rolul precis al bacteriilor anaerobe în acest tip de infecții nu a fost studiat cu atenție, deoarece tehnicile de anaerobioză sunt deseori inadecvate sau nu sunt utilizate în secțiile de chirurgie. Cu toate acestea, agenții patogeni majori cuprind streptococi aerobi și anaerobi (aproximativ 50%), stafilococi (aproximativ 12-16%), bacili gram-negativi aerobi (3-10%) și alte bacterii anaerobe (aproximativ 5%). La fel ca în cazul abceselor cerebrale, microorganismul care le produce poate fi bănuit în funcție de localizarea anatomică a infecției de vecinătate. Empiemele subdurale otorinogene sunt produse de obicei de streptococi (inclusiv de membri ai grupului *S. intermedius*), în timp ce stafilococii și anaerobii sunt neobișnuiți. Infecțiile care iau naștere datorită traumatismelor craniene, intervențiilor neurochirurgicale sau datorită dispozitivelor care acționează ca un corp străin implică în mod frecvent stafilococi și/sau bacili gram-negativi aerobi. Empiemul subdural complică rareori meningita, dar au fost descrise cazuri produse de *S. pneumoniae* sau de *H. influenzae*. Agenții etiologici rari cuprind tulpini de *Salmonella*, *Campylobacter fetus*, *N. meningitidis*, tulpini de *Pasteurella* și de *Actinomyces*.

PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE Spațiul subdural, mai degrabă un spațiu virtual decât un spațiu adevărat, este împărțit din punct de vedere anatomic în mai multe compartimente largi de către foramen magnum, cortul cerebelului, baza creierului și coasa creierului. Deoarece aceste spații sunt delimitate anatomic, un empiem în formare poate evolua rapid către un proces expansiv fatal. Patogeneza implică în mod obișnuit diseminarea infecției în spațiul subdural prin intermediul venelor emisare lipsite de valve, în asociere cu tromboflebita sau prin extinderea unei osteomielite a craniului împreună cu abcesul epidural care o însoțește. Sinuzita paranazală predomină categoric între factorii precipitanți majori în cazul pacienților cu empiem subdural. Sinusurile frontale sunt aproape întotdeauna afectate, deseori împreună cu alte sinusuri. Incidența empiemului subdural ce complică o sinuzită frontală este de 1-2%. Sinusurile frontale și sfenoidale sunt învecinate intim cu dura mater și sunt deseori separate numai de un strat osos subțire. Numai aproximativ 10% dintre empiemele subdurale sunt localizate infratentorial. Leziunea poate comunica cu partea controlaterală prin intermediul marginii inferioare libere a coasei creierului. Mastoida sau urechea medie constituie sursa empiemului subdural la 10 până la 20% dintre pacienți, în special în ariile geografice (de exemplu, Sri Lanka) unde întârzierea instituirii terapiei otitei medii poate face ca boala să fie complicată în acest mod. Otita sau mastoidita se pot extinde direct în interiorul spațiului subdural, erodând tegmen timpani sau osul adiacent spre dura mater sau spre celulele spongioase, sau se poate răspândi indirect prin intermediul unei tromboflebite progresive ale venelor perforante. Empiemul subdural indus de otită este localizat inițial pe sau în jurul cortului cerebelului. Meningita bacteriană la adulți este o cauză foarte neobișnuită de empiem subdural. Totuși, această leziune complică 2% din cazurile de meningită bacteriană la sugari și poate fi consecutivă unui revărsat subdural inițial steril. Alte stări predispozante includ traumatismele craniene, intervențiile neurochirurgicale sau nazale, folosirea dispozitivelor de tracțiune craniană, sau infectarea unui hematom subdural preexistent. Empiemul subdural are origine metastatică într-un procent redus de cazuri (aproximativ 5%), în special de la infecțiile cronice intratoracice. Odată ce infecția se produce în spațiul subdural, poate apărea extinderea de-a lungul coasei și pe suprafețele convexităților. Se poate produce tromboflebita septică a venelor corticale și/sau a sinusurilor venoase durale și poate duce la hemoragie, infarct cerebral, edem cerebral și la herniere transtentorială fatală.

MANIFESTĂRI CLINICE Empiemul subdural se poate manifesta ca o afecțiune rapid progresivă cu risc vital. Simptomele și semnele sunt legate de prezența unei PIC crescute, iritației meningeale sau a inflamației corticale focale. În plus, majoritatea pacienților (60 până la 90%) au semne ale infecției din antecedente (de exemplu, sinuzită sau otită). În general, pacienții au deseori o stare de boală nespecifică timp de câteve zile sau săptămâni anterior manifestării bolii acute. Cele mai frecvente simptome și semne includ cefaleea, febra, rigiditatea cefei și deficite neurologice de focar. Durerea de cap, inițial localizată în sinusul sau urechea infectată, este o acuză predominantă și poate deveni generalizată pe măsură ce infecția progresează. Vărsăturile sunt frecvente pe măsură ce crește PIC. Devreme în timpul evoluției bolii, aproximativ o jumătate din pacienți suferă o modificare a statusului mental, care poate evolua progresiv spre prostrație și/sau comă, în absența tratamentului. Febra peste 39°C este prezentă în majoritatea cazurilor. Manifestările neurologice de focar apar după 24-48 ore de boală și progresează rapid spre afectarea întregii emisfere cerebrale. Hemipareza sau hemiplegia sunt cele mai frecvente semne de focar; deși paralizia oculară este frecventă, disfazia, hemianopsia omonimă, semnele de afectare cerebeloasă, pupilele dilatate și alte manifestări de focar au fost de asemenea observate. Crizele convulsive, focale sau generalizate, apar în mai mult de 50% din cazuri. Iritația meningeală (îndeosebi meningismul) apare la 70 până la 80% dintre pacienți, deși semnele Kernig și/sau Babinski sunt mai puțin frecvent întâlnite. În absența tratamentului, deteriorarea neurologică apare rapid cu semne de PIC crescută și de herniere cerebrală. Edemul papilar apare la mai puțin de 50% dintre pacienți. Empiemul subdural ce apare în jurul coasei creierului produce în mod caracteristic simptome ale membrului inferior controlateral, incluzând pareze și contracturi locale. Acest tablou fulminant poate să nu fie întâlnit în numeroase situații clinice, incluzând pacienții cu empiem subdural consecutiv traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale pe craniu, unde tabloul poate fi subacut și modest, la pacienții care au primit înainte tratament antimicrobian, după infectarea unui hematom subdural și/sau consecutiv unei infecții metastatice a spațiului subdural de la un focar cronic aflat oriunde în altă parte. Manifestările clinice ale empiemului subdural la sugari sunt similare cu acelea întâlnite la adulți, cu excepția faptului că bombarea fontanelei anterioare este o manifestare frecventă.

DIAGNOSTIC La fel ca în cazul abcesului cerebral, analizele de rutină ale sângelui, urinei și ale LCR au o valoare limitată în evaluarea pacienților cu suspiciune de empiem subdural. Majoritatea pacienților au leucocitoză în sângele periferic, iar radiografia clasică de craniu poate fi utilă în evidențierea sinuzitei

sau a mastoiditei. Deoarece suspicionarea clinică și diagnosticul rapid al acestei boli sunt esențiale pentru o reușită a terapiei, empiemul subdural trebuie să fie suspectat la orice pacient cu un sindrom legat de SNC cu febră și manifestări neurologice de focar. Puncția lombară este contraindicată în această situație, datorită riscului de herniere cerebrală. Atunci când este practicată, modificările din LCR sunt nespecifice și cuprind o presiune de curgere crescută, o pleiocitoză moderată cu neutrofilie și o concentrație a proteinelor crescută. Dacă evoluția nu este complicată de coexistența unei meningite bacteriene, frotiurile colorate prin metoda Gram și culturile din LCR dau rezultate negative. Arteriografia cerebrală era procedura de diagnostic de elecție înainte de introducerea scanării TC.

În prezent, scanarea TC cu substanță de contrast și RMN sunt procedurile de diagnostic de elecție la pacienții cu suspiciune de empiem subdural. Imaginea TC tipică este cea a unei arii de hipodensitate de formă semilunară sau eliptică, aflată sub bolta craniană sau adiacentă coasei creierului. Frecvent aspectul este de proces înlocuitor de spațiu, cu efect compresiv asociat și deplasarea structurilor liniei mediane. După administrarea substanței de contrast, se observă o linie fină intens accentuată între colecția subdurală și cortexul cerebral. De asemenea este frecvent întâlnită accentuarea girusurilor. Totuși pot fi întâlnite imagini fals-negative la scanarea TC; RMN oferă o mai mare claritate a detaliilor morfologice și poate detecta empiemele care nu apar clar la TC. RMN are o valoare deosebită în identificarea empiemelor subdurale localizate la baza craniului, de-a lungul coasei creierului sau în fosa posterioară. Pe baza intensității semnalului, empiemele extraaxiale pot fi diferențiate de revărsatele sterile și/sau de hematoamele cronice prin RMN mai degrabă decât prin TC. De asemenea RMN este mai bună decât TC pentru diferențierea empiemului subdural de abcesul epidural și în a delimita parenchimul cerebral anormal.

Atât TC, cât și RMN pot fi utile pentru evidențierea sinuzitelor și otitelor, deși TC este superioară RMN în imagistica sistemului osos și trebuie utilizată în caz de traumatisme penetrante sau când este luată în considerare osteomielita. Arteriografia cerebrală trebuie utilizată în condiții de urgență când RMN este neaccesibilă și empiemul subdural este puternic suspicionat, în ciuda unei imagini normale la scanarea TC. Arteriografia poate identifica existența unei formațiuni subdurale avasculare și poate detecta diseminarea leziunii în spațiul subdural controlateral sau în regiunile aflate lateral de coasa creierului. Așa cum s-a arătat mai sus, empiemul subdural are o predilecție mult diferențiată pe sexe și categorii de vârstă și trebuie luat categoric în considerație la bărbații tineri cu manifestări clinice sugestive, aflați în a doua și a treia decadă de vârstă.

Rx TRATAMENT

Empiemul subdural este o urgență chirurgicală. În timpul pregătirii pentru intervenția chirurgicală, trebuie alese antibioticele în funcție de sursa de infecție suspicionată, de microorganismele care sunt cunoscute că se asociază cu acel focar de infecție și de statusul imun al gazdei. Un abord combinat medico-chirurgical este optim pentru tratamentul acestor pacienți. La fel ca în cazul abcesului cerebral, nici un studiu clinic controlat nu a evaluat diferitele regimuri antimicrobiene din tratamentul empiemului subdural. Terapia empirică include deseori penicilina G și/sau cloramfenicolul în aceleași doze ca în cazul abcesului cerebral descris mai sus. Dacă sunt suspicionați stafilococii, trebuie utilizată o penicilină rezistentă la β-lactamază (de exemplu nafcilina 1,5 g iv. la fiecare 4 ore), vancomicina (circa 1g iv. la fiecare 12 ore la adulți) fiind rezervată pentru pacienții alergici la penicilină sau când este suspicionat *S. aureus* rezistent la meticilină (SARM). Metronidazolul înlocuiește deseori cloramfenicolul, administrat cu o doză de încărcare de 15 mg/kg, urmată de administrarea a 7,5 mg/kg iv. la fiecare 6 ore. Multe autorități în materie adaugă în combinație o cefalosporină de generația a treia (deseori cefotaxima sau ceftriaxona) până când apar rezultatele culturilor. Ceftazidima este utilă la pacienții la care este luat în considerare *P. aeruginosa* (după intervenție neurochirurgicală sau traumatism etc.). Durata tratamentului este stabilită empiric; totuși, tratamentul parenteral cu antibiotice trebuie continuat 3 până la 4 săptămâni după drenaj, în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Pot fi necesare perioade mai lungi de tratament intravenos și/sau continuarea pe cale orală, dacă este prezentă o osteomelită asociată.

Deși unele rapoarte de cazuri au sugerat faptul că empiemul subdural poate răspunde la agenții antimicrobieni ca unic tratament, abordul optim necesită drenaj chirurgical. Compararea eficacității orificiilor multiple de la trepanație cu cea a craniotomiei deschise nu a fost subiectul unor studii clinice riguroase. Toate cazurile trebuie să implice o cooperare strânsă cu un serviciu de neurochirurgie. Studiile anterioare care indicau o rată mai scăzută a mortalității la pacienții care sufereau o craniotomie pot reflecta pur și simplu procentajul mai mare de bolnavi aflați în stare gravă care au fost tratați numai cu drenaj prin orificii de trepanație, datorită riscului chirurgical mare asociat cu o craniotomie deschisă. Din nefericire, orificiile de trepanație pot să fie inadecvate datorită îngroșării puroiului pe parcursul evoluției infecției. Craniotomia este deseori esențială în empiemele subdurale din fosa posterioară și este de asemenea necesară la cei 10 până la 20% dintre pacienții care sunt tratați inițial prin trepanație. Când se practică craniotomia, trebuie făcută o deschidere largă pentru a permite explorarea adecvată a tuturor ariilor în care se suspicionează existența puroiului subdural. Deși irigația cu antibiotice în momentul intervenției chirurgicale a devenit obișnuită, nu există date în legătură cu potențialele beneficii ale acestei practici. Sunt lăsate deseori tuburi de dren sau catetere în spațiul subdural după drenajul inițial, dar acest lucru poate crește riscul de suprainfecții nosocomiale. În sfârșit, corecția chirurgicală a infecției din sfera otorinologică din antecedente poate fi de asemenea necesară în condiții de urgență. Măsurile adjuvante pentru a controla PIC crescută sunt de asemenea esențiale. Utilizarea preoperatorie a manitolului, dexametazonei și/sau a hiperventilației poate fi eficientă în controlul PIC. Totuși, glucocorticoizii trebuie scăzuți rapid după tratamentul chirurgical, din cauza riscului de infecții secundare. Anticonvulsivantele sunt indicate la pacienții cu crize convulsive.

PROGNOSTIC Mortalitatea globală în cazurile de empiem subdural este cuprinsă între 15 și 25%, cu sechele neurologice severe (în principal hemipareze sau afazii invalidante) întâlnite la 5 până la 25% dintre supraviețuitori. Crizele convulsive apar ulterior la 8 până la 46% dintre pacienți. Prezența sechelelor neurologice severe și a modificărilor importante ale conștiinței în timpul prezentării la medic și/sau în timpul inițierii tratamentului se corelează direct cu o rată crescută de mortalitate, un factor care motivează necesitatea unui diagnostic definitiv rapid.

EMPIEMUL SUBDURAL SPINAL Această boală rară, mai puțin de 50 de cazuri semnalate în literatură, este de departe mult mai puțin frecventă decât abcesul epidural spinal. Semnele și simptomele cuprind febra, durerea în regiunea dorsală și manifestările consecutive compresiei măduvei spinării, dar sensibilitatea la palpare sau percuția de-a lungul coloanei este deseori absentă, în contrast cu abcesul epidural spinal. Majoritatea cazurilor apar consecutiv diseminării hematogene de la un focar de infecție aflat la distanță, iar *S. aureus* este cel mai frecvent agent etiologic. Manifestările pot semăna cu cele din mielita transversă. RMN este procedeul de diagnostic de elecție pentru detectarea empiemului subdural spinal

suspicionat, deoarece extinderea leziunii este evidențiată mai bine de RMN în comparație cu TC. TC spinală cu metrizamid este de asemenea utilă în diagnosticarea acestei boli. Mielografia să fie efectuată când nici RMN, nici TC nu sunt disponibile. Mielografia nu poate să detecteze lungimea totală a empiemului dacă sunt prezente blocări complete în interiorul canalului vertebral la multiple niveluri. Tratamentul trebuie constituit din antibioterapie empirică direcționată inițial împotriva *S. aureus*, streptococilor și împotriva bacililor enterici gram-negativi, în asociere cu laminectomia imediată pentru drenajul empiemului. Regimul antimicrobian este administrat de obicei timp de 2 până la 4 săptămâni după drenajul chirurgical.

ABCESUL EPIDURAL

ABCESUL EPIDURAL SPINAL Acest tip de abces are manifestări clinice particulare și constituie o urgență neurologică și neurochirurgicală importantă. Este discutat în Cap 373.

ABCESUL EPIDURAL INTRACRANIAN Un *abces epidural* este definit ca o infecție supurativă în spațiul epidural. Acest spațiu este localizat între dura mater și osul supraiacent. Abcesul epidural cranian deseori traversează dura de-a lungul venelor emisare, astfel încât empiemul subdural este deseori prezent. Prin urmare, etiologia, patogeneza și bacteriologia abceselor intracraniene sunt de obicei similare cu cele descrise la empiemul subdural, cu un focar de infecție inițial în sinusurile paranazale, urechea medie sau mastoidă. Incidența globală a abceselor epidurale craniene este necunoscută. În general, este a treia dintre cele mai frecvente infecții intracraniene localizate, urmând în ordinea frecvenței după abcesul cerebral și empiemul subdural. Numai aproximativ 10% din totalul abceselor epidurale iau naștere în spațiul epidural intracranian. Spre deosebire de diferențele mari de distribuție pe sexe și categorii de vârstă ale empiemului subdural, abcesele intracraniene sunt rare la copiii mici și au fost semnalate la categorii largi de vârstă în medie în jurul vârstei de 60 ani. Deasupra lui foramen magnum, spațiul epidural reprezintă numai un spațiu virtual, deoarece dura este în mod esențial aderentă de suprafața interioară a craniului. Infecțiile spațiului epidural intracranian sunt în principal rezultatul unei extinderi a unui focar de infecție învecinat, incluzând sinuzitele, mastoiditele, celulitele scalpului sau orbitale și mucormicozele rinocerebrale, sau pot fi rezultatul unui defect intracranian produs de o fractură de craniu, de o intervenție neurochirurgicală sau ca o complicație a monitorizării fetale. Riscul abcesului epidural crește dacă există mai mult de o procedură neurochirurgicală anterioară sau de implant anterior al unui dispozitiv. În general, abcesul epidural este o formațiune cu creștere lentă, lucru care contribuie la tabloul clinic insidios. Abcesele intracraniene rareori pătrund dincolo de baza craniului. Similar empiemului subdural, microorganismele responsabile de producerea abcesului epidural intracranian sunt în funcție de mecanismul subiacent. Streptococii aerobi și microaerofili predomină în infecțiile sinusurilor paranazale, în timp ce *S. aureus* sau *S. epidermidis* și bacilii gram-negativi aerobi și/sau anaerobi sunt asociați cu traumatismele craniene. Multe alte microorganisme au fost izolate din abcesele intracraniene localizate, incluzând tulpini de *Salmonella*, *Eikenella corrodens*, tulpini de *Aspergillus* și agenții mucormicozei. Debutul simptomelor este deseori insidios și poate fi mascat de focarul primar de infecție (de exemplu, sinuzita sau otita). Cefaleea este o acuză obișnuită, dar pacientul poate fi de altfel asimptomatic, dacă evoluția clinică nu este complicată de producerea unui empiem subdural sau de afectarea structurilor intracraniene mai profunde, deoarece abcesul epidural de obicei se mărește lent și nu produce brusc deficite neurologice majore, dacă nu se complică prin extindere în profunzime. Totuși, semnele neurologice de focar și/sau crizele epileptice focale generalizate, grețurile și vărsăturile pot apărea în final. În lipsa tratamentului, edemul papilar sau alte semne de PIC crescută apar pe măsură ce abcesul se mărește. Un abces epidural localizat lângă osul pietros se poate manifesta ca un sindrom Gradenigo, caracterizat prin afectarea nervilor cranieni V și VI cu durere facială unilaterală și pareză a mușchiului drept lateral. Dacă este prezentă osteomelita craniană, pot apărea edemul și celulita feței și/sau a scalpului. Atenția poate fi îndreptată asupra procesului primar, cum ar fi sinuzita, celulita sau fractura de craniu, permițând ca dezvoltarea unui abces intracranian să rămână nedetectată. Astfel, manifestările acute ale complicațiilor, incluzând o alterare a statusului mental și un nivel în scădere al conștienței (incluzând coma și/sau meningismul), pot fi primele indicii ale existenței unui proces intracranian. Hiponatriemia este găsită al ≥ 30% din cazuri. Ca și în cazul pacienților cu suspiciune de empiem subdural, scanarea TC și RMN sunt proceduri de diagnostic de elecție pentru detectarea unui abces epidural intracranian. Ambele explorări evidențiază de obicei o arie circumscrisă superficială de intensitate diminuată, deseori cu un contur accentuat. Acest contur accentuat este de obicei mai gros și mai neregulat în abcesul epidural decât în empiemul subdural. Abcese de sub apofiza crista gali sau cele subperiostice, osteomielitele craniului și sinuzitele frontale sunt deseori asociate cu abcese intracraniene. RMN oferă multiple avantaje față de scanarea TC în evaluarea pacienților cu suspiciune de abces epidural intracranian. Colecțiile mici sunt deseori identificate cu mai mare acuratețe de RMN, iar artefactele înșelătoare datorate structurilor osoase sunt absente. În plus, RMN diferențiază rapid și cu mai multă acuratețe abcesele postoperatorii sau posttraumatice de revărsatele sterile și/sau de hematoamele extraaxiale cronice;TC are o acuratețe mult mai mică de a face aceste diferențieri.

Rx TRATAMENT

La fel ca în cazul altor infecții supurative de focar ale SNC, un abord combinat medico-chirurgical este optim pentru tratarea abcesului epidural intracranian. La adulți, la care 60 până la 90% din abcesele intracraniene sunt rezultatul direct al extinderii de la sinuzitele paranazale sau de la mastoidite, terapia antimicrobiană empirică trebuie să fie îndreptată împotriva streptococilor aerobi, stafilococilor și împotriva bacteriilor anaerobe și în mod frecvent implică o asociere de agenți antimicrobieni. Când sunt suspectate sau dovedite defecte craniene, un agent antistafilococic cum ar fi o penicilină rezistentă la penicilinază sau vancomicina trebuie să fie adăugate cu dozajul discutat mai sus. Toate colecțiile epidurale intracraniene trebuie să fie drenate chirurgical. Mai mult, în timpul intervenției trebuie recoltat material pentru frotiuri colorate adecvat și pentru culturi, inclusiv pentru bacterii acido-rezistente și/sau fungi, dacă se justifică din punct de vedere clinic. Procedurile utilizate în prezent, de exemplu orificiile de trepanare comparativ cu craniotomia sau craniectomia, depind de extinderea leziunii și de afectarea osului supraiacent. Protezarea durei poate fi necesară dacă dura a fost străpunsă de infecție, iar comunicația dintre cavitățile sinusurilor și spațiul epidural pot necesita mai târziu o închidere chirurgicală. Probabil datorită manifestărilor sale insidioase, îmbunătățirii acurateței de diagnostic a scanării TC și RMN și a accesibilității agenților antimicrobieni puternici, morbiditatea și mortalitatea în cazurile de abcese epidurale intracraniene sunt reduse. Oricum, prognosticul este invers proporțional cu gradul encefalopatiei constatate la internare.

TROMBOFLEBITA INTRACRANIANĂ SUPURATIVĂ

EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOLOGIE Tromboflebita intracraniană supurativă este definită prin prezența simultană

a trombozei venoase și a supurației în compartimentul intracranian. Procesul poate debuta în interiorul venelor și/sau al sinusurilor venoase, în urma unei infecții a sinusurilor paranazale, urechii medii, mastoidei, tegumentului feței sau a orofaringelui și poate afecta vase suplimentare prin propagarea cheagului sau prin răspândire intermitentă. Tromboflebita intracraniană septică poate de asemenea să fie o complicație a prezenței unui abces epidural, empiem subdural sau a unei meningite bacteriene. Ocazional, dar rareori, diseminarea metastatică a unei infecții dintr-un focar aflat la distanță poate duce direct la o tromboflebită intracraniană supurativă. Stările care cresc vâscozitatea sau coagulabilitatea sângelui, cuprinzând deshidratarea, sarcina, folosirea contraceptivelor orale, siclemia, policitemia, cancerul sau traumatismele, toate cresc probabilitatea de tromboză intracraniană și de complicații supurative. Tromboza sinusurilor venoase intracraniene depinde în mare parte de învecinarea strânsă cu sinusurile venoase ale durei sau de alte structuri afectate în stările amintite anterior. Bolile predispozante obișnuite pentru dezvoltarea unei tromboze de sinus cavernos sunt de obicei sinuzitele paranazale (îndeosebi cele frontale, etmoidale sau sfenoidale) sau infecțiile la nivelul feței sau al cavității bucale. Bacteriile patogene cele mai frecvent întâlnite sunt în funcție de sursa inițială de infecție după cum urmează: (1) stafilococii, streptococii aerobi și/sau microaerofili, bacilii gram-negativi și/sau anaerobi în cazurile de sinuzită și (2) *S. aureus* secundar infecțiilor la nivelul feței. Otita medie sau mastoidita pot fi complicate prin producerea unei tromboze de sinus lateral și/sau de infecții ale sinusurilor pietroase superior și inferior. Infecțiile feței, scalpului, spațiului subdural, spațiului epidural sau meningitele sunt asociate cu tromboflebita supurativă a sinusului sagital superior. Menționăm din nou, cel mai probabil microorganism infectant este în funcție de boala primară asociată. *S. aureus* este cel mai important agent patogen la pacienții cu tromboză de sinus cavernos și este izolat în mai mult de două treimi din cazuri. Această predominanță reflectă importanța acestui microorganism în infecțiile asociate ale feței și scalpului și în sinuzita sfenoidală acută. Microorganismele mai puțin frecvent izolate la pacienții cu tromboză de sinus cavernos includ streptococii, pneumococii, bacilii gram-negativi și tulpinile de *Bacteroides*.

MANIFESTĂRI CLINICE Așa cum era de așteptat, tabloul clinic al tromboflebitei corticale supurative depinde de localizarea afectării. În plus, dacă sistemul venos cortical este afectat, probabilitatea apariției deficitelor neurologice este dependentă de starea drenajului venos colateral. Pacienții cu scurgere colaterală inadecvată manifestă tulburări de conștiență, crize convulsive focale sau generalizate (deseori alternând în caracter), simptome de PIC crescută și diverse manifestări neurologice de focar (de exemplu, hemipareză). Afazia este frecventă când este afectată emisfera dominantă. Cele mai frecvente acuze la pacienții cu tromboză de sinus cavernos includ tumefacția periorbitală (73%) și cefaleea (52%). Cefaleea este mai frecventă când boala din antecedente este sinuzita decât celulita facială. Alte simptome predominante cuprind diplopia, lăcrimarea, fotofobia, somnolența și ptoza palpebrală. Febra este prezentă la peste 90% dintre pacienții cu tromboză de sinus cavernos. La examinare sunt frecvente protruzia globului ocular, chemozisul, edemul periorbital și pareza mușchilor extraorbitali din cauza afectării nervilor cranieni III, IV sau VI. Din moment ce nervul abducens este singurul nerv cranian care străbate porțiunea inferioară a sinusului cavernos, o paralizie a privirii laterale poate fi o manifestare neurologică precoce. Edemul papilar și/sau hemoragiile retiniene și angorjarea venoasă cu o modificare în statusul mental sunt observate la aproximativ 65% și respectiv 55% dintre pacienți. Meningita, deseori perturbând punerea diagnosticului, este prezentă la aproximativ 40% din cazuri, de obicei secundară diseminării retrograde a tromboflebitei. Aproximativ 25% dintre pacienți au de asemenea pupile dilatate sau cu reactivitate întârziată, acuitate vizuală scăzută (deseori evoluând progresiv spre cecitate) și disfuncții ale nervului cranian V. Odată cu răspândirea infecției în sinusul cavernos din partea opusă, aceste manifestări pot apărea și la ochiul din partea opusă. În plus, tromboza septică a sinusului cavernos se poate manifesta în două feluri. În cursul manifestărilor acute, intervalul dintre debutul infecției primare (de obicei o celulită facială) și cel al trombozei de sinus cavernos este de mai puțin de o săptămână. Pacienții arată grav bolnavi, cu o evoluție rapidă a simptomelor și a semnelor descrise mai sus și progresiune spre semne oculare bilaterale. Dimpotrivă, unii pacienți manifestă o formă mai ușoară de tromboză de sinus cavernos, de obicei secundară infecțiilor dentare, otitei medii sau sinuzitei paranazale. Manifestările orbitale sunt mai puțin impresionante, iar afectarea ochiului contralateral este o manifestare tardivă și neconsistentă. Cefaleea este cea mai pregnantă manifestare (> 80% din cazuri) la pacienții cu tromboză septică de sinus lateral, dar otalgia, vărsăturile, greața și vertijul sunt deseori prezente, deoarece otita medie este o afecțiune predispozantă frecventă. Febra și manifestările otice sunt observate la majoritatea pacienților (aproximativ 80 și respectiv 98%); pot fi prezente de asemenea durerea facială, alterarea senzațiilor la nivelul feței, edemul papilar, rigiditatea cefei moderată și/sau o paralizie de nerv VI. Trombozarea sinusului sagital superior produce tulburări ale statusului mental evoluând progresiv spre comă, deficite motorii, (pareză a membrelor inferioare, bilateral, ce progresează spre pareza a membrelor superioare) rigiditate a cefei, și edem papilar. Crizele convulsive apar la mai mult de 50% dintre pacienți. Debutul poate fi subacut, îndeosebi la pacienții cu sinuzită. Afectarea sinusului pietros inferior poate produce durere facială ipsilaterală și pareza mușchiului drept lateral (sindromul Gradenigo).

DIAGNOSTIC RMN este procedeul de diagnostic de elecție pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de tromboflebită supurativă intracraniană. RMN este de departe superioară față de TC în diferențierea trombozei de fluxul sanguin normal și poate fi îmbunătățită prin utilizarea angiografiei cu rezonanță magnetică. RMN poate releva de asemenea evoluția și remiterea întregului proces venoocluziv. Scanarea TC, cu sau fără substanță de contrast intravenos, permite de asemenea diagnosticarea trombozei de sinus venos, dar este în mod considerabil mai puțin sensibilă și de încredere în comparație cu RMN. Imaginea TC de obicei evidențiază unilateral sau bilateral multiple defecte de umplere în interiorul sinusului cavernos, cu sau fără modificări inflamatorii orbitale. Atât RMN, cât și TC pot evalua cu certitudine sinusurile paranazale și oferă informații privind infecțiile subdurale și epidurale, infarctul cerebral, cerebrita, hemoragia și/sau edemul cerebral. În cazul neobișnuit în care imaginile RMN și TC sunt negative, dar suspiciunea de tromboflebită este mare, trebuie practicată arteriografia carotidiană cu studierea fazei venoase. Arteriografia evidențiază îngustarea segmentului intracavernos al arterei carotide în caz de tromboză de sinus cavernos. Venografia orbitală poate fi de asemenea utilă și este cea mai categorică metodă de demonstrare a existenței trombozei de sinus cavernos. La fel ca în alte procese de focar intracraniene supurative, puncția lombară evidențiază de obicei o ușoară pleiocitoză și o concentrație crescută a proteinelor. Totuși, în tromboza septică a sinusului sagital superior, modificările LCR pot fi asemănătoare cu o meningită francă, iar microorganismul implicat este deseori izolat în culturile din LCR. Hemoculturile pot fi pozitive, îndeosebi la pacienții cu o evoluție rapid progresivă. Radiografiile toracice pot evidenția semne de emboli pulmonari septici, consecutiv propagării trombusului în sinusul pietros inferior și în vena jugulară.

TRATAMENT

Prin analogie cu empiemul subdural și cu abcesul epidural, tratamentul empiric trebuie îndreptat împotriva microorganismelor gram-pozitive, incluzând stafilococii, împotriva bacililor gram-negativi și a anaerobilor. În tromboza sinusului cavernos trebuie întotdeauna inclus în regimul antimicrobian un agent antistafilococic puternic. Trebuie utilizată nafcilina, vancomicina fiind rezervată pentru pacienții alergici la penicilină și când este suspicionată sau dovedită existența microorganismelor rezistente le meticilină. Sunt deseori folosite regimurile de asociere care includ nafcilina sau vancomicina plus metronidazolul plus o cefalosporină de generația a treia. Intervenția chirurgicală poate fi necesară pentru un tratament optim. Drenajul chirurgical al sinusurilor infectate este necesar atunci când terapia antimicrobiană singură nu este eficientă. Intervenția chirurgicală la pacienții cu tromboză de sinus cavernos este deseori practicată, îndeosebi în cazul existenței sinuzitei sfenoidale. Ligatura venei jugulare interne și trombectomia au fost practicate la pacienții cu tromboză de sinus venos lateral, dar eficacitatea acestor proceduri este slab definită. Tratamentul chirurgical poate fi de asemenea necesar pentru alte focare de infecție învecinate, de exemplu, abcese dentare. Anticoagularea este controversată. Deși anticoagularea poate împiedica extinderea trombusului, beneficiul este mai vizibil atunci când este inițiată precoce în evoluția bolii. Totuși, trebuie recunoscut pericolul de hemoragie intracraniană, incluzând sângerarea de la nivelul sediului infarctului venos cortical. În absența unor date definitive și a unor contraindicații specifice, anticoagularea este cel mai probabil utilă precoce în evoluția trombozei de sinus cavernos sau când a apărut deja embolizarea. Anticoagularea nu este recomandată în tromboflebita septică de sinus lateral, deoarece venele corticale supraiacente mastoidei infectate pot fi ocluzionate, rezultând mici infarcte hemoragice venoase și ducând la consecințele hemoragiei intracerebrale. Eficacitatea și siguranța tratamentului trombolitic (de ex. cu urokinaza), legăturii venei jugulare interne sau a trombectomiei nu a fost încă determinată în cazul tromboflebitelor intracraniene supurative.

BIBLIOGRAFIE

BRADLEY JS, SCHELD WM: The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae:* Current antibiotic therapy of meningitis in the 1990s. Clin Infect Dis 24 (Suppl 2):5213, 1997

DILL SR et al: Subdural empyema: Analysis of 32 cases and review. Clin Infect Dis 20:372, 1995

DINUBILE MJ et al: Septic cortical thrombophlebitis. J Infect Dis 161:1216, 1990

DURAND ML et al: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 328:21, 1993

GELLIN BG et al: Epidural abscess, in *Infections of the Central Nervous System,* 2d ed, WM Scheld et al (eds). New York, Lippincott-Raven, 1997, pp 507-522

GREENLEE JE: Suppurative intracranial phlebitis, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases,* 4th ed, Mandell GL et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 907-909

HAGENSEE ME et al: Brain abscess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. Clin Infect Dis 19:402, 1994

HELFGOTT DC et al: Subdural empyema, in *Infections of the Central Nervous System,* 2d ed, WM Scheld et al (eds). New York, Lippincott-Raven, 1997, pp 495-506

HLAVIN ML et al: Intracranial suppuration: A modern decade of postoperative subdural empyema and epidural abscess. Neurosurgery 34:974, 1994

LEBELL MH et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind, placebo-controlled trials. N Engl J Med 319:964, 1988

LEVY RM: Brain abscess and subdural empyema. Curr Opin Neurol 7:223, 1994

MAMELAK AN et al: Improved management of multiple brain abscesses: A combined surgical and medical approach. Neurosurgery 36:76, 1995

ODIO CM et al: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 324:1525, 1991

PARIS M et al: Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother 39:2171, 1995

PFISTER HW et al: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults¾results of a prospective clinical study. Arch Neurol 50:575, 1993

PFISTER HW et al: Mechanisms of brain injury in bacterial meningitis: Workshop summary. Clin Infect Dis 19:463, 1994

PINNER RW et al: Meningococcal disease in the United States¾1986. J Infect Dis 164:368, 1991

QUAGLIARELLO V, SCHELD WM: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 327:864, 1992

QUAGLIARELLO V, SCHELD WM: Drug therapy: Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 336:708, 1997

ROOS KL et al: Acute bacterial meningitis in children and adults, in *Infections of the Central Nervous System,* 2d ed, WM Scheld et al (eds). New York, Lippincott-Raven, 1997, pp 335-402

ROSENFELD EA, BOWLEY AH: Infectious complications of sinusitis, other than meningitis in children: 12 year review. Clin Infect Dis 18:750, 1994

SAEZ-LLORENS X et al: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications. J Pediatr 116:671, 1990

SEYDOUX CH, FRANCIOLI P: Bacterial brain abscesses: Factors influencing mortality and sequelae. Clin Infect Dis 15:394, 1992

SJOLIN J et al: Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: Prospective study of 15 consecutive patients. Clin Infect Dis 17:857, 1993

SPANOS A et al: Differential diagnosis of acute meningitis. JAMA 262:2700, 1989

STEPHENS DS, FARLEY MM: Pathogenetic events during infection of the human nasal pharnyx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae.* Rev Infect Dis 13:22, 1991

TOWNSEND GC, SCHELD WM: Clinically important trends in bacterial meningitis. Infect Dis Clin Pract 4:423, 1995

TUNKEL AR, SCHELD WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Ann Rev Med 44:103, 1993

TUNKEL AR, SCHELD WM: Acute bacterial meningitis. Lancet 346:1675, 1995

TUNKEL AR, SCHELD WM et al: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. Ann Intern Med 112:610, 1990

WENGER JD et al: Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. J Infect Dis 162:1316, 1990

WISPELWEY B, SCHELD WM: Brain abscess, in *Infections of the Central Nervous System,* 2d ed, WM Scheld et al (eds). New York, Lippincott-Raven, 1997, pp 463-494

378

Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

MENINGITELE CRONICE ȘI RECURENTE

Inflamația cronică a meningelui (pia-, arahnoidă și duramater) poate produce disfuncție neurologică importantă și poate fi fatală dacă nu este tratată cu succes. Această afecțiune este cel mai frecvent diagnosticată atunci când există un sindrom neurologic caracteristic pentru mai mult de 4 săptămâni și când este asociată cu un răspuns inflamator persistent la nivelul lichidului cefalorahidian (LCR) (numărul leucocitelor >5/μl). Cauzele sunt variate, iar tratamentul adecvat depinde de identificarea etiologiei. Cinci categorii de afecțiuni sunt luate în considerare pentru cele mai multe meningite cronice: 1) infecții meningeale; 2) neoplasme; 3) afecțiuni inflamatorii neinfecțioase; 4) meningite chimice și 5) infecții parameningeale.

FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ Manifestările neurologice ale meningitelor cronice (tabelul 378-1) sunt determinate de localizarea anatomică a inflamației și de consecințele acesteia.

Tabelul 378-1

Simptome și semne ale meningitelor cronice

Simptome	Semne
Cefalee cronică	+/- Edem papilar
Durere de spate sau de ceafă	Semnul Brudzinski sau Kernig de iritație meningeală
Modificări ale personalității	Alterarea statusului mental – somnolență, scăderea atenției, dezorientare, pierderea memoriei, menținerea reflexelor frontale (de apucare, de supt)
Pareză facială	Paralizia periferică a nervului șapte cranian
Diplopie	Paralizia nervilor cranieni lll, lV și Vl
Cecitate	Edem papilar, atrofie optică
Surditate	Paralizia nervului opt cranian
Paralizia brațului sau a piciorului	Mielopatie sau radioculopatie
Parestezii ale brațelor sau picioarelor	Mielopatie sau radioculopatie
Disfuncție sfincteriană	Mielopatie sau radioculopatie Afectarea lobului frontal
Tulburări ale mersului	Ataxie

Persistența cefaleei cu sau fără redoare de ceafă și hidrocefalie, neuropatii craniene, radioculopatii și tulburări cognitive sau de personalitate reprezintă trăsăturile definitorii. Acestea pot să apară singure sau în combinație. Când sunt combinație, înseamnă că a apărut diseminarea procesului inflamator pe calea LCR. În anumite cazuri, prezența unei afecțiuni sistemice subiacente indică un agent specific sau o clasă de agenți care reprezintă cea mai probabilă cauză. Diagnosticul meningitelor cronice este de obicei pus atunci când contextul clinic îl îndeamnă pe medicul isteț să examineze LCR pentru semnele de inflamație.

LCR-ul este produs de plexul coroid al ventriculilor cerebrali, iese prin foramenul îngust în spațiul subarahnoidian și înconjură creierul și măduva spinării, circulând în jurul bazei creierului și deasupra emisferelor cerebrale și este resorbit de vilozitățile arahnoidiene de la nivelul sinusului sagital superior. Fluxul LCR-ului oferă o cale rapidă de împrăștiere a proceselor infecțioase și maligne la nivelul creierului, măduvei spinării și la nivelul rădăcinilor nervilor cranieni și spinali. Difuzia de la nivelul spațiului subarahnoidioan în parenchimul cerebral se poate realiza pe calea manșetei arahnoidiene care înconjură vasele de sânge ce penetrează țesutul cerebral (spațiile Virchow-Robin).

Meningitele intracraniene Fibrele nociceptive ale meningelui (capitolul 15) sunt stimulate de procesele inflamatorii, determinând cefalee sau durere de spate sau de ceafă. Obstrucția circulației LCR la nivelul foraminei sau al vilozităților arahnoide poate produce hidrocefalie și simptome ale creșterii presiunii intracranieine, incluzând cefalee, vomismente, apatie, somnolență, mers instabil, edem papilar, pierderea vederii, fotofobie sau paralizia celui de-al șaptelea nerv cranian (NC) (capitolul 28). Modificări cognitive și de comportament pe parcusul meningitelor cronice pot fi produse de afectarea vasculară, care poate de asemenea să producă convulsii; comoție cerebrală sau mielopatie.

Depozitele inflamatorii transportate pe calea LCR-ului sunt deseori însămânțate predominante în jurul trunchiului cerebral sau al nervilor cranieni și de-a lungul suprafeței interioare a lobilor frontali și temporali. Asemenea situații, denumite *meningite bazale* se prezintă deseori sub forma neuropatiilor craniene multiple, cu pierderea vederii (NC ll), paralizie facială (NC Vll), pierderea auzului (NC Vlll), diplopie (NC lII, lV și Vl), afectare senzorială sau motorie a orofaringelui (NC lX, X și Xll), scăderea simțului olfactiv (NC l) sau pierderea sensibilității faciale și paralizia maseterilor (NC V).

Meningitele spinale Afectarea poate avea loc la nivelul rădăcinilor motorii și senzitive, în locul în care acestea traversează spațiul subarahnoidian și pătrund spre meninge. Aceste situații se prezintă sub forma radiculopatiilor multiple în combinație cu durere radiculară, pierderea sensibilității, paralizie motorie și disfuncție sfincteriană. Inflamația meningelui poate cuprinde și măduva determinând mielopatie. Pacienții cu o implicare progresivă, lentă a mai multor nervi cranieni și/sau a rădăcinilor nervoase de la nivel spinal probabil că au meningită cronică. Testele electrofiziologice (electromiografia, studii de conducere nervoasă și testarea răspunsului potențialelor evocate) pot fi utile în determinarea implicării rădăcinilor nervoase spinale sau craniene.

Manifestări sistemice La anumiți pacienți, prezența afectării sistemice oferă cheia cauzei subiacente a meningitei cronice. O anamneză atentă împreună cu un examen obiectiv bine efectuat sunt esențiale înaintea stabilirii unei tactici de alcătuire a diagnosticului care poate fi costistoare, prelungită și asociată cu riscurile procedurilor invazive. Ar trebui realizat un istoric complet al călătoriilor, practicilor sexuale și expunerii la agenți infecțioși. Cauzele infecțioase sunt deseori asociate cu febră, stare de rău, anorexie și semne ale infecției localizate sau diseminate din afara sistemului nervos. Cauzele infecțioase sunt de o importanță majoră la pacienții imunodeprimați, în special la pacienții cu SIDA la care meningitele cronice pot să nu fie însoțite de cefalee sau febră. Afecțiuni inflamatorii neinfecțioase produc deseori manifestări sistemice, dar meningita poate reprezenta manifestarea inițială. Meningitele carcinomatoase pot sau nu să fie însoțite de evidența clinică a neoplasmului primitiv.

Abordarea pacientului

Prezența unei cefalei cronice, a hidrocefaliei, neuropatiei craniene, radiculopatiei și/sau a afectării cognitive la un pacient ar trebui să determine luarea în considerare a unei puncții lombare pentru evidențierea inflamației meningeale. Ocazional, diagnosticul este pus pe studii imagistice (tomografie computerizată (TC) sau rezonanță magnetică nucleară (RMN)) care arată un contrast crescut la nivelul meningelui, ce reprezintă întotdeauna un aspect anormal, cu excepția unei intervenții neurochirurgicale recente. Odată ce este confirmată meningita cronică prin examinarea LCR-ului, efortul se concentrează pe identificarea cauzei (tabelele 378-2 și 378-3) prin 1) analize suplimentare ale LCR; 2) diagnosticul infecțiilor sistemice subiacente sau al afecțiunilor inflamatorii neinfecțioase sau 3) pe examinarea histologică a biopsiei de meninge.

Există două forme clinice de meningită cronică. În prima, simptomele sunt cronice și persistente, pe când în cea de-a doua există episoade de boală discrete și recurente. În cel de-al doilea tip de meningită, toate simptomele și semnele precum și parametrii LCR de inflamație meningeală sunt remise complet între episoadele de boală, fără o terapie specifică. La asemenea pacienți cele mai probabile etiologii includ infecția cu virus herpex simplex (VHS) tipul 2; meningitele chimice date de pătrunderea în LCR a diverselor componente ale tumorilor epidermoide, craniofaringiomului sau a colesteatomului; situații inflamatorii primitive incluzând sindromul Harade-Koyanagi-Vogt, sindromul Behcet, meningita Mollaret și lupusul sistemic eritematos; și hipersensibilitatea la medicamente, cu administrarea repetată a acelor medicamente la care organismul reacționează. Durata meningitei cronice are valoare diagnostică; de exemplu, un pacient netratat cu meningită tuberculoasă este puțin probabil să supraviețuiască peste 4-6 săptămâni.

Istoricul epidemiologic are o importanță considerabilă și poate oferi calea pentru selecția analizelor de laborator. Date demne de încredere includ un istoric de tuberculoză sau contactul cu un bolnav de tuberculoză; călătoria anterioară într-o zonă endemică pentru infecțiile fungice (Valea San Joaquin din California și statele din sud-vest pentru coccidiomicoze; statele

din zona de mijloc pentru histoplasmoză, statele din sud-est pentru blastomicoză); călătoria în regiunea mediteraneană sau ingestia de produse lactate importate, nepasteurizate (infecții cu *Brucella*); timpul petrecut în zonele endemice pentru boala Lyme (ex.: Connecticut, New York, Massachusetts); expunerea la boli transmise pe cale sexuală (sifilis); expunerea unei persoane imunocompromise la porumbei și excrementele lor (*Criptococcus*; figura 378-1); grădinărit (*Sporothrix schenkii*); ingestia de carne puțin gătită sau contactul cu o pisică de casă (*Toxoplama gondii*); persoane care locuiesc în Tailanda sau Japonia (*Gnathostoma spinigerum*) sau în Pacificul de Sud (*Angiostrongilus cantonensis*); locuința la țară sau contactul cu ratonii (*Baylisascaris procionis*); și locuitul în America latină, Filipine sau Asia de sud unde este prezentă meningita eozinofilică (*Taenia solium*).

Prezența semnelor cerebrale focale la un pacient cu meningită cronică sugerează posibilitatea unui abces cerebral sau a altor infecții parameningeale; identificarea unei surse potențiale de infecție (otită cronică, sinuzite, șunt cardiac sau pulmonar dreapta-stânga, infecție pleuro-pulmonară cronică) susține acest diagnostic. În anumite situații, diagnosticul poate fi stabilit prin recunoașterea și biopsierea leziunilor cutanate anormale (sindromul Behcet, criptococoza, blastomicoza, lupusul eritematos, boala Lyme, folosirea de droguri pe cale intravenoasă, sporotricoză, tripanosomiază) sau a ganglionilor limfatici măriți (limfom, tuberculoză, sarcoidoză, infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sifilis secundar sau boala Whipple). O examinare oftalmologică atentă poate pune în evidență uveita (sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoză sau limfomul sistemului nervos central (SNC)), conjunctivita sicca (Sindromul Sjogren) sau iridociclita (Sindromul Behçet) și este esențială evaluarea pierderii vederii din hidrocefalie. Leziunile orale aftoase, ulcerele genitale și hipopionul sugerează sindromul Behçet. Hepotosplenomegalia sugerează limfom, sarcoidoză, tuberculoză sau bruceloză. Leziunile herpetice în zona genitală sau a coapselor sugerează infecția cu VHS 2. Un nodul mamar, o leziune tegumentară pigmentată suspectă sau o masă tumorală abdominală îndreaptă atenția către o posibilă meningită carcinomatoasă.

Imagistică Odată ce sindromul clinic este recunoscut ca o potențială manifestare a unei meningite cronice, analizarea adecvată a LCR este esențială. Totuși, dacă există posibilitatea unei presiuni intracraniene crescute, studiile imagistice cerebrale ar trebui efectuate înaintea puncției lombare. La pacienții cu hidrocefalie comunicantă determinată de scăderea resorbției LCR, puncția lombară este salvatoare și poate conduce la o îmbunătățire temporară a sitしuției. Totuși, dacă presiunea intracraniană este crescută din cauza unei mase lezionale sau a unui blocaj în calea de drenare ventriculară a LCR (hidrocefalie obstructivă), atunci puncția lombară are un potențial risc de herniere cerebrală. Hidrocefalia obstructivă necesită de obicei drenaj ventricular direct al LCR.

TC sau RMN-ul cu contrast crescut la nivel cerebral și al măduvei spinării pot identifica lărgirea meningelui, infecțiile parameningeale (inclusiv abcesele cerebrale), afectarea măduvei spinării (tumoră malignă, inflamație sau infecție) sau depozitele nodulare de la nivelul meningelui sau al rădăcinilor nervoase (boală malignă sau sarcoidoză). Studiile imagistice sunt de asemenea utile pentru localizarea zonelor de afectare meningeală, înaintea biopsiei.

Angiografia cerebrală poate fi indicată la pacienții cu meningită cronică și accident vascular cerebral pentru identificarea arteritei cerebrale (angeita granulomatoasă, arterita infecțioasă).

Analizarea lichidului cefalorahidian Ar trebui măsurată presiunea LCR-ului, trimise probe pentru cultura bacteriană, numărătoarea și morfologia celulară, colorația Gram și pentru măsurarea concentrației glucozei și proteinelor din LCR. În situațiile fără o cauză bine precizate, LCR-ul ar trebui trimis la laboratoarele de cercetări ale bolilor venerice (LCBV) pentru testare, pentru reacția de acido-alcoolo rezistență (RAA) și pentru cultură, pentru reacția cu tuș și reacția mucegaiului și pentru cultura fungilor și a bacteriilor dificile, evaluare pentru determinarea antigenului criptococcal și a benzii de imunoglobuline oligoclonale și pentru citologie. Alte teste specifice pentru LCR (tabelele 378-2 și 378-3) sau teste hematologice și culturi ar trebui indicate pe baza istoricului, examenului fizic sau a rezultatelor primare obținute din LCR (ex.: meningitele eozinofilice, mononucleare sau polimorfonucleare).

În marea majoritate a categoriilor de meningite cronice (nu recurente), celulele mononucleare predomină în LCR. Când neutrofilele predomină după 3 săptămâni de boală, principalele etiologii luate în considerare sunt date de *Nocardia asteroides, Actinomyces israelii, Brucella, Mycobacterium tuberculosis* (doar 5 sau 10 procente din cazurile timpurii), diverși fungi (*Blastomyces dermatitis, Candida albicans, Histoplasma capsulatum*, specii de *Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Cladophialophora bantiana*) și cauze neinfecțioase (lupus sistemic eritematos (LES), meningită exogenă chimică). Când predomină eozinofilia sau aceasta este prezentă în număr limitat în cadrul unui răspuns primar cu celule mononucleare la nivelul LCR-ului, diagnosticul diferențial include boli parazitare (infecții cu *A. cantonensis, G. spinigerum, B. procyonis* sau *Toxocara canis*, cisticercoze, schistomiaze, echinococoze și infecție cu *T. gondii*) infecții fungice (6-20 procente de eozinofilie în cadrul unei pleiozitoze limfocitare dominante, particular în meningita coccidioidală), afecțiuni neoplazice (limfom, leucemie, carcinom metastazic) sau alte procese inflamatorii (sarcoidoză, sindromul de hipereozinofilie).

Este deseori necesar să se efectueze un număr mare de teste diagnostice dacă drumul pe care s-a pornit inițial nu relevă cauza. În plus, probe repetate din cantități mari de LCR pot fi necesare pentru diagnosticul diverselor infecții sau al afecțiunilor maligne în cadrul cărora apare meningita cronică. De exemplu, meningita limfomatoasă sau carcinomatoasă poate fi diagnosticată prin examinarea unei secțiuni a sedimentului celular provenit din centrifugarea unui volum mare de LCR. Diagnosticul de meningită fungică poate necesita volume mari de LCR pentru cultură din sediment. Dacă puncția lombară standard este nerevelatoare, un rezervor cu robinet cervical pentru prelevarea de probe din LCR în apropierea meningelui bazal poate fi util.

Investigații de laborator În plus de examinarea LCR-ului, trebuie încercat să se evidențeze afecțiunea subiacentă. Sunt indicate deseori testul cutanat la tuberculină, radiografia pulmonară, sedimentul și cultura din urină, numărătoarea și morfologia celulelor din sânge, teste funcționale hepatice și renale și măsurarea electroliților (inclusiv calciu și fosfor), VSH-ul, anticorpi antinucleari și nivelele serice ale enzimei de conversie a angiotensinei. Biopsia hepatică sau a măduvei osoase poate pune diagnosticul în anumite cazuri de tuberculoză miliară, infecții fungice diseminate, sarcoidoză sau metastaze maligne. Anomaliile descoperite pe radiografia pulmonară sau TC de torace pot fi analizate în continuare prin bronhoscopie sau biopsie transtoracică.

Biopsia meningeală Diagnosticul prin biopsie meningeală trebuie luat în considerare în mod serios la pacienții cu stare generală sever afectată, care necesită decompresie ventriculară cronică sau a căror boală progresează rapid. Activitățile chirurgului, anatomopatologului, microbiologului și citologului trebuie coordonate astfel încât să se obțină probe suficient de mari pentru culturi adecvate și pentru studii histologice și moleculare, inclusiv pentru microscopia electronică și pentru reacția de polimerizare în lanț. Rezultatul biopsiei meningeale poate fi îmbunătățit prin evidențierea leziunilor țintă cu ajutorul RMN cu contrast sau TC. Cu ajutorul tehnicilor curente de microchirurgie, cele mai multe zone ale menigelui bazal pot fi accesibile pentru biopsie printr-o craniotomie limitată. Într-o serie de studii de la Clinica

Tabelul 378-2

Cauze infecțioase ale meningitelor cronice

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
INFECȚII BACTERIENE COMUNE			
Meningitele supurative parțial tratate	Celule mononucleate sau celularitate mixtă mononuclear-polimorfonucleară	Cultură din LCR și colorație Gram	Anamneză de meningită bacteriană acută și incomplet tratată
Infecții parameningeale	Celule mononucleare sau celularitate mixtă mononuclear-polimorfonucleară	RMN cu contrast crescut sau TC pentru detectarea infecțiilor parenchimatoase, subdurale, epidurale sau a sinusurilor	Otită medie, infecție pleuro-pulmonară, șunt cardio-pulmonar dreapta-stânga pentru abcesele cerebrale, semne neurologice focale; sensibilitate dureroasă a gâtului, spatelui, urechii sau a sinusurilor
Mycobacterium tuberculosis	Celule mononuclare cu excepția infecției precoce când sunt prezente celule polimorfonucelare (leucocite <500/μl); glicorahia scăzută, proteinorahia crescută	Testul cutanat la tuberculină poate fi negativ; cultură din LCR (sau urină, spută, conținut gastric dacă există indicație); detectarea acidului tuberculostearic în LCR; identificarea bacilului tuberculos prin reacția de acido-alcoolo rezistență, în LCR sau a peliculei de proteine; PCR	Istoric de expunere la bacilul tuberculos; îmbolnăvire tuberculoasă anterioară; imunosupresie sau SIDA; copii mici; febră, meningism, transpirații nocturne; TBC miliar pe radiografie sau pe biopsia hepatică; accident vascular cerebral dat de arterită
Boala Lyme (sindromul Bannwarth): *Borrelia burgdorferi*	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	Titrul anticorpilor Lyme în ser; confirmarea western blot; (pacienții cu sifilis pot avea un titru Lyme fals pozitiv)	Istoric de mușcătură de căpușă sau de expunere adecvată; rash cutanat sub forma eritemului cronic migrator; artrită, radiculopatie; paralizia Bell, sindrom asemănător meningoencefalitei din scleroza multiplă
Sifilis (secundar, terțiar): *Treponema pallidum*	Celule mononucleare; proteinorahie crescută	CR VDRL; VDRL seric (sau RPR); TAATF sau MHA-TP; VDRL seric poate fi negativ în sifilis terțiar	Istoric adecvat al expunerii; indivizii HIV seropozitiv cu un risc crescut de infecție agresivă; „demență“; infarct cerebral dat de endarterită
INFECȚII BACTERIENE MAI PUȚIN COMUNE			
Actinomyces	Celule polimorfonucleare	Cultură anaerobă	Abcese parameningeale sau sinusale (focare orale sau dentare); pneumonie
Nocardia	Celule polimorfonucleare; ocazional celule mononucleare; deseori glicorahia e scăzută;	Izolarea necesită săptămâni; reacția de acido-alcoolo rezistență – diminuată	Pot fi prezente abcese cerebrale asociate
Brucella	Celule mononucleare (rareori polimorfonucleare); proteinorahia crescută; deseori glicorahia scăzută	Detectarea anticorpilor în LCR; detectarea anticorpilor serici	Ingestia de produse lactate nepasteurizate; contactul cu oi, vaci, capre; febră, artralgie, mialgie, osteomielită vertebrală
Boala Whipple: *Tropherema whippelii*	Celule mononucleare	Biopsia intestinului subțire sau a nodulilor limfatici; PCR din LCR pentru *T. Whippelli*; biopsie cerebrală și meningeală (cu colorație PAS și examinare la ME)	Diaree, pierdere în greutate, artralgii, febră; demență, ataxie, pareză, oftalmoplegie, mioclonii oculomasticatorii
INFECȚII BACTERIENE RARE			
Leptospiroza (ocazional, dacă este netratată poate dura 3-4 săptămâni); *Pseudoallescheria boydii* (pleiocitoză neutrofilă)			
INFECȚII FUNGICE			
Cryptococcus neoformans	Celule mononucleare; pot să nu fie în număr crescut la anumiți pacienți cu SIDA	Reacția cu tuș sau reacția mucegaiului LCR-ului (de înmugurire a drojdiei); culturi din sânge și urină; detectarea antigenelor în LCR	SIDA sau imunosupresie; expunere la porumbei, afectarea pielii și a altor organe prin diseminarea infecției
Coccidioides immitis	Celule mononucleare (uneori cu 10-20% eozinofile); deseori glicorahia scăzută	Detectarea anticorpilor în ser sau LCR	Istoric de expunere – sud-vestul SUA; creșterea virulenței la rasele cu piele închisă la culoare
Candida sp.	Celule polimorfonucleare sau mononucleare	Colorație pentru fungi sau cultură din LCR	Abuz de medicamente intravenoase; operație chirurgicală recentă; terapie intravenoasă prelungită; candidoză diseminată
Histoplasma capsulatum	Celule mononucleare; glicorahie scăzută	Colorație pentru fungi și cultură din cantități mari de LCR; detectarea antigenelor în LCR, ser și urină; detectarea anticorpilor în ser, LCR	Istoric de expunere – Ohio și centrul văii râului Mississippi; SIDA; leziuni mucoase
Blastomyces dermatitidis	Celule mononucleare	Colorație pentru fungi și cultură din LCR; biopsie și cultură din leziunile cutanate și pulmonare; detectarea anticorpilor în ser	Sud-vestul și vestul mijlociu al SUA; infecții sistemice comune; abcese, drenajul sinusurilor; ulcere

(continuare)

Tabelul 378-2 *(Continuare)*

Cauze infecțioase ale meningitelor cronice

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Aspergillus sp.	Celule mononucleare și polimorfonucleare	Cultură din LCR	Sinuzite; granulocitopenie sau imunosupresie
Sporothrix schenckii	Celule mononucleare	Detectarea anticorpilor în LCR și ser; cultură din LCR	Inoculare traumatică; folosirea drogurilor i.v.; leziuni cutanate ulcerate
INFECȚII FUNGICE RARE			
Cladophialophora bantiana (în trecut *Cladosporium trichoides*) și alți fungi (dermatiacei) cum ar fi *Curvularia* și *Drechslera; Mucor*			
INFECȚII CU PROTOZOARE			
Toxoplasma gondii	Celule mononucleare	Biopsie sau răspuns la terapia empirică într-un context clinic adecvat (inclusiv prezența anticorpilor în sânge)	De obicei cu abcese intracerebrale; constant la pacienții HIV – seropozitivi
Tripanosomiaze *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodensiense*	Celule mononucleare, proteinorahia crescută	IgM crescute în LCR; identificarea trepanosomelor în citologia din ser sau LCR	Endemice în Africa; șancru, limfadenopatie; în special tulburări ale somnului
INFECȚII CU PROTOZOARE RARE			
Acanthamoeba sp. care determină encefalită amoebiană granulomatoasă și meningoencefalită la pacienții imunocompromiși sau debilitați			
INFECȚII HELMINTICE			
Cisticercoze (infecții cu chiste de *Taenia solium*)	Celule mononucleare; poate exista eozinofilie; glicorahia poate fi scăzută	Evaluarea hemaglutinării indirecte în LCR; ELISA în ser	Frecvent cu chiste multiple în meningele bazal și cu hidrocefalie; chiste cerebrale, calcificări musculare
Gnathostoma spinigerum	Eozinofilie, celule mononucleare	Eozinofilie periferică	Istoric de pește mâncat crud; în mod obișnuit în Tailanda și Japonia; hemoragie subarahnoidiană; radiculopatie dureroasă
Angiostrongylus cantonensis	Eosinofilie, celule mononucleare	Descoperirea viermilor în LCR	Istoric de alimentație cu moluște crude; obișnuit în regiunea Pacificului tropical; deseori benignă
Baylisascaris procyonis (ascarid al ratonilor)	Eozinofilie, celule mononucleare		Infecție ca urmare a ingestiei accidentale de *B. procyonis* din fecalele de raton; meningoencefalită fatală
INFECȚII HELMINTICE RARE			
Trichinella spiralis (trichinoze); chiști de *Echinococcus; Schistosoma sp.* Prima poate produce o pleiocitoză limfocitară, pe când celelalte două pot produce un răspuns eozinofilic al LCR asociat cu chiste cerebrale (Echinococcus) sau leziuni granulomatoase ale creierului și măduvei spinării			
INFECȚII VIRALE			
Oreion	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Fără oreion anterior sau imunizare; poate produce meningoencefalită; poate persista 3-4 săptămâni
Coriomeningită limfocitară	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Contact cu rozătoarele sau cu excrementele lor; poate persista 3-4 săptămâni
Virus Echo	Celule mononucleare; poate fi o glicorahie scăzută	Izolarea virusului din LCR	Hipogamaglobulinemie congenitală; istoric de meningite recurente
HIV (sindromul retroviral acut)	Celule mononucleare	Antigenul p24 în ser și LCR; nivele crescute de HIV în ser	Factorii de risc ai HIV; rash; febră, limfoadenopatie; limfopenie în sângele periferic; sindromul poate persista suficient de mult pentru a fi considerat meningită cronică; se poate dezvolta în stadiile tardive ale SIDA
Herpex simplex	Celule mononucleare	PCR pentru ADN-ul VHS; anticorpi în LCR	Meningite recurente date de VHS-2 (rar de VHS-1); deseori asociate cu recurențe genitale

ABREVIERI: ELISA – evaluarea imunosorbenților legați enzimatic; ME – microscop electronic; TAATF – testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți; i.v. – intravenos; MHA-TP – evaluarea microhemoglutinării *Treponemei pallidum*; PCR – reacția de polimerizare în lanț; PRP – testul plasmatic rapid la reagin; TBC – tuberculoză.

Mayo raportată de Cheng și colab. RMN-ul a demonstrat creșterea contrastului meningelui la 47 procente dintre pacienții cu biopsie meningeală. Biopsia dintr-o regiune mărită a pus diagosticul la 80% din cazuri; biopsia unor regiuni care nu erau mărite a pus diagnosticul doar în 9 procente; sarcoidoza (31 procente) și metastazele de adenocarcinom (25 procente) au fost cele mai comune situații identificate.

Abordarea unui caz necunoscut În aproximativ o treime din cazuri, diagnosticul nu este pus în ciuda unei evaluări atente a LCR-ului și a potențialelor localizări extraneurale ale bolii.

Un număr de organisme care determină meningită cronică necesită săptămâni pentru a fi identificate în culturi. În situațiile necunoscute sunt disponibile câteva opțiuni determinate de extinderea deficitelor clinice și de rata de progresie a bolii. Este prudent să se aștepte până când cultura este finalizată dacă pacientul este asimptomatic sau dacă simptomele sunt ușoare și nu progresează. Din păcate, în multe cazuri deteriorarea neurologică progresivă este evidentă și este necesar un tratament rapid. Șunturile peritoneoventriculare se pot realiza în scopul scăderii hidrocefaliei, dar trebuie luat în considerare riscul diseminării procesului inflamator nediagnosticat în abdomen.

Tratamentul empiric Diagnosticul agentului cauzator este esențial din cauză că există terapii eficiente pentru multe etiologii ale meningitelor cronice, dar dacă boala nu este tratată se produce o alterare progresivă a SNC, a nervilor cranieni și a rădăcinilor acestora. Ocazional, terapia empirică trebuie începută când au eșuat toate încercările de diagnosticare. În general, terapia empirică în Statele Unite constă din agenți antimicrobieni, amfotericină pentru infecțiile fungice sau glucocorticoizi pentru cauze inflamatorii neinfecțoase. Este important de direcționat terapia empirică împotriva meningitei limfocitare din tuberculoză, în special dacă afecțiunea se asociază cu hipoglicorahie și cu paralizia nervului cranian șase și a altor NC, din moment ce această afecțiune netratată este fatală în 4-8 săptămâni. În studiile Clinicii Mayo, cea mai utilă terapie empirică a fost administrarea de glucocorticoizi mai degrabă decât de tuberculostatice. Meningita carcinomatoasă sau limfomatoasă poate fi dificil de diagnosticat inițial, dar diagnosticul devine evident în timp.

Tabelul 378-3

Meningite cronice de cauze neinfecțioase

Agenți cauzatori	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factori de risc și manifestări sistemice
Malignitate	Celule mononucleare, proteinorahia crescută, glicorahia scăzută	Examinare citologică repetată a unor volume mari de LCR; examinarea LCR-ului prin microscopul cu polarizare; markeri limfocitari monoclonali, depozite la nivelul rădăcinilor nervoase sau meningelui văzute pe mielogramă sau prin RMN cu contrast crescut; biopsie meningeală	Cancer metastatic de la nivelul sânului, plămânului, stomacului sau pancreasului; melanom, limfom, leucemie; gliomatoză meningeală; sarcom meningeal; disgerminom cerebral; melanom meningeal sau limfom cu celule B
Componente chimice	Celule mononucleare sau PMN-uri, glicorahie scăzută; proteinorahie crescută; xantocromie pentru hemoragia subarahnoidiană în săptămâna premergătoare internării pentru „meningită“	TC cu contrast crescut sau RMN; angiografie cerebrală pentru detectarea anevrismului	Istoric de injecție recentă în spațiul subarahnoidian; istoric de debut brusc al cefaleei; rezecție recentă al neurinomului acustic sau al craniofaringiomului; tumoră epidermoidă cerebrală sau de măduvă, uneori cu tract sinusal dermoid; apoplexie pituitară
Inflamație primitivă din sarcoidoza SNC-ului	Celule mononucleare; proteinorahie crescută; deseori glicorahie joasă	Nivele ale enzimei de conversie a angiotensinei în ser și LCR; biopsie a țesuturilor extraneurale afectate sau a leziunilor cerebrale/biopsie meningeală	Paralizia NC, în special a NC Vll; disfuncție hipotalamică, în special diabet insipid; radiografie pulmonară anormală; neuropatie periferică sau miopatie
Sindromul Vogt-Koyamagi-Harada	Celule mononucleare		Meningoencefalite recurente cu uveite, dezlipire de retină, alopecie, albirea sprâncenelor și genelor, deteriorarea auzului, cataractă, glaucom
Angeită granulomatoasă izolată a sistemului nervos	Celule mononucleare, proteinorahie crescută	Angiografie sau biopsie meningeală	Demență subacută; infarcte cerebrale multiple; zona zoster oftalmică recentă
Lupus sistemic eritematos	Celule mononucleare sau polimorfonucleare	Anticorpi antiADN, anticorpi antinucleari	Encefalopatie; convulsii; accidente vasculare cerebrale; mielopatie transversă; rash; artrite
Sindromul Behçet	Celule mononucleare sau polimorfonucleare, proteinorahie crescută		Ulcere aftoase orale și genitale; iridociclite; hemoragii retiniene; leziuni la nivelul puncțiilor cutanate.
Meningita limfocitară benignă cronică	Celule mononucleare		Recuperare în 2-6 luni, diagnostic de excludere
Meningita recurentă Mollaret	Celule endoteliale mari și polimorfonucleare în primele ore, urmate de celule mononucleare	PCR pentru herpes; RMN/TC pentru a elimina tumora epidermoidă sau chist dural	Meningite recurente; excluderea VHS-2; rare cazuri date de VHS-1; cazuri ocazionale asociate cu chist dural
Hipersensibilitate la medicamente	Celule polimorfonucleare; ocazional celule mononucleare sau eozinofile		Expunere la ibuprofen, sulfonamide, izoniazidă, tolmetin, ciprofloxacină; piridium; îmbunătățire după întreruperea medicamentului; episoade recurente odată cu expunerea recurentă
Granulomatoza Wegener	Celule mononucleare	Radiografie de torace și sinusuri; analiza urinei; anticorpi ANCA în ser	Leziuni asociate sinusale, pulmonare sau renale; paralizie de NC; leziuni cutanate; neuropatie periferică
Altele: scleroză multiplă, sindrom Sjögren și forme rare de vasculite (ex.: sindrom Cogan)			

ABREVIERI: ANCA – anticorpi citoplasmatici antineutrofilici, PMN – neutrofile polimorfonucleare; PCR – reacția de polimerizare în lanț

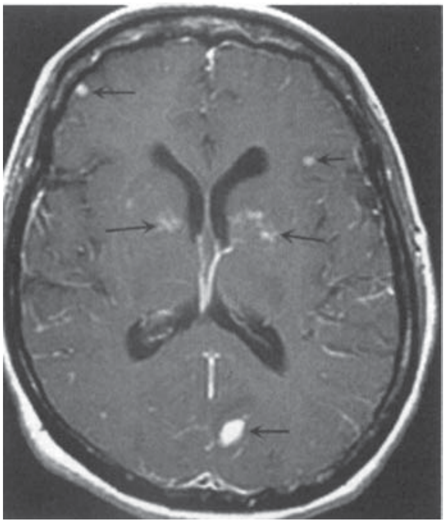


FIGURA 378-1 Boala criptococică. O femeie în vârstă de 46 de ani se prezintă la internare cu stare mentală alterată, febră şi cefalee. Ea are acasă mai mulţi porumbei cărora le curăţă frecvent cuşca. Examinarea LCR-ului a arătat o proteinorahie crescută şi o pleiocitoză limfocitară. Testul pentru depistarea antigenului criptococic a fost pozitiv. RMN T_1 ponderat postcontrast axial arată locuri multiple de creştere anormală a contrastului la nivelul ganglionilor bazali, în capsula internă sau cu alte localizări (*săgeţile*).

PACIENTUL IMUNOSUPRESAT Meningita cronică nu este obişnuită pe parcursul infecţiei cu HIV. Pleiocitoza şi semne meningeale uşoare apar deseori la debutul unei infecţii cu HIV şi ocazional persistă o formă uşoară de meningită. Toxoplasmoza, prezentă de obicei sub formă de abces intracranian, se poate asocia cu meningita. Alte cauze importante de meningită cronică în SIDA includ infecţia cu *Cryptococcus*, *Nocardia* sau alţi fungi, sifilisul şi limfomul. Toxoplasmoza, criptococoza, nocardioza şi alte infecţii fungice reprezintă entităţi etiologice importante şi la indivizii cu alte stări imunodeficitare în afară de SIDA, inclusiv cele date de medicamentele imunosupresoare. Din cauza riscului crescut de meningită cronică şi de atenuare a semnelor clinice ale iritaţiei meningeale la pacienţii imunosupresaţi, examinarea LCR ar trebui făcută pentru orice cefalee persistentă sau pentru modificarea inexplicabilă a statusului mental.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON NE, WILLOUGHBY EW: Chronic meningitis without predisposing illness. A review of 83 cases. Q J Med 63:283, 1987
BOUZA E et al: Coccidioidal meningitis. Medicine 60:139, 1981
BOUZA E et al: Brucellar meningitis. Rev Infect Dis 9:810, 1987
BROSS JE, GORDON G: Nocardial meningitis. Rev Infect Dis 13:160, 1991
CHENG TM et al: Chronic meningitis: The role of meningeal or cortical biopsy. Neurosurgery 34:590, 1994
ELLNER JJ, BENNETT JE: Chronic meningitis. Medicine 55:341, 1976
HOPKINS AP, HARVEY PK: Chronic benign lymphocytic meningitis. J Neurol Sci 18:443, 1973
MAYER SA et al: Biopsy proven isolated sarcoid meningitis. J Neurosurgery 78:994, 1993
PEACOCK JE et al: Persistent neutrophilic meningitis. Medicine 63:379, 1984
PHILLIPS ME et al: Neoplastic versus inflammatory meningeal enhancement with Gd-DTPA. J Comput Assisted Tomogr 14:536, 1990
REIK L et al: Granulomatous angiitis presenting as chronic meningitis and ventriculitis. Neurology 33:1609, 1983
SCHELD WM et al: *Infections of the Central Nervous System*. New York, Raven Press, 1991
SMITH JE, AKSAMIT AJ: Outcome of chronic idiopathic meningitis. Mayo Clinic Proc 69:548, 1994
SWARTZ MN: "Chronic meningitis"¾many causes to consider. N Engl J Med 317:957, 1987
WHEAT LJ et al: Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system. Medicine 69:244, 1990

379

Kenneth L. Tyler

MENINGITELE ASEPTICE, ENCEFALITELE VIRALE ŞI BOLILE DATE DE PRIONI

Sute de viruşi au fost încriminaţi în producerea infecţiilor acute şi în afectarea sistemului nervos central sau periferic. Multe aspecte ale trăsăturilor clinice ale acestor boli sunt determinate de localizarea infecţiei care poate fi limitată iniţial la nivelul meningelui (*meningită*) sau extinsă la nivelul parenchimului cerebral (*encefalită*) şi/sau la nivelul măduvei spinării (*mielită*). Deşi există mai multe similitudini din punct de vedere epidemiologic şi de abordare a diagnosticului între aceste afecţiuni, ele vor fi discutate separat. Virusurile pot de asemenea să producă infecţii persistente sau cronice ale sistemului nervos central (SNC). Aceste afecţiuni se deosebesc suficient de mult de infecţiile virale acute şi una de alta astfel încât merită să fie discutate separat. O atenţie specială este acordată infecţiei sistemului nervos de către virusul imunodeficienţei umane (HIV), atât din cauza importanţei epidemiologice evidente, cât şi din cauza capacităţilor sale de producere a sindroamelor neurologice multiple prin afectarea, de fapt, a fiecărei părţi a sistemului nervos. Un grup suplimentar de afecţiuni neurologice, discutate obişnuit în contextul infecţiilor virale sunt afecţiunile unanim date de prioni. Datele recente indică faptul că aceste afecţiuni sunt determinate de acumularea şi/sau metabolismul aberant de izoforme anormale a proteinelor prionice.

INFECŢIILE VIRALE ACUTE

MENINGITELE VIRALE **Manifestări clinice** Sindromul meningitei virale constă din febră, cefalee şi iritaţie meningeală, împreună cu semne inflamatorii ale lichidului cefalorahidian (LCR) constând, în mod tipic, în pleiozitoză limfocitară, o proteinorahie uşor crescută şi o glicorahie normală. Febra poate fi însoţită de stare generală alterată, mialgii, anorexie, greţuri şi vărsături, durere abdominală şi/sau diaree. Nu este neobişnuită prezenţa unei letargii sau somnolenţe uşoare. Prezenţa unor afectări mai profunde a stării de conştiinţă, cum ar fi stupoarea, coma sau confuzia marcată trebuie să pună probleme de diagnostic. În mod similar, prezenţa de convulsiilor, paralizie de nervi cranieni sau alte semne şi simptome neurologice de focar sugerează afectarea parenchimatoasă, care nu este caracteristică pentru meningitele virale necomplicate. Cefaleea asociată cu meningita virală este în mod caracteristic cu localizare frontală sau retroorbitală şi se asociază deseori cu fotofobie şi durere la mobilizarea globilor oculari. Redoarea de ceafă este prezentă în cele mai multe cazuri dar poate fi uşoară şi prezentă numai în apropierea limitei de anteflexie a gâtului. Evidenţa unei iritaţii meningeale severe, cum ar fi prezenţa semnelor Kernig şi Brudziuski, este în general absentă.

Etiologie Folosirea tehnicilor de rutină serologice şi de cultură permite stabilirea unei cauze virale specifice în 30-70% din cazurile cu meningite virale. Studiile cu ajutorul reacţiei de polimerizare în lanţ a LCR-ului (vezi mai jos) indică faptul că cel puţin două treimi dintre cazurile de meningite aseptice cu culturi negative sunt date de enterovirusuri, făcând ca acest grup de virusuri să fie pe de parte cea mai importantă cauză de meningite virale (tabelul 379-1).

Epidemiologie Este imposibil să se determine cu exactitate incidenţa meningitelor virale în Statele Unite, din moment ce cele mai multe cazuri nu sunt raportate autorităţilor pentru sănătate publică. Este o creştere alarmantă a cazurilor pe parcursul lunilor de vară, reflectând predominanţa sezonieră a infecţiilor cu enterovirusuri şi arbovirusuri, cu un vârf al

Tabelul 379-1

Virusuri care produc meningite aseptice

Comune	Mai puțin comune	Rare
Enterovirusuri	VHS-1	Adenovirusuri
Arbovirusuri	VMCL	VCM
HIV	Virusul urlian	VEB
VHS-2		Gripal A, B; rubeolei; rujeolei; paragripal VVZ;

ABREVIERI: VCM – virusul citomegaliei; VEB – virusul Epstein-Barr; HIV – virusul imunodeficienței umane; VHS – virusul herpetic simplex; VMCL – virusul meningitei coriolimfocitare; VVZ – virusul varicelozosterian

incidenței lunare în jur de 1 caz raportat la 100.000 locuitori. Creșterea sezonieră cu predilecție a unora dintre virusurile care determină meningită poate furniza date utile pentru diagnostic (tabelul 379-2), deși este important de recunoscut faptul că distribuția sezonieră este mai degrabă un indicator relativ decât absolut al frecvenței.

Diagnosticul de laborator *Examinarea LCR* Cel mai important test de laborator pentru diagnosticul meningitei constă în examinarea LCR-ului. Profilul tipic în cazurile de meningită virală este constituit din pleiocitoză limfocitară, proteinorahie ușor crescută și glicorahia normală. Virusurile *nu* pot fi văzute pe un frotiu colorat Gram, acido-alcoolic sau cu tuș al LCR-ului. Neutrofilele polimorfonucleare (PMN) pot predomina în primele 48 ore de boală, în special în anumite infecții enterovirale și pot persista mai mult atunci când infecția este dată de echovirusul 9 sau virusul cabalin estic. Pacienților suspectați de meningită virală și cu pleiocitoză PMN ar trebui să li se repete examinarea LCR-ului la 8-12 ore, pentru a vedea dacă există o creștere a numărului de celule mononucleare. Prezența unei pleiocitoze PMN ar trebui întotdeauna considerată ca meningită bacteriană sau infecția parameningeală. Numărul total de celule ale LCR-ului pe microlitru, în meningitele virale, rareori depășește 1.000. Nivelul glucozei în LCR este, în mod caracteristic, normal în infecțiile virale, deși poate fi scăzut în oreion (10-30 procente), în cazul infecției cu virusul meningitei coriolimfocitare (VMCL) și, mai puțin frecvent, în infecțiile cu echovirusuri și alte enterovirusuri, virusul herpetic simplex (VHS) tipul 2 sau virusul varicelo-zosterian (VVZ). Ca o regulă, pleiocitoza limfocitară cu o glicorahie scăzută (≤25mg/dl) ar trebui să sugereze prezența infecțiilor fungice, listeriale sau tuberculoase sau a afecțiunilor noninfecțioase (ex.: sarcoidoză, meningită neoplazică).

Un număr de teste care măsoară nivelele proteinorahiei, enzimelor și mediatorilor, inclusiv proteina C reactivă, acidul lactic, dehidrogenaza, neopterina, quinolinatul, interleukina (IL) 1β, IL-6, receptorul solubil IL-2, β_2 microglobulina și factorul de necroză tumorală (TNF) au fost propuse ca teste potențial discriminatorii între meningitele virale și bacteriene sau ca markeri specifici diverselor tipuri de infecții virale (ex.: infecția cu HIV), dar au în general o folosire limitată. Pacienții cu infecție HIV a SNC au deseori nivele crescute în LCR ale antigenului p24 și acest lucru poate fi util pentru diagnostic.

Cultura în LCR Rezultatele globale ale cuturii LCR pentru diagnosticul infecției virale sunt descurajatoare (tabelul 379-3), pe de o parte din cauza unei concentrații globale mici de virusuri infectante prezente și pe de altă parte necesității folosirii unor proceduri de izolare pentru virusuri individuale. Pentru izolarea virusurilor, trebuie obținuți 2 ml de LCR și transportați prompt la laboratorul de microbiologie, unde ar trebui să fie puși la frigider și procesați cât de repede este posibil. Ca o regulă generală, probele din LCR pentru izolarea virusurilor nu ar trebui stocate în congelator (– 20°C), din moment ce virusurile sunt deseori instabile la această temperatură și cele mai moderne congelatoare au cicluri de dezghețare care afectează stabilitatea virală. Depozitarea virusurilor mai mult de 24h se face probabil cel mai bine într-un congelator la – 70°C.

Alte surse de izolare virală Este important de reamintit faptul că virusurile pot fi se asemenea izolate din diverse locuri și lichide ale organismului altele decât LCR. Enterovirusurile și adenovirusurile pot fi găsite în fecale; arbovirusurile, unele enterovirusuri și VMCL se găsesc în sânge; virusul urlian și citomegalic (VCM) în urină; iar enterovirusurile, virusul urlian și adenovirusurile în exudatul faringian. Pe parcursul infecției cu enterovirusuri eliminarea acestora în scaun poate persista câteva săptămâni. Prezența de enterovirusuri în scaun nu are valoare diagnostică, putând rezulta în urma unei infecții enterovirale anterioare; pot apărea enterovirusuri în scaun și la unii pacienți asimptomatici în cadrul epidemiilor cu enterovirusuri.

Amplificarea acizilor nucleici Amplificarea ADN-ului sau ARN-ului specific viral din LCR folosind reacția de polimerizare în lanț (PCR) a devenit o metodă importantă de diagnostic al infecțiilor virale ale SNC. ADN-ul VHS-1 este frecvent amplificat din LCR-ul pacienților cu encefalită cu virus herpetic simplex și meningită recurentă (Mollaret), chiar dacă tehnicile standard de cultură au fost negative. PCR este de asemenea utilă pentru diagnosticarea infecțiilor virale ale SNC determinate de VCM, virusul Epstein-Barr (VEB) și VVZ. Amplificarea genomică și detectarea ARN-ului cornavirusurilor (coxsackie, polio, echo, enterovirus) în LCR al pacienților cu meningită este acum procedura diagnostică de elecție pentru acest grup de virusuri.

Examene serologice În multe cazuri, diagnosticul de infecție virală depinde de documentarea seroconversiei între faza acută și cea convalescentă (obținută în mod tipic după 2-4 săptămâni). Anticorpii antivirali pot fi de asemenea măsurați în LCR (vezi mai jos). Durata mare de apariție a răspunsului prin anticorpi înseamnă faptul că datele serologice sunt utile pentru stabilirea unui diagnostic specific retrospectiv, iar valoarea lor în diagnosticul inițial și în tratament este limitată. Cele mai multe infecții virale ale SNC sunt asociate cu sinteza intratecală de anticorpi antivirali. Aceasta determină o creștere a indexului concentrației anticorpilor în LCR/ser, care poate fi calculată folosind următoarea formulă:

$$\frac{\text{(Ig specifice în LCR)/(Ig totale în LCR)}}{\text{(Ig specifice în ser)/(Ig totale în ser)}}$$

O valoare a acestui raport ≥ 1,5 este sugestivă pentru infecția LCR și indică faptul că LCR-ul conține o proporție relativ mai mare de Ig specifice unui anumit microorganism decât serul. Această constatare sugerează puternic faptul că infecția SNC a determinat sinteza intratecală a anticorpilor specifici pentru un anumit microorganism. Creșterea Ig în LCR poate

Tabelul 379-2

Prevalența sezonieră a virusurilor care produc în mod obișnuit meningita

Vara și toamna precoce	Toamna și iarna	Iarna și primăvara	Nesezoniere
Arbovirusuri Enterovirusuri	VMCL	Virusul urlian	HIV VHS

ABREVIERI: vezi tabelul 379-1

Tabelul 379-3

Posibilitatea de cultură a virusurilor specifice din LCR

Excelentă	Bună	Proastă sau deloc
Virusul coxsackie, echocvirusurile, VMCL, virusul urlian	HIV, adenovirusuri, arbovirusuri (cele mai multe), VHS-2, VVZ, virusul rabiei	Virusul polimielitei, VHS-1, VEB, VCM

ABREVIERI: la fel ca în tabelul 379-1

apărea și ca rezultat al unei distrugeri a bacteriei hematoencefalice, dar această situație este asociată tipic cu creșterea raportului albumine din LCR/albumine serice. Obținerea de eșantioane atât din LCR cât și din ser poate furniza o evidență în plus a faptului că răspunsul cu anticorpi este rezultatul unei infecții a SNC. Sensibilitatea studiilor efectuate asupra raportului anticorpilor din LCR/anticorpi din ser poate fi crescută prin corecția realizată pentru distrugerea barierei hematoencefalice folosind raportul albumină din LCR/albumină din ser sau raportul anticorpii din LCR/anticorpii din ser pentru alte virusuri ca și control. Deși folosirea raportului anticorpii din LCR/anticorpii din ser poate crește sensibilitatea diagnosticului, tehnica suferă din cauza întârzierii între debutul infecției și apariția răspunsului gazdei prin anticorpi.

Electroforeza în agar sau concentrarea izoelectrică a globulinelor gama din LCR pot arăta prezența unor benzi oligoclonale. Aceste benzi au fost identificate în asociere cu un număr de infecții virale, inclusiv infecțiile cu HIV, cu virusul leucemiei umane cu celule T (HTLV) tipul l; cu VVZ, urlian, panencefalita sclerozantă subacută și panencefalita rujeolică progresivă. Anticorpii asociați sunt frecvent direcționați împotriva proteinelor virale. Descoperirea unor benzi oligoclonale poate avea utilitate diagnostică, deoarece, în mod tipic, ele nu se întâlnesc în infecțiile cu arbovirusuri, enterovirusuri, VHS. Este important să se recunoască aceste benzi deoarece apar în câteva boli neurologice noninfecțioase (ex.: scleroza multiplă) și de asemenea în infecții nonvirale (sifilis, borelioza Lyme).

Alte date de laborator Toți pacienții cu suspiciune de meningită virală ar trebui să aibe o numărătoare completă și diferențiată a celulelor sangvine, a trombocitelor, teste funcționale hepatice și măsurători ale hematocritului, vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a ureei sangvine (US) și a nivelelor plasmatice de eletroliți, glucoză, creatinină, creatinkinază, aldolază, amilază și lipază. Anomalii ale rezultatelor testelor specifice pot sugera diagnostice etiologice deosebite. Rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografia computerizată (TC), electroencefalografia (EEG), evaluarea răspunsului evocat, electromiografia (EMG) și studii ale conducerii nervoase nu sunt necesare în cele mai multe cazuri. Ele trebuiesc folosite selectiv când trăsături neobișnuite sau atipice ale unor cazuri particulare pun probleme de diagnostic.

Diagnosticul diferențial Poate că cel mai important deziderat al diagnosticului diferențial este excluderea cauzelor nonvirale care pot să mimeze meningita virală sau encefalita. Cele mai importante categorii de boli care ar trebui întotdeauna să fie luate în considerare sunt: 1) infecțiile parameningeale sau meningitele bacteriene tratate parțial; 2) meningite infecțioase nonvirale când culturile pot fi negative (ex: afecțiuni fungice, tuberculoase, parazitare sau sifilitice); 3) infecții cu anumiți agenți patogeni a căror prezentare clinică se poate asemăna cu o encefalită (ex.: *Listeria, Brucella, Coxiella, Mycoplasma și Rickettsia*); 4) meningita neoplazică și 5) meningita secundară unor boli inflamatorii neinfecțioase cum ar fi sarcoidoza, boala Behçet și sindroamele uveomeningitice. Deși diagnosticul unei etiologii specific virale într-un caz particular de meningită virală poate fi rareori pus numai pe baze clinice, o atenție crescută la aspectul epidemiologic, clinic și la analizele de laborator poate reduce substanțial diagnosticele posibile. Din punct de vedere statistic, *enterovirusurile* (vezi capitolul 195) reprezintă cauza cea mai comună de meningită virală (>80 procente dintre cazurile cu etiologie identificată) și ar trebui considerate drept candidați de frunte atunci când apare un caz tipic în lunile de vară, în special la copii (<15 ani) (tabelul 379-4). Totuși în ciuda prevalenței lor estivale, este important de știut faptul că au fost cazuri sporadice de infecții ale SNC cu enterovirusuri pe parcursul întregului an. Examenul obiectiv ar trebui să includă o examinare atentă pentru exantem, boala mâinilor murdare, herpangină, pleurodinie, miopericardită și conjunctivită hemoragică care pot fi stigmatele unei infecții cu enterovirusuri. Amplificarea prin PCR a ARN-ului viral din LCR a devenit o procedură de elecție pentru diagnosticul acestor infecții.

Virusul urlian (vezi capitolul 198) Ar trebui luat în considerare atunci când meningita apare iarna târziu sau primăvara devreme, în special la sexul masculin (bărbați/femei = 3:1). Prin folosirea largă a vaccinului cu virus urlian viu atenuat în Statele Unite din 1967, incidența meningitelor urliene a scăzut cu mai mult de 95 de procente. Cazuri rare de meningite asociate cu vaccinul antiurlian au fost semnalate, dar nu au fost constatate în mod obișnuit după vaccinarea cu specii virale Jeryl-Lyun atenuate folosite în Statele Unite. Frecvența orhitei, ooforitei, parotiditei sau pancreatitei sau creșterea în ser a concentrației lipazei și amilazei sunt sugestive dar pot fi găsite și în alte infecții virale, iar absența lor nu exclude diagnosticul. Meningita clinică apare la 5 procente dintre pacienții cu parotidită, dar numai 50% dintre pacienții cu meningită au parotidită asociată. Infecția cu virusul urlian conferă imunitate pe viață, deci un istoric al unei infecții anterioare cu acest virus exclude acest diagnostic. Prezența hipoglicorahiei (10-30%) poate reprezenta un element în plus pentru diagnostic, odată ce alte cauze au fost excluse (vezi mai jos). Peste 25% dintre pacienți pot avea o pleiocitoză în LCR, predominant cu PMN, iar testele anormale ale LCR-ului pot persista luni. Diagnosticul este pus în mod tipic prin izolarea virusului din LCR și/sau prin demonstrarea seroconversiei dintre faza acută și cea de convalescență.

Dezvoltarea meningitei toamna târziu sau iarna, în asociere cu un istoric de contact cu șoareci de casă (*Mus musculus*), animale de casă sau rozătoare de laborator (ex.: hamsteri) sau cu excrementele acestora ar putea să sugereze o *infecție cu VMCL* (vezi capitolul 201). Unii pacienții au asociat rash, infiltrate pulmonare, alopecie, parotidită, orhită sau miopericardită. Elementele de laborator pentru diagnostic pot include prezența leucopeniei, trombocitopeniei, a testelor hepatice funcționale anormale sau a infiltratelor pulmonare. Anumite cazuri prezintă o pleiocitoză marcată a LCR (>1.000 celule pe microlitru) și hipoglicorahie (<30%).

Meningita cu VHS-2 (vezi capitolul 184) Debutează la aproximativ 35% dintre femei și 11% dintre bărbați concomitent cu un episod (primar) inițial de herpes genital. Dintre acești pacienți, 20% continuă să aibă meningite recurente. Deși se pot face culturi ale VHS-2 din LCR pe parcursul primului episod de meningită, culturile sunt invariabil negative pe parcursul episoadelor recurente ale meningitelor cu VHS-2. Diagnosticul depinde de amplificarea ADN-ului VHS-2 din LCR prin PCR. Aproape toate cazurile de meningită recurentă cu VHS sunt date de VHS-2 deși au fost semnalate și cazuri rare determinate de VHS-1. Cele mai multe cazuri de meningită limfocitară recurentă benignă, inclusiv acelea diagnosticate conform criterilor pentru meningita Mollaret, par a fi date de VHS. Leziunile genitale pot să nu fie prezente și cei mai mulți pacienții să nu aibă un istoric de herpes genital. Culturile din LCR sunt negative, dar ADN-ul VHS poate fi amplificat din LCR prin PCR pe parcursul episoadelor de meningită și

Tabelul 379-4

Serotipuri de enterovirusuri care determină infecția SNC

Frecvența acestora drept cauză de infecție a SNC	Virusul poliomielitei	Virusul Coxsackie	Echovirusul	Entero virusul
Frecvente	–	C5	7, 9, 11, 30	70, 71
Obișnuite	–	A9, B3, B4	4, 6, 18	–
Rare	1-3	B1, B6	2, 3, 12, 22	–

SURSĂ: După Rotbart

nu între acestea. *Infecția cu virus Epstein Barr* poate de asemenea să producă meningită aseptică, cu sau fără evidența unui sindrom de mononucleroză infecțioasă. Diagnosticul poate fi sugerat de prezența unor limfocite atipice în LCR sau de limfocitoză atipică în sângele periferic. Demonstrarea prezenței anticorpilor IgM împotriva antigenelor capsidei virale (ACV), a anticorpilor împotriva componentei (D) difuze a antigenului precoce (AP) și a unui titru crescut de anticorpi față de antigenul nuclear (ANEB) reprezintă indicatori ai infecției acute cu VEB. VEB nu se poate, de asemenea, cultiva din LCR, dar amplificarea prin PCR a ADN-ului VEB din LCR poate fi pozitivă. Pacienții infectați cu HIV pot avea pozitiv PCR-ul pentru ADN-ul VEB din LCR în prezența unui limfom primitiv al SNC, chiar și atunci când meningoencefalita legată de VEB nu e prezentă. *Meningita cu VVZ* ar trebui suspectată în prezența varicelei sau a zonei zoster concomitente. Anumiți pacienți dezvoltă un sindrom distinctiv de ataxie cerebeloasă acută. Acesta apare, în mod tipic, la copii și se manifestă printr-un debut brusc de ataxie a membrelor și trunchiului. ADN-ul VVZ poate fi amplificat din LCR prin PCR în multe cazuri de meningită și mielită. Diagnosticul infecțiilor SNC legate de VVZ se bazează și pe demonstrarea unui răspuns anticorpic intratecal specific pentru VVZ sau, mai puțin frecvent, pe o cultură pozitivă de VVZ din LCR. Un sindrom similar apare mai puțin obișnuit în asociere cu infecția cu VEB sau cu enterovirusuri.

Infecția cu arbovirusuri apare, tipic, în lunile de vară, are o localizare geografică clară și este în epidemii, toți acești factori reflectând transmisia virușilor prin vectori reprezentați de insectele infectate (vezi figura 379-1 și tabelul 379-6; vezi și capitolul 200). Meningita cu arbovirusuri ar trebui luată în considerare atunci când există o aglutinare a cazurilor de meningită într-o anumită zonă geografică pe parcursul verii sau toamna devreme. Un istoric de contact cu căpușele sau de călătorie sau locuință într-o zonă geografică adecvată ar putea sugera posibilitatea infecției cu virusul febrei dată de căpușa de Colorado sau cu virusul Powassan, deși afecțiuni nonvirale care produc meningită (ex. boala Lyme) sau cefalee cu meningism (ex.: febra pătată a Munților Stâncoși) pot fi de asemenea prezente.

Infecția cu HIV este discutată amănunțit mai jos și în capitolul 308. Meningita cu HIV ar trebui suspectată la orice pacient cu factori de risc identificați sau cunoscuți pentru infecția cu HIV. Meningita aseptică este o manifestare comună a expunerii primare la HIV și apare în 5-10% din cazuri (vezi capitolul 308). La anumiți pacienți, seroconversia poate fi întârziată pentru câteva luni, iar la pacienții seronegativi, serologia ar trebui repetată după un interval de 3-6 luni. HIV poate fi cultivat din LCR la anumiți pacienți. Paralizia nervilor cranieni este mult mai comună în meningita dată de HIV decât în alte infecții virale și cei mai afectați nervi cranieni sunt V, Vll sau Vlll.

℞ TRATAMENT

În cazul unei meningite virale obișnuite, tratamentul este simptomatic, iar spitalizarea nu e necesară. Excepție de la această regulă fac pacienții cu deficit al imunității umorale, nou-născuții cu infecții puternice și pacienții al căror examen clinic sau analiză a LCR sugerează posibilitatea unei cauze de infecții bacteriană sau nonvirală. Pacienții cu suspiciunea de meningită bacteriană ar trebui să primească o terapie empirică adecvată până la obținerea rezultatelor culturii din LCR (vezi capitolul 377). Pacienților cu imunitate umorală scăzută ar trebui să li administreze gama globuline intravenos. Acyclovirul oral sau intravenos poate fi util la pacienții cu meningită determinată de VHS-1 sau VHS-2 precum și în cazurile severe de infecție cu VEB sau VVZ. Zidovudina (AZT), didanozina (cunoscută înainte ca și dideoxinozină; ddi) sau dicalcitrina sunt presupus valoroase în tratamentul meningitelor cu HIV, deși nu s-a realizat nici un trial clinic. Pacienții preferă de obicei să stea în liniște, în camere întunecate. Analgezicele pot fi folosite pentru cefalee care este deseori îndepărtată prin puncția lombară diagnostică de la început. Antipireticele pot ajuta la scăderea febrei, care rareori depășește 40°C. Hiponatremia se poate dezvolta ca rezultat al unui sindrom de secreție inadecvată de vasopresină (SSIADH) și deci statusul lichidelor și electroliților ar trebui monitorizat. Puncția lombară repetată este indicată numai la pacienții a căror febră și simptome nu se îmbunătățesc după câteva zile sau există dubii asupra diagnosticului inițial. Vaccinarea este o metodă eficientă de prevenire a dezvoltării subsecvente a meningitei sau a altor complicații neurologice asociate cu infecții cu virusul poliomielitei, oreionului și rujeolei. Un vaccin cu VVZ viu, atenuat (Varivax) este aprobat acum în Statele Unite. Studii clinice indică o rată a eficienței acestui vaccin cuprinsă între 70 și 90%. Scăderea infecției primare cu VVZ ar fi de așteptat să reducă frecvența și/sau severitatea atât a complicațiilor neurologice și ale varicelei cât și a consecințelor reactivării virale tardive (ex.: zona zoster).

PROGNOSTIC La adulți, prognosticul pentru recuperarea totală a meningitelor virale este excelent. Puțini pacienți se plâng de persistența cefaleei, afectare mentală ușoară, incoordonare sau astenie generalizată pentru săptămâni sau luni. Rezultatul la copii și nou-născuți (<1 an) este mai puțin sigur. Afectarea intelectului, a capacității de învățare, pierderea auzului și alte sechele permanente neurologice au fost consemnate în câteva studii; totuși frecvența acestora nu e sigură.

ENCEFALITELE VIRALE **Definiție** Față de meningite, unde procesul infecțios și răspunsul inflamator asociat este limitat în special la meninge, în encefalite există o implicare a parenchimului cerebral.

Manifestări clinice În plus față de bolile acute febrile cu evidența implicării meningelui, caracteristic pentru meningite, pacientul cu encefalită are în mod obișnuit o alterare a nivelului conștienței, un status mental anormal și evidențierea atât a semnelor și simptomelor neurologice, focale, cât și difuze. Pot apărea toate gradele de alterare a conștienței începând cu letargia ușoară până la coma profundă. Un pacient cu encefalită nu este activ mental ci frecvent este confuz, delirant și dezorientat. Aberațiile mentale pot include halucinații, agitație, modificări de personalitate, tulburări de comportament și, la un moment dat, un status psihotic franc. Convulsiile focale sau generalizate apar la mai mult de 50% dintre pacienții cu encefalită severă. De fapt fiecare tip posibil de afectare neurologică focală a fost evidențiat în encefalitele virale, semnele și simptomele reflectând locurile infecției și inflamației. Cele mai comune semne de focar sunt afazia, ataxia, hemipareza (cu reflexe tendinoase hiperactive și răspuns plantar extensor), mișcări involuntare (ex.: contracții mioclonice) și deficite ale nervilor cranieni (ex.: paralizie oculară sau facială). Afectarea axei hipotalamo-pituitare poate determina dereglarea temperaturii corporale, diabet insipid sau dezvoltarea de SSIADH. În ciuda evidenței neuropatologice clare a faptului că virusurile diferă în funcție de regiunea SNC pe care o afectează, este deseori imposibil să se facă o distincție demnă de încredere numai pe seama elementelor clinice a encefalitei virale (de ex.: aceea determinată de VHS) față de altele (vezi „Diagnosticul diferențial“ mai jos).

Etiologie Virusurile care determină encefalită sunt numeroase. În Statele Unite sunt aproximativ 20.000 de cazuri raportate pe an. Aceleași microorganisme responsabile pentru meningita aseptică sunt responsabile și pentru encefalită, deși frecvența lor relativă diferă (tabelul 379-5 și figura 379-1).

Diagnosticul de laborator *Examinarea LCR* Examinarea LCR ar trebui realizată la toți pacienții cu suspiciunea de

Tabelul 379-5

Virusurile care determină encefalită

Obișnuite	**Mai puțin obișnuite**	**Rare**
Arbovirusuri, enterovirusuri, VHS-1, virusul urlian	VCM, VEB, HIV, virusul rujeolei, VVZ	Adenovirusuri, VFCC, influenza A, VMCL, parainfluenza, virusul rabiei și virusul rubeolei

ABREVIERI: la fel ca în tabelul 379-1; și, în plus, VFCC virusul febrei dată de căpușa de Colorado.

encefalită virală, cu excepția situației în care există o presiune intracraniană crescută (PCI). Profilul caracteristic al LCR nu poate fi diferențiat de cel al meningitelor virale și constă într-o pleiocitoză limfocitară, o proteinorahie ușor crescută și o glicorahie normală. Pleiocitoza LCR-ului (> 5 celule pe microlitru) apare la mai mult de 95% dintre pacienții cu encefalite virale documentate, iar absența ei ar trebui prompt investigată pentru alte cauze de encefalopatie. În puține cazuri, o pleiocitoză poate fi absentă la o puncție lombară inițială, dar prezentă ulterior. Pacienții imunocompromiși sever prin iradiere, chimioterapie sau câteva afecțiuni maligne limforeticulare pot să nu aibă un răspuns inflamator la nivelul LCR-ului. Numărul de celule depășește 500/μl la numai 10% dintre pacienți. Infecțiile cu anumite arbovirusuri (encefalita cabalină estică sau encefalita californiană), virusul urlian și cu VMCL pot ocazional să aibă peste 1.000 celule pe microlitru, dar acest grad de pleiocitoză ar trebui să sugereze posibilitatea unor infecții nonvirale sau a altor procese inflamatorii. Limfocitele atipice de la nivelul LCR pot fi observate în infecția cu VEB și, mai puțin obișnuit, în infecțiile cu alte virusuri, inclusiv VCM și VHS. Prezența unui număr mare de PMN după 48h trebuie luată prompt în considerare în vederea unei infecții bacteriene, leptospiroze, infecții amoebiene și procese noninfecțioase cum ar fi leucoencefalita hemoragică acută; totuși, un număr mare de PMN în LCR este prezent uneori în encefalitele estice, infecțiile cu echovirus 9 și alte infecții enterovirale. Aproape 20% dintre pacienții cu encefalită vor avea un număr semnificativ de hematii (> 500/μl) în LCR fără o cauză traumatică. Corelația patologică a acestora poate fi dată de prezența unui encefalite hemoragice cum este cea cu VHS, virusul febrei dată de căpușa de Colorado și ocazional cu virusul encefalitei californiene. O scădere a glicorahiei este neobișnuită în encefalitele virale și ar trebui să sugereze posibilitatea unor meningite fungice, tuberculoase, parazitare, leptospirale, sifilitice, sarcoidale sau neoplazice. Puțini pacienți cu encefalite cu virusul urlian, VMCL sau cu VHS pot avea hipoglicorahie.

Cultura din LCR Încercările de cultură a virusurilor din LCR în cazul encefalitelor sunt deseori descurajatoare (vezi tabelul 375-3). În mod particular, ar trebui notat faptul că aceste culturi sunt invariabil negative în cazul encefalitei cu VHS-1.

Amplificarea acizilor nucleici din LCR Amplificarea prin PCR a acizilor nucleici virali a devenit procedura de elecție pentru diagnosticul multor tipuri de encefalită virală. Studii recente ale encefalitei cu VHS indică faptul că sensibilitatea și specificitatea PCR-ului din LCR echivalează sau depășește pe aceea a biopsiei cerebrale. Deși sunt disponibile date mai puțin detaliate din punct de vedere a specificității și sensibilității, PCR este folosită în prezent ca prim test diagnostic pentru infecțiile SNC determinate de VCM, VEB, VVZ și enterovirusuri (vezi „Meningitele virale" – mai înainte).

Studii serologice și de detectare a antigenelor Abordarea fundamentală a diagnosticului serologic al encefalitelor virale este identică cu cea discutată anterior pentru meningitele virale. În cazul encefalitei cu VHS, atenția s-a concentrat pe detectarea anticorpilor anti VHS în LCR. În multe cazuri, anticorpii împotriva glicoproteinei-B a VHS-1 au fost găsiți în 97% dintre cazurile demonstrate biopsic de encefalită cu VHS. Specificitatea a fost de 100% dacă evaluarea a fost corectă pentru distrugerea barierei hematoencefalice, folosind anticorpi împotriva adenovirusurilor ca markeri. În alte studii, antigenele glicoproteice virale (gB, gC, gD și gE) au fost găsite în LCR la 92% dintre pacienții cu encefalită cu VHS dovedită biopsic și au avut o specificitate de 82%. Din păcate, cele mai bune rezultate cu aceste tipuri de evaluări apar după prima săptămână de boală. Aceasta limitează utilitatea lor la confirmarea unui diagnostic retrospectiv mai degrabă decât a unui diagnostic acut.

TC, RMN, EEG Pacienții suspecți de encefalită sunt supuși aproape invariabil studiilor imagistice și deseori EEG-ului. Utilitatea acestor teste constă în identificarea și excluderea diagnosticelor alternative precum și în stabilirea existenței unui proces encefalitic localizat sau al unuia difuz. Prezența semnelor de focar ar trebui întotdeauna să ridice posibilitatea existenței unei encefalite cu VHS. Aceste semne sunt: 1) unde periodice ascuțite într-un anumit focar pe fondul unei activități lente sau de amplitudine mică cu o predominență temporală a EEG; 2) zone temporoparietale de absorbție scăzută, efect de masă și creșterea contrastului pe TC sau 3) zone cu semnal de intensitate crescută în regiunile frontotemporale, cingulate sau insulare ale creierului pe RMN cu semnal T_2.

Biopsia cerebrală Înainte ca amplificarea prin PCR a ADN-ului VHS-ului din LCR să fie disponibilă, izolarea VHS-ului din țesutul cerebral obținut biopsic a fost considerată standardul de aur pentru diagnosticul encefalitei cu VHS. Necesitatea biopsiei cerebrale pentru diagnosticarea encefalitelor cu VHS sau a altor forme de encefalite virale a scăzut mult odată cu răspândirea largă a testului diagnostic cu PCR din LCR pentru VHS și pentru multe alte virusuri. Atunci când se prelevează biopsie, se face cultură din țesut pentru virusuri, care se examinează histopatologic și ultrastructural. Biopsia

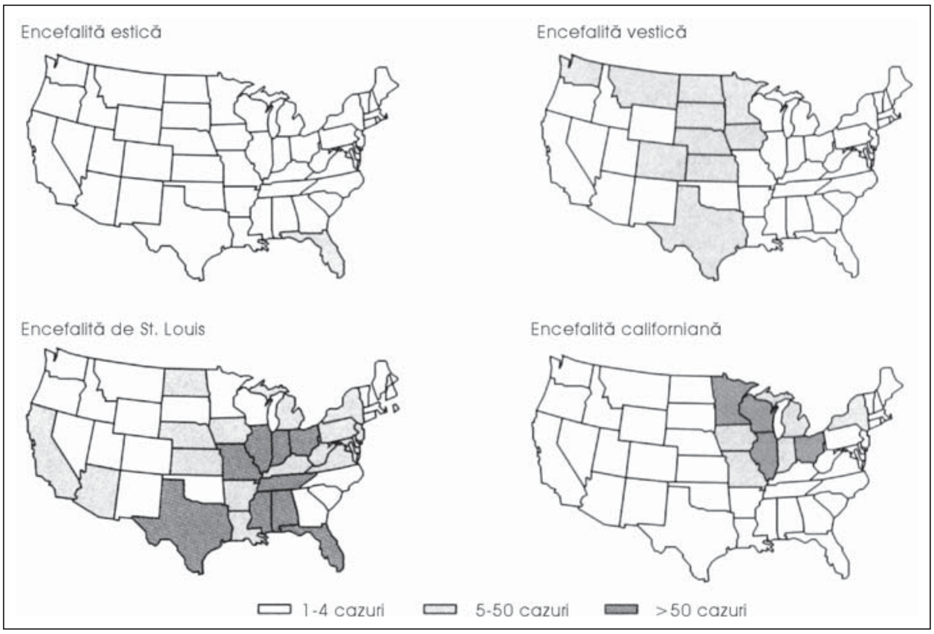


FIGURA 379-1 Distribuția geografică a celor mai frecvent întâlnite encefalite date de arbovirusuri în Statele Unite

se realizează în general sub anestezie generală prin craniotomie. Țesutul trebuie prelevat dintr-o regiune care pare a fi semnificativ afectată, pe baza criteriilor clinice și de laborator. Sensibilitatea biopsiei craniene depășește 95 procente, iar specificitatea ei este probabil mai mare de 99%. Deși biopsia cerebrală nu este o procedură inofensivă, rata mortalității este scăzută (< 0,2 procente). Morbiditatea potențială, adăugată celei date de anestezia generală, include sângerare locală și edem, dezvoltarea unor focare epileptice și dehiscența plăgilor sau infecție. Dintr-un punct de vedere practic, incidența unei morbidități serioase pare a fi între 0,5 și 2%.

Pacienții suspectați de a avea encefalită cu VHS ar trebui tratați la început cu acyclovir (vezi mai jos), iar LCR-ul ar trebui evaluat pentru evidențierea prezenței ADN-ului VHS prin PCR. Un test PCR negativ exclude efectiv diagnosticul de encefalită cu VHS și, cu excepția unor situații rare, este suficient de sensibil pentru a întrerupe terapia cu acyclovir.

Diagnosticul diferențial Primul pas în punerea diagnosticului constă în excluderea unor encefalite de cauze nonvirale, incluzând atât boli infecțioase cât și neinfecțioase. Unele dintre cele mai comune afecțiuni manifestate sub forma encefalitelor virale, așa cum au fost identificate în trialuri clinice multicentrice folosind biopsia cerebrală ca și diagnostic standard, au fost bolile vasculare; abcesele și empiemul; infecțiile fungice, parazitare, rickettsiale și tuberculoase; tumori; sindromul Reye; encefalopatia toxică; hematomul subdural și lupusul eritematos sistemic. Dintre infecțiile nonvirale, o atenție particulară trebuie acordată infecțiilor cu *Listeria*, *Mycoplasma*, *Cryptococcus* și *Mucor*, la fel ca și toxoplasmozei sau tuberculozei.

Odată ce cauzele nonvirale de encefalită au fost exluse, următorul pas în diagnostic constă în diferențierea VHS de alte virusuri care determină encefalită, Această distincție are un rol important deosebit din cauza faptului că în orice altă situație terapia este suportivă cu excepția infecției cu VHS în care terapia antivirală este eficientă și specifică, iar eficacitatea sa este crescută atunci când este instituită la debutul infecției. Encefalita cu VHS ar trebui luată în considerare atunci când trăsăturile clinice sugerează implicarea regiunilor frontotemporale inferomediale cerebrale, incluzând halucinații pregnante olfactive și gustative, anosmie, comportament bizar sau neobișnuit, modificări de personalitate sau afectarea memoriei. Din păcate, rezultatele provenite de la Institutul național de boli alergice și imune – Grupul de studiu antiviral (INBAI – GSA) sugerează faptul că numai aceste criterii clinice nu pot face singure diferența între encefalitele cu VHS sau cele nonVHS.

Factorii epidemiologici pot furniza relații importante care să ajute la limitarea sau concentrarea posibilităților de diagnostic. O atenție particulară ar trebui îndreptată către sezon (vezi tabelul 379-2), vârsta pacientului (tabelul 379-6), localizarea geografică și istoricul călătoriilor (vezi figura 379-1 și tabelul 379-6), precum și posibila expunere la mușcături ale animalelor, șoarecilor și căpușelor. *Raportul săptămânal al morbidității și mortalității* oferă informații constante despre prevalența anumitor virusuri care determină encefalita în funcție de sezon și de regiunea din țară. Autoritățile statului pentru sănătate publică oferă alte date valoroase privind izolarea anumitor agenți în diverse regiuni.

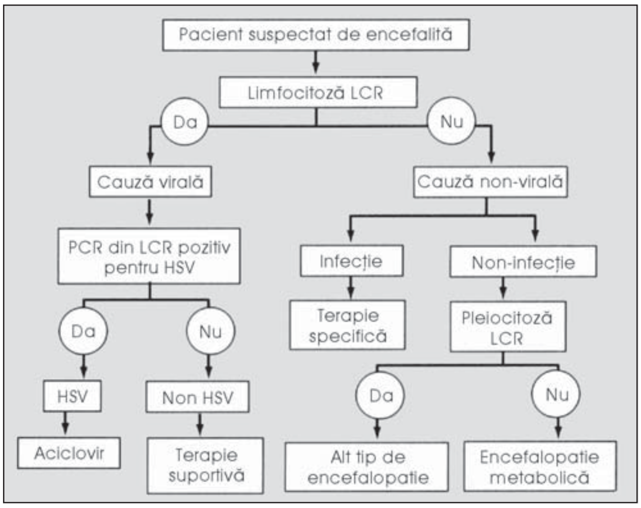


FIGURA 379-2 Schema de tratament la pacienții suspecți de encefalită. VHS, virus herpetic simplex [*Modificat după DF Hanley et al: Encefalită virală și afecțiuni asociate, în TB Beck (ed): Atlas al bolilor infecțioase. New York, Churchill Livingstone, 1995.*]

TRATAMENT

Terapia antivirală specifică ar trebui începută atunci când este cazul (figura 379-2 și vezi mai jos). Funcțiile vitale, incluzând respirația și tensiunea arterială, ar trebui monitorizate continuu și asistate dacă este necesar. În fazele inițiale ale encefaliei, mulți pacienți necesită îngrijire în unitățile de terapie intensivă. Tratamentul suportiv și simptomatic ar trebui să includă monitorizare atentă a PIC, restricția de lichide și evitarea soluțiilor intravenoase hipotone precum și scăderea febrei. Convulsiile trebuie tratate cu anticonvulsivante standard, iar terapia profilactică este probabil indicată în vederea unei frecvențe crescute a convulsiilor în cazurile severe de encefalită (> 50%). Ca în toate bolile grave, pacienții cu encefalită imobilizați, cu stare de conștiență alterată au risc crescut pentru pneumonia de aspirație, ulcere de stază și de decubit, contracturi, tromboză venoasă profundă și complicațiile sale, precum și infecții ale liniilor de abord venos și cateterelor.

Acyclovirul (ACV) este benefic în tratamentul encefalitei cu VHS precum și în cazurile selecționate de encefalită severă cu VEB sau VVZ (vezi capitolul 183). Aceste virusuri codifică o enzimă, deoxipirimidin (thimidin) kinaza, care fosforilează acyclovirul și produce acyclovir-5-monofosfat. Enzimele celulei gazdă fosforilează acest produs și formează un derivat trifosfat. Acesta este cel care acționează ca agent

Tabelul 379-6

Caracteristici ale encefalitelor cu arbovirusuri selecționate

	virus				
Trăsături	**ECV**	**ECE**	**ECV**	**ESL**	**EC**
Regiune	Vest, Vestul mijlociu	Atlantic și Golf	Sud	Toate	Est și centru-nord
Vârstă	Copii mici și adulți > 50 ani	Copii	Adulți	Adulți > 50 ani	Copii
Decese	5-15%	50-75%	1%	2-20%	< 1%
Sechele	Mici până la moderate	80%	Rare	20%	Rare
Vector	Țânțarul	Țânțarul	Țânțarul	Țânțarul	Țânțarul
Animalul gazdă	Păsările	Păsările	Caii, mamifere mici	Păsările	Rozătoarele

ABREVIERI: EC – virusul encefalitei californiene; ECE – virusul encefalitei cabaline estice; ESL – virusul encefalitei din St. Louis; ECV – virusul encefalitei cabaline venezuelene; EEV – virusul encefalitei cabaline vestice.

antiviral prin inhibarea ADN polimerazei și prin terminarea prematură a lanțurilor de ADN viral. Specificitatea acțiunii acyclovirului depinde dacă celulele neinfectate nu fosforilează cantități semnificative de acyclovir la acyclovir-5'-monofosfat. Un alt factor de specialitate este reprezentat de faptul că acyclovirul trifosfat este un inhibitor mai potent al ADN polimerazei virale decât enzimele analoage ale celulei gazdă.

Pacienții ar trebui să primească o doză de 10 mg/kg de acyclovir intravenos la fiecare 8 ore timp de 14 zile. Medicamentul ar trebui diluat la o concentrație care să nu depășească 7 mg/ml. (O persoană de 70 kg ar trebui să primească o doză de 700 mg, care ar trebui diluată într-un volum ≥ 100ml). Fiecare doză trebuie administrată lent în mai mult de 60 min., mai degrabă decât rapid sau în bolus, pentru a scădea riscul de disfuncție renală. Trebuie avut grijă să se evite extravazarea sau administrarea intramusculară sau subcutană. pH-ul alcalin al acyclovirului poate determina inflamație locală și flebită (în 9 procente). Este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu filtrare glomerulară renală scăzută. Penetrarea în LCR este excelentă, cu o concentrație a medicamentului în LCR de aproximativ 50% față de cea din ser. Complicațiile terapiei includ creșterea concentrației ureei și creatininei (5%), trombocitopeniei (6%), toxicitate gastro-intestinală (grețuri, vărsături, diaree) (7%) și neurotoxicitate (letargie sau obnubilare, dezorientare, confuzie, agitație, halucinații, tremor, crize comițiale) (1%). Rezistența la acyclovir poate fi mediată prin modificări atât ale deoxipirimidin kinazei cât și ale polimerazei ADN-ului. Datele arată că rezistența la acyclovir nu a pus probleme clinice semnificative la pacienții imunocompetenți. Totuși, a fost un număr crescut de studii care arată o virulență clinică a pacienților imunocompromiși cu VHS rezistent la acyclovir, inclusiv cei cu SIDA.

Atât ganciclovirul cât și foscarnetul sunt eficiente în tratamentul infecțiilor SNC date de VCM. Ganciclovirul este o nucleozidă sintetică analogă 2'-doxiguanozinei. Medicamentul este fosforilat preferențial de kinaze celulare induse viral. Ganciclovirul trifosfat acționează ca un inhibitor competitiv al ADN polimerazei VCM, iar încorporarea sa în ADN-ul viral determină terminarea prematură a lanțurilor acestuia. După administrarea intravenoasă, concentrația ganciclovirului în LCR este de 25-70% față de plasmă. Doza uzuală de tratament a afectării neurologice severe este de 5 mg/kgc la fiecare 12 ore, administrată intravenos cu o rată constantă într-o perfuzie mai mare de o oră. Terapia de inducere este urmată de o terapie de întreținere de 5 mg/kgc în fiecare zi pentru o perioadă nedeterminată. Dozele trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală. Tratamentul este deseori limitat de dezvoltarea unei granulocitopenii și trombocitopenii, ceea ce necesită scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului.

Forcarnetul este un analog pirofosfat care inhibă polimeraza ADN-ului viral prin legarea de locul de legare a pirofosfatului. După perfuzia intravenoasă, concentrația acestuia în LCR este de 15-100% față de concentrația sa plasmatică. Doza obișnuită pentru afecțiunile neurologice grave legate de VCM este de 60 mg/kgc la 8h administrate într-o perfuzie mai mare de 1h. Terapia de inducere durează 14-21 zile și este urmată de tratamentul de întreținere (60-120 mg/kgc/zi). Mulți pacienți dezvoltă afectare renală pe parcursul tratamentului, care este reversibilă după întreruperea terapiei în majoritatea, dar nu în toate cazurile. Scăderea calciului seric, a magneziului și potasiului apare la aproximativ 15% dintre pacienți și se poate însoți de simptome ale tetaniei, tulburărilor de ritm cardiac sau de convulsii.

Sechele Există o variație considerabilă în ceea ce privește incidența și severitatea sechelelor la pacienții care au supraviețuit encefalitei virale. În cazul infecției cu virusul encefalitei cabaline estice, aproape 80% dintre supraviețuitori au sechele neurologice severe. La cealaltă extremă sunt infecțiile date de VEB, virusul encefalitei californiene și virusul encefalitei cabaline din Venezuela la care sechelele sunt extrem de rare. Informații amănunțite despre sechelele pacienților cu encefalită cu VHS tratați cu acyclovir sunt disponibile din trialurile INBAI – GSA. Dintre 32 pacienți tratați cu ACV au fost 26 de supraviețuitori (81%). Dintre cei 26 de supraviețuitori, 12 (46%) nu au rămas cu sechele sau au avut sechele minore, 3 (12%) au fost afectați moderat (recuperați satisfăcător, dar fără ca funcțiile SNC să fie la nivelul anterior îmbolnăvirii) și 11 (42%) au fost afectați sever (necesitând îngrijire asistată continuă). Incidența și severitatea sechelelor au fost direct legate de vârsta pacientului și de nivelul de conștiență la momentul inițierii tratamentului. Pacienții cu afectare neurologică severă (scorul Glosgow pentru comă ≤ 6) la debutul terapiei fie au decedat, fie au supraviețuit cu sechele severe. Pacienții tineri (≤ 30 ani) cu funcții neurologice bune la debutul terapiei au evoluat mai bine (100% supraviețuitori, 62% fără sechele sau cu sechele ușoare) în comparație cu pacienții mai în vârstă (≥ 30 ani); (64% supraviețuitori, 57% fără sechele sau cu sechele ușoare).

MIELITELE ȘI RADICULITELE

Prototipul mielitei virale este reprezentat de sindromul de polimielită anterioară acută determinat de virusurile polio și rareori de alte enterovirusuri și posibil și de VEB și virusul urlian. Un sindrom aparte este produs de enterovirusul 70. Pacienții dezvoltă o conjunctivită hemoragică, urmată la câteva zile până la săptămâni de un sindrom asemănător poliomielitei (vezi mai jos). Unele cazuri de rabie prezintă o paralizie acută ascendentă cu areflexie care poate fi asemănată cu poliomielita sau cu sindromul Guillain-Barré. Poliomielita paralizantă (vezi capitolul 195) este o raritate în Statele Unite (< 20 cazuri pe an), deși rămâne o problemă importantă în unele regiuni ale lumii. Cele mai multe cazuri de polimielită paralizantă în Statele Unite apar ca rezultat al unei situații extrem de rare de inversare a efectului vaccinării cu virulența. Cazurile se regăsesc printre cei recent vaccinați sau printre adulți neimuni, nevaccinați expuși la contactul cu copii recent vaccinați. Uneori pot izbucni epidemii în cadrul populației nonimunizate cum este populația Amish din Pennsylvania. Boala începe caracteristic cu sindroame prodromale, incluzând febră, cefalee, mialgii, faringită, grețuri, vărsături și semne meningeale. Acestea se asociază cu un profil tipic al LCR-ului de meningită aseptică. La unii pacienți aceste simptome sunt urmate de dezvoltarea paraliziei musculare. Incidența, severitatea și modelul paraliziei sunt dependente de vârstă și o afectare mai severă este observată odată cu înaintarea în vârstă. Copiii mici dezvoltă deseori paralizia unui singur membru inferior, copiii mai mari au paralizate ambele picioare, iar adulții au tetrapareză asimetrică deseori asociată cu retenție de urină. Paralizia este asociată cu fasciculații, pierderea reflexelor superficiale și profunde și cu dezvoltarea atrofiei. Implicarea bazei creierului (poliomielita bulbară) poate determina disfagie, disartrie, afectare respiratorie și tulburări vasomotorii. Deși anumiți pacienți se plâng de parestezii, din punct de vedere obiectiv afectarea sensibilității nu e prezentă.

Virusurile pot de asemenea să afecteze atât coarnele anterioare, cât și cele posterioare ale măduvei cu o extindere longitudinală considerabilă, producând sindromul mielitei „transverse“. Sindromul clinic este acela al unei paralizii musculare dezvoltate acut, care poate fi inițial sub forma unei paralizii flacide hiporeflexive, dar se transformă de obicei într-o paralizie spastică, cu hiperreflexivitate și răspuns plantar extensor. Pierderea sensibilității este aproape invariabil prezentă și de obicei implică atât sensibilitatea dureroasă și pentru temperatură, cât și pe cea de poziție și vibratorie. Simptomele urinare (retenție și

incontinență urinară, iar în cazurile mai puțin grave scăderea senzației de golire vezicală) și constipația sau chiar incontinență pentru fecale pot fi prezente virtual la toți pacienții. Deși acest sindrom poate fi determinat de o varietate de virusuri, în cele mai multe cazuri este dat de VHS-2, VCM, VVZ sau VEB. Patologia evidentă a mielitei se întâlnește în mod obișnuit în cazurile severe din cadrul encefalitei din St. Louis, estică sau vestică. O formă mai ușoară a acestui sindrom se poate întâlni la pacienții cu episoade de herpes genital. În special pe parcursul primului episod encefalitic, pacienții pot dezvolta un sindrom de meningită aseptică asociat cu retenție urinară sau cu alte simptome: disestezie, parestezii sau nevralgii ale membrelor inferioare, feselor sau zonei genitale; precum și cu paralizia unuia sau ambelor membre inferioare. O mielită virală cronică se asociază cu infecția cu HIV (mielopatie vacuolară) și cu HTLV-1 (parapareză spastică tropicală și mielopatie asociată cu HTLV-1) (vezi Capitolele 192 și 308).

HERPESUL ZOSTER (vezi capitolul 185) Este un sindrom clinic distinct constând în parestezie sau disestezie cu distribuție la nivelul unui sau a mai multor dermatoame urmat de erupție cutanată localizată („zona zoster“) care se asociază în mod obișnuit cu infecții cu VVZ și rareori poate fi produs de VHS. Zosterul apare la pacienții anterior infectați cu virusul varicelo-zosterian. Pe parcursul infecției inițiale cu acest virus, acesta migrează la nivelul tegumentului de-a lungul nervilor senzitivi pentru a deveni latent în ganglionii senzitivi. Mecanismul implicat în menținerea latenței și a reactivității subsecvente rămâne necunoscut. Reactivarea determină activarea replicării virale în ganglionii senzitivi, urmată de împrăștierea virusului pe calea nervilor la nivelul tegumentului, unde apare o erupție veziculară dermatomeră. Incidența zonei zoster crește odată cu vârsta și este mai mare la pacienții cu imunitate celulară compromisă. Istoricul tipic este acela de arsură, furnicătură, prurit sau durere, cu durata de câteva zile, cu o distribuție dermatomeră urmate de o erupție veziculară constând din vezicule cu conțin clar pe un fond eritematos. Veziculele devin cu conținut tulbure, se usucă și fac crustă după 1-2 săptămâni. Leziunile sunt cel mai frecvent întâlnite la nivelul dermatoamelor toracice, pentru două treimi din cazuri fiind la nivelul T_5-T_{10}. Cei mai mulți pacienți au hiperalgie și hiperestezie la nivelul dermatoamelor afectate. Aproape 5% dintre pacienți dezvoltă paralizie motorie și atrofie (pareză zosteriană) la nivelul miotomului asociat.

Trei medicamente antivirale, acyclovir, famciclovir și valacyclovir sunt disponibile pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster). Medicamentele determină atât o rezoluție mai rapidă a leziunilor cutanate, cât și o scădere a duratei de replicare virală comparativ cu placebo, dacă terapia este începută în primele 72 ore de la debutul rash-ului cutanat (de preferat și mai devreme). Tratamentul antiviral al herpesului zoster nu s-a demonstrat a scădea semnificativ incidența nevralgiei post herpetice. Totuși, studii recente sugerează faptul că famciclovirul poate accelera dispariția nevralgiei post herpetice, de două ori mai repede prin scăderea duratei acestei afecțiuni debilitante într-un timp mediu de 2 luni. Efectele adverse la dozele orale obișnuite de famciclovir (500 mg de trei ori pe zi timp de 7 zile), valacyclovir (1 g de trei ori pe zi timp de 7) sau acyclovir (800 mg de 5 ori pe zi, 7-10 zile) sunt minore și constau în cefalee și grețuri, fiind constatate la aproximativ 8-20% dintre pacienți. La pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor.

Patruzeci și cinci de procente dintre pacienții peste 50 ani care au făcut zona zoster rămân cu o durere persistentă pentru mai mult de 6 săptămâni după dispariția erupției cutanate, fiind cunoscută sub numele de *nevralgie postherpetică*. Nevralgia postherpetică aproape că nu se observă niciodată la copiii care fac zona zoster și este rară (6%) la adulții sub 50 ani. Pacienții cu nevralgie postherpetică pot beneficia de terapie locală cu unguent de capsaicină precum și de terapie sistemică cu amitriptilină sau carbamazepină.

Sindroamele caracteristice apar prin erupția zosteriană care implică distribuția geniculată și trigeminală. În 10-15% dintre cazuri, reactivarea virală la nivelul ganglionilor trigeminali determină erupția cutanată în zona de distribuție a ramurii oftalmice a nervului trigemen (zona zoster oftalmică). Erupția veziculară poate fi însoțită de conjunctivită, cheratită, paralizia mușchilor oculari, ptoză palpebrală și midriază. În rare cazuri, un episod zosterian este urmat de dezvoltarea angeitei cerebrale ce implică carotida ipsilaterală și/sau arterele cerebrale mijlocii. Compromiterea vasculară poate conduce la hemiplegie, afazie sau alte deficite focale controlaterale cu locul erupției faciale. Reactivarea virală în ganglionul geniculat este răspunzătoare pentru producerea sindromului Ramsay-Hunt, ce constă în paralizie facială, deseori asociată cu pierderea gustului la nivelul porțiuni anterioare a limbii, tinitus, pierderea auzului și vertij. Erupția zoster se află în meatul auditiv extern.

HIV ȘI ALTE NEUROPATII VIRALE Neuropatiile sau plexopatiile craniene sau periferice, izolate, induse viral nu sunt obișnuite, cu excepția celor asociate cu infecția cu HIV (vezi mai jos). S-a constatat faptul că VCM poate produce atât neuropatie periferică cât și neuropatie a plexului brahial. Un sindrom similar a fost observat în cazul VEB. Incidența neuropatiei dată de VCM este evident crescută la pacienții cu SIDA. În anumite cazuri există dovada unei infecții virale directe, pe când în altele mecanismul pare a fi cel al unei demielinizări segmentare induse viral. VCM, VHS, VEB, VVZ, virusul urlian și virusul hepatitei B (VHB) au fost de asemenea asociate cu sindromul Guillain-Barré. Un sindrom aproape identic poate fi observat în cadrul infecției cu HIV, deși acești pacienți au în mod caracteristic o pleiocitoză a LCR mai degrabă decât o disociere albuminocitologică clasică (proteine crescute cu celule puține sau deloc). Paralizia izolată de nervi cranieni, în special cea a nervului facial (paralizia Bell) a fost atribuită VVZ (sindromul Ramsay-Hunt), HIV-ului, VEB, enterovirusurilor, virusului urlian și VHS-ului, deși în multe cazuri legătura etiologică apare mai de grabă slabă. Virusul urlian, rujeolic și VVZ-ul pot produce surditate nervoasă uni sau bilaterală. Studiile seroepidemiologice sugerează de asemenea un posibil rol pentru virusul parainfluenzei, adenovirusuri și VHS în pierderea acută a auzului.

AFECȚIUNILE VIRALE CRONICE ȘI PERSISTENTE ALE SNC

CONSIDERAȚII GENERALE Dintr-un punct de vedere practic, afecțiunile virale cronice și persistente ale SNC-ului pot fi împărțite în afecțiuni determinate de virusuri convenționale și acelea determinate prin afectarea metabolismului sau acumularea de prioni.

HIV O discuție completă a aspectelor virusologice ale infecției cu HIV, a complicațiilor specifice cum ar fi infecțiile oportuniste asociate și a terapiei infecției cu HIV poate fi găsită în capitolul 308. Ne vom ocupa aici de consecințele infecției cu HIV asupra sistemului nervos central și periferic.

Manifestările neurologice ale infecției cu HIV diferă în funcție de diferitele etape ale bolii (figura 379-3). Infecția primară cu HIV poate fi asociată cu meningita aseptică și mult mai rar cu encefalopatia acută. Nu există trăsături clinice caracteristice care să diferențieze o meningită aseptică cu HIV de alte meningite virale, deși diagnosticul ar trebui serios luat în considerare la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru infecția cu HIV. Sindromul se caracterizează prin febră, cefalee, semne meningeale și la unii pacienți prin paralizia nervilor cranieni (V, Vll și Vlll). LCR-ul arată o pleiocitoză mononucleară, proteinorahie crescută și glicorahie normală. HIV poate fi izolat din LCR și poate fi prezent miezul proteic p24, care stabilește diagnosticul. Mult mai frecvent, diagnosticul

Tabelul 379-7

Afecțiuni cronice și persistente ale SNC determinate de virusuri sau prioni

Boala	Agentul	Boala	Agentul
Leucoencefalopatia progresivă multifocală	Virusul Jc	Boala Creutzfeldt-Jakob	Prion
Panencefalita sclerozantă subacută	Virusul urlian	Boala Gerstmann-Straussler-Scheinker	Prion
Panencefalita rujeolică progresivă	Virusul rujeolei	Kuru	Prion
Parapareza spastică tropicală	HTLV-1	Insomnia familială fatală	Prion
SIDA	HIV	Boala Alper	Prion

ABREVIERI: HIV – virusul imunodeficienței umane; HTLV-1 – virusul leucemiei umane cu celule T, tip I.

este stabilit prin documentarea seroconversiei anticorpilor antiHIV și a sintezei intratecale de anticorpi anti-HIV. În cazurile suspicionate, urmărirea serologiei HIV-ului ar putea fi realizată în 1, 2 sau 3 luni din cauza faptului că seroconversia poate fi întârziată.

Pleiocitoză persistentă din LCR a fost de asemenea descoperită la indivizii HIV-seropozitivi asimptomatici. Indivizii seropozitivi pot să dezvolte și sindrom Guillain-Barré (SGB), polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) sau miopatie. SGB-ul asociat cu HIV pare a nu se deosebi clinic de sindromul care apare la indivizii care nu sunt infectați cu HIV. Pacienții prezintă un debut acut al paraliziei progresive a extremităților care poate progresa până la insuficiență respiratorie. Paralizia bifacială este obișnuită. Simptomatologia senzitivă poate apărea și ea, dar semnele senzitive sunt pe departe mult mai puțin evidente decât cele motorii. Toți pacienții sunt areflexivi sau hiporeflexivi sever. Trăsăturile PDIC-ului sunt similare cu ale SGB-ului, dar, în general, există o progresie cronică mai degrabă decât acută a acestora și nu atât de severe. Cheia diagnosticului PDIC-ului și SGB-ului asociate cu HIV poate fi prezența unei pleiocitoze a LCR-ului în locul unei diasociații tipice albuminocitologice (câteva celule sau deloc și proteinorahie crescută) observate în cazurile fără infecție cu HIV. Studiile electrofiziologice arată prezența demielinizării (velocități mici de conducere, răspunsuri F prelungite sau absente, latență motorie distală etc.). Trialurile lărgite ale terapiei PDIC-ului și SGB-ului asociate cu HIV nu sunt disponibile. Plasmofereza este terapia standard pentru PDIC-ul

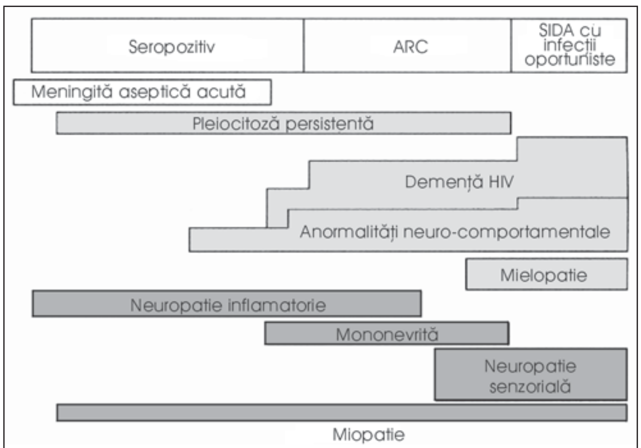


FIGURA 379-3 Frecvența și timpul relativ de apariție ale complicațiilor majore neurologice ale infecției directe cu HIV. Bolile care afectează SNC sunt colorate în gri deschis; cele care afectează sistemul nervos periferic sunt colorate în gri închis. Înălțimea casetelor reprezintă un indicator relativ al frecvenței fiecărui tip de boală.

și SGB-ul care nu sunt asociate cu HIV. Studiile recente sugerează faptul că o cantitate mare de imunoglobuline intravenos poate fi efectivă și se asociază cu câteva efecte secundare, deși anumiți pacienți recad după tratament. Ambele tratamente trebuie luate în considerare la pacienții HIV-pozitivi.

Progresia infecției cu HIV de la stadiul asimptomatic la o boală avansată clinic se asociată cu incidență crescută a anormalităților neurofiziologice, incluzând dezvoltarea encefalopatiei HIV și a demenței, denumită și *demența complexă din SIDA* sau *complexul motor/cognitiv asociat cu HIV.* Simptomele precoce caracteristice ale afectării cunoașterii includ dificultatea de concentrare, pierderea memoriei, lentoare în gândire, apatie, depresie, izolare socială și modificări ale personalității. În contrast cu demența „corticală“, cum ar fi boala Alzheimer, afazia, apraxia și agnozia nu sunt obișnuite, determinând anumiți cercetători să clasifice encefalopatia HIV ca o „demență subcorticală“. Cel puțin 50% dintre pacienți vor avea asociate semne sau simptome de disfuncție motorie, incluzând paralizia membrelor inferioare, dificultăți de echilibru, ataxie, tremor sau semne ale tractului piramidal (hiperreflexie, răspunsuri ale extensorului plantar). Boala progresează lent, în luni de zile, deși timpul mediu de supraviețuire de la debutul demenței severe rareori depășește 6 luni. Datele de laborator sunt utile pentru excluderea sau diminuarea posibilităților existenței altor procese tratabile. Douăzeci de procente dintre pacienți au pleiocitoză limfocitară în LCR (> 50 celule/μl) și 60% au proteinorahie crescută. Hipoglicorahia este rară. Concentrațiile de β_2-microglobulină, neopterină și quinolinat din LCR par a fi corelate cu severitatea encefalopatiei HIV și pot fi utile ca și markeri ai progresiei bolii sau ca răspuns la terapia antivirală. TC-ul și RMN-ul arată tipic evidența unei atrofii cerebrale difuze, cu sulcusuri lărgite și cu o mărire ventriculară ex vacuo. RMN-ul T_2 ponderat arată atât leziuni localizate cât și difuze ale substanței albe. EEG-ul este nespecific, deși este aproape invariabil prezent un anumit grad de lentoare generalizată.

Markerii neuropatologici ai encefalopatiei din SIDA sunt reprezentați de prezența unor celule gigante multinucleate văzute atât la nivelul cortexului cât și al substanței albe, noduli microgliali, paloarea substanței albe și glioză reactivă. Celulele gigante multinucleate s-a dovedit prin microscopie electronică că ar conține particule HIV, iar prin imunocitochimie și hibridizare in situ prezența de cantități mari de antigen viral și genom. Aceștia par a proveni prin fuziune sincițială a celulelor monocito-macrofage-microgliale. Aceste celule conțin majoritatea antigenelor HIV și a genomului descoperite în substanța cerebrală. Celulele endoteliale și oligodendroglia pot conține antigene HIV și genomi, neuronii conțin acestea rareori. Disfuncția neuronală nu este rezultatul unei infecții productive cu distrucție celulară subsecventă. Mecanisme prin care infecția cu HIV produce indirect afectare neuronală nu a fost încă stabilit. Neuronii pot fi afectați ca rezultat al eliberări citokinelor, neurotoxinelor excitante sau al altor factori solubili, din celulele imune infectate, macrofage sau celule gliale. Alternativ, legarea gp 120 sau a altor proteine virale de neuroni poate determina alterarea conductanței canalelor ionice (ex.: pentru Ca^{2+}) sau a nivelelor neurotransmițătorilor, determinând afectarea celulară (vezi și capitolul 308).

Nu este disponibilă nici o terapie definitivă pentru demența HIV. Atât zidovudina cât și didanozina s-a dovedit că determină o îmbunătățire a simptomatologiei la anumiți pacienți, totuși penetrarea limitată a didanozinei la nivelul LCR-ului reduce utilizarea acesteia. Anumite studii sugerează faptul că pacienții care primesc doze mai mari de zidovudină (ex.: 1.000 mg/zi) au o evoluție mai bună decât cei care primesc doze mai mici. Sunt în curs de desfășurare studii care testează eficiacitatea blocanților canalelor de calciu, printre care nimodipina și memantina în demența HIV.

Pacienții infectați cu HIV simptomatici pot să dezvolte atât PDIC cât și mononeuropatie multiplex. Mononeuropatia

multiplex prezintă caracteristic leziuni ale nervilor cranieni sau periferici multifocale, asimetrice. Acestea pot apărea brusc ca zone izolate de pierdere a sensibilității sau paralizii la nivelul distribuției nervilor periferici. Patogeneza pare a fi o afectare ischemică a nervilor, prin arterite la nivelul vasa nervorum. Spre deosebire de PDIC, studiile electrofiziologice sugerează o leziune axonală mai degrabă decât una de demielinizare.

Neuropatia senzitivă dureroasă, simetrică, distală este cea mai comună formă de neuropatie întâlnită la pacienții cu SIDA avansată clinic și este prezentă la cel puțin o treime din pacienți. Cei mai mulți dintre aceștia se plâng de parestezie distală dureroasă a membrului inferior („piciorul care arde“) care deseori este indusă într-o manieră asemănătoare cazalgiei, prin presiune sau contact. Mersul poate fi dificil sau imposibil și chiar un contact minim cu pătura sau cearceaful poate produce un disconfort sever. La examenul obiectiv se constată o pierdere în ciorap a sensibilității profunde, superficiale și la temperatură precum și pierderea reflexelor ahiliene. Reflexele rotuliene sunt de obicei păstrate. Modificările motorii (paralizii, atrofie) sunt ușoare în comparație cu semnele și simptomele senzitive și sunt de obicei limitate la paralizia musculaturii intrinseci a piciorului. Modificările trofice, incluzând atrofie cutanată, pierderea părului, anormalități ale unghiilor, edem și tulburări vasomotorii pot fi prezente. Pacienții în stadiile avansate de infecție cu HIV pot să dezvolte o neuropatie autonomă caracterizată prin diaree, hipotensiune ortostatică și aritmii cardiace. Studiile electrofiziologice indică o axonopatie senzorimotorie distală, care se corelează cu datele obținute prin biopsia nervoasă. Viteza de conducere și latența distală sunt normale, dar potențialele de acțiune ale componentelor musculare la nivelul piciorului și potențialul de acțiune al sensibilității surale sunt diminuate ca amplitudine. HIV a fost izolat din eșantioane de biopsie nervoase, deși sursa virală (celulele Schwann, axonii, celulele inflamatorii) nu a fost stabilită definitiv.

Pacienții în stadii avansate de infecție cu HIV pot de asemenea să dezvolte o poliradiculopatie cu VCM. Acesta începe în mod caracteristic cu afectarea rădăcinilor lombosacrate, manifestându-se prin durere și pierderea sensibilității la nivelul tălpilor și membrelor inferioare. Mulți pacienți prezintă asociat semne și simptome de mielită. LCR-ul arată o pleiocitoză polimorfonucleară, iar ADN-ul VCM-ului poate fi detectat prin PCR-ul LCR-ului. Antigenul și genomul VCM-ului pot fi detectate pe anumite preparate bioptice prin imunocitochimie, hibridizare in situ sau PCR. Pacienții care primesc didanozină sau dideoxicitidină pot să dezvolte simptome neurologice și această posibilitate trebuie luată în calcul pentru diagnosticul diferențial. Nu există o terapie adecvată. Pacienții la care s-a demonstrat prezența infecției cu VCM ar trebui tratați cu ganciclovir sau foscarnet (vezi mai sus). Analgezicele, antidepresivele triciclice, anticonvulsivantele (incluzând fenitoina și carbamazepina) precum și terapia topică cu unguent de capsaicină pot fi utile pentru controlul durerii. Mineralocorticoizii cum ar fi fludrocortizonul pot fi utili în controlul hipotensiunii posturale la anumiți pacienți cu neuropatie autonomă.

Mielopatia progresivă cronică care afectează coarnele posterioare și laterale ale măduvei spinării este observată la 10-25% dintre pacienții cu SIDA. Aceștia dezvoltă o parapareză ataxică spastică cu scăderea sensibilității vibratorii și poziționale și cu incontinență urinară. Răspunsurile evocate somatosenzitiv tibial sunt anormale virtual la toți pacienții. Caracteristicile clinice sunt asemănătoare celor observate în degenerescența combinată subacută secundară deficitului de vitamină B_{12} și celor din mielopatia indusă de oxidul nitric. Cei mai mulți pacienți (peste 90%) au o encefalopatie sau demență HIV asociată. Modificările morfopatologice constau în dgenerescența vacuolară a substanței albe la nivelul coarnelor laterale și posterioare, cu intensitatea maximă la nivelul măduvei spinării toracice. Zonele vacuolare rezultă prin edem sever în interiorul tecii de mielină a fibrelor nervoase și conțin macrofage sferoide

axonale și macrofage încărcate cu lipide. HIV a fost izolat de la nivelul măduvei spinării indivizilor afectați, iar genomul HIV-ului a fost detectat prin hibridizare in situ, deși rolul infecției virale directe comparativ cu mecanismul lezional indirect nu a fost stabilit. Nu este disponibilă o terapie definitivă, iar tratamentul atât cu zidovudină, cât și cu didanozină are în general un beneficiu minim.

În plus față de mielopatia vacuolară, o serie de alte sindroame mielopatice pot să apară la pacienții infectați cu HIV. Ganglionitele ganglionilor rădăcinilor nervilor spinali lombari și sacrați pot apărea în degenerescența secundară a fasciculului gracilis din coarnele posterioare ale măduvei spinării. Sindromul clinic care rezultă cuprinde parestezii și pierderea sensibilității (de vibrație și poziție) la nivelul membrelor inferioare. Mielita transversă apare de asemenea prin infecție cu VHS, VCM, VHS plus VCM sau VVZ sau prin toxoplasmoză. Infecția cu HIV și HTLV-1 poate apărea cu producerea unei mielopatii spastice tardive (vezi secțiunea următoare).

Pacienții în oricare stadiu al infecției cu HIV pot dezvolta miopatie. Aceasta se caracterizează tipic printr-o paralizie musculară proximală asemănătoare cu o polimiozită lent progresivă, mialgii, enzime musculare crescute [creatinkinaza, aldolaza, lactatdehidrogenaza, transaminaza glutamic oxaloacetică serică (TGO)] și un tablou miopatic (potențiale motorii cu scăderea rapidă a amplitudinii) pe EMG. Biopsia musculară poate arăta inflamația și/sau degenerescenta și necroza miofibrilelor. Unii pacienți pot avea modificări histologice suplimentare cum ar fi mănunchi de nemalină și corpi citoplasmatici, anormalități mitocondriale și fibre roșii rugoase. Patogeneza sindromului nu a fost stabilită. Infecția directă a mușchiului cu HIV nu a fost detectată, deși monocitele infectate cu HIV, macrofagele și celulele gigante multinucleate pot să înconjoare fibrele musculare.

Miopatia asociată cu HIV ar trebui deosebită de miopatia apărută ca o complicație a terapiei cu zidovudină. Cei mai mulți pacienți cu miopatie dată de zidovudină au primit medicamentul timp de 6 luni sau mai mult și au deseori concentrații enzimatice crescute și durere mult mai intensă decât pacienții care nu au miopatie dată de zidovudină. Biopsia poate fi utilă pentru diagnosticul diferențial, din moment ce miopatia dată de zidovudina are mai multă necroză a fibrelor musculare și mai puțină inflamație decât pacienții cu miopatie dată de HIV. Întreruperea zidovudinei determină dispariția simptomelor. Terapia concomitentă cu glucocorticoizi poate permite continuarea tratamentului cu zidovudină.

PARAPAREZA SPASTICĂ TROPICALĂ ȘI MIELOPATIA ASOCIATĂ CU HTLV-1 Aceste două afecțiuni se caracterizează prin dezvoltarea lentă a unei parapareze spastice progresive și se asociază deseori cu vezică neurogenă (vezi capitolul 192). Simptomele apar tipic pe parcursul celei de-a treia sau a patra decade de viață, iar femeile sunt afectate mult mai des decât bărbații. Cele mai multe cazuri raportate au fost în Japonia (mielopatia asociată cu HTLV-1), în bazinul caraibean, în anumite părți ale Americii de Sud (Panama, Columbia, Peru, Brazilia), în insulele Seychelles și în vestul Africii. Cazuri izolate au apărut în sud-estul Statelor Unite și în multe alte zone. Examenul neurologic arată o parapareză sau paraplegie spastică cu reflexe tendinoase hiperactive, clonus și răspuns plantar extensor. Deși anumiți pacienți au parestezii, disestezii sau durere la nivelul picioarelor, afectarea senzitivă obiectivată este de obicei mică (ex.: diminuarea moderată a sensibilității vibratorii), iar nivelul real de sensibilitate este rareori descoperit. Caracteristici suplimentare sunt observate în 5-20% dintre cazuri și includ reflexe rapide la nivelul membrelor superioare, răspunsuri eliberate frontal, anomalii ale nervilor cranieni (neuropatie optică, surditate, nistagmus, diplopie, pareză facială) și semne cerebeloase (tremor, dismetrie).

Mielopatia spastică tropicală poate fi cauzată de o varietate de factori nutritivi și toxici. Anumite studii epidemiologice au arătat fără echivoc faptul că infecția cu HTLV-1 este cauza unui subgrup important al acestei afecțiuni. Infecția pare să se producă în urma transfuziei de sânge, a contactului sexual, a folosirii drogurilor intravenoase, precum și printr-o transmisie verticală de la mamă la făt. Cazurile asociate cu HTLV-1 se caracterizează prin prezența de anticorpi HTLV-1 în ser și LCR. Raportul anticorpi în LCR/anticorpi în ser este crescut indicând o sinteză intratecală a anticorpilor. Sunt deseori prezente benzi oligoclonale specifice pentru HTLV-1 în LCR. Între 25 și 60% dintre pacienți au o ușoară pleiocitoză limfocitară (< 50 celule/microlitru), iar un procent mult mai mare au o ușoară creștere a proteinelor. Genomul HTLV-1 poate fi găsit în limfocitele din LCR și sângele periferic folosind hibridizarea southern blot sau amplificarea prin PCR. Virusul poate de asemenea să fie izolat din LCR-ul și sângele indivizilor infectați.

Un număr de anomalii poate fi găsit în testele de laborator, deși diagnosticul specific necesită izolare virală sau serologie pozitivă. RMN-ul măduvei spinării poate evidenția demielinizarea, iar constatări similare se pot găsi ocazional în substanța albă periventriculară din cerebel. Studiile asupra răspunsurilor evocate somatosenzitive pot evidenția o disfuncție a coarnelor posterioare, chiar și atunci când manifestările clinice sunt ușoare sau absente. Unii pacienți prezintă o neuropatie periferică demielinizantă cu viteze joase de conducere, creșterea latenței distale și unde F lente sau absente. Examinarea morfopatologică a măduvei spinării arată în mod caracteristic o degenerescență simetrică a coarnelor laterale cuprinzând tracturile corticospinale. Modificările degenerative pot de asemenea să afecteze și coarnele posterioare, precum și tracturile spinocerebeloase și spinotalamice. Este prezent un infiltrat inflamator asociat la nivelul leptomeningelui spinal, parenchimului medular și a vaselor înconjurătoare. Distrucția mielinei în timp seamănă cu mielopatia vacuolară observată în asociere cu SIDA.

Patogeneza afectării măduvei spinării nu a fost încă complet stabilită. Atât afectarea virală directă cât și procesele mediate imun pot avea un rol. Evidența recentă sugerează faptul că limfocitele T citotoxice specifice pentru HTLV-1 pot fi importante în producerea de leziuni medulare mediate imun.

Nu există o terapie definitivă. Mulți pacienți beneficiază de prednisolon oral sau terapie echivalentă cu glucocorticoizi. Zidovudina este de așteptat să fie benefică în limitarea replicării virale și în afectarea celulară directă asociată cu aceasta.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ Așa cum sugerează și numele, leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o afecțiune progresivă caracterizată din punct de vedere patologic prin zone multiple de demielinizare focală ce variază mult în dimensiuni și care sunt împrăștiate la nivelul SNC-ului. În afara demielinizării, există o alterare citologică caracterizată atât a astrocitelor cât și a oligodendrocitelor. Astrocitele sunt considerabil mărite și conțin nuclei bizari, deformați, hipercromi și figuri mitotice frecvente. Oligodendrocitele au nucleii intens pătați, măriți, care conțin incluziuni virale formate din particule virale JC dispuse cristalin. Pacienții prezintă deseori deficite vizuale (45%), hemianopsie homonimă în mod caracteristic și afectare mentală (38%) (demență, confuzie și tulburări de personalitate). Paralizia motorie poate să nu fie prezentă la debut, dar apare ulterior în 75% din cazuri.

RMN-ul și TC-ul rămân cele mai valoroase studii pentru diagnosticul LMP-ului. TC-ul arată leziuni ale substanței albe hipodense fără edem asociat sau efect de masă. Leziunile sunt localizate tipic periventricular, în centrum semiovale, în regiunea parieto-occipitală și în cerebel. RMN-ul este mult mai sensibil decât TC-ul arătând un semnal hiperintens la nivelul substanței albe pe imaginile T_2 ponderate. RMN-ul arată leziuni ale substanței albe multifocale, asimetrice, coalescente cu o predilecție pentru lobii occipital și parietal. Aceste leziuni nu sunt în general hiperdense pe RMN cu semnal T_1 după administrarea Gd DTPA sau substanțe de contrast înrudite. EEG arată aproape întotdeauna o lentoare focală sau difuză, iar aceasta poate ocazional să preceadă imaginile observate pe TC. LCR-ul este, în mod caracteristic, normal deși o creștere ușoară a proteinelor și/sau IgG poate fi prezentă. Pleiocitoza apare în mai puțin de 25% din cazuri, este predominant mononucleară și rareori depășește 25 celule pe microlitru. Recent, amplificarea prin PCR a ADN-ului viral din LCR poate fi numărată ca test diagnostic pentru LMP. Testul are o specificitate mare, dar o sensibilitate variabilă în funcție de studiu. Cazurile rare de PCR pozitiv din LCR pentru ADN-ul viral, în absența unor evidențe clinice sau radiografice de LMP, au fost descrise la pacienții infectați cu HIV. Rămâne să se stabilească dacă aceste rezultate sunt fals pozitive sau dacă sunt un indicator al unui LMP preclinice. Prezența benzilor oligoclonale, a unei pleiocitoze substanțiale, a PMN sau a hematiilor în LCR ar putea sugera și alte posibilități cum ar fi scleroza multiplă, leucoencefalita hemoragică acută, leucoencefalomielopatia asociată cu HIV, leucoencefalita multifocală dată de VVZ sau mieloencefalite mediate imun postvaccinare sau postinfecțioase.

Aproape toți pacienții (>95%) au o afecțiune imunosupresivă subiacentă. În afară de infecția cu HIV, alte boli imunosupresive sunt reprezentate de afecțiuni limfoproliferative, statusuri imunodeficitare, boli mieloproliferative, infecții cronice sau boli granulomatoase. Din 1984, importanța acestor afecțiuni asociate a fost întrecută de SIDA. În concordanță cu diverse estimări recente, mai mult de 60% dintre cazurile diagnosticate cu LMP apar la pacienții cu SIDA. În schimb, s-a estimat faptul că aproape 1% dintre pacienții cu SIDA vor dezvolta LMP. Studii recente indică faptul că trăsăturile fundamentale clinicopatologice ale LMP-ului asociat cu SIDA nu diferă semnificativ de cele ale LMP-ului care nu e asociat cu SIDA. La unii pacienți cu LMP asociat cu SIDA s-a demonstrat o îmbunătățire spontană semnificativă în absența terapiei. Din păcate, aceasta pare a fi o excepție mai degrabă decât o regulă și multe cazuri urmează același curs inevitabil către deces ce caracterizează aproape toate cazurile de LMP care nu se asociază cu SIDA.

Diagnosticul definitiv depinde de identificarea anormalităților neuropatologice caracteristice pe biopsie sau la necropsie. Prezența antigenului viral JC sau a ADN-ului genomic poate fi confirmată prin imunocitochimie, hibridizare in situ și amplificare prin PCR. Totuși, detectarea antigenului viral JC sau a materialului genomic nu pune diagnosticul de LMP dacă nu se asociază cu modificări histopatologice caracteristice, din moment ce atât antigenul cât și materialul genomic pot fi descoperiți în creier la pacienții normali. Între 80 și 90% din populația de vârstă medie este seropozitivă pentru virusul JC. Virusul poate rămâne în stare latentă la nivel cerebral sau la nivelul altor țesuturi și se reactivează în stările de imunosupresie. LMP poate de asemenea să rezulte prin expunerea primară a persoanelor imunocompromise la virusul JC, din moment ce 10-20% dintre indivizi sunt seronegativi la momentul diagnosticului. Așa cum s-a discutat anterior, amplificarea prin PCR a ADN-ului virusului JC din LCR pare a fi o nouă metodă promițătoare de diagnostic.

Nu există o terapie efectivă pentru LMP. Rapoartele anterioare au descris o stabilizare clinică și radiologică și în anumite cazuri o îmbunătățire a anumitor pacienți tratați cu citarabină intravenos sau intratecal, singură sau în combinație cu α-interferon. Un trial multicentric inițiat de Institutul național de sănătate care compară terapia antiretrovirală singură cu terapia antiretrovirală plus citarabină intravenoasă sau intratecală asupra LMP-ului asociat cu HIV diagnosticat bioptic nu a arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului cu citarabină.

PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ Este o afecțiune rară, cu mai puțin de 10 cazuri raportate pe an în

Statele Unite. Incidența a scăzut substanțial de la introducerea vaccinului antirujeolic. Cei mai mulți pacienți au un istoric de rujeolă la o vârstă fragedă (≤ 2 ani) care este urmată, după un interval de latență de 6-8 ani, de dezvoltarea unei afecțiuni neurologice progresive. Optzeci și cinci de procente dintre pacienți au între 5 și 15 ani în momentul diagnosticului. Manifestările inițiale includ performanțe școlare slabe și modificări ale dispoziției și personalității. Pe măsură ce boala progresează, aceste simptome nespecifice determină o deteriorare intelectuală progresivă, convulsii focale și/sau generalizate, mioclonii, ataxie și tulburări de vedere. În stadiile tardive de boală, pacienții sunt neresponsivi, tetraparetici și spastici, cu reflexe tendinoase hiperactive și cu răspunsul plantar extensor prezent. EEG-ul are un aspect periodic caracteristic cu unde de intensitate mare apărute brusc la fiecare 3-8 secunde, unde lente acuțite urmate de perioade de unde atenuate („plate"). Aspectul LCR-ului poate pune diagnosticul. Lichidul este acelular cu o preteinorahie normală sau ușor crescută și un nivel marcat crescut al gama globulinelor (> 20% din proteinele totale ale LCR-ului). Nivelul anticorpilor antirujeolici în LCR este invariabil crescut iar anticorpii oligoclonali antirujeolici sunt deseori prezenți. TC-ul și RMN-ul pun în evidență leziuni focale multiple ale substanței albe, atrofie corticală și mărirea ventriculară exvacuo. Virusul rujeolei poate fi cultivat din țesutul cerebral folosind tehnici speciale de cultivare. Antigenul viral poate fi identificat prin imunocitochimie, iar genomul viral poate fi detectat prin hibridizare in situ sau amplificare prin PCR. Nu este disponibil un tratament definitiv. Tratamentul cu Inosiplex (isoprinosină) (100 mg/kg și pe zi) rămâne controversat, dar s-a raportat prelungirea supraviețuirii și o ameliorare clinică la acești pacienți.

PANENCEFALITA RUBEOLICĂ PROGRESIVĂ Este o boală extrem de rară care afectează în special copiii cu sindrom rubeolic congenital, deși au fost raportate și cazuri izolate după o rubeolă în copilărie. Toate cele aproximativ 20 cazuri raportate au fost la copii de sex masculin. După o perioadă de latență de 8-19 ani, pacienții dezvoltă o deteriorare neurologică progresivă. Manifestările inițiale sunt similare cu cele observate în PSS și includ scăderea performanțelor școlare, tulburări de comportament și convulsii. Acestea sunt urmate de o demență severă progresivă, ataxie severă, semne piramidale (spasticitate, hiperreflexie, răspuns plantar extensor) și deteriorarea vederii. Miocloniile pot fi prezente, dar sunt mai puțin evidente decât în PSS, pe când semnele cerebeloase sunt mult mai proeminente. În fazele terminale ale bolii, pacienții sunt complet demenți, muți și tetraparetici, deseori cu oftalmoplegie asociată. LCR-ul arată o pleiocitoză limfocitară ușoară [< 40 celule/μl), o proteinorahie puțin crescută [< 1,5 g/l (< 150 mg/dl)], o creștere marcată a gama globulinelor (35-50% din proteinele totale) și benzi oligoclonale. Anticorpii oligoclonali sunt specifici pentru antigenul virusului rubeolic. Raportul dintre anticorpii antirubeolici în LCR și în ser este marcat crescut, indicând nivele mari ale sintezei intratecale a anticorpilor antirubeolici. TC-ul arată o mărire ventriculară ex vacuo cu o atrofie corticală asociată. Poate exista hipodensitate a substanței albe, în special în centrum semiovale. Atrofia cerebeloasă și lărgirea asociată a celui de-al patrulea ventricul pot fi predominante în mod special. EEG-ul nu pune diagnosticul, dar este aproape întotdeauna anormal cu aplatizare difuză. Câțiva pacienți prezintă un aspect de supresie apărută brusc similar cu cel întâlnit în PSS. Biopsia sau materialul necroptic arată o limfocitoză perivasculară și manșon de celule plasmatice în substanța albă, leucomalacie în centrum semiovale precum și atrofie și modificări ventriculare ex vacuo, așa cum au fost descrise anterior. Particulele virale nu se văd la microscopul electronic, deși virusul rubeolic a fost izolat din culturi ale materialului bioptic cerebral în anumite cazuri. Patogeneza bolii rămâne neclară. Nu există o terapie disponibilă actual. Isoprinosina și amantadina sunt fără beneficiu. Prevenirea universală atât a rubeolei congenitale cât și a celei din copilărie prin folosirea vaccinului cu virusul rubeolic viu atenuat dă speranțe de eliminare a acestei boli.

BOLILE DATE DE PRIONI

Kuru, boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ), sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) și insomnia familială fatală, deși incluse tradițional în grupul afecțiunilor virale ale SNC, sunt date de acumularea anormală și/sau metabolismul anormal al proteinelor prionice. Proteine prionice sunt codificate de o singură genă copiatoare a gazdei (denumită *PRNP*) prezentă pe brațul scurt al cromozomului 20. Funcționarea izoformelor celulare normale ale genei *PRNP* (*PrP^c*) este necunoscută, deși există atât forme asociate membranelor cât și forme secretate. Neuronii conțin concentrații mari de PrP^c, a cărei dezvoltare este reglată.

Forma modificată, PrP^{Sc}, care este rezistentă la digestia proteolitică și se agregă spontan producând forme alungite sau particule fibrilare (fibrile asociate cu așchii, prioni alungiți) poate fi identificată prin amprente imunologice la nivelul creierului animalelor și oamenilor cu boală prionică. Mecanismul exact prin care proteina celulară normală (PrP^c) este modificată la izoforma sa patologică (PrP^{Sc}), metoda prin care PrP^{Sc} se replică și calea de acumulare a PrP^{sc} și conduc la degenerescență neuronală, rămân necunoscute.

Studiile epidemiologice și clinice indică faptul că boala umană prionică poate fi sporadică (BCJ), infecțioasă (Kuru, rare cazuri de BCJ) sau genetică (sindromul GSS, BCJ familială și insomnia familială fatală). Trăsăturile clinice de bază ale fiecăreia dintre aceste boli sunt discutate mai jos.

BOALA KURU Această afecțiune a fost inițial endemică printre membrii unui grup tribal din zonele înalte estice din Papua Noii Guinee. În punctul său culminant, boala a afectat aproape 1% din populație, deși, în mod curent, erau raportate mai puțin de 10 cazuri pe an. Trăsăturile caracteristice ale bolii au fost reprezentate de ataxie cerebeloasă severă cu mișcări involuntare asociate incluzând coreoatetoză, mioclonii și tremor. Acestea erau asociate cu dezvoltarea subsecventă a afectării mentale și a semnelor de eliberare frontală. Materialul cerebral de la indivizii afectați transmite boala la primate. Nu au mai fost raportate noi cazuri de boală printre nou-născuți din momentul încetării canibalismului în zonele afectate. S-a sugerat faptul că ingestia de țesut cerebral infectat pe parcursul acestor rituale canibalice a fost responsabilă de transmiterea bolii.

BOALA CREUTZFELDT-JAKOB Cele mai multe cazuri sunt sporadice, deși 5-15% sunt familiale cu o transmitere autosomal dominantă. Regiunile cu incidență și prevalență crescute sunt cele în care este prezentă forma familială de BCJ, fiind dispersate în întreaga lume, cel mai mult în anumite părți ale Libiei și Africii de Nord precum și în Slovacia. BCJ nu este contagioasă, dar a apărut o transmitere de la persoană la persoană a bolii în urma transplantului de cornee sau a transplantului de duramater de la indivizi infectați. Cazuri izolate au fost de asemenea atribuite unei decontaminări improprii a instrumentelor neurochirurgicale și a electrozilor intracerebrali stereotactici. Aproximativ 50 de cazuri au fost raportate la pacienții cu panhipopituitarism care au primit suplimente de hormon de creștere de la cadavrele umane precum și la pacienții care au primit gonadotropină de la cadavrele umane pentru tratamentul infertilității.

BCJ se prezintă tipic ca o demență rapid progresivă cu mioclonii asociate severe. Manifestările clinice sunt proteiforme și includ deseori combinații de demență severă și progresivă, afectări motorii piramidale și extrapiramidale împreună cu semne și simptome de disfuncție cerebeloasă. Au fost descrise subtipuri clinice și patologice cu predominanța afectării anumitor regiuni

cerebrale (ex.: tipurile occipital, talamic, cerebelos). Semne precoce de afectare mentală se pot manifesta ca lentoare în gândire, dificultate de concentrare, afectarea logicii și pierderea memoriei. Modificări ale stării psihice și labilitatea emoțională se pot combina cu halucinații vizuale sau cu alte tipuri de halucinații. Aproape o treime dintre pacienți prezintă la debut afectări predominant cerebeloase sau vizuale, care maschează inițial afectarea mentală. Miocloniile apar la mai mult de 90% dintre pacienți și pot fi provocate sau agravate de o sperietură. Semne și simptome motorii suplimentare pot să includă tremor, coreoatetoză și stângăcii. Pe măsură ce boala progresează, aproape două treimi dintre pacienți dezvoltă un sindrom extrapiramidal parkinsonian cu hipokinezie și rigiditate. Hiperreflexia, spasticitatea și răspunsul extensor plantar apar la aproape jumătate dintre pacienți. Aspectul clinic al BCJ dată de folosirea terapiei cu hormon pituitar de la cadavrele umane diferă de BCJ clasică. Pacienții sunt, în mod caracteristic, tineri și prezintă deseori o afecțiune asemănătoare bolii Kuru, în care trăsăturile cerebeloase pot fi mult mai proeminente inițial decât demența.

Testele de laborator sunt utile în excluderea altor cauze de demență rapid progresivă. LCR-ul nu este caracteristic, deși proteinorahia poate fi ușor crescută. Pleiocitoza este neobișnuită și descoperirea ei ar trebui să determine efectuare de teste în vederea prezenței altor boli. S-a sugerat recent faptul că o concentrare izoelectrică dublu-dimensională a proteinelor din LCR ar putea arăta proteine anormale, dintre care două (proteinele denumite 130 și 131) ar fi caracteristice pentru boala Creutzfeldt-Jakob. Aceste proteine par a fi identice cu proteinele cerebrale denumite 14-3-3. S-a realizat o evaluare imunologică a acestor proteine din LCR, descoperind aceste proteine în LCR în peste 90% din cazurile cu BCJ sporadică. Aproximativ 4% dintre pacienții cu alte tipuri de demență, 50% dintre pacienții cu encefalite virale și unii pacienți cu accidente vasculare recente pot avea pozitivă evaluarea imunologică a LCR pentru proteina 14-3-3. Studii mai aprofundate sunt necesare pentru stabilirea utilității acestui test în diagnosticul neinvaziv al BCJ. TC și RMN pot arăta o atrofie corticală generalizată, dar mult mai caracteristic este faptul că gradul demenței clinice apare disproporționat cu cantitatea de țesut cerebral pierdut observată pe TC și RMN. La unii pacienți, RMN-ul arată zone de intensitate mare a semnalului T_2 în corpii striați. La unii pacienți, studiile secvențiale realizate bisăptămânal sau lunar pot arăta o progresie rapidă a pierderii de țesut cerebral și o lărgire ventriculară ex vacuo. EEG-ul poate fi util pentru sugerarea diagnosticului. Modelul tipic de complexe periodice de unde ascuțite constă dintr-un fond de unde lente întrerupte de complexe de unde ascuțite, sincrone, bilaterale apărând la interval de 0,5-2,5 s și durând 200-600 ms. Modelul clasic al EEG-ului este găsit la 75-95% dintre pacienți, deși se poate ca acesta să nu fie prezent în stadiile precoce sau terminale ale bolii. EEG-ul secvențial poate fi util dacă înregistrarea inițială nu arată modelul tipic bolii.

Markerii histopatologici ai BCJ constau în modificări spongiforme (vacuole mici, rotunde) în interiorul neutrofilului, pierdere de neuroni, hipertrofia și proliferarea celulelor gliale și absența unei inflamații semnificative sau a implicării substanței albe. Modificările patologice sunt cele mai severe la nivelul cortexului, dar sunt deseori proeminente în ganglionii bazali, cerebel și talamus. Trunchiul cerebral și măduva spinării sunt frecvent cruțate. Studiile recente indică faptul că demonstrarea prin amprentă imunologică a prezenței proteinelor prionice rezistente la protează de la nivel cerebral reprezintă un marker sensibil și specific pentru boala dată de prioni. Trăsăturile prionilor alungiți sau a fibrilelor asociate cu așchii, care pot fi observate la microscopul electronic pe preparate de țesut cerebral, par a fi de asemenea patognomonice pentru boala prionică.

Dintr-un număr recent de 300 de cazuri studiate la Institutul național de sănătate, s-a descoperit faptul că 79% din cazurile de BCJ sporadică erau transmisibile, 79% prezentau modificări spongiforme și în 83% din cazuri, proteinele prionice rezistente la protează erau detectate prin amprente imunologice vestice (western imunoblots) ale eșantioanelor de țesut cerebral. Toate cazurile de BCJ iatrogenă și toate cazurile de Kuru au fost transmisibile și au avut modificări spongiforme și amprente imunologice pozitive. Cazurile de BCJ familială, sindromul GSS și insomnia familială fatală au arătat mai multe tipuri de rezultate. Luate împreună ca grup, numai 50-60% dintre aceste cazuri erau transmisibile sau aveau amprente imunologice pozitive, deși 71% dintre cazuri prezentau modificări spongiforme.

BCJ este invariabil fatală și, din păcate, nu este disponibilă o terapie. Anumite medicamente, incluzând amantadina, s-a constatat că încetinesc progresia bolii în unele cazuri izolate; totuși, rezultatele nu au fost reproductibile.

Studiile moleculare recente au stabilit o legătură genetică de netăgăduit între mutațiile de la nivelul genei *PRNP* și cazurile familiale de BCJ. Au fost descrise câteva mutații care se pot corela cu variațiile fenotipului clinic al bolii în concentrările familiale ale acesteia. Acestea includ mutațiile punctiforme la nivelul codonilor 178, 200 și 210. O inserție repetată de opt ori la nivelul genei *PRNP* apare de asemenea la câteva familii cu BCJ. Mutații reduse ale genei *PRNP* au fost identificate în cazurile de BCJ sporadică. Unele rapoarte recente sugerează faptul că homozigotivitatea unui rest de aminoacid polimorf la nivelul codonului 129 din gena *PRNP* apare mult mai frecvent decât se așteaptă la pacienții cu BCJ sporadică și iatrogenă și cu boală Kuru, deși această posibilitate necesită o confirmare suplimentară.

Aproximativ o duzină de cazuri cu variante de BCJ au fost identificate în Anglia. S-a sugerat faptul că aceste forme sunt legate de encefalopatia spongiformă bovină (ESB), probabil ca rezultat al consumului de către oameni sau al altui contact cu țesuturile bovine infectate cu ESB. Pacienții au o vârstă cuprinsă între 19 și 41 ani și dezvoltă o boală progresivă conducând la deces în 7-23 luni după debut. Trăsăturile clinice includ tulburări de comportament precoce și proeminente și ataxie. Miocloniile și demența progresivă apar la cei mai mulți pacienți ca trăsături tardive. Modelul EEG-ului tipic, periodic, care se asociază de obicei cu BCJ nu apare. Trăsăturile neuropatologice includ modificări spongiforme și plăci proteice prionice (PrP). Plăcile PrP sunt asemănătoare cu acelea observate în boala Kuru și sunt deseori înconjurate de zona de modificări spongiforme. Plăcile PrP erau distribuite extensiv la nivel cerebral și cerebelos.

SINDROMUL GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER Este un sindrom ereditar rar de degenerescență spinocerebeloasă. Pacienții dezvoltă semne și simptome de disfuncție cerebeloasă progresivă apărute în a doua jumătate a vieții, ce constau în tulburări de echilibru, nesiguranță în mers, incoordonare și dificultate progresivă a mersului. Pe măsură ce boala progresează, modificările cerebeloase devin mai severe și includ ataxia, dizartria și nistagmusul. Unii pacienți au trăsături suplimentare care pot include caracteristici parkinsoniene, piramidale și extrapiramidale; surditate; cecitate; privire fixă. Față de predominența lor în BCJ, demența și miocloniile sunt fie absente, fie minore fiind umbrite de disfuncția cerebeloasă.

Studiile de genetică moleculară ale familiilor cu sindrom GSS au demonstrat cu tărie existența mutațiilor la nivelul genei PRNP, incluzând mutații punctiforme ale codonilor 102, 105, 117, 145, 180, 198 și 217. Deși materialul clinic este limitat din cauza rarității acestei boli, se pare că ataxia este trăsătura dominantă a bolii în familiile cu mutație la nivelul codonului 102, pe când ataxia, demența și parkinsonismul sunt observate în familiile cu mutația codonului 198.

INSOMNIA FAMILIALĂ FATALĂ Insomnia familială fatală (IFF) este o afecțiune autosomal dominantă rapid

progresivă după ce-a de-a doua jumătate a vieții spre sfârșitul ei, caracterizată prin insomnie refractară, hiperactivitatea simpatică și alte tulburări autonome și endocrine, dizartrie și anomalii ale aparatului motor, constând în mioclonii, tremor, ataxie, hiperreflectivitate și spasticitate. Demența nu predomină, deși un deficit slab al memoriei și atenției este prezent de obicei. Pacienții au de obicei halucinații cu caracter de „vise statice". O diversitate de anormalități endocrine pot, de asemenea, să apară, incluzând pierderea fluctuațiilor circadiene normale ale secreției de melatonină, prolactină și hormon de creștere; scăderea secreției de hormon adrenocorticotropic și secreție crescută de cortizol. Modificările patologice includ atrofie și glioză la nivelul nucleilor talamici specifici și la nivelul cortexului cerebelos și al olivelor inferioare. S-a descris cazul unui pacient care avea modificări spongiforme în ariile afectate și complexe de unde ascuțite periodice pe EEG, dar acesta a fost mai degrabă excepțional decât caracteristic. Secvența genei PRNP la pacienții din două familii cu FFI a arătat o mutație Asp $\rightarrow$ Asn la nivelul codonului 178, similară cu cea raportată în anumite cazuri de BCJ familială. La nivelul țesutului cerebral de la pacienții din aceste două familii s-a descoperit PrP^{SC} izoformă rezistentă la protează. Nu au fost date referitoare la eventualitatea unei transmisii a bolii prin substanță cerebrală de la cazurile infectate.

BOLI PRESUPUSE A FI DATE DE PRIONI Există un singur caz de transmisie a bolii asemănătoare la șoareci folosind substanță cerebrală de la un copil de 2 ½ ani diagnosticat cu boala Alper (poliodistrofie inflantilă progresivă). Acest rezultat nu a fost confirmat și nu există studii de genetică moleculară a genei PRNP la pacienții cu boală Alper.

BIBLIOGRAFIE

Bale JF: Viral encephalitis. Med Clin North Am 77:25, 1993

Berger JR, Concha M: Progressive multifocal leukoencephalopathy: The evolution of a disease once considered rare. J Neurovirol 1:5, 1995

Berger JR, Concha M: *AIDS and the Nervous System,* 2d ed. New York, Lippincott-Raven, 1997

Booss J, Esiri MM: *Viral Encephalitis*. Oxford, Blackwell Scientific, 1986

Brown P et al: Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 35:513, 1995

Connolly KJ, Hammer SM: The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am 4:599, 1990

Fong IW, Toma E: The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. Clin Infect Dis 20:1305, 1995

Gessain A, Gout O: Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). Ann Intern Med 117:933, 1992

Gillespie SM et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco 1981-1989. Ann Neurol 30:597, 1991

Harrison MJG, Mcarthur JC: *AIDS and Neurology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995

Jeffery DR et al: Transverse myelitis ¾retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. Arch Neurol 50:532, 1993

Johnson RT: *Viral Infections of the Nervous System*. New York, Raven Press, 1982

Lakeman FD et al: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. J Infect Dis 171:857, 1995

Mckendall RR (ed): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 56/12: *Viral Disease*. Amsterdam, North-Holland, 1989

Price RW: Neurological complications of HIV infection. Lancet 348:445, 1996

Prusiner SB: Inherited prion diseases. Proc Natl Acad Sci USA 91:4611, 1994

Prusiner SB: Prion diseases and neurodegeneration. Annu Rev Neurosci 17:311, 1994

Prusiner SB: Human prion diseases. Ann Neurol 35:385, 1994

Roos KL (ed): Central nervous system infections. Semin Neurol 12:155, 1992

Rotbart HA: Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 20:971, 1995

Simpson DA, Tagliati M: Neurologic manifestations of HIV infection. Ann Intern Med 121:769, 1994

Scheld WM et al: *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed. New York: Lippincott-Raven, 1997

Tsai TF: Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 5:73, 1991

Tyler KL, Martin JB (eds): Contemporary Neurology Series, vol 41: *Infectious Diseases of the Central Nervous System*. Philadelphia, FA Davis, 1993

Weber T et al: Clinical implications of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of viral infections of the nervous system. J Neurovirol 2:175, 1996

Whitley RJ: Viral encephalitis. N Engl J Med 323:242, 1990

Will R et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 347:921, 1996

Wood M, Anderson M: *Major Problems in Neurology*, vol 16: *Neurological Infections*. London, Saunders, 1988

380

*M. Flint Beal, Joseph B. Martin**

BOLILE METABOLICE ȘI NUTRIȚIONALE ALE SISTEMULUI NERVOS

Bolile nutriționale și metabolice ale sistemului nervos central (SNC) pot fi împărțite în două grupuri: dobândite și moștenite. Cele mai multe tulburări metabolice la adult, cum ar fi hipoxia, hipoglicemia, encefalopatia hepatică, uremia și tulburările hidroelectrolitice, sunt tulburări dobândite. Bolile nutriționale, din care multe au manifestări neurologice importante, rămân prevalente, mai ales cele care asociază alcoolismul cronic. Bolile metabolice moștenite cu debut tardiv sunt relativ rare, dar unele sunt importante deoarece sunt prototipul și au fost studiate la nivel genetic și biochimic. Acest lucru este adevărat mai ales în cazul bolilor mitocondriale cu debut tardiv. Alte tulburări metabolice moștenite rare, cum ar fi bolile de stocare a lipidelor, pot fi prezente în viața adultă.

BOLILE METABOLICE DOBÂNDITE ALE SISTEMULUI NERVOS

Tulburările metabolice dobândite ale sistemului nervos includ encefalopatia anoxic- ischemică, hipoglicemia, encefalopatia hiperglicemică, encefalopatia hepatică, encefalopatia uremică și tulburările electrolitice sau endocrine.

MOARTEA CELULARĂ PRIN EXCITOTOXICITATE *Excitotoxicitatea* se referă la moartea neuronală produsă de activarea receptorilor excitatori pentru aminoacizi. Dovezi directe ale rolului aminoacizilor excitatori în patologia neurologică umană au provenit din observațiile privind neuro-toxicitatea acidului domoic, un agonist puternic al unui subtip de receptori excitatori amino-acidici pentru acidul kainic. Ulterior consumului de midii contaminate cu acid domoic, persoanele pot dezvolta encefalopatie cu tulburări de memorie și convulsii parțiale complexe. Când apare moartea, poate fi demonstrată la necropsie o pierdere neuronală hipocampică.

Alte dovezi care susțin rolul excitotoxicității în hipoxie-ischemie au provenit din observațiile experimentale pe animale. Modelele animale de accidente vasculare cerebrale sunt asociate cu creșterea glutamatului în lichidul extracelular, iar leziunile neuronale sunt atenuate de denervarea glutamatergică sau de administrarea de antagoniști ai receptorilor pentru glutamat. Distribuția celulelor sensibile la ischemie este aceeași cu cea

* Autorii apreciază contribuția lui Maurice Victor la acest capitol în ediția 13 a acestei cărți.

a receptorilor pentru *N*- metil- D- aspartat (NMDA) (cu excepția celulelor cerebeloase Purkinje, care sunt vulnerabile la hipoxie-ischemie, dar nu au receptori NMDA). Atât antagoniștii competitivi, cât și cei necompetitivi pentru NMDA sunt eficienți în prevenirea ischemiei focale. În hipoxia-ischemia difuză, generalizată, receptorii non-NMDA (acid kainic și AMPA) sunt activați. Antagoniștii acestor receptori par a avea rol protector. Leziunile cerebrale induse de hipoglicemie sunt de asemenea atenuate de antagoniștii NMDA.

Excitotoxocitatea induce un influx de calciu în celulă; o mare parte din calciu este sechestrată în mitocondrie, mai degrabă decât în citoplasmă. Creșterea calciului intramitocondrial duce la disfuncție metabolică și la producere de radicali liberi. De asemenea, sunt activate protein kinaze, fosfolipaze, sintetaze ale acidului nitric, proteaze și endonucleaze, deci se inhibă sinteza proteică. Activarea sintetazei acidului nitric produce oxid nitric (NO•), care poate reacționa cu superoxidul (O_2•) pentru a forma peroxinitrit (ONOO-) (vezi capitolul 71), care poate juca un rol direct în leziunea neuronală. La șoarecii cu mutații majore ale sintetazei oxidului nitric neuronal, precum și la șoarecii cu exprimarea excesivă a superoxid dismutazei s-a constatat rezistență la ischemia focală.

ENCEFALOPATIA ANOXICO-ISCHEMICĂ Această boală este produsă de o lipsă de oxigen în creier, rezultat al hipotensiunii sau insuficienței respiratorii. Bolile care determină cel mai des la encefalopatie anoxico-ischemică sunt infarctul miocardic; stopul cardiac; șocul; asfixia; boli care paralizează respirația; intoxicațiile cu monoxid de carbon (CO) sau cianuri. În unele cazuri, hipoxia poate predomina. Otrăvirea cu monoxid de carbon sau cianuri poartă denumirea de *hipoxie histotoxică* deoarece produce o afectare directă a lanțurilor respiratorii.

Manifestări clinice Hipoxiile de intensitate ușoară, cum sunt cele apărute la mari altitudini, produc o stare de neatenție, de diminuare a capacității de raționament și discoordonare motorie și, în timp, euforie. În hipoxia severă, așa cum se întâmplă în stopul cardiac, conștiența se pierde în câteva secunde, dar recuperarea va fi completă dacă circulația va fi restabilită într-un interval de 3 până la 5 minute. Dacă anoxia persistă dincolo de acest interval, apar leziuni serioase și persistente ale creierului. Din punct de vedere clinic, este dificil de evaluat gradul precis de hipoxie-ischemie. Unii indivizi au recuperat excelent după o anoxie cerebrală care a avut o durată bănuită de 8 până la 10 minute sau mai mult. P_{O2} joasă de 2,7 kPa (20 mmHg) este bine tolerată dacă se instalează gradat și dacă presiunea sanguină este normală. De asemenea, subiecții care au intacte funcțiile trunchiului cerebral (evidențiate prin reflexe corneene, oculovestibulare și pupilare fotomotorii normale și prin păstrarea mișcărilor oculare ale capului de păpușă) au de obicei un prognostic mai bun. Invers, absența acestor reflexe și prezența unor pupile care sunt persistent dilatate și care nu reacționează la lumină indică un prognostic grav. Consecințele pe termen lung ale encefalopatiei hipoxico-ischemice includ coma sau stupoarea, demența, agnozia vizuală, parkinsonismul, choreoatetoza, ataxia cerebeloasă, miocloniile și starea amnestică korsakoff, care poate fi consecința unei afectări selective a hipocampusului.

În hipoxia- ischemia severă, moartea cerebrală este caracterizată de pupile dilatate, areactive; absența reflexelor trunchiului cerebral și a respirației și electroencefalogramă (EEG) izoelectrică. Diagnosticul de moarte cerebrală trebuie pus cu precauție și în absența dovezilor de intoxicație medicamentoasă sau hipotermie. Afectările anoxice mai puțin severe pot duce la stare vegetativă persistentă (vezi capitolul 24).

Trăsături morfopatologice Modificările histologice principale sunt necroza corticală extensivă, multifocală sau difuză, laminară, cu implicarea aproape invariabilă a hipocampusului.Neuronii CA1 hipocampici sunt cei mai vulnerabili chiar la episoade scurte de hipoxie-ischemie. Deficite persistente ale memoriei selective pot să apară după un scurt episod de stop cardiac. Mici arii dispersate de infarcte sau pierderi neuronale pot fi prezente în nucleii bazali profunzi, hipotalamus sau trunchiul cerebral. În unele cazuri, cicatrici talamice bilaterale, extensive pot afecta căile talamice și extratalamice care mediază mișcările voluntare. Starea vegetativă persistentă se crede a proveni dintr-o interacțiune complexă între leziuni discrete corticale și subcorticale. O formă specifică de ischemie hipoxico-ischemică, așa-numitul infarct „în vale“ (parieto-occipital) apare în teritoriile distale dintre teritoriile vasculare ale marilor artere cerebrale și poate duce la deficite cognitive și paralizii, care sunt mai mari în mușchii proximali față de cei distali.

ENCEFALOPATIA POSTANOXICĂ ÎNTÂRZIATĂ
Encefalopatia postanoxică întârziată este un fenomen neobișnuit în care pacienți care par să-și revină inițial după un scurt episod de stop cardiac sau strangulare dezvoltă ulterior o recădere caracterizată prin apatie, confuzie și agitație. Deficitul neurologic progresiv poate include mers împleticit, rigiditate difuză și spasticitate, parkinsonism persistent și uneori comă și moarte după 1-2 săptămâni. Demielinizarea cerebrală întinsă poate fi prezentă. Intoxicația cu CO și cianuri produce leziuni tardive în putamen și globus pallidus. Tulburarea clinică minoră este evidentă atunci când pacienții își recapătă conștiența prima dată, dar un sindrom parkinsonian caracterizat prin akinezie și rigiditate fără tremor poate să apară. Simptomele se pot agrava în luni de zile, fiind acompaniate de dovezi ale leziunilor din ganglionii bazali evidențiate pe computer tomograf (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Diagnostic Diagnosticul depinde de istoricul evenimentului hipoxic- ischemic, cum ar fi stopul cardiac, presiunea sangvină sistolică mai mică de 70 mm Hg și $Pa_{O_2} < 40$ mm Hg. Intoxicația cu CO trebuie confirmată prin măsurarea carboxihemoglobinei și este sugerată de colorația roșie-cireșie a pielii.

Rx TRATAMENT

Tratamentul urmărește restabilirea funcției cardio- respiratorii. Tratamentul inițial urmărește asigurarea permeabilității căilor aeriene și instituirea respirației artificiale. Pot fi necesare resuscitarea cardio-pulmonară și folosirea unui defibrilator cardiac sau a unui pacemaker. Cu toate că agenți neuroprotectori sunt sub urmărire clinică, nici unul nu și-a demonstrat eficacitatea în îmbunătățirea reabilitării neurologice. Intoxicația severă cu CO este tratată cu oxigen hiperbar. Convulsiile trebuie controlate cu anticonvulsivante. Mioclonusul posthipoxic poate răspunde la administrarea orală de clonazepam, în doze de 1,5-10 mg/zi.

ENCEFALOPATIA HIPOGLICEMICĂ (vezi de asemenea capitolele 334 și 335) Această afecțiune este o cauză importantă de confuzie, convulsii, stupor și comă și uneori de hemipareză și de alte semne neurologice de focar. Concentrația de glucoză din sânge, de obicei până la mai puțin de 1,4 mmol/l (25 mg/dl), atunci când este persistentă, duce la epuizarea depozitelor cerebrale de glucoză și poate duce la leziuni neuronale ireversibile. Acest proces implică mecanisme excitotoxice, așa cum s-a demonstrat pe studiile efectuate pe animale.

Etiologie Cele mai frecvente cauze de encefalopatie hipoglicemică sunt: supradoza accidentală sau deliberată de insulină sau de un agent antidiabetic oral, tumorile cu celule insulare secretante de insulină sau sarcoamele retroperitoneale, cazurile rare de intoxicație etanolică prelungită, sindromul Reye (în copilărie).

Manifestări clinice Simptomele hipoglicemiei se grupează în 3 sindroame. În sindromul acut, simptomele inițiale sunt cele ale activării adrenergice și constau în nervozitate, foame, tahicardie și palpitații, anxietate, transpirații și tremurături; acestea sunt frecvent recunoscute de pacient și răspund rapid

la administrare de glucoză, oral sau parenteral. Dacă sindromul progresează, apar confuzie, somnolență, hiperactivitate, mioclonii și convulsii. La glicemii de aproximativ 1 m*M*/l apar coma profundă, pupile dilatate, respirații superficiale și atonie. Hipoglicemia subacută este asociată cu absența activării adrenergice, iar pacientul prezintă încetinirea proceselor de gândire și o obnubilare gradată cu pierdere a conștienței. Hipotermia este frecvent întâlnită în această formă de hipoglicemie. Hipoglicemia cronică, care apare tipic în insulinoame, este rară și este caracterizată de schimbarea insidioasă a personalității, memoriei și comportamentului care pot interpretate ca o demență. Unii dintre acești pacienți dezvoltă ataxie și, mai rar, afectarea neuronului motor inferior.

Morfopatologie Efectele neuropatologice majore ale hipoglicemiei sunt aceleași cu ale leziunii anoxice. Apare o pierdere neuronală difuză în cortexul cerebral și hipocampus, dar neuronii Punkinje sunt relativ cruțați.

Rx TRATAMENT

Corectarea rapidă a hipoglicemiei este esențială pentru prevenirea afecțiunii neurologice. Inițial se administrează dextroză 50%. Glicemia este urmărită îndeaproape și menținută între 8 și 11 m*M*/l prin infuzarea continuă de soluții glucozate. Nivelurile glucozei trebuie urmărite atent pentru a preveni apariția hipoglicemiei la diabetici și pentru a preveni reapariția hipoglicemiei la ceilalți subiecți. Pacienții cu hipoglicemie acută sau subacută își revin rapid. La pacienții cu hipoglicemie cronică administrarea de glucoză nu ameliorează prompt simptomele, ceea ce sugerează existența leziunilor neuronale. Ameliorarea clinică apărută după indepărtarea sursei exogene de insulină se face gradat și se poate întinde pe o perioadă de până la un an.

Diagnostic diferențial Episoadele de hipoglicemie evoluează de obicei mai încet decât cele de hipoxie, iar tulburarea funcțiilor cerebrale se instalează într-o perioadă de 30 până la 60 de minute față de câteva secunde sau minute. Totuși, doze mari de insulină pot declanșa debutul rapid al convulsiilor și comă. Hipoglicemia subacută și cronică, așa cum apare în tumorile cu celule insulare, se poate confunda un timp cu psihoza confuzională episodică, demența sau cu o tulburare epileptică, iar punerea diagnosticului se bazează pe existența unei perioade în care este demonstrabilă existența glucozei sanguine scăzute sau a hiperinsulinismului.

COMA HIPERGLICEMICĂ Există două sindroame hiperglicemice care produc comă, în special la diabetici: (1) hiperglicemia cu cetoacidoză și (2) hiperglicemia necetozică hiperosmolară. Acestea sunt descrise în capitolul 334.

ENCEFALOPATIA HIPERCAPNICĂ Emfizemul cronic și bolile pulmonare fibrozante și, în cazuri rare, tulburări ale reglării de la nivel central al respirației duc la acidoză respiratorie cronică cu o creștere a P_{CO2} și o scădere a P_{O2} arteriale. Policitemia secundară și cordul pulmonar sunt sechele frecvente ale acestor boli pulmonare.

Manifestări clinice Sindromul clinic consecutiv hipercapniei (și hipoxiei) constă în cefalee generalizată sau frontală bilaterală, deseori intensă și persistentă; edem papilar; lentoare mentală, somnolență, confuzie, stupor și comă. În stadiile avansate apare un tremor intențional cu frecvență rapidă și spasm grosier al tuturor mușchilor, care se află în stare de contracție susținută. Întreruperea mișcărilor voluntare determină perioade scurte de contracție musculară susținută (asterixis). Indiferența și neatenția asupra mediului constituie manifestări mai subtile ale acestui sindrom.

Patogeneză Tulburarea cerebrală este considerată ca fiind datorată narcozei cu CO_2 care duce la vasodilatație cerebrală și la creșterea presiunii intracraniene. P_{CO2} poate atinge 75 mm Hg, iar saturația în oxigen a sângelui variază de la 80 la 85%. Adeseori EEG arată încetinirea frecvențelor undelor theta și delta.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă din ventilație cu presiune intermitent pozitivă. Cordul pulmonar este tratat cu diuretice și agenți care scad rezistența vasculară periferică, așa cum este descris în capitolul 233. Este obligatorie evitarea administrării de narcotice sau alte sedative care pot afecta travaliul respirator. De asemenea, oxigenul poate fi periculos, deoarece îndepărtează stimulul hipoxic la respirației. Oxigenul trebuie administrat până la un nivel al oxigenului arterial de 50 până la 55 mm Hg. → ***Insuficiența respiratorie este discutată în detaliu în capitolul 266.***

Diagnostic diferențial Spre deosebire de encefalopatia hipoxică pură, hipercapnia rareori produce comă prelungită și nu există o cauză de leziuni cerebrale ireversibile. Asterixisul este de asemenea caracteristic insuficienței hepatice și ocazional este observat în alte encefalopatii metabolice. Sindromul din hipercapnie poate fi confundat cu o psihoză confuzională sau cu un sindrom extrapiramidal cronic care produce mioclonii sau coree.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ (vezi capitolul 299) Insuficiența hepatică cronică care apare mai frecvent în ciroza hepatică cu șuntare portocavă a circulației sângelui este deseori punctată de episoade de stupor, comă și alte simptome neurologice, o stare numită *comă hepatică* sau *encefalopatie portosistemică*. Această stare este deseori declanșată de sângerările gastrointestinale. De asemenea, sindroamele cu hiperamonemie moștenite ale perioadei de sugar pot duce la come episodice cu sau fără crize epileptice. Un tip special de encefalopatie hepatică asociată unei afectări virale (sindromul Reye) apare la copii, manifestându-se ca o dilatație cerebrală acută, paralel cu o mărire rapidă a ficatului, cu picături fine de grăsime în hepatocite, cu niveluri serice crescute de enzime hepatice și cu niveluri foarte mari ale amoniacului seric.

Manifestări clinice Encefalopatia hepatică cronică se manifestă inițial sub forma confuziei mentale cu activitate motorie scăzută, este urmată de somnolență progresivă, stupor sau comă. Apare edemul cerebral, care poate fi vizualizat la RMN. Se remarcă imposibilitatea menținerii unor contracții musculare susținute (asterixis). EEG se modifică în timpul stadiilor timpurii ale stării de confuzie. Paroxisme de unde delta sincrone bilateral sunt în mod caracteristic trifazice și predominante în regiunile frontale. O rigiditate variabilă, fluctuantă a membrelor, grimasele, reflexele de supt și de apucare, reflexe palmomentoniere, semnul Babinski pozitiv și crizele epileptice focale sau generalizate întregesc tabloul clinic.

Sindromul evoluează de obicei subacut, pe o perioadă de zile sau săptămâni cu somnolență și confuzie cu asterixis. Această formă relativ ușoară trebuie să fie diferențiată de alte forme de psihoză confuzională. Dacă tulburarea metabolică persistă timp de luni și ani, pot apărea treptat o ușoară demență persistentă și sindroame extrapiramidale.

Morfologie și patogeneză Manifestarea neuropatologică evidentă la pacienții care mor în starea de comă hepatică este o creștere difuză a numărului și dimensiunilor astrocitelor protoplasmatice (astrocite Alzheimer tip II) în straturile profunde ale cortexului cerebral și în nucleii bazali.

Patogeneza encefalopatiei hepatice nu este pe deplin cunoscută. Tulburarea poate fi consecința creșterii concentrației de amoniu, care poate determina diverse tulburări ale metabolismului intermediar. Nivelurile crescute de glutamină în LCR sunt prezente la majoritatea pacienților cu encefalopatie hepatică severă, probabil datorită reacției amoniului cu a-cetoglutaratul. Aceasta poate afecta funcția ciclului Krebs, ducând la alterarea statusului energetic. La animale, encefalopatia hepatică este însoțită de reducerea concentrațiilor de ATP.

O parte din amoniu pare să crească datorită acțiunii bacteriilor intestinale ce conțin urează, care pot degrada ureea. Amoniul este absorbit în circulația portală, unde nu poate fi utilizat ca substrat pentru fixarea nitrogenului datorită fie bolii hepatocelulare, fie șuntării porto-sistemice a sângelui, fie ambelor.

Rx TRATAMENT

În ciuda unei cunoașteri incomplete a patogenezei comei hepatice, cele mai eficiente mijloace de tratament ale acestei afecțiuni constau din prevenirea creșterii amoniului prin limitarea aportului de proteine, curățarea mecanică a colonului, administrarea orală de antibiotice cum este neomicina (1 g de 3 ori/zi oral) care supresează microorganismele producătoare de urează din intestin și din utilizarea lactulozei (30-50 ml de 3 ori/zi, oral), un laxativ osmotic care acidifiază conținutul colic. Transplantul de ficat s-a dovedit a fi foarte eficace la unii pacienți și poate face reversibilă coma. → ***Metodele adiționale de tratament sunt discutate în capitolul 298.***

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ CRONICĂ (DEGENERESCENȚA HEPATO-CEREBRALĂ DOBÂNDITĂ) Manifestările clinice ale acestei tulburări sunt mai frecvente acum, datorită răspândirii transplantului de ficat. Pacienții care supraviețuiesc unuia sau mai multor episoade de comă hepatică rămân ocazional cu tulburări neurologice reziduale, cum ar fi tremorul capului și al membrelor superioare, asterixisul, grimasele, spasmele coreice ale membrelor, dizartria, ataxia mersului sau diminuarea funcțiilor intelectuale. Unii pacienți cu insuficiență hepatică cronică pot avea o evoluție lentă de ataxie, coreoatetoză și demență ușoară caracterizată prin indiferență și lentoare.

Morfopatologie Degenerescența hepatocerebrală cronică este observată într-o varietate de boli hepatice cronice. Este caracterizată neuropatologic printr-o hiperplazie larg răspândită a astrocitelor protoplasmatice în straturile profunde ale cortexurilor cerebral și cerebelos și în aceeași măsură în nucleii talamici și lenticulari. Celulele nervoase apar umflate și suferă un proces de cromatoliză, constituind așa-numitele celule Opalski. Astrocitele protoplasmatice pot conține granule de glicogen periodic acid- Schiff (PAS)- pozitive.

MIELINOLIZA PONTINĂ CENTRALĂ Această tulburare se prezintă tipic într- o manieră devastatoare cu tetraplagie și paralizie pseudobulbară. Factorii predispozanți includ forme severe ale bolilor sau deficitelor nutriționale; cele mai multe cazuri sunt asociate cu hiponatremia corectată rapid prin administrarea intravenoasă de NaCl sau cu alte statusuri hiperosmolare. Morfopatologia constă în demielinizare în lipsa inflamației, cu sediul la baza punții, cu respectarea relativă a axonilor și celulelor nervoase. Experimental, afecțiunea poate fi reprodusă de corectarea rapidă a hiponetremiei. Scanarea RMN ajută la stabilirea diagnosticului (figura 380-1) și poate identifica parțial formele care dezvoltă confuzie, dizartrie, și/sau tulburări ale privirii conjugate apărute în lipsa tetraplegiei. Ghidurile terapeutice pentru corectarea hiponatremiei severe trebuie să impună corecția gradată, adică o corecție nu mai mare de 10 mmol/L (10-mEq/L) în 24 ore și 20 mmol/L (20 mEq/L) în 48 ore.

BOLILE METABOLICE EREDITARE CU DEBUT TARDIV

TULBURĂRI MITOCONDRIALE Atunci când glucoza este folosită în lanțul transportului de electroni, conversia ei în CO_2 și H_2O produce 36 de molecule de fosfat cu energie înaltă. Invers, atunci când glucoza este transformată în lactat în cursul glicolizei, se produc doar 2 molecule de fosfat cu energie înaltă. Creierul are necesități energetice foarte crescute și o capacitate limitată de a folosi alte substrate pentru sinteza ATP (vezi capitolul 335). Creierul are nevoie de energie pentru funcțiile de baza comune tuturor celulelor și pentru funcțiile specifice, cum ar fi menținerea gradienților ionici. Aproximativ 40% din oxigenul consumat de creier este folosit pentru menținerea gradientului sodiu-potasiu de-a lungul membranei celulare. Rezervele energetice ale SNC sunt mici, iar leziuni celulare ireversibile pot să apară chiar după scurte perioade de lipsă fie a oxigenului, fie a glucozei.



FIGURA 380-1 Mielinoliză pontină centrală. RMN- T2 axial la nivel pontin evidențiază o arie simetrică de hiperintensitate anormală a semnalului la baza punții (*săgeți*).

Sediul primar al fosforilării oxidative este mitocondria. Fiecare mitocondrie are o membrană externă permeabilă la molecule mari, și o membrană internă, relativ impermeabilă care conține complexele de transport ale electronior. Complexele de transport folosesc atât NADH, cât și FADH, produse de ciclul Krebs; ambele donează electroni în timpul transportului enzimelor prin membrana mitocondrială internă. Enzimele sunt desemnate ca fiind complexe numerotate de la I la V. Complexele I și II colectează electroni pe care îi transferă ubiquinonei (coenzima Q_{10}). Ulterior, electronii sunt transferați secvențial către complexul III, citocromul c, complexul IV și, în final, la oxigen, acceptorul final de electroni. Simultan, ieșirea protonilor prin membrana mitocondrială internă duce la un gradient electrochimic de protoni care depozitează energie potențială. Complexul V folosește energia stocată în gradientul protonic pentru condensarea ADP cu fosfat anorganic cu apariția ATP; ATP este schimbat cu ADP de-a lungul membranei mitocondriale interne cu ajutorul adenin nucleotid translocazei.

Sindromul Kearns-Sayre (Vezi și capitolul 383) Prima dovadă directă a implicări ADN-ului mitocondrial în patologia umană a constituit-o descoperirea de importante deleții ale ADN mitocondrial la pacienții cu miopatii miocardice, precum și detectarea unei mutații la AND-ului mitocondrial la pacienții cu neuropatie optică ereditară Leber. Ulterior, baza moleculară a altor encefalomiopatii mitocondriale a fost elucidată. Sindromul Kearne-Sayre este caracterizat de oftalmoplegie externă progresivă, retinopatie pigmentară și una sau mai multe dintre următoarele: bloc cardiac, ataxie cerebeloasă, proteinorahie de peste 1,0 g/L (100 mg/dL). Debutul este de obicei înainte de 20 ani, iar prognosticul este prost. Nivelurile de lactat și piruvat în LCR sunt crescute. Biopsia musculară arată, tipic, fibre striate roșii. Deleții mari ale ADN mitocondrial sunt prezente. Evoluția este de agravare progresivă, iar cei mai mulți pacienți mor în a treia sau a patra decadă de viață. Majoritatea cazurilor par a fi mutații sporadice.

MERRF Epilepsia mioclonică cu fibre striate roșii (MERRF) este caracterizată de mioclonii, convulsii, ataxie cerebeloasă și miopatie mitocondrială. Debutul apare adesea în copilărie sau la adultul tânăr. Nivelurile serice și în LCR de lactat și de piruvat sunt crescute, iar biopsia musculară arată fibre striate roșii. Evoluția este de agravare progresivă, iar cei mai mulți pacienți mor în a treia sau a patra decadă de viață cu

deteriorare mentală severă. Rudele materne pot fi asimptomatice sau pot avea sindroame clinice parțiale. S-a demonstrat că mutația patogenică este la nucleotidele 8344 și 8356 din gena de transfer ARN a lizinei.

MELAS Encefalomiopatia mitocondrială, acidoza lactică și episoade asemănătoare accidentelor vasculare cerebrale (MELAS) constituie o altă tulburare ereditară maternă caracterizată de episoade asemănătoare accidentelor vasculare cerebrale, cefalee și migrene, vărsături, convulsii și acidoză lactică. În cele mai multe cazuri este incriminată mutația punctiformă a nucleotidului din poziția 3243 din gena de transfer ARN a leucinei.

Sindromul Leigh Sindromul Leigh, moștenit pe linie maternă, este de obicei o tulburare a copilăriei (inclusiv a cele timpurii), rar a adultului tânăr. Acești pacienți prezintă tipic regresie psihomotorie, convulsii, distonie, ataxie, atrofie optică, oftalmoplegie, tremor, semne piramidale și tulburări respiratorii. Scanarea CT sau RMN evidențiază zone simetrice bilateral de anomalii ale ganglionilor bazali și trunchiului cerebral. Acidoza lactică este obișnuită. Evoluția este tipic defavorabilă. În unele familii, mutația punctiformă mitocondrială a fost descrisă în poziția 8993 a genei 6 a ATP-azei.

Boala Leber Neuropatia optică ereditară Leber a fost prima boală umană asociată unei mutații punctiforme la ADN-ul mitocondrial. Fenotipul este nedureros, subacut, pierdere bilaterală a vederii cu scotoame centrale și vedere anormală în culori. Vârsta medie a debutului este 23 ani; sunt afectați de 3-4 ori mai mulți bărbați decât femei, din motive neclare. Mutațiile în ADN-ul mitocondrial au fost identificate în cel puțin opt gene, cele mai multe codificând subunități ale complexului I, dar câteva codificând subunități ale complexului IV. Un număr mic de familii cu această boală au degenerarea ganglionilor bazali cu distonie.

℞ TRATAMENT

Multe encefalomiopatii mitocondriale urmăresc o evoluție episodică. Cea mai folosită terapie constă în: administrarea de agenți care stimulează activitatea enzimelor implicate în transportul rezidual al electronilor; asigurarea precursorilor de coenzime; administrara unui acceptor de electroni artificial. Coenzima Q_{10}, un component esențial a lanțului de transport al electronilor care poate crește producția de ATP și poate juca rol de antioxidant, a fost folosită la pacienți cu tulburări mitocondriale, dar dovezile privind eficacitatea sunt limitate. La un număr de cazuri raportate, acest tratament a redus concentrațiile lactatului și a îmbunătățit funcția vizuală. Alte abordări au folosit vitamina K_3, nicotinamida, tiamina, riboflavina și carnitina.

BOLILE DE DEPOZITARE LIPIDICĂ (tulburări metabolice moștenite apărute în viața adultului includ bolile de depozitare lipidică)

Leucodistrofia metacromatică (LDM) (vezi capitolul 346) Leucodistrofia metacromatică poate apărea în perioada adultă (25% din cazuri) sau în copilăria timpurie (75%). Modul de transmitere este autosomal recesiv. Debutul este insidios, iar evoluția este progresivă.

Manifestarea clinică majoră este reprezentată de deteriorarea cognitivă, incluzând uitarea, performanțe școlare și de muncă scăzute și modificarea personalității. Este luată frecvent în considerare o boală psihiatrică, dar apar și semne cerebeloase moderate, cu semne piramidale, facies mascat și posturi ciudate. Testele specifice pentru diagnostic cuprind (1) evidențierea unei activități scăzute a arilsulfatazei A în leucocite, ser și în urină, (2) excreția crescută de sulfați în urină, (3) viteză de conducere încetinită în nervi și (4) depozite de material metacromatic în fragmentul de nerv biopsiat. Nu există nici un tratament utilizabil. În final, procesele mentale se deteriorează până în punctul în care pacientul este dement, mut și imobilizat la pat.

Adrenoleucodistrofia În această boală metabolică ereditară caracterizată prin asocierea tulburării de depozitare a lipidelor și insuficiența suprarenaliană pot să apară cu mielopatie progresivă, afectări cognitive, hemianopsie omonimă, cecitate corticală, hemipareză, afazie sau demență. Semnele sunt de obicei asimetrice la debut și progresează intermitent, producând confuzii de diagnostic. Diagnosticul este pus de obicei prin detectarea unui nivel sanguin de cortizol scăzut sau a răspunsului slab la stimularea cu cosyntropină. Pacienții pot dezvolta fie o parapareză spastică progresivă, fie polineuropatie demielinizantă. Concentrația urinară crescută de acizi grași C22-C26 pune diagnosticul. Tratamentul de substituție cu glucocorticoizi ameliorează simptomele de insuficiență suprarenaliană, dar nu este disponibil un tratament eficient.

Gangliozidoza GM_2 Gangliozidoza GM_2 (deficitul de hexozaminidază A) a fost observată la adulții tineri. Modul de transmitere este autozomal recesiv, iar bărbații și femeile din aceeași generație sunt în mod egal afectați. Crizele epileptice generalizate pot marca debutul unei tulburări cerebrale. O ataxie progresivă și semne ușoare de afectare corticospinală clarifică diagnosticul. Fundul de ochi este normal în majoritatea cazurilor, dar pete maculare roșii de culoarea cireșei sunt observate ocazional. În unele cazuri, manifestările inițiale constau în afectarea neuronului motor cu slăbiciune progresivă și crampe musculare care mimează scleroza laterală amiotrofică (vezi capitolul 370). Diagnosticul este stabilit prin evidențierea corpilor citoplasmatici prin microscopie electronică sau prin detectarea reducerii activității hexozaminidazei A în leucocite. Bolile Gaucher, Niemann-Pick și Krabbe sunt alte boli de depozitare care se pot manifesta la vârsta adultă (vezi capitolul 349).

Lipofuscinoza ceroasă Tipul Kufs de lipofuscinoză ceroasă este o boală de depozitare a lipidelor care devine manifestă în adolescență sau în viața adultă timpurie. De obicei, boala debutează cu deteriorare mentală, urmată de crize de epilepsie, ataxie, spasticitate, apoptoză. Biopsiile tegumentare și conjunctivale examinate la microscopul electronic evidențiază depozite de lipofuscină și alte leziuni caracteristice.

BOLI DATORATE CARENȚELOR NUTRITIVE

Bolile prin deficit vitaminic sunt caracterizate de următoarele afectări neurologice: *(1)* Maladia Wernicke și psihoza Korsakoff; *(2)* Degenerescența cerebrală „alcoolică“; *(3)* Polineuropatia nutrițională; *(4)* Pelagra; *(5)* Ambliopia carențială (neuropatia optică nutrițională); *(6)* Sindromul cu ambliopie, neuropatie dureroasă și dermatită orogenitală (sindromul Strachan); *(7)* Degenerescența combinată subacută a măduvei spinării; *(8)* Deficitul de acid folic; *(9)* Deficitul de vitamina E.

MALADIA SAU ENCEFALOPATIA WERNICKE Encefalopatia Wernicke este o tulburare frecventă, capabilă de a fi prevenită, datorată deficitului de tiamină (vezi capitolul 79). În Statele Unite, cei mai mulți pacienți sunt alcoolici, dar pot fi la risc prin malnutriție datorită vărsăturilor incoercibile, înfometării, dializei renale, cancerului sau sindromului de imunodeficiență dobândită. Triada clasică este caracterizată prin tulburări mentale, oftalmoplegie și ataxie a mersului. Totuși, doar o treime din pacienții cu encefalopatie Wernicke acută se prezintă cu triada clasică. Cei mai mulți pacienți sunt profund dezorientați, indiferenți, inatenți, cu toate că, mai rar, pot avea delirium tremens datorat abstinenței etanolice. Dacă tulburarea nu este tratată, pot să apară stupor, comă și moarte. Tulburările de oculomotricitate includ nistagmusul orizontal la privirea laterală, pareza dreptului extern (adesea bilaterală), paralizii la privirea conjugată și rar ptoză. Ataxia mersului apare prin asocierea polineuropatiei cu afectarea cerebeloasă și pareza vestibularului. Pupilele, care în mod

obișnuit sunt cruțate, pot deveni miotice în boala avansată. Administrarea parenterală de tiamină în stadiile timpurii ale bolii are ca rezultat o îmbunătățire spectaculoasă a motilității oculare, deși nistagmusul orizontal poate persista un timp nedefinit.

Maladia Wernicke este de obicei asociată cu alte manifestări de boli de nutriție, atât neurologice, cât și de altă natură. La mai mult de 80% dintre pacienți este evidentă o polineuropatie cu grade variate de severitate (vezi capitolul 386). Rareori pot fi prezente ambliopia sau ataxia spastică spinală. Cardiopatia beri-beri deplin instalată apare numai rareori la pacienții cu maladie Wernicke, deși sunt frecvente semnele de alterare a funcției cardiovasculare, cum ar fi tahicardia, hipotensiunea posturală, care mai pot fi datorate alterării funcției sistemului nervos vegetativ. Paraliziile oculare se pot ameliora într-un interval de ore după administrarea de tiamină. Ataxia se ameliorează oarecum mai lent decât tulburările de motilitate oculară. Aproximativ jumătate dintre pacienți au o recuperare incompletă și rămân cu un mers lent, târșâit, cu bază largă de susținere și au o incapacitate de a-și sincroniza mersul. Simptomele de apatie, somnolență și confuzie se remit gradat și, când acest lucru se întâmplă, defectele memoriei de reținere și defectele procesului de învățare ies mai clar în evidență (psihoza Korsakoff, vezi capitolul 386). Psihoza Korsakoff este o parte a bolii Wernicke și poate fi asociată cu celelalte componente ale bolii (sindromul Wernicke- Korsakoff). Psihoza Korsakoff este adesea persistentă; statusul mental rezidual este caracterizat prin lacune largi în memorie, confabulații și printr-o incapacitate a pacientului de a sistematiza evenimentele în adevărata lor succesiune în timp.

Trăsături morfopatologice Leziunile din regiunile periventriculare ale diencefalului, mezencefalului și trunchiului cerebral, ca și din vermisul superior al cerebelului constau din decolorarea simetrică a structurilor din jurul ventriculului III, a apeductului și a ventriculului IV, cu peteșii hemoragice în cazuri acute rare și cu atrofii ale corpilor mamilari în majoritatea cazurilor cronice. Există frecvent proliferări endoteliale, demineralizări, pierderea neuropilului și unele pierderi neuronale. Defectul amnezic este legat de leziunile din nucleii dorsali mediali ai talamusului.

Etiologie și patogeneză Factorul specific responsabil pentru majoritatea simptomelor sindromului Wernicke-Korsakoff este un deficit de tiamină. Tiamina este un cofactor pentru mai multe enzime, incluzând transcetolaza, piruvat dehidrogenaza și α-cetoglutarat dehidrogenaza. Deficitul de tiamină produce o scădere difuză a utilizării glucozei la nivel cerebral, ceea ce duce la afectare mitocondrială. Neurotoxicitatea declanșată de deficitul de tiamină poate fi mediată de excitotoxicitatea dată de acumularea de acid glutamic prin lipsa activității enzimatice a α-cetoglutarat dehidrogenazei și deficitului energetic. Microscopia electronică arată dezintegrarea mitocondriilor, agregarea cromatinei, umflarea neuronilor degenerativi din nucleii diencefalici ai șobolanilor cu deficit de tiamină, concomitent cu excitotoxicitatea. Degenerarea celulară poate fi blocată de antagoniștii receptorului pentru NMDA glutamat.

Rx TRATAMENT

Maladia Wernicke reprezintă o urgență medicală, iar recunoașterea sa implică administrarea imediată de tiamină; sunt necesare doze de 50 mg intravenos sau intramuscular, doza fiind repetată zilnic până când pacientul revine la o dietă normală. Doza trebuie începută înaintea administrării intravenoase de soluții glucozate. O atenție deosebită trebuie acordată pericolului unui tratament cu soluții de glucoză administrate intravenos care pot ori să precipite apariția maladiei Wernicke sau a bolii beriberi cardiovasculare acute la un pacient neafectat anterior, ori să producă agravări rapide ale unor forme timpurii de boală. Din acest motiv, tiamina trebuie să fie administrată la toți pacienții alcoolici care necesită administrare de glucoză parenteral. Statusul cardiovascular al fiecărui pacient trebuie să fie monitorizat cu atenție.

POLINEUROPATIA NUTRIȚIONALĂ (vezi de asemenea capitolele 79 și 381) Polineuropatia nutrițională este de obicei o boală a alcoolicilor. Așa cum s-a menționat mai sus, este prezentă la majoritatea pacienților cu sindrom Wernicke-Korsakoff. Neuropatia nu diferă în mod fundamental de boala beri-beri neuropatică. Tratamentul constă în administrare de vitamine din grupul B, incluzând tiamină, piridoxină, acid pantotenic, vitamina B_{12} și acid folic.

DEGENERESCENȚA CEREBELOASĂ „ALCOOLICĂ“ Aceasta apare pe fondul unei ingestii prelungite de alcool. De obicei, simptomele evoluează într-o manieră subacută, în speță timp de mai multe săptămâni sau luni. Semnele sunt cele de disfuncție cerebeloasă, afectând predominant poziția (bază de susținere lărgită) și mersul. Membrele inferioare sunt afectate mai sever decât membrele superioare, iar nistagmusul și tulburările de vorbire apar rar.

Modificările morfopatologice constau în degenerescența de severitate variată a tuturor elementelor neurocelulare ale cortexului cerebelos, cu pierderea celulelor Purkinje, cu o limitare topografică frapantă la zonele anterioare și superioare ale vermisului. TC și RMN confirmă atrofia cortexului cerebelos. Abstinența, dieta și suplimentele de vitamine B pot duce la ameliorarea moderată a ataxiei, pe măsură ce neuropatia periferică se ameliorează.

PELAGRA Această boală este descrisă în capitolul 79; este rezultatul unui deficit de niacină. Manifestările neuropatologice sunt cele ale unei encefalopatii și ale unei neuropatii periferice. Simptomele mentale timpurii constau din insomnie, fatigabilitate, anxietate, nervozitate, iritabilitate și depresie. Totuși, pe măsură ce boala avansează, încetinirea și ineficiența proceselor mentale și scăderea memoriei devin vizibile. Un sindrom spinal spastic poate apărea cu pareza spastică a membrelor inferioare, exacerbarea reflexelor tendinoase, existența clonusului și reacțiilor extensorului plantar.

Trăsături morfologice Modificările neuropatologice caracteristice din pelagră sunt cel mai bine observate în celulele Betz mari din cortexul motor, deși aceleași modificări sunt întâlnite într-o mai mică măsură în celulele piramidale mici ale cortexului cerebral și în celulele ganglionilor bazali, nucleilor motori și nervilor cranieni, în nucleii dințați și în cele din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Leziunile măduvei spinării iau forma unei degenerescențe simetrice

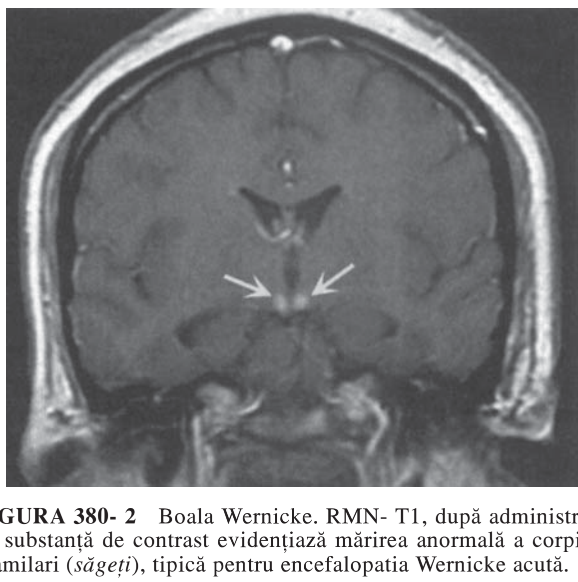


FIGURA 380- 2 Boala Wernicke. RMN- T1, după administrare de substanță de contrast evidențiază mărirea anormală a corpilor mamilari (*săgeți*), tipică pentru encefalopatia Wernicke acută.

a cordoanelor posterioare, și într-o mai mică măsură a tracturilor corticospinale.

DEGENERESCENȚA COMBINATĂ SUBACUTĂ (DCS) A MĂDUVEI SPINĂRII (vezi de asemenea capitolul 373) Acest termen desemnează boala măduvei spinării care este datorată deficitului de vitamină B_{12}. Este tipic asociată cu un defect dobândit de absorbție a vitaminei B_{12} datorită unui deficit de factor intrinsec. Rareori, simptomele neurologice datorate deficitului de vitamină B_{12} apar la pacienții cu diete foarte restrictive, cu boli ale intestinului subțire sau după o rezecție gastrică. Ocazional, cauza o reprezintă o anomalie a proteinei transportoare a vitaminei B_{12}.

Manifestări clinice Simptomele neurologice sunt prezente la majoritatea pacienților cu deficit de vitamina B_{12}. Pacientul observă la început o diminuare a forței în general și parestezii, constând din senzații de furnicături sau din amorțeli sau din alte senzații descrise vag în părțile distale ale membrelor. Paresteziile tind să fie persistente, constant progresive și să devină o sursă de multe neplăceri. Pierderea sensibilității vibratorii, pe măsură ce boala progresează, este mai pronunțată la membrele inferioare decât la cele superioare. Sensibilitatea mioartrokinetică este afectată într-o măsură oarecum mai mică. Deficitele motorii sunt de obicei limitate la membrele inferioare și includ pareza, spasticitatea, exagerări ale reflexelor tendinoase, clonus și reacții ale extensorului plantar. Inițial, reflexele rotuliene și ahiliene pot fi diminuate, exacerbate sau absente. Mersul este inițial predominant ataxic, mai târziu este ataxic și spastic.

Semnele de afectare mentală sunt frecvente, mergând de la iritabilitate, apatie, somnolență, neîncredere și instabilitate emoțională, până la o stare de confuzie marcată sau o psihoză depresivă sau chiar deteriorare intelectuală. Modificările personalității și demența pot fi singurele manifestări. Neuropatia optică cu acuitate scăzută și scotoame centrale a fost semnalată în toate formele de deficit de vitamina B_{12}; o ameliorare variabilă a acuității apare după ce este instituită administrarea de vitamină B_{12}. Semnele neurologice pot să apară în absența anemiei.

Morfopatologie și patogeneză Modificările patologice constau din o umflare a straturilor de mielină urmată de demineralizare și glioză astrocitară. Modificările debutează în cordoanele posterioare ale regiunilor medulare cervicală inferioară și toracică superioară și se răspândesc din aceste regiuni ascendent și descendent în măduvă și în aceeași măsură în cordoanele laterale. Modificările din nervii optici sunt similare cu cele din alte tipuri de neuropatie nutrițională, în speță o degenerescență bilaterală a fibrelor mielinizate în interiorul fasciculelor papilomaculare.

Patogeneza leziunilor sistemului nervos din deficitul de vitamină B_{12} nu este pe deplin cunoscută. Una din funcțiile cunoscute ale vitaminei B_{12} este rolul său de coenzimă în reacția metionin sintetazei și a metilmalonil CoA mutazei. O alterare a acestei secvențe metabolice poate duce la producerea de acizi grași anormali, alterând producția mielinei. Totuși, s-a descris o formă de deficit ereditar de cobalamină, în care activitatea metilmalonil CoA mutazei era normală, în ciuda prezenței tulburărilor neurologice tipice; s-au atribuit tulburările neurologice unei scăderi a activității metionin-sintetazei. Dentiștii și alte persoane care au fost supraexpuse la oxidul nitric pot dezvolta simptome neurologice identice cu cele ale deficitului de vitamină B_{12}. Expunerea prelungită a șobolanilor la oxid nitric inactivează metionin sintetaza, dar nu are efect asupra metilmalonil CoA mutazei. Metilarea proteinei bazice a mielinei îi poate stabiliza inserția în situsul mielinei, ceea ce ar putea juca un rol în patogeneză.

Diagnostic Pacienții sunt adesea urmăriți prin monitorizarea nivelurilor serice ale vitaminei B_{12}. Arareori pacienții devin simptomatici cu niveluri vitaminice la limita inferioară; deficitul de factor intrinsec poate fi confirmat de testul Shilling (vezi capitolul 108). Prezența de anticorpi anti-factor intrinsec sau anti-celulă parietală confirmă diagnosticul de anemie pernicioasă. În puține cazuri, în care testele sunt neconcludente, documentarea de niveluri serice crescute de acid metilmalonic și homocisteină serică totală poate susține diagnosticul, dar aceste teste sunt scumpe și realizate doar în laboratoare specializate. Rolul lor în monitorizarea pacienților cu simptome neuropsihiatrice nespecifice rămâne de stabilit.

Rx TRATAMENT

Tratamentul manifestărilor neurologice ale deficitului de vitamină B_{12} constă în doze mari de cobalamină –1000 μg intramuscular în fiecare zi pe timpul spitalizării (5-10 zile), ulterior săptămânal timp de o lună și apoi lunar tot restul vieții pacientului. Administrarea de folat poate determina deteriorare neurologică la pacienții cu deficit de vitamina B_{12}. Folatul trebuie administrat totuși, dar numai după o repleție a rezervelor de vitamină B_{12}, de circa 1-2 săptămâni. Cel mai important factor care influențează răspunsul la tratament este durata simptomelor. Recuperarea poate fi completă dacă terapia este instituită într-un interval de câteva săptămâni de la debutul lor. Din acest motiv, DCS și alte complicații neurologice ale deficitului de vitamină B_{12} reprezintă o urgență medicală. Dacă simptomele au fost prezente mai mult de o lună sau două, cel mai bun lucru care poate fi așteptat este stoparea evoluției progresive a bolii.

DEFICITUL DE ACID FOLIC În ciuda apariției frecvente a deficitului de acid folic, rolul său în patogeneza bolilor sistemului nervos nu a fost stabilit fără dubii. Neuropatiile care complică unele sindroame de malabsorbție și administrarea cronică de fenitoin au fost atribuite, pe baze neclare, deficitului de folat. Au fost descrise cazuri în care semnele neurologice de degenerescență combinată subacută au fost atribuite deficitului de acid folic și s-au remis după instituirea terapiei cu folați.

DEFICITUL DE VITAMINĂ E (vezi capitolul 79) Vitamina E este o vitamină liposolubilă, iar deficiențele apar în sindroamele de malabsorbție cronică, cum ar fi a betalipoproteinemia, după rezecții chirurgicale ale intestinului, în boli hepatobiliare. Deficitul de vitamina E apare și la pacienți cu mutații ale genei ce codifică proteina de transfer a α-tocoferolului, care include α-tocoferolul în lipoproteinele cu densitate foarte joasă la nivel hepatic. Trei mutații diferite au fost identificate la familiile cu ataxie asociată deficitului vitaminic E. Manifestările includ neuropatie periferică, ataxie și slăbiciunea musculaturii proximale care seamănă celei din degenerarea spinocerebeloasă. Trăsăturile patologice constau în degenerarea cordoanelor posterioare, tracturilor spinocerebeloase, cordoanelor posterioare, ganglionilor rădăcinilor dorsale și rădăcinilor senzitive. Patogeneza leziunilor este de mare interes, de vreme ce vitamina E este cunoscută ca fiind principalul anti-oxidant liposolubil. De aceea se presupune că deficitul de vitamină E duce la creșterea producției de radicali liberi și la leziuni oxidative. Tratamentul constă în suplimentarea cu 60-75 unități de vitamină E. La pacienții cu malabsorbție, poate fi necesară administrarea altor vitamine lipo-solubile, asociat.

AMBLIOPIA CARENȚIALĂ (neuropatia optică nutrițională, ambliopia tabagico-alcoolică) Această denumire se referă la o formă caracteristică de diminuare a vederii, care complică deficitele nutriționale. Principalele simptome sunt întunecarea sau încețoșarea vederii și diminuarea perceperii culorilor, care se înrăutățește progresiv și insidios timp de mai multe zile sau săptămâni. În plus față de scăderea acuității vizuale, examinarea scoate în evidență prezența unor scotoame centrale sau centrocecale bilaterale și aproximativ simetrice.

În unele cazuri, se observă paloarea porțiunii temporale a discului optic.

Ambliopia carențială era frecventă printre prizonierii de război din Orientul Îndepărtat. Deși această formă de ambliopie a fost descrisă ca fiind asociată uneori cu beri-beri (datorată deficitului de tiamină) și cu pelagra (datorită deficitului de niacină), vârful incidenței corespunde fumătorilor care asociază consumul de alcool. Aceste cazuri de ambliopie tabagico-alcoolică par să fie mai ales de origine nutrițională. S-a presupus că fumatul contribuie la toxicitatea nervului optic datorită cianurilor din fumul de tutun, cianuri care pot fi detoxifiate de vitamina B_{12} prin mecanisme dependente de aminoacizii sulfurați. Unele cazuri răspund la administrare de vitamină B_{12}. Tratamentul constă din administrarea unei diete echilibrate suplimentată cu vitamine și interzicerea consumului de alcool atunci când acesta este cauza deficitului nutrițional.

SINDROMUL DE AMBLIOPIE, NEUROPATIE DUREROASĂ ȘI DERMATITĂ OROGENITALĂ (SINDROMUL STRACHAN) Acesta este un sindrom neurologic cunoscut inițial ca „nevrită jamaicană“, dar apare în rândul populațiilor subnutrite din multe țări tropicale. Un număr mare de pacienți cu acest sindrom au fost de asemenea observați în rândul populației asediate din Madrid în timpul războiului civil spaniol și printre prizonierii de război din Orientul Mijlociu și Îndepărtat în al doilea război mondial, și o epidemie a fost descrisă în Cuba. În Statele Unite, acest sindrom este observat ocazional la pacienții alcoolici.

Neuropatia optică este caracterizată de debutul subacut cu scăderea acuității vizuale și a vederii în culori, scotoame centrale, paloarea discului optic și pierderea mănunchiurilor de fibre papilomaculare. Neuropatia periferică constă în disestezii dureroase, arii de hiperestezie, diminuarea reflexului ahilean, scăderea sensibilității vibratorii, dureroase și tactile fine, și mai rar pierderea auzului pentru frecvențe înalte. Câțiva pacienți au dezvoltat o miopatie cu scăderea sensibilității în regiunile posterioare, asociată cu spasticitate ușoară, exacerbarea reflexelor, răspuns plantar în extensie și vezică spastică.

O epidemie de neuropatie optică și periferică a afectat mai mult de 50 000 oameni în Cuba între 1991 și 1993. Aceasta a fost asociată consumului de tutun, mai ales țigarete, iar riscul a fost redus prin diete bogate în tiamină, vitamina B_{12}, riboflavină și niacină. Mai mult, concentrații serice înalte de carotenoizi antioxidanți par să aibă efect protector. Îmbunătățirile dietei și suplimentele multivitaminice au dus la dispariția sindromului.

BIBLIOGRAFIE

Beal MF: Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann Neurol 38:357, 1995

Beck WS: Neuropsychiatric consequences of cobalamin deficiency. Adv Intern Med 36:33, 1991

Butterworth RF: Pathophysiology of cerebellar dysfunction in the Wernicke-Korsakoff syndrome. Can J Neurol 20(Suppl 3):123, 1993

Butterworth RF et al: Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Neurochem Pathol 6:1, 1987

Charness MD et al: Ethanol and the nervous system. N Engl J Med 321:442, 1989

Choi DW, Rothman SM: The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. Annu Rev Neurosci 13:171, 1990

Dininger MN: Management of sodium abnormalities in patients with CNS disease. Clin Neuropharmacol 15:427, 1992

Francis GS et al: Metachromatic leukodystrophy: Multiple non-functional and pseudodeficiency alleles in a pedigree: Problems with diagnosis and counseling. Ann Neurol 34:212, 1993

Gotoda T et al: Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the a-tocopherol-transfer protein. N Engl J Med 333:1313, 1995

Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995

Kinney HC et al: Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. N Engl J Med 330:1469, 1994

Laureno R: Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Ann Neurol 13:232, 1983

Lee MS, Marsden CD: Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning: Clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. Movement Disord 9:550, 1994

Lieber CS: Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 333:1058, 1995

Ouhchi K et al: Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the a-tocopherol transfer protein. Nat Genet 9:141, 1995

Reynolds EH et al: Subacute combined degeneration with high serum vitamin B_{12} level and abnormal vitamin B_{12} binding protein. Arch Neurol 50:739, 1993

Roman GC: An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. J Neurol Sci 127:11, 1994

Rizzo JF, Lessell S: Tobacco amblyopia. Am J Ophthalmol 116:84, 1993

Serdaru M et al: The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. Brain 111:829, 1988

Shevell MI, Rosenblatt DS: The neurology of cobalamin. Can J Neurol Sci 19:472, 1990

The Cuba Neuropathy Field Investigation Team: Epidemic optic neuropathy in Cuba¾clinical characterization and risk factors. N Engl J Med 333:1176, 1995

The Multi-Society Task Force On PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. N Engl J Med 330:1499, 1994

Victor M: Alcoholic dementia. Can J Neurol Sci 21:88, 1994

Victor M et al: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition.* Philadelphia, Davis, 1989

Zieve L: Pathogenesis of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2:147, 1987

SECȚIUNEA 3

AFECȚIUNI NERVOASE ȘI MUSCULARE

381

Arthur K. Asbury

AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Neuropatia periferică este un termen general, indicând tulburări ale nervilor periferici de orice cauză; manifestările pot fi atât de variate și complexe, încât este dificil pentru medic să știe unde începe și cum evoluează boala. De aceea cel de-al doilea scop propus aici este dezvoltarea unei scheme logice de abordare și evaluare (rezumată în figura 381-1) care va îndruma examinatorul către un diagnostic corect și o decizie terapeutică adecvată.

DESCRIERE GENERALĂ Polineuropatia este o formă obișnuită și importantă de neuropatie periferică. Prototipul tabloului de polineuropatie apare cu dobândirea stării de neuropatie toxică sau metabolică. Din punctul de vedere al simptomelor, primele caracteristici notabile tind a fi senzitive și constau din furnicături, înțepături, arsuri sau disestezii în bandă, la nivelul labei piciorului sau vârfurilor degetelor de la picioare sau cu o distribuție generală deasupra plantei (vezi

capitolul 23). Regula este că simptomele și semnele sunt simetrice într-un mod progresiv distal, dar ocazional disesteziile apar la un picior cu puțin timp înaintea celuilalt sau pot fi mai pronunțate la un picior. Este necesară o oarecare atenție pentru a evita confuzia cu mononeuropatia multiplă. Dacă polineuropatia rămâne ușoară, nici un semn obiectiv motor sau senzitiv nu poate fi detectat.

În evoluția bolii, pierderea pansenzitivității afectează de obicei ambele picioare, reflexele achiliene sunt absente și poate fi prezentă debilitatea la dorsiflexia piciorului, evidențiată mai bine la haluce. În unele cazuri procesul începe cu pareză la picioare, fără simptome senzoriale subiective. Când apare agravarea, pierderea senzorială evoluează centripet, gradat, „în ciorap“ și pacientul se poate plânge că are senzația de amorțeală sau de „picior de lemn“ sau poate spune „Simt ca și cum aș merge pe cioturi“. Pacienții prezintă dificultate la mersul pe călcâie în timpul examinării, iar picioarele se vor lovi în timpul mersului. Mai târziu, reflexul rotulian dispare și căderea piciorului devine mai evidentă. În timp ce tulburările de sensibilitate se extind în porțiunea superioară a tibiei, paresteziile sunt notate de obicei la vârfurile degetelor. Intensitatea durerii spontane variază, dar este adesea considerabilă. Stimulii ușori la nivelul zonelor cu hiperestezie, odată percepuți, pot fi receptați ca extrem de neconfortabili (hiperpatie). Nesiguranța în mers poate fi disproporționată față de slăbiciunea musculară datorită pierderii sensibilității proprioceptive.

Agravarea este mai severă în picioare decât în brațe, se produce într-o manieră centripetă, simetric gradată, cu atrofii musculare, pierdere pansenzorială și areflexie și cu slăbiciune musculară care este, de obicei, mai mare la mușchii extensori decât la grupele flexoare corespondente. Când tulburările de sensibilitate ajung la mijlocul coapsei și la coate, în general se poate demonstra existența unei zone de hiperestezie în formă de cort la nivelul abdomenului inferior. Această zonă poate crește în suprafață și vârful se poate extinde cranial aproape de stern cu agravarea neuropatiei. În acest timp, în general, pacienții nu pot sta în picioare, nu pot merge și nu pot ține obiecte în mâini.

În cele mai multe cazuri extreme, capacitatea respiratorie poate fi scăzută paralel cu funcțiile sfincteriene. Hiperestezia în coroană la nivelul scalpului poate fi prezentă și se extinde radial în ambele teritorii de distribuție trigeminal și C2. Luând în considerare întregul proces, fibrele nervoase sunt afectate în funcție de lungimea axonului fără legătură cu afectarea rădăcinilor trunchiului nervos, de unde capacitatea termenului *„ciorap-mănușă“* de a descrie natura deficitului senzorial. În general, deficitul motor este gradat, distal și simetric.

Variațiile manifestărilor bolii sunt multiple și explică diversitatea sindroamelor clinice întâlnite. Variațiile includ ritmul de evoluție; fluctuațiile în timpul bolii; gradele de severitate; prezența sau absența simptomelor pozitive motorii și senzoriale; simetria caracteristicilor și distribuția lor în termeni de proximal versus distal, brațe versus gambe și motor versus senzorial; relativa proporționalitate a disfuncțiilor atribuibile unui deficit de fibre mari și unui deficit de fibre mici; diferențierea în special prin examinarea electrodiagnostică a proceselor axonale de cele de demielinizare.

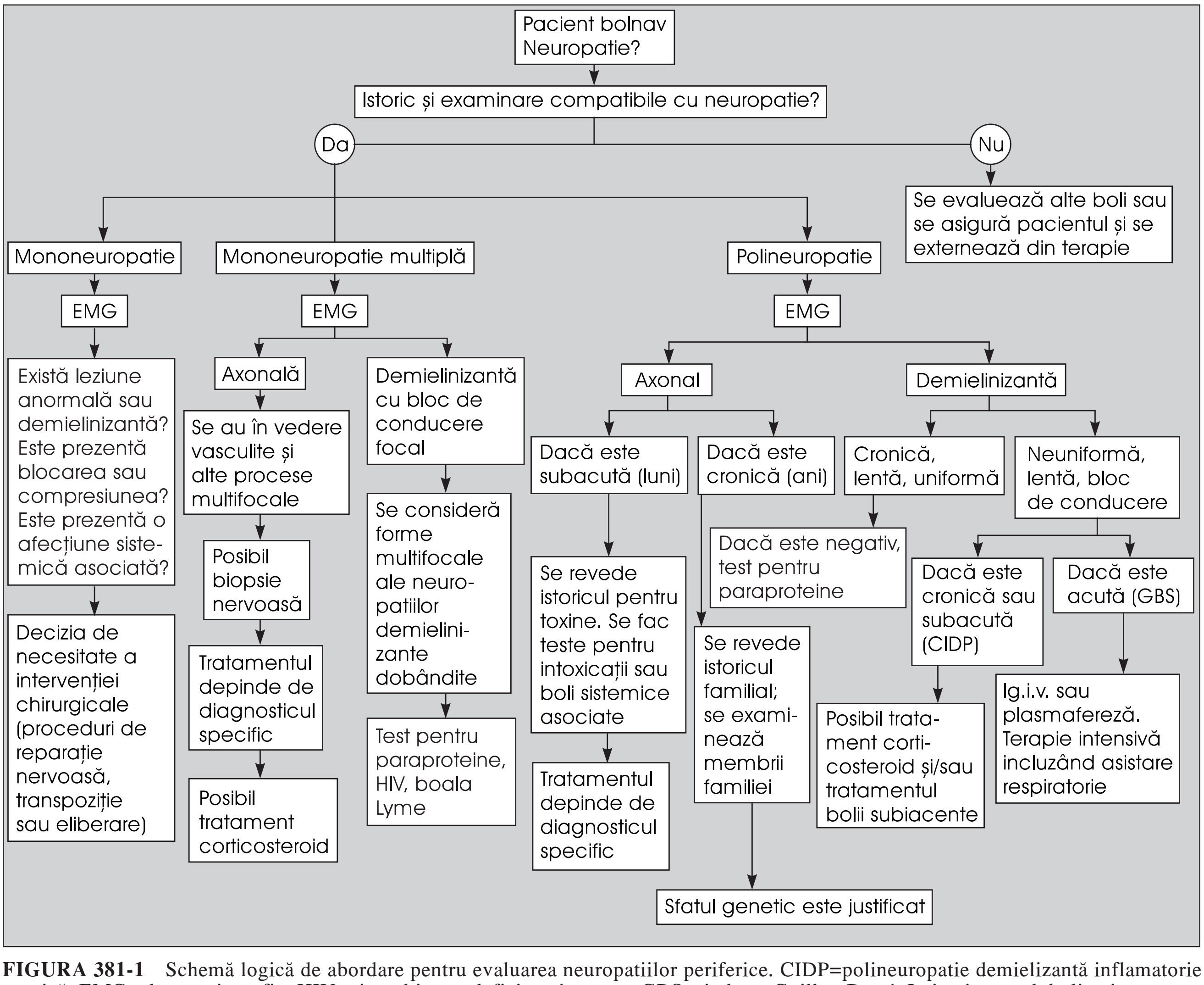


FIGURA 381-1 Schemă logică de abordare pentru evaluarea neuropatiilor periferice. CIDP=polineuropatie demielizantă inflamatorie cronică; EMG=electromiografie; HIV=virusul imunodeficienței umane; GBS=sindrom Guillan-Barré; Ig.i.v, imunoglobuline intravenos (*După Asbury*)

EVALUAREA ȘI DIAGNOSTICUL NEUROPATIILOR

Cheia diagnosticării neuropatiilor periferice stă adesea în evenimente nenotate și deja uitate, produse cu săptămâni sau luni înaintea debutului simptomelor. Întrebările vor fi despre boli virale recente, alte simptome sistemice, instituirea unor medicații noi, potențiala expunere toxică la solvenți, pesticide sau metale grele, apariția unor simptome similare la membrii familiei sau colegi de serviciu, obiceiurile cu privire la alcool și prezența unor tulburări medicale preexistente cunoscute. Este de asemenea util de întrebat pacienții dacă ei se simt altfel bine în absența simptomelor neuropatiei, pentru a obține o idee despre prezența sau absența unor boli sistemice subiacente.

Este important de aflat ce simptome au apărut mai întâi. Chiar în polineuropatiile distale, simptomele pot apărea la planta unui picior cu câteva zile sau săptămâni înaintea celuilalt picior, dar de obicei pacienții vor descrie o tulburare gradată, distală, care evoluează lent și simetric în manieră centripetă. Este important de determinat dacă simptomele apărute primele în distribuția nervilor digitali individuali interesează, în timp, doar o jumătate a unui deget și apoi se extind gradat pentru a deveni coalescente. Acest tip de debut ridică suspiciuni puternice privind un proces multifocal (mononeuropatia multiplă), cum a putut fi întâlnit în vasculitele sistemice sau crioglobulinemie.

Evoluția extinderii neuropatiei variază de la o agravare rapidă în câteva zile la un proces trenant extins pe mai mulți ani. Polineuropatiile cu o evoluție lent progresivă întinsă pe mai mult de 5 ani sunt foarte probabil determinate genetic, în special dacă manifestările majore sunt atrofii și slăbiciuni distale, cu câteva simptome sau fără simptome pozitive senzoriale. De asemenea, în polineuropatia diabetică și neuropatiile paraproteinemice evoluția poate fi insidioasă în 5 până la 10 ani. Degenerescențele axonale de origine toxică sau metabolică tind să evolueze de la câteva săptămâni până la un an sau mai mult, iar ritmul de evoluție a neuropatiilor demielinizante este foarte diferit, variind de la câteva zile în sindromul Guillain-Barré la câtiva ani în altele.

Fluctuațiile majore în evoluția neuropatiilor ridică două posibilități: (1) revenirea formelor de neuropatie sau (2) repetarea expunerilor toxice. O fluctuație ușoară a simptomelor desfășurată în săptămâni sau luni (reflectând modificări în activitatea neuropatiei) nu va fi confundată cu variația zilnică sau ondulațiile diurne ale simptomelor. Acestea din urmă apar în toate tulburările neuropatice. Un exemplu este sindromul de canal carpian, în care disesteziile pot fi mai pronunțate noaptea, dar absente în timpul zilei.

Palparea trunchiului nervos pentru a detecta mărirea este o manevră frecvent uitată a examenului neurologic. În mononeuropatii, întregul traiect al trunchiului nervos în chestiune ar trebui explorat manual, pentru a descoperi îngroșări focale; prezența neurofibromului, a punctelor sensibile sau a fenomenului Tinel (producerea unei senzații de furnicare în teritoriul senzorial al nervului prin lovirea ușoară de-a lungul traiectului trunchiului nervos); provocarea durerii prin punerea în tensiune a trunchiului nervos. În nevrita leproasă îngroșarea fuziformă a trunchiurilor nervoase este frecventă și boselarea trunchiurilor nervoase se poate întâlni în polineuropatia amiloidă. În neuropatiile hipertrofice determinate genetic poate apărea îngroșarea uniformă a tuturor trunchiurilor nervoase, adesea de calibrul unei sfori sau mai mare.

Multe neuropatii interesează fibre nervoase de toate dimensiunile, dar o leziune poate fi limitată fie la fibrele mari, fie la cele mici. Într-o polineuropatia afectând mai mult fibrele mici, diminuarea senzației de durere și a sensibilității termice, adesea cu disestezii, cu senzație de arsură, durere, poate predomina paralel cu disfuncții vegetative, dar cu relativa păstrare a puterii motorii, echilibrului și reflexelor osteotendinoase. Cazuri selecționate de polineuropatii amiloide și diabetice distale intră în această categorie. În contrast, polineuropatia fibrelor mari este caracterizată prin areflexie, ataxie senzorială, deficit senzorial cutanat relativ minor și disfuncții motorii variabile, dar adesea severe.

Pentru pacienții cu polineuropatie sau mononeuropatie multiplă, testele standard vor include hemoleucograma, viteza de sedimentare a hematiilor, examen de urină, radiografie toracică, glicemie postprandială și electroforeza proteinelor serice. Testele următoare vor fi dictate de concluzia la care s-a ajuns prin combinarea istoricului bolii și a examinărilor fizică și electrodiagnostică (vezi figura 381-1).

Electrodiagnostic Examinarea electrodiagnostică este o procedură cheie la toți pacienții suspectați de neuropatie (vezi figura 380-1). În general nu este posibil să se facă diferențierea între tulburările axonale și cele demielinizante doar pe baza examinării clinice; aici analiza electrodiagnostică este în special utilă. Semnele electrodiagnostice ale demielinizării sunt încetinirea vitezei de conducere nervoasă (VCN), dispersia potențialelor de acțiune evocate compus (PAC), bloc de conducere (scăderea majoră a amplitudinii PAC muscular în cazul stimulării proximale a nervului în comparație cu stimularea distală) și prelungirea marcată a latențelor distale (vezi capitolul 361). În contrast, neuropatiile axonale sunt caracterizate printr-o reducere în amplitudine a PAC cu relativa conservare a VCN. Distincția dintre o neuropatie demielinizantă primară și una axonală este crucială, datorită abordării diferite a diagnosticului și tratamentului.

Electrodiagnosticul ajută la certificarea prezenței sau absenței implicării senzoriale când această problemă nu este clarificată doar prin examenul clinic. El furnizează informații despre distribuția constatărilor subclinice, limitând astfel posibilitățile de diagnostic. Întrebările pe care le poate avea clinicianul pentru electrodiagnostician includ:

1. Distincția dintre tulburări primare ale nervilor și ale mușchilor (neuropatii versus miopatii)
2. Distincția dintre interesarea rădăcinilor sau plexurilor nervoase și interesarea trunchiului nervos distal
3. Distincția între procesul polineuropatic generalizat și afectarea multifocală extinsă a trunchiului nervos
4. Distincția între debilitatea neuronului motor superior și inferior
5. Distincția în procesele polineuropatice generalizate date între neuropatia demielinizantă primară și degenerarea axonală
6. Evaluarea, atât în neuropatiile primare axonale, cât și în cele demielinizante, a multor factori referitori la natura, activitatea și prognosticul probabil al neuropatiei
7. Evaluarea, în mononeuropatii, a locului leziunii și a efectului ei major asupra fibrelor nervoase, în special distincția dintre blocul de conducere demielinizant și degenerescența walleriană
8. Caracterizarea tulburărilor joncțiunii neuromusculare
9. Identificarea, adesea la mușchii cu volum și forță normale, a unor caracteristici importante cum sunt denervarea parțială cronică, fasciculațiile și miotonia
10. Analiza crampei și distincția de contractura fiziologică

Dacă într-un caz particular de polineuropatie progresivă cu evoluție subacută sau cronică constatările electrodiagnostice sunt cele ale unei axonopatii, o lungă listă de stări metabolice și toxine exogene trebuie luată în considerare (vezi tabelele 381-1 și 381-2). Dacă evoluția este prelungită câtiva ani, este crescută probabilitatea formei neuronale (axonale) a atrofiei musculare peroniere (neuropatia motorie senzorială ereditară tip II – HMSN-II); membrii familiei trebuie examinați și o atenție în plus trebuie acordată istoricului familial. Dacă însă constatările electrodiagnostice indică demielinizare primară a nervului, abordarea este total diferită. Posibilitățile includ atunci neuropatia demielinizantă dobândită, care se crede a

fi mediată imunologic, și neuropatiile determinate genetic, unele dintre acestea fiind marcate de o încetinire uniformă și drastică a vitezei de conducere nervoasă.

Diagrama din figura 381-1 schematizează abordarea clinică și electrodiagnostică pentru evaluarea și tratamentul tulburărilor neuropatice. Folosind această schemă, clinicianul determină pentru fiecare pacient ritmul, distribuția, severitatea și slăbiciunile funcționale și alte trăsături discutate anterior, stabilind prin raționament clinic dacă problema reprezintă o mononeuropatie, o mononeuropatie multiplă sau o polineuropatie. Adesea, această distincție este evidentă. Cu suma informațiilor clinice și electrodiagnostice în mână, posibilitățile diagnosticului diferențial și opțiunile de tratament vor fi restrânse. Restul acestui capitol se ocupă cu detaliile acestei abordări.

Biopsia nervoasă Locul preferat pentru biopsia nervoasă este nervul sural la gleznă. Există câteva indicații pentru folosirea acestei tehnici invazive. Principalele indicații sunt tulburările neuropatice asimetrice și multifocale din tabloul clinic al mononeuropatiei multiple, ale căror baze sunt încă neclare după ce au fost efectuate alte investigații de laborator. Considerațiile diagnostice includ vasculite, neuropatii demielinizante multifocale, amiloidoză, lepră și ocazional sarcoidoză. Biopsia nervoasă este de ajutor și când unul sau mai mulți nervi cutanați sunt măriți la palpare. Altă aplicație clinică este în stabilirea diagnosticului în unele tulburări ale copilăriei determinate genetic cum sunt leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe, neuropatia axonală gigantă și distrofia neuroaxonală infantilă. În toate aceste boli moștenite recesiv sunt afectate atât sistemul nervos central, cât și cel periferic.

Există o tendință de a realiza biopsia nervului sural în polineuropatiile simetrice distale cu evoluție subacută sau cronică. Această practică este descurajată deoarece are un grad scăzut de eficacitate. În această situație biopsia nervoasă este utilă doar ca parte a unui protocol de studiu în care biopsia va furniza informații esențiale care nu pot fi obținute altfel.

POLINEUROPATII Deși acest termen implică procese extinse, simetrice, de obicei distale și gradate, polineuropatiile prezintă un grad mare de diversitate datorită variabilității extreme a ritmului, severității, combinării caracteristicilor senzoriale și motorii și prezenței sau absenței simptomelor pozitive. Pacientul cu neuropatie senzorială disestezică severă fulminantă și alopecie care este într-o fază precoce a intoxicației cu taliu prezintă o mică similitudine cu pacientul cu un istoric de 40 ani de greutate în mers, insidioasă, progresivă, ale cărui acuze sunt paralizia piciorului, atrofie în regiunea inferioară a gambei, pes cavus și deficit senzorial distal minim asimptomatic (exemplu atrofie musculară peronieră, fie tipul I, fie tipul II, vezi tabelul 381-3). Acești doi pacienți ajung aproape de finaluri opuse ale spectrului polineuropatiei.

Clasificarea neuropatiilor periferice a devenit de o complexitate crescută, ca și capacitatea de a discrimina noi subgrupuri și de a identifica noi asociații cu toxine și boli sistemice. În plus, descoperirile privind bazele fiziopatologice pentru fenomenele observate clinic în neuropatii au avut o evoluție rapidă. Dar aceste succese sunt în primul rând descriptive: au fost înregistrate progrese mici în înțelegerea evenimentelor patogenice fundamentale ce se produc în țesutul nervos și care pot interveni în oricare dintre polineuropatii.

Caracteristicile importante ale fiecărui grup major de polineuropatii sunt rezumate în continuare și aspectele cheie ale polineuropatiilor specifice pot fi găsite în tabelele 381-1 până la 381-5.

Polineuropatia axonală acută În acest cadru, termenul de *acut* înseamnă evoluție de zile, făcând aceste neuropatii relativ neobișnuite. Aici sunt incluse neuropatia porfirică și intoxicațiile masive adesea cu intenție suicidară sau de omucidere. De exemplu, un individ primind o doză mare de arsen (exemplu 100 mg de trioxid de arsen) va deveni brusc bolnav în câteva ore cu vomă, diaree și colaps circulator. După 1-3 zile vor urma insuficiență renală și hepatică grave și după 14 și 21 zile va apărea polineuropatie dureroasă, adesea pe măsură ce tulburările sistemice diminuă. Polineuropatia se agravează în 2 sau 3 săptămâni, dar apoi urmează un platou; recuperarea necesită luni.

Polineuropatia axonală subacută Evoluția subacută – în săptămâni – caracterizează multe cazuri de polineuropatii toxice și metabolice, dar poate chiar mai multe dintre acestea au evoluție cronică (luni până la ani). Tabelele 381-1 și 381-2 prezintă multe posibilități. Tratamentul în aproape toate cazurile implică înlăturarea agenților cauzali sau tratarea bolilor sistemice asociate.

Polineuropatia axonală cronică Această categorie include mai multe tipuri de polineuropatii, în parte deoarece termenul *cronic* subsumează polineuropatii care au progresat într-o perioadă de 6 luni până la 60 ani. Aproximând, agravarea lentă în mai mult de 5 ani, absența simptomelor pozitive, prezența în special a deficitului motor și absența tulburărilor sistemice, toate favorizează o neuropatie determinată genetic. Deși aceste afecțiuni sunt moștenite mai ales după un model autosomal dominant, moștenirea recesivă și varietățile X-linkate apar și ele (tabelul 381-3).

Polineuropatia demielinizantă acută Pentru practică, această categorie este sinonimă cu sindromul Guillain-Barré (GBS). Această polineuropatie acută frecvent severă și fulminantă se produce cu o rată de un caz la un milion pe lună, sau aproximativ 3500 de cazuri pe an în Statele Unite și Canada. Modelele de incidență sunt similare în toată lumea. În două treimi din cazuri, o infecție, fie clinic manifestă, fie evidențiată prin creșterea titrului seric, precede debutul neuropatiei cu 1-3 săptămâni. Infecțiile herpetice – citomegalovirus, virus Epstein-Barr (EBV) – justifică o mare proporție a cazurilor declanșate viral. Alte cazuri par a fi declanșate de gastroenterite cu *Campylobacter jejuni*. O mică proporție, mai puțin de 5%, se produc în 1-4 săptămâni de la o procedură chirurgicală. GBS se produce pe fondul unui limfom, inclusiv boala Hodgkin, și în lupusul eritematos sistemic mai frecvent decât apare singur.

Deși greutatea dovezilor sugerează că sindromul Guillain-Barré este mediat imun, imunopatogeneza rămâne obscură. În 1976-1977 o explozie de circa 500 de cazuri a urmat după programul național de vaccinare antigripală (cu vaccin porcin) în Statele Unite. La cei vaccinați aceasta a depășit de câteva ori incidența de bază așteptată în această perioadă. Caracteristicile epidemiologice ale acestei izbucniri seamănă cu o epidemie cu sursă punctiformă de plecare cu o perioadă de „incubație" de 1-6 săptămâni. Motivul pentru care vaccinul gripal porcin pare a fi avut rolul declanșator în GBS în 1976-1977 nu a fost niciodată descoperit. În programele ulterioare de vaccinare antigripală anuale în Statele Unite nu au mai fost identificate cazuri cu exces de GBS.

Caracteristicile clinice ale GBS includ tipic paralizie motorie areflexă cu sau fără tulburări senzoriale, cuplată cu o creștere acelulară a proteinelor totale în lichidul cefalorahidian la sfârșitul primei săptămâni a simptomelor. Se recunosc câteva subtipuri de GBS. Aproximativ 80% din cazurile întâlnite în America de Nord și Europa sunt demielinizante și inflamatorii. O formă neobișnuită, sindromul Fisher, prezintă ataxie, areflexie și oftalmoplegie externă, dar deficitul apare adesea târziu în cursul bolii. Alte forme sunt notabile pentru descoperirea unui model axonal la electrodiagnostic și patologia axonală cu inflamație minimă. Mulți pacienți cu sindrom Guillain-Barré necesită spitalizare și aproximativ 30% vor necesita ventilație asistată într-o etapă a bolii. Prognosticul este bun: aproximativ 85% dintre pacienți vor avea o recuperare completă sau aproape completă. Rata mortalității este 3-4%. Tratamentul este în general suportiv, dar și plasmafereza are un rol important. Studii largi, multicentrice controlate în America de Nord și

Tabelul 381-1

Polineuropatii asociate cu boli sistemice

Boala sistemică/ apariție	Axonal*			Demielinizare*			Senzitiv versus motor[†]	Vegetativ*	Comentarii
	Acut	Subacut	Cronic	Acut	Subacut	Cronic			
Diabet/obișnuit	–	±	+	–	±	+	S, SM rar M	± la +	Vezi tabelul 381-4
Uremie/uneori	±	+	+	–	–	–	SM	±	Controlabilă cu dializă eficientă, curabilă cu transplant renal reușit
Porfirie (3 tipuri)/rar	+	±	–	–	–	–	M sau SM	± la +	Poate fi proximală mai mult decât distală și poate avea deficit senzitiv proximal atipic
Hipoglicemie/rar	±	+	±	–	–	–	M	–	De obicei cu insulinom, brațele mai frecvent afectate ca picioarele
Deficit vitaminic, cu excepția B_{12}/uneori	–	+	+	–	–	–	SM	±	Implică tiamina, piridoxina, folatul, acidul pantotenic, probabil și altele
Deficit de vitamină B_{12}/uneori	–	±	+	–	–	–	S	–	Neuropatie mascată de mielopatie
Boli critice (septicemie)/frecvent	–	+	±	–	–	–	M > S	–	Boli severe, sepsis, frecvent pe ventilație artificială
Hepatopatie cronică/uneori	–	–	–	–	–	+	S sau SM	–	De obicei moderată sau subclinică
Ciroză biliară primitivă/rar	–	±	+	–	–	–	S	–	Xantomatoză intraneurală
Amiloidoza sistemică primară/rar	–	±	+	–	–	–	SM	+	Și în amiloidoza cu mielom sau macroglobulinemie
Hipotiroidism/rar	–	–	–	–	±	+	S	–	Poate răspunde la substituția tiroidiană
Boală pulmonară obstructivă cronică/rar	–	±	+	–	–	–	S sau SM	–	Insuficiență pulmonară severă
Acromegalie/rar	–	–	+	–	–	–	S	–	Sindromul de canal carpian de asemenea frecvent
Malabsorbție (sprue, boală celiacă)/uneori	–	±	+	–	–	–	S sau SM	±	Bază neclară pentru neuropatie; deficit?
Carcinom (senzitiv)/rar	–	+	+	–	–	–	S pur	–	Datorată neuropatiei ganglionare, mai frecvent carcinom pulmonar cu celule mici sau cancer de sân; paraneoplazic
Carcinom (senzitiv-motor)/uneori	–	+	+	–	–	–	SM	±	Neuropatie axonală senzitivo-motorie. Mai frecvent în cancer pulmonar
Carcinom (tardiv)/obișnuit	–	+	+	–	–	–	S > M	±	Ușoară, probabil în legătură cu pierderea ponderală și emaciere
Carcinom (demielinizare)/uneori	–	–	–	+	+	±	SM	–	Neuropatie demielinizată acută sau recidivă
Infecția cu HIV/uneori	–	±	+	–	–	–	S >> M	–	Stadii tardive de SIDA. Apar și alte neuropatii; vezi textul
Boala Lyme/uneori	–	±	+	–	–	–	S > M	–	Tablou variabil; vezi textul
Limfom incluzând și limfom Hodgkin/uneori	–	+	+	+	+	–	Vezi mai sus	±	Același ca și în tipurile carcinomatoase
Policitemia vera/rar	–	±	+	–	–	–	S	–	De asemenea, multe manifestări SNC. Deseori, dureri în extremități
Mielom multiplu tipul litic/uneori	–	±	+	–	–	–	S, M sau SM	±	Neuropatia simptomatică nu este obișnuită; neuropatia subclinică frecventă
Mielom multiplu: plasmacitom[‡] osteosclerotic sau solitar/uneori	–	–	±	–	±	+	SM	–	Poate apărea o încetinire importantă a vitezei de conducere nervoasă
Gamapatie benignă monoclonală (uneori):									
Ig A	–	±	+	–	–	–	SM	–	IgM_{κ} (sau ocazional
Ig G	–	±	+	–	–	–	SM	–	IgM_{λ})poate fi asociată cu
Ig M	–	–	–	–	±	+	SM sau S	–	glicoproteine sau glicolipide mielinice
Crioglobulinemie/rar	–	±	+	–	–	–	SM	–	Poate fi mononeuropatie multiplă la prezentare

* ± = uneori; + = frecvent; – = rar, dacă apare.

† S = senzitiv; M = motor; SM = senzitivomotor

‡ Unele cazuri asociate cu sindrom POEMS (vezi textul)

Tabelul 381-2

Polineuropatii asociate cu medicamente sau toxine din mediu

	Axonal*			Demielinizare*						
	Acut	Subacut	Cronic	Acut	Subacut	Cronic	Senzorial vs motor[†]	Vegetativ*	SNC*	Comentariu
MEDICAMENTE[‡]										
Amiodarona (antiaritmic)	–	–	+	–	–	+	SM	–	–	Neuropatie dependentă de doză, reversibilă prin scăderea dozei
Aurothioglucoză (antireumatic)	±	±	–	+	+	–	SM	–	–	Reacție idiosincrozică, ? mediată imun
Cisplatin (antineoplazic)	–	+	+	–	–	–	S	–	–	Neuropatie senzorială severă; ototoxicitate; în legătură cu doza
Dapsonă (dermatologie, incluzând lepra)	–	±	+	–	–	–	M	–	–	Neuropatie pur motorie în legătură cu doza
Disulfiram (antialcoolic)	±	+	+	–	–	–	SM	–	±	Apare după luni de tratament
Hidralazină (antihipertensiv)	–	±	+	–	–	–	S > M	–	–	Antagonist al piridoxinei
Izoniazidă	–	±	+	–	–	–	SM	±	–	Antagonist de piridoxină. Neurotoxic la acetilatori lenți
Metronidazol (antiprotozoar)	–	–	±	–	–	–	S sau SM	–	+	Axonopatie distală central-periferică în legătură cu doza
Misonidazol (substanță radiosensibilă)	–	±	+	–	–	–	S sau SM	–	+	Neurotoxicitatea este factorul limitant
Nitrofurantoin (antiseptic urinar)	–	±	+	–	–	–	SM	–	–	În legătură cu doza; insuficiența renală crește toxicitatea
Analogi de nucleozide (ddC, ddI, d4T) – antiretrovirus	±	+	+	–	–	–	S >> M	–	?	În legătură cu doza totală; durere
Fenitoin (anticonvulsivant)	–	–	+	–	–	–	S > M	–	–	După 20-30 ani de utilizare a fenitoinei
Piridoxină (vitamină)	–	±	+	–	–	–	S	–	–	Apare la aport mai mare de 300 mg/zi
Suramin (antineoplazic)	+	+	–	+	+	–	M>S	–	–	În funcție de nivelul seric >350 mg/ml
Taxol (antineoplazic)	±	+	±	±	+	±	S>M	–	–	În funcție de doză
Vincristină (antineoplazic)	–	+	+	–	–	–	S > M	–	–	Simptome senzoriale frecvente, la mâini>la picior, semne motorii severe determină întreruperea tratamentului
TOXINE‡										
Acrilamidă (floculant; agent pentru cimentat)	–	±	+	–	–	–	S > M	±	+	Neuropatia fibrelor mari; ataxie senzorială
Arsen (erbicid, insecticid)	±	+	+	–	–	–	SM	±	±	Leziuni tegumentare; benzile Mees pe unghii, dureri; efecte sistemice
Toxina difterică	–	–	–	+	+	–	SM	–	–	Clinic foarte rar; se poate confunda cu sindrom Guillain-Barré
Compuși hexacarbonici γ-dicetonici (solvenți)	–	±	+	–	–	+	SM	±	+	Umflarea neurofilamentelor axonale; acești solvenți sunt interziși acum
Plumb anorganic	–	–	+	–	–	-	M > S sau M	–	±	Neuropatie motorie selectivă cu mână balantă
Organofosfați	–	±	+	–	–	–	SM	–	+	Creierul și măduva spinării sunt de asemenea afectate, ultima de cele mai multe ori ireversibil
Taliu (otravă pentru rozătoare)	–	+	+	–	–	–	SM	–	+	Și alopecie; benzi Mees la unghii; durere

* ± = uneori, + = de obicei, - = rar, dacă apare.
† S = senzitiv; M = motor; SM = senzitivo-motor
‡ Următoarele medicamente și toxine din mediu sunt de asemenea neurotoxice, mai ales la nivelul sistemului nervos periferic:
Medicamente: Amitriptilină, cloramfenicol, colchicină, etambutol, peroxid de azot, perhexiline maleat, cianat de sodiu, talidomidă, L–triptofan
Toxine din mediu: Clorură de alil, boabe de crușin, disulfură de carbon, dimetilamino-propionitril (DMAPN), etilenoxid, mercur metalic, bromură de metil, difenili policlorurați, stiren, tricloretilen, vacor

Tabelul 381-3

Neuropatii determinate genetic

Tulburare genetică	Transmitere ereditară/ Gena afectată	Vârsta debutului	Procesul de bază	Alte caracteristici*	Alte sisteme interesate	Mutație genetică	Comentarii
Boala CMT tip 1A	Dominantă; 17p 11.2-12	Decadele 2-3	Demielinizare	Modificări hipertrofice „în bulb de ceapă“; scădere marcată a VCN	Rar; defecte osoase	Proteina mielinică periferică deficitară datorită unei mutații genetice (*PMP-22*)	Pes cavus, deficitul motor predomină (vezi Cap. 363)
Boala CMT tip 1B	Dominantă, 1q 22- 23	Decadele 2 și 3	Demielinizare	Modificări hipertrofice „în bulb de ceapă“; scădere marcată a VCN	-	Mutații ale genei P_0	Vezi capitolul 363
Boala CMT tip 2	Dominantă, 1p 35-36; 3q; 7	Decadele 3-5	Axonal	Scăderea marcată a PAN; VCN puțin scăzut	–	Necunoscut	Eterogenitate genetică
Polineuropatie amiloidă ereditară	Dominantă,18 q 11.2-12.1, 9q33, 11q 23-24	Decadele 3-6	Axonal	Interesarea fibrelor mici; depozite endoneurale de amiloid	În unele familii – corneea; rinichii; inima	Mutații punctiforme în gena transtiretinei (prealbumină) la cele mai multe familii	Disautonomie deseori remarcabilă.
Neuropatie ereditară senzorială (HSN-I)	Dominantă, necunoscut	Decadele 1- 3	Neuronopatie	Interesarea selectivă a neuronilor GRD	Surzenie senzorineurală, la unele familii	Necunoscut	Frecvent mutilări distale la mâini și la picioare
Neuropatia porfirică	Dominantă 11q 23-qter, 14q	Adult	Axonal	Suferință neuronală apare în atacuri; poate fi recurentă	Anomalii celulare extinse	Defecte enzimatice în metabolismul porfirinelor	Porfiria acută intermitentă, porfiria variegata, coproporfiria
Susceptibilitate ereditară la paralizie presională	Dominantă 17p 11.2-12	Decadele 2-3	Demielinizare	Modificări tomaculoase în mielină	–	Deleția genei pentru proteina mielinică periferică	Cel mai mult interesează plexurile ulnar, peroneal și brahial.
Boala Fabry	X-linkată, Xq 21.33-22, recesivă	Bărbați tineri	Neuronopatie	Neuronopatie senzorială, neuronii GRD mici	Rinichi, piele, plămân	Defect de α-galactozidază A	Neuronopatie dureroasă, frecvent moarte prin insuficiență renală
Boala CMT tip 1, X-linkată	Dominantă, X q13.1	Copilărie până în a doua decadă	Demielinizare	Femeile heterozigote pot avea simptome	–	Defect al proteinei de joncțiune gap (conexina 32)	–
Adrenomieloneuropatie	Recesivă, X q28	Bărbați tineri	? Axonal	Neuropatie ușoară, parapereză spastică, lipsa pilozității, hipogonadism	Cortexul adrenal, substanța albă a creierului, măduva spinării	Mutație a genei proteinei din adrenoleucodistrofie (transportor membranar peroxizomal)	Vezi capitolul 363
Neuropatie ereditară senzorială (HSN-II)	Recesivă, Necunoscută	Decadele 1-3	Neuronopatie	Interesarea selectivă a neuronilor GRD	–	Necunoscut	Poate fi mai puțin sever decât HSN-I
Neuropatia Déjerine-Sottas tip A și B (HMSN-III)	Sporadic 1q 22-23, 17p 11.2-12	Prima decadă	Demielinizare	Modificări hipertrofice cu formațiuni în „bulb de ceapă“	Pot fi retardați mental	Mutații genetice afectând proteina mielinică periferică și P_0	Mărirea importantă a trunchiului nervos (vezi capitolul 363)
Boala CMT tip 4A	Recesivă, 8q 13- 21.1	Prima decadă	Demielinizare	Hipomielinizare; scădere marcată a VCN	–	Necunoscut	–
Boala Refsum	Recesivă, Necunoscută	Prima sau a doua decadă	Demielinizare	Modificări hipertrofice cu formațiuni în „bulb de ceapă“	Retinită pigmentară, ihtioză, surzenie senzorio neurală	Defect în α-oxidarea acizilor grași β metilați	Dietă săracă în fitați, plasmafereză.
Ataxie-telangiectazie	Recesivă 11q 22.1-22.3	Decada 1 sau 2	Axonal	Neuropatie moderată	Aneuploidie, telangiectazie tegumentară și sclerală, atrofie cerebeloasă, imunopatii	Mutații în gena *ATM*	Incidență crescută de neoplazie precoce (vezi capitolul 363)

(continuare)

Tabelul 381-3 *(Continuare)*

Neuropatii determinate genetic

Tulburare genetică	Transmitere ereditară/ Gena afectată	Vârsta debutului	Procesul de bază	Alte caracteristici*	Alte sisteme interesate	Mutație genetică	Comentarii
Abetalipoproteinemie	Recesivă, Necunoscută	Decada 1 sau 2	Neuronopatie	Neuroni GRD mari	Retinită pigmentară, acantocitoză a hematiilor	Mutații în gena proteinei de transfer a trigliceridelor microsomale	Tulburări proprioceptive marcate, deficit minim al fibrelor mici (vezi capitolul 363).
Neuropatia axonilor giganți	Recesivă, Necunoscută	Prima decadă	Axonal	Acumulare masivă segmentară de neurofilamente în axoni	Encefalopatie lent progresivă cu fibre Rosenthal	Afectare generalizată a fibrelor de 10 nm	Filamente intermediare localizate în alte tipuri celulare.
Leucodistrofie metacromatică	Recesivă, 22q 13.3-qter	Prima decadă	Demielinizare	Schwannopatie cu acumulare de cerebrozide	Boala substanței albe cerebrale predomină	Defect de arilsulfatază A	Forme de debut: forma infantilă; forma juvenilă; forma adultă
Ataxia Friedreich	Recesivă, 9q 13-21	Prima decadă	Axonal	Implicate tracturile spinocerebelos și corticospinal, precum și primul neuron senzitiv	Cardiomiopatie uzual, cauză de moarte	Controversat	Ataxia este și senzorială, și cerebrală

* cr. = cromozom; GRD = ganglioni din rădăcina dorsală a nervului spinal; PAN = potențial de acțiune a nervului; VCN = viteza conducerii nervoase; HMSN = neuropatie ereditară motorie-senzorială; HSN = neuropatie senzorială ereditară; X = cromozomul X
CMT = neuropatia Charcot-Marie-Tooth.

Europa au demonstrat efectul benefic al plasmaferezei dacă este inițiată în primele 2 săptămâni de boală. Administrarea intravenoasă a unor doze crescute de imunoglobulină (2 g/kg corp date mai mult de 5 zile) este probabil la fel de eficace ca și plasmafereza și este mai ușor de administrat. În contrast, tratamentul cu glucocorticoizi nu s-a arătat a fi eficace.

Alte polineuropatii demielinizante acute sunt rare și includ intoxicația cu boabe de crușin și polineuropatia difterică (vezi tabelul 381-2).

Polineuropatia demielinizantă subacută Neuropatiile din această categorie au origine eterogenă, deși toate sunt dobândite. Cea mai frecventă este o neuropatie cu recăderi și remisiuni care are multe semne clinice comune cu sindromul Guillain-Barré, dar diferă de GBS prin ritm, evoluție și absența evenimentelor trigger decelabile (vezi „Neuropatiile demielinizante dobândite“ mai jos). Toxinele menționate anterior (boabe de crușin, toxina difterică, aurotioglucoza) pot produce, de asemenea, un tablou de demielinizare subacută extinsă a nervilor periferici (vezi tabelul 381-2).

Polineuropatia demielinizantă cronică Deși mai obișnuită decât neuropatiile subacute, polineuropatia cronică cu semne de demielinizare cuprinde o mare diversitate de tulburări incluzând neuropatiile ereditare, neuropatiile inflamatorii și alte neuropatii dobândite asociate cu diabetul zaharat, cu disproteinemii, cu alte stări metabolice și cu unele intoxicații cronice. Pentru a complica chestiunea, multe din aceste tulburări prezintă un tablou electrodiagnostic cu semne mixte axonal demielinizante. Adesea este dificil de identificat care dintre cele două procese, degenerescența axonală sau demielinizarea, este evenimentul primar. Aspecte ale multor dintre aceste neuropatii sunt incluse în tabelele 381-1 până la 381-5 și în secțiunile următoare.

CATEGORII SPECIALE DE NEUROPATII **Neuropatii ereditare** Caracteristicile majore ale acestui grup extrem de variat de boli sunt rezumate în tabelul 381-3. Cu excepția neuropatiilor din porfirii, debutul tulburărilor neuropatice este insidios, iar evoluția este nedureroasă, neglijată timp de ani sau decenii. Cele mai multe dintre aceste boli sunt destul de rare, cu excepția atrofiilor musculare peroniere transmise dominant (HMSN-I și HMSN-II, vezi tabelul 381-3). Prevalența acestor tulburări este de 1 caz la 3000-6000 persoane. În atrofia musculară peronieră, expresia fenotipică este adesea variabilă, de aceea membrii familiilor afectate pot să nu aibă simptome sau pot avea manifestări neurologice minime, dar în HMSN-I pot totuși prezenta o scădere severă a vitezei de conducere nervoasă. Descoperirile din genetica moleculară au un impact major în definirea neuropatiilor ereditare. Două recenzii recente sunt citate în bibliografie, iar tabelele 362-1 și 380-3 subliniază ceea ce se știe.

Neuropatii demielinizante dobândite Acestea se împart în două grupuri mari, forma acută denumită sindrom Guillain-Barré și formele mai cronice care de obicei se referă la *poliradiculoneuropatii demielinizante cronice inflamatorii* (PDCI). Întregul grup al neuropatiilor demielinizante dobândite reprezintă o proporție importantă din toate cazurile de polineuropatii și prezintă modele clinice, electrofiziologice și patologice deosebite. Diagnosticul se bazează pe recunoașterea modelului clinic și pe alte caracteristici incluzând creșterea nivelului proteinelor din lichidul cefalorahidian (LCR) fără pleiocitoză, modificări electrofiziologice (o încetinire marcată a vitezelor de conducere, răspunsuri tardive întârziate, latențe distale

Tabelul 381-4

Clasificarea neuropatiilor diabetice

Simetrice
1. Polineuropatii senzitive primare, distale.
   a. Afectarea în special a fibrelor mari
   b. Mixtă*
   c. Afectarea în special a fibrelor mici*
2. Neuropatii vegetative.
3. Neuropatii motorii proximale evoluând cronic*†

Asimetrice
1. Neuropatie motorie proximală acută sau subacută*†
2. Mononeuropatii ale nervilor cranieni†
3. Neuropatii tronculare*†
4. Neuropatii prin compresiune ale membrelor

* Adesea dureroasă
† Recuperarea parțială sau completă, de obicei realizabilă

prelungite, dispersia răspunsurilor evocate și evidențierea blocului de conducere). Evoluția GBS este acută și monofazică, pe când formele mai cronice urmează o evoluție lentă sau cu recăderi. Cazurile cu o evoluție intermediară se produc destul de frecvent pentru a constitui un obstacol în calea diferențierii GBS de tipul mai cronic al neuropatiei demielinizante dobândite (PDCI).

Din punct de vedere patogenic acest grup de neuropatii se consideră în general a fi imediat imun, dar antigenele specifice implicate și evenimentele esențiale ale răspunsului imun și de ce este activat mecanismul imun sunt chestiuni nesigure. De asemenea, nu este cunoscut dacă GBS și PDCI recunosc o imunopatogeneză comună.

Abordarea PDCI implică o combinare judicioasă a terapiei cu glucocorticoizi, plasmafereză, imunosupresoare cum sunt azatioprina, ciclofosfamida sau ciclosporina și cu imunoglobuline în doze mari administrate intravenos. Acești agenți puternici sunt administrați doar dacă boala este suficient de severă pentru a afecta mersul.

Neuropatia motorie multifocală este, de asemenea, o neuropatie demielinizantă dobândită cu evoluție cronică; poate mima forma de neuron motor cu localizare inferioară a sclerozei laterale amiotrofice datorită slăbiciunii și atrofiei neînsoțite de tulburări senzitive. La mulți pacienți, răspunde la administrarea periodică a dozelor mari de imunoglobuline intravenos.

Neuropatii diabetice Clasificarea neuropatiilor din diabetul zaharat se găsește în tabelul 381-4. Cea mai serioasă limitare a clasificării este că cei mai mulți pacienți nu vor putea fi încadrați doar într-o singură categorie, ci mai degrabă vor prezenta o suprapunere a caracteristicilor clinice ale câtorva clase. De exemplu, mulți diabetici cu polineuropatie senzitivă primară distală pot prezenta de asemenea disfuncții vegetative, de obicei sub forma tulburărilor vasomotorii la nivelul picioarelor și anomaliilor de sudorație. La fel, pacienții care dezvoltă sindrom motor proximal pot avea caracteristici ale disfuncțiilor sistemului nervos autonom (inclusiv impotență sexuală la bărbați) și diferite grade de polineuropatie senzitivă distală. Pentru a complica lucrurile, acești pacienți prezintă riscul dezvoltării unor mononeuropatii craniene. Durerea este o caracteristică frecventă a neuropatiilor diabetice (vezi tabelul 381-4), dar are incidență și severitate variabile. Termenul de *amiotrofie diabetică* va fi evitat datorită ambiguității sale.

Neuropatiile diabetice tind a se produce în cadrul unor hiperglicemii de lungă durată (decenii) indiferent dacă sunt insulinodependente sau nu. De departe, cele mai frecvente neuropatii legate de diabetul zaharat sunt tipurile difuze senzitive și vegetative (categoriile 1 și 2 din clasa celor „Simetrice“ din tabelul 381-4). Polineuropatiile senzitive și vegetative, nedureroase și cu evoluție cronică, pot fi pentru prima dată notate în decada a treia sau a patra la pacienții cu diabet juvenil, dar tind să se producă după 50 de ani la pacienții cu diabet ce debutează la vârsta adultă. Tipurile de neuropatii focale și multifocale sunt mai puțin frecvente, dar destul de dramatice (categoriile 1, 2 și 3 din clasa celor „Asimetrice“ din tabelul 381-4). Ele se produc rareori înainte de vârsta de 45 ani și de obicei au debut subacut sau acut. Mononeuropatiile craniene se referă la paralizii izolate ale perechii a șasea și a treia de nervi cranieni. Aceasta din urmă respectă pupila în trei sferturi din cazuri, iar durerea locală sau cefaleea se produc la jumătate din cazuri. Neuropatiile trunchiului sau tronco-abdominale sunt dureroase, implicând unul sau mai mulți nervi intercostali sau lombari unilaterali și frecvent coexistă cu neuropatie motorie proximală asimetrică. Cele mai evidente caracteristici ale neuropatiei motorii proximale asimetrice sunt interesarea mușchilor inervați de nervii femural și obturator (cvadriceps femural, iliopsoas, adductor mare) și pierderea ipsilaterală a reflexului rotulian la acest nivel. Deficitul senzitiv este minor, dar durerea poate predomina la nivelul șoldului și regiunii anterioare a coapsei. Comună pentru toate aceste neuropatii focale și multifocale este marea probabilitate de diminuare a durerii într-un interval de câteva săptămâni până la un an și recuperarea funcțională parțială sau completă. Același lucru este valabil și pentru neuropatia motorie proximală simetrică (categoria 3 din clasa celor „Simetrice“ din tabelul 381-4).

Neuropatiile diabetice focale și multifocale sunt considerate a fi de origine ischemică, iar baza polineuropatiilor simetrice, deși unii cred că implică anomalii ale metabolismului nervos, include posibilitatea ischemiei.

Tratamentul neuropatiilor diabetice constă în controlul optim al hiperglicemiei și supresia simptomatică a durerii. Într-un studiu pe termen lung recent încheiat în America de Nord (Diabetes Control and Complications Trial), s-a observat că pacienții care și-au controlat cu meticulozitate boala au prezentat mai rar neuropatie (semnificativ). Rolul inhibitorilor aldozo-reductazei în prevenirea și remiterea complicațiilor diabetice, incluzând și neuropatiile, rămâne neclar. Neuropatiile prin strivire sunt frecvent capabile să răspundă la proceduri chirurgicale de decompresiune.

Tabelul 381-5

Neuropatii senzitive

		Dimensiunea fibrelor afectate			
Cauze sau asociații	**Evoluție**	**Mari**	**Mici**	**Neuronopatii**	**Comentarii**
TOXINE/MEDICAMENTE					
Cisplatinum (antineoplazic)	Sub/Cr	+	++	+	Legat de doză
Piridoxină (vitamină, în megadoze)	Sub/Cr	+	++	+/-	Legat de doză
Taxol (antineoplazic)	Ac/Sub	++	+	-	NGF poate fi protectiv
BOLI SISTEMICE					
Paraneoplazie	Sub	+	++	++	Majoritatea SCLC și sân
Sindrom Sjögren	Sub/Cr	+/-	+	++	Prezentări variabile
Disproteinemia (în special IgM_K)	Cr	+	++	-	Demielinizant. Poate fi legat de GM
IDIOPATIC					
Neuropatie senzitivă acută	Ac	+/-	++	++	Recuperare proastă; persistă deficitul
Neuropatie ataxică cronică	Cr	+/-	++	Probabilă	Progresie gradată
EREDITAR					
Multe varietăți (vezi tabelul 381-3)	Cr	Variabil		Unele	Progresive

Prescurtări: ++ = cel mai mult; + = unic; ± = ocazional; Ac = acut; Cr = cronic; Sub = subacut; NGF = factor de creștere nervoasă; GM = glicoproteina asociată mielinei; SCLC = carcinom pulmonar cu celule mici.

Neuropatii cu disproteinemie O asociere între polineuropatie și mielom multiplu și/sau macroglobulinemie a fost recunoscută de mulți ani. Mielomul multiplu este în general însoțit de leziuni osoase – litice sau osteoporotice difuze – iar polineuropatiile manifeste clinic sunt relativ rare, producându-se la aproximativ 5% din pacienți. Aceste neuropatii sunt senzitivo-motorii, pot fi severe și în general nu se remit odată cu remisiunea mielomului. În cele mai multe cazuri caracteristicile electrodiagnostice și patologice indică un proces de degenerare axonală.

În contrast, mielomul cu semne de osteoscleroză, deși reprezintă doar 3% din toate mieloamele, este asociat cu polineuropatie în aproape jumătate din cazuri. Aceste neuropatii, care pot apărea și în plasmocitomul solitar, par a fi diferite de cele legate de tipul litic din mielomul multiplu prin aceea că ele: (1) răspund adesea la iradierea sau îndepărtarea leziunii primare; (2) au mai frecvent caracter demielinizant; (3) sunt asociate cu diferite proteine monoclonale și lanțuri ușoare (aproape toate lambda, comparativ cu aproape toate kappa în tipul litic din mielomul multiplu) și (4) apar frecvent în asociație cu alte manifestări sistemice. Acestea includ îngroșarea pielii, hiperpigmentare, hipertricoză, organomegalie, endocrinopatie, anasarcă, edem papilar, malformații ale degetelor (sindromul POEMS: *p*olineuropatie, *o*rganomegalie, *e*ndocrinopatie, proteină *M* și modificări cutanate-*s*kin changes). O mare atenție a fost acordată acestui sindrom curios în Japonia, unde el are o prevalență mai mare, dar mecanismul său fundamental rămâne necunoscut, altul decât anomaliile lanțurilor lambda.

Gamapatiile monoclonale benigne cu un vârf al IgM serice și de obicei cu lanțuri ușoare kappa sunt descrise în asociație cu polineuropatii demielizante care adesea urmează unei evoluții prelungite și nedureroase a bolii. În aproximativ jumătate din cazuri, proteinele serice monoclonale se leagă de mielina periferică umană normală, în special de glicoproteinele asociate mielinei. Tratamentul cu doze mari de imunoglobuline intravenos sau cu imunosupresive potente (clorambucil, ciclofosfamidă sau fludarabină) a fost susținut.

Neuropatiile și infecția HIV Neuropatiile sunt frecvente în infecția HIV, dar diferitele tipuri de neuropatii sunt observate în concordanță cu stadiul bolii. GBS și PDCI sunt neuropatii care apar probabil după conversia la seropozitivitate și în timpul fazei asimptomatice a infecției HIV. Tratamentul este la fel ca și pentru pacienții HIV negativi. Mai târziu, în formele simptomatice, se pot produce mononevrite multiple subacute până la cronice, de natură axonală. În unele cazuri au fost demonstrate vasculite ale vasa nervorum.

Cea mai frecventă neuropatie este o polineuropatie distală simetrică, în special senzitivă, care evoluează lent în stadiile simptomatice tardive ale infecției HIV și coexistă frecvent cu encefalopatie sau mielopatie simptomatică (vezi tabelul 381-1 și capitolul 308). A fost observată ameliorarea acestei polineuropatii prin tratament cu zidovudină. De asemenea, în stadiile târzii, o poliradiculopatie distructivă subacută, asimetrică, severă, implicând coada de cal, poate fi observată; ea este cauzată de infecții oportuniste cu citomegalovirus ale rădăcinilor nervoase. Ganciclovirul administrat precoce poate opri tulburările.

Neuropatiile și boala Lyme După o infecție primară cu spirocheta de căpușă *Borrelia burgdorferi*, se poate produce săptămâni, luni sau chiar ani mai târziu o radiculoneuropatie focală sau multifocală. Deși de obicei boala este senzitivă, fie disestezică, fie dureroasă, distribuția este variabilă, afectând nervii cranieni și rădăcinile spinale sau nervii într-o manieră asimetrică, neregulată. Neuropatia este adesea cronică și persistentă; pleiocitoza LCR este regula. În multe cazuri ameliorarea se produce spontan, dar evoluția este scurtată prin tratament cu antibiotice, de obicei ceftriaxonă intravenos (vezi capitolul 178).

Neuropatia vegetativă Sistemul nervos vegetativ reglează viscerele și funcțiile vegetative (vezi capitolul 371). Mulți agenți farmacologici modifică specific funcțiile vegetative, putând apărea și neuropatia autonomă (disautonomia) cu modificări structurale în neuronii pre- și postganglionari. De obicei neuropatia vegetativă este o manifestare a unei polineuropatii mai generalizate, ce afectează și funcțiile sistemului nervos periferic somatic, ca în neuropatia diabetică, GBS și polineuropatia alcoolică, dar ocazional se întâlnesc sindroame de pandisautonomie pură a sistemului nervos. Simptomele de disautonomie sunt în general negative (de exemplu: pierderea funcției) și includ hipotensiune posturală cu lipotimie sau sincopă, deshidratare, hipotermie, atonie vezicală, constipație, uscăciune a gurii și ochilor prin insuficiență de secreție a glandelor salivare și lacrimale, încețoșarea vederii prin pierderea reglării ciliare și pupilare și impotență sexuală la bărbați. De asemenea, se pot produce și fenomene pozitive (hiperfuncție) care includ hipertensiune tranzitorie, diaree, hiperhidroză și fie tahicardie, fie bradicardie. Neuropatiile vegetative pot avea multiple și diverse cauze, iar clasificarea este complexă.

Neuropatia pur motorie Tulburările afectând unitatea motorie la orice nivel – celulele din arcul anterior, axonul neuronului motor sau joncțiunea neuro-musculară – pot avea ca rezultat un sindrom de neuron motor periferic pur fără tulburări de sensibilitate. Deosebirea între tulburările celulelor din arcul anterior (neuronopatii motorii) și axonopatiile motorii poate fi dificilă clinic, deoarece ele au aceleași manifestări (debilitate musculară, atrofie de denervare musculară, hiposau areflexia, fasciculații). Examinarea electrodiagnostică poate fi de asemenea incapabilă să precizeze locul leziunii primare (neuropatică versus neuronopatică), în afara cazului când leziunea este de natură demielinizantă, caz în care este prin definiție neuropatică.

Exemple de neuronopatii motorii includ forma motorie inferioară a sclerozei laterale amiotrofice, poliomielita, atrofii musculare spinale ereditare și variantele adulte de deficiență a hexozaminidazei A. Neuropatiile motorii pot fi observate și în intoxicația cu plumb sau dapsonă, însoțind ocazional porfiria și neuropatia motorie multifocală. Aceasta din urmă este o tulburare asimetrică cronică a vârstei adulte, care poate fi asociată cu titruri crescute de anticorpi antigangliozidici (în special anti-GM_1), cu bloc de conducere persistent la examinarea electrodiagnostică sau cu ambele. Tulburările joncțiunii neuromusculare (de exemplu sindromul miastenic Lambert-Eaton, paralizia dată de înțepătura de căpușă, alte blocaje neuromusculare toxice) pot fi recunoscute și localizate electrodiagnostic. Unele polineuropatii senzitivo-motorii au simptome și semne predominant motorii, cum sunt neuropatiile senzitivo-motorii ereditare, GBS și PDCI, dar componenta subclinică senzorială este demonstrată electrodiagnostic sau prin teste senzoriale cantitative.

Neuropatia pur senzorială Prezentarea clinică implicând în primul rând doar senzații primare (vezi capitolul 23) nu este neobișnuită. Manifestările pot: (1) să reflecte în special interesarea fibrelor aferente mari cu deficit al sensibilității proprioceptive și vibratorii, areflexie și ataxie senzorială, cu sau fără disestezie cu caracter de furnicături, (2) să reflecte în special interesarea fibrelor aferente mici, cu amorțeli și hiperestezie cutanată la înțepături de ac și stimuli termici, adesea cu disestezii dureroase cu caracter de arsură sau (3) să fie pansenzoriale cu interesarea ambelor fipuri de fibre. Modul de distribuție, deși variabil, este adesea simetric și distal în special pentru neuropatiile fibrelor mari.

Cele mai severe și răspândite dintre aceste sindroame pur senzoriale au o posibilitate de recuperare redusă sau absentă, sugerând leziuni ireversibile ale corpului celulei nervoase sau rădăcinii dorsale și ale celulelor ganglionului trigeminal. Acestea sunt frecvent cunoscute ca *neuronopatii senzoriale*. Neurotoxinele senzoriale în doze moderate duc la neuropatii

potenţial reversibile, dar dozele crescute par a cauza neuronopatii (vezi tabelul 381-5).

Plexopatia Acest termen se referă la tulburări ale plexului brahial sau lombosacrat. Leziunile plexului brahial sunt caracterizate prin semne senzitive şi motorii diferite de cele din mononeuropatiile membrelor superioare sau din polineuropatii. Cauzele obişnuite sunt traumatisme directe ale plexurilor, nevrită brahială idiopatică (numită şi *amiotrofie nevralgică*), coastă cervicală, infiltrări prin tumori maligne ale nervilor cervicali, radioterapie anterioară. Când partea superioară a plexului brahial, provenită din rădăcinile cervicale 5-7, este afectată, se produce debilitate şi atrofie a muşchilor centurii scapulare şi a braţului în regiunea superioară. Lezarea plexului brahial inferior, provenit din rădăcinile de la a opta cervicală până la prima toracală, produce atrofie şi debilitate la nivelul braţului distal şi deficit senzitiv focal în antebraţ şi mână. În general, în nevritele brahiale idiopatice, leziunile produse de radiaţii mai mari de 60 Gy (6000 rad) şi tipuri specifice de traume (smulgerea braţului în jos) duc la vătămări ale porţiunilor superioare ale plexurilor brahiale. În schimb, infiltrarea prin tumori maligne a coastei cervicale şi alte tipuri de traume (smulgerea braţului în sus) cauzează afectări ale plexurilor brahiale inferioare. Plexopatiile lombosacrate sunt mai puţin obişnuite; ele pot apărea datorită plexitelor lombosacrate idiopatice, hemoragiilor retroperitoneale, infiltraţiilor tumorilor maligne sau se produc în asociaţie cu diabet zaharat ce evoluează de mult timp.

Cauze variate de neuropatii Ischemia nervoasă suficient de severă pentru a produce simptome clinice are la bază compromiterea extinsă a fluxului sanguin în vasa nervorum. Tipic, aceasta este rezultatul bolilor vaselor mici interesând direct vasa nervorum, cum se produce în vasculite, mai mult decât în bolile vaselor mari, ca ateroscleroza. Clinic, boala indusă a vasa nervorum produce mononeuropatii multiple, care la electrodiagnostic au caracteristicile unui proces axonal parcelar.

Efectele nocive ale frigului se exercită asupra nervilor periferici direct, fără a fi necesară ca pas intermediar ischemia. Afectările nervilor prin frig se produc după expunerea prelungită de obicei a membrului inferior la temperaturi moderat scăzute ca şi imersia picioarelor în apă de mare; îngheţarea ţesuturilor nu este necesară. Degenerarea axonală a fibrelor mielinizate este expresia patologică a afectării frigului. Adeseori la nivelul membrelor superioare afectate de frig nervii relevă deficite senzitive şi disestezii, instabilitate vasomotorie cutanată, dureri şi sensibilitate marcată la expuneri minime la frig, care pot persista mai mulţi ani. Fiziopatologia acestor fenomene este nesigură.

Modificări trofice în neuropatiile severe Tabloul modificărilor observabile în denervarea completă a muşchilor, oaselor şi pielii incluzând şi fanerele – părul şi unghiile – este bine cunoscut, deşi incomplet înţeles. Nu este clar ce parte a modificărilor se datorează doar denervării şi care modificări sunt cauzate de inutilizare, imobilizare, lipsa sarcinii mecanice, şi în special de traumatisme recurente, neobservate, fără durere. Dovezi considerabile susţin părerea că ulceraţia pielii, proasta vindecare, resorbţia ţesuturilor, artropatia neurogenă şi mutilările sunt rezultatul leziunilor neluate în seamă la nivelul părţilor insensibile. Această secvenţă de evenimente este posibil să fie evitată cu atenţie corespunzătoare şi protejarea părţilor insensibile atât din partea medicului, cât şi din partea pacientului.

RECUPERAREA NEUROPATIILOR În contrast cu axonii din SNC, fibrele nervoase periferice au o excelentă capacitate de regenerare în condiţii corespunzătoare. Procesul de regenerare urmând degenerescenţei axonale poate dura de la 2 săptămâni până la mai mult de un an, depinzând de severitatea neuropatiei şi de lungimea care necesită regenerare. Dacă regenerarea se produce, ea depinde de cauza neuropatiei iniţiale. Aceasta poate fi îndepărtată prin întreruperea contactului cu o substanţă neurotoxică sau corectarea stărilor metabolice anormale. Un deficit secundar demielinizării poate fi recuperat rapid, deoarece axonii intacţi se pot remieliniza în doar câteva săptămâni. De exemplu, un pacient cu GBS la care s-a produs demielinizarea, dar fără degenerescenţă axonală secundară, îşi poate recăpăta forţa normală după slăbiciune şi paralizii ale membrelor superioare şi inferioare într-o perioadă mai scurtă de 3-4 săptămâni.

MONONEUROPATIA MULTIPLĂ (NEUROPATIA MULTIFOCALĂ) Acest termen înseamnă interesarea simultană sau succesivă a trunchiurilor nervoase individuale fără contiguitate, fie parţial, fie complet, evoluând în perioade de zile până la ani. Deoarece procesul fundamental patologic al mononeuropatiei multiple implică nervii periferici într-o manieră multifocală şi întâmplătoare, există o tendinţă ca la agravare, deficitele neurologice să devină mai puţin parcelare şi multifocale şi mai mult simetrice şi confluente. Unii pacienţi se prezintă iniţial cu o neuropatie distală simetrică. De aceea analiza atentă a simptomelor precoce este importantă pentru a stabili dacă acea neuropatie este într-adevăr o mononeuropatie multiplă.

Odată ce această problemă este rezolvată, următoarea întrebare este dacă procesul este în primul rând axonal sau demielinizant. Aproape o treime din adulţii cu sindrom clinic de mononeuropatie multiplă au un tablou clar de tulburare demielinizantă, de obicei cu focare multiple de bloc de conducere persistent la examinarea electrodiagnostică. Neuropatiile demielinizante mutifocale reprezintă o parte a spectrului neuropatiilor demielinizante cronice dobândite (PDCI). Tratamentul acestui subgrup multifocal este la fel ca pentru PDCI (vezi mai sus „Neuropatiile demielinizante dobândite").

Restul de două treimi dintre pacienţii cu mononeuropatie multiplă au la examinarea electrodiagnostică un tablou de interesare axonală care este distribuită heterogen. Deşi ischemia va fi suspectată ca bază a neuropatiei la aceşti pacienţi, doar jumătate pot arăta a avea un proces, de obicei vasculitic, afectând vasa nervorum. Tratamentul la cei cu proces vasculitic dovedit în vasa nervorum este acelaşi cu al oricărei vasculite (vezi capitolul 319). Ceilalţi rămân nediagnosticaţi chiar dacă sunt urmăriţi îndeaproape, iar baza neuropatiei lor multiple este nesigură. Tratamentul în acest grup este conservator şi în final mulţi pacienţi se vor stabiliza sau recupera, cel puţin parţial.

La indivizii la care pot fi demonstrate modificări vasculitice în vasa nervorum, oricare dintr-un număr mare de boli fundamentale poate fi responsabilă. Vasculitele primare din grupul poliarteritelor nodoase constituie cele mai frecvente cauze, urmate îndeaproape de sindroamele vasculitice din cadrul altor boli ale ţesutului conjunctiv. În ordine descrescătoare a frecvenţei, ultimele sunt artritele reumatoide, lupusul eritematos sistemic şi boala mixtă a ţesutului conjunctiv. Alte cauze rare de mononeuropatii multiple date de ischemia nervoasă prin ocluzia vasa nervorum includ: crioglobulinemia mixtă, sindromul Sjögren, granulomatoza Wegener, scleroza sistemică progresivă, granulomatoza alergică Churg-Strauss şi angeitele de hipersensibilizare.Tratamentul neuropatiilor în aceste cazuri este bazat pe tratamentul corespunzător al bolii responsabile.

Sindromul mononeuropatiei multiple poate fi observat şi în: lepră, sarcoidoză, anumite tipuri de amiloidoză, sindroame hipereozinofilice, crioglobulinemie şi tipuri multifocale de neuropatie diabetică.

MONONEUROPATII *Mononeuropatie* înseamnă interesarea focală a unui singur trunchi nervos şi de aceea presupune o cauzalitate locală. Cauzele uzuale sunt traumatisme directe, compresii şi striviri. Neuropatiile ulnare date de leziuni fie în şanţul ulnar, fie în tunelul cubital şi neuropatia mediană dată de compresia în tunelul carpian reprezintă marea majoritate a neuropatiilor întâlnite în practica medicală. Acestea sunt

descrise mai jos; alte mononeuropatii frecvente sunt redate în tabelul 381-6.

În absența unui istoric de traumatisme ale trunchiurilor nervoase, factorii favorizanți ai tratamentului conservator includ: debut brusc, absența deficitului motor, manifestări senzoriale puține sau absente, cu toate că durerea și simptomele senzoriale pot fi prezente, și absența dovezilor de degenerescență axonală după criteriile electrodiagnostice. Factorii favorizând intervențiile chirurgicale includ – la examinarea clinică – deficite neurologice cronice sau agravate, în special dacă dovezile motorii și electrodiagnostice arată că s-a produs un grad de degenerescență walleriană.

Neuropatia ulnară Paralizia ulnară completă duce la atitudinea caracteristică de mână „în gheară“ din cauza atrofierii și slăbirii multor mușchi mici ai mâinii, hiperextensiei degetelor la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și flexiei la nivelul articulațiilor interfalangiene. Flexia deformantă este mai pronun-

Tabelul 381-6

Unele mononeuropatii frecvente

Nervul	Originea segmentelor spinale	Mușchii inervați	Locul obișnuit al leziunii	Caracteristici clinice	Comentarii
MEMBRE SUPERIOARE					
Suprascapular	C5, C6	Supraspinos Infraspinos	Incizura suprascapulară	Slăbiciunea rotației laterale a umărului	Fără deficit senzorial
Toracic lung	C5-C7	Dințat anterior	Variabil	Bascularea scapulei	Fără deficit senzorial
Axilar	C5, C6	Deltoid, rotund mic	Lângă articulația umărului	Slăbiciune a abducției umărului; atrofie a umărului	Deficit senzorial similar cu lezarea rădăcinii dorsale C_5 vezi și figurile 23-2 și 23-3
Radial	C5-T1	Triceps, brahioradial, extensorii pumnului, degetelor, policelui	Șanțul radial al humerusului	Deseori este evidentă mâna balantă, de asemenea paralizia extensorilor degetelor și policelui	Cauza este adesea paralizia de sâmbătă noaptea (compresiune acută)
Ramurile interosoșilor posteriori	C7, C8	Extensorii degetelor și policelui	Marginea mușchiului supinator sub cot	Degete balante; pumnul relativ respectat	Fără deficit senzorial
Ulnar	C8, T1	Flexorul, ulnar al pumnului, flexorii lungi ai degetelor 4 și 5 și mulți intrinseci ai mâinii	Șanțul ulnar la cot	Slăbiciune a adducției și abducției degetelor și adducției policelui (vezi text); atrofie a interosoșilor, mână în gheară	Poate fi acută sau insidioasă; simptomele/semnele senzoriale sunt distinctive (figurile 23-2 și 23-3); vezi și textul
			Tunelul cubital	La fel ca mai sus	Adesea durere în zona medială proximală a antebrațului (tunel cubital)
			Baza mediană a palmei	Doar mușchii intrinseci ai mâinii; atrofie interosoasă	Fără deficit senzorial
Median	C6-T1	Abductor scurt al policelui, mușchii mai proximali includ pronatorul antebrațului, flexorii lungi ai degetelor și ai policelui	Canal carpian	Caracteristic simptome senzoriale, deficit și incapacitate de a face un cerc (de a uni) policele cu indexul	Deficit senzorial ca în figurile 23-2 și 23-3 (vezi text); cunoscut ca sindrom de tunel carpian
Ramurile interosoșilor anteriori	C7-T1	Flexorii lungi ai policelui, indexului și mediusului	Ramurile interosoșilor anteriori sub cot	Slăbiciune la strângere; durere pe fața palmară a antebrațului	Fără deficit senzorial
MEMBRE INFERIOARE					
Femural	L2-L4	Ileopsoas (flexor al coapsei) și cvadriceps femural (extensor al gambei)	Proximal de ligamentul inghinal	Deformarea genunchiului; absența reflexului rotulian. Slăbirea mușchilor anteriori ai coapsei cu atrofie	Asociere cu diabetul zaharat; tulburări senzoriale ca în figura 23-2
Cutanat femural lateral	L2, L3	Nu are	Ligamentul inghinal	Hiperpatie disestezică a coapsei în zona laterală	Cunoscută ca meralgie parestezică
Obturator	L3, L4	Adductorii coapsei	Intrapelvian sau la pubis	Slăbiciune a adductorilor șoldului	Deficit senzorial la nivelul coapsei mediale
Sciatic	L4-S3	Mușchi tendinoși, abductorii șoldului și toți mușchii sub genunchi	Lângă incizura sciaticului	Slăbiciune severă a gambelor inferioare și a tendoanelor musculare, picior balant	Neobișnuită exceptând rănile de război
Tibial posterior	L5-S2	Mușchii gambei (proximali), flexorii degetelor și alți mușchi intrinseci ai piciorului	Tunelul tarsian lângă maleola medială	Dureri și amorțeli ale gambei, flexorilor degetelor	Cunoscut ca sindrom de tunel tarsian
Peronier	L4-S1	Flexorii dorsali ai degetelor și picioarelor, eversorii picioarelor	Lângă gâtul fibulei	Picior balant și slăbiciune la eversia piciorului	Deficitul senzorial are distribuție similară cu rădăcinile senzoriale L5, S1

țată la degetele al patrulea și al cincilea. Pierderea senzorială se produce la al cincilea deget, regiunea ulnară a degetului patru și marginea ulnară a palmei. Localizarea superficială a nervului la cot face ca acesta să fie locul obișnuit al paraliziei prin presiune. Nervul ulnar poate fi comprimat și distal de cot, în tunelul cubital, format de aponevroza arcuată care leagă cele două capete ale flexorului ulnar al carpului. Și presiunea prelungită la baza palmei, cum se produce în utilizarea uneltelor sau ghidonului bicicletei, poate duce la afectarea ramurii palmare profunde a nervului ulnar, cauzând slăbirea mușchilor mici ai mâinii, dar fără pierderea sensibilității. Vezi și tabelul 381-6.

Sindromul de tunel carpian Nervul median în canalul carpian stă foarte aproape de nouă tendoane. Comprimarea nervului la încheietura mâinii (sindromul de tunel carpian) poate fi secundară folosirii excesive a încheieturii mâinii, tenosinovitelor cu artrite sau infiltrațiilor locale, de exemplu îngroșarea țesutului conjunctiv ca în acromegalie, depozite de amiloid sau o mucopolizaharidoză. Alte boli sistemice asociate cu o incidență crescută a sindromului de canal carpian sunt: hipotiroidia, artrita reumatoidă și diabetul zaharat, dar bolile fundamentale reprezintă doar o mică parte din toate cauzele. Principalele simptome ale sindromului de tunel carpian sunt paresteziile nocturne ale halucelui, indexului și mediusului. Odată cu agravarea, se produc în acest teritoriu amorțeli demonstrabile prin examinare cu acul și în final devin evidente debilitatea și atrofia abductorului scurt al policelui (eminența tenară). Tratamentul sindromului de tunel carpian este chirurgical și constă în secționarea ligamentului carpian cu eliberarea comprimării. Leziunile incomplete ale nervului median între axilă și articulația radio-carpiană (încheietura mâinii) pot avea ca rezultat cauzalgia (un tip sever de durere arzătoare, vezi capitolul 12). Vezi și tabelul 381- 6.

Sindromul de tunel tarsian Nervul tibial în porțiunea distală, împreună cu câteva tendoane și artera tibială posterioară sunt situate în tunelul tarsian, posterior de maleola medială. Datorită așezării superficiale, nervul tibial distal este afectat prin compresii sau traumatisme directe. Cauzele pot include luxația și fractura de gleznă, încălțămintea neadecvată, fibroza posttraumatică, chiste sau ganglioni adiacenți nervului, artrite sau tenosinovite. Simptomele caracteristice sunt durerile în gleznă și plantă, cu parestezii, mai ales în timpul mersului. La examinare, trunchiul nervului tibial este dur la palpare în tunelul tarsian, deficitul senzorial trebuie demonstrat numai pe plantă, iar mușchii flexori plantari ai degetelor sunt slăbiți. Examinarea electrodiagnostică și blocul nervos sunt utile în stabilirea diagnosticului. Tratamentul definitiv este chirurgical, cu decompresia nervului tibial în tunelul tarsian. Sindromul de tunel tarsian, în ceea ce privește morfopatologia și tratamentul, este similar sindromului de tunel carpian, dar este mult mai rar (vezi și tabelul 381-6).

ALTE NEUROPATII FOCALE **Tumorile nervilor periferici** Acestea sunt în general benigne și pot apărea pe orice trunchi sau ramură nervoasă. Deși tumorile nervilor periferici se produc oriunde în corp, inclusiv pe rădăcinile spinale și coada de cal, multe au localizare subcutanată și se prezintă ca o proeminență mică, uneori cu decolorare purpurică a tegumentului. Sunt recunoscute două categorii majore de tumori ale nervilor periferici: neurilemomul (schwannomul) și neurofibromul. Neurilemoamele sunt de obicei solitare și cresc în grosimea tecii nervoase (Schwann) făcând tumora relativ ușor de disecat. În schimb neurofibroamele tind a fi multiple, cresc în substanța endonervoasă, făcând astfel tumora greu de disecat; poate suferi transformare malignă și sunt marca neurofibromatozei Recklinghausen (NF1). Această boală se caracterizează printr-un mod de transmitere autosomal dominant, orice număr de neurofibroame, de la unul până la mii, cinci sau mai multe leziuni cutanate pigmentate café au lait mai mari de 1,5 cm (80% din pacienți), pistrui axilari (93% din pacienți) și o creștere a incidenței tulburărilor convulsive și retardării mentale, precum și o rată excepțional de crescută a mutațiilor spontane. Gena pentru NF1 este pe cromozomul 17 și produsul său proteic, neurofibromina, este o proteină mare, larg exprimată, care pare a regla proto-oncogenele *ras*.

Herpes zoster Este o nevrită senzorială dată de infecția varicelo-zosteriană și este caracterizată printr-o inflamație acută a unuia sau mai multor ganglioni ai rădăcinilor dorsale. Durerea lancinantă și hiperestezia la nivelul suprafeței pielii dependente de rădăcinile afectate apar pentru 3-4 zile, urmate de apariția erupției herpetice, în aceeași zonă, caracterizată prin vezicule dureroase pe baze eritematoase. De obicei durerea persistă câteva săptămâni. Dacă procesul inflamator se extinde și interesează rădăcinile motorii adiacente din coarnele anterioare medulare, apar slăbiciuni și pierderea motorie segmentară. Paralizia nervilor oculomotori se poate produce în legătură cu interesarea ramurii oftalmice a ganglionului trigeminal (oftalmoplegia zosteriană). Paraliziile faciale se pot produce cu interesarea ganglionului geniculat și erupție herpetică la nivelul membranei timpanice sau canalului auditiv extern ipsilateral (sindrom Ramsay-Hund).

Într-un procent mai mic de 5% nevralgia persistă în dermatomerul ganglionului afectat. Durerea, cunoscută ca nevralgie postherpetică, este intensă, arzătoare, hiperpatică, necalmabilă și adesea domină viața celor afectați. Vârsta înaintată este un factor de risc pentru această evoluție. La unii pacienți diminuarea durerii la niveluri la care poate fi tolerată este obținută prin folosirea carbamazepinei sau a antidepresivelor triciclice cum este desipramina (vezi și capitolul 12).

Nevritele din lepră Aceasta este o cauză majoră, răspândită pe tot globul, de neuropatie. *Mycobacterium leprae* invadează ușor celulele Schwann din ramurile nervoase cutanate, în special pe cele asociate cu fibre nervoase nemielinizate. *M leprae* se înmulțesc cel mai bine în țesuturile reci ale organismului. Sunt recunoscute două forme majore de nevrite leproase: tuberculoidă și lepromatoasă, care actualmente reprezintă sfârșitul îndepărtat al spectrului bolii, al cărui mijloc este denumit dismorfism lepros (interesare multifocală și parcelară a pielii și nervilor). Tratamentul depinde de clasificarea cazului (vezi capitolul 172). Lepra tuberculoidă (rezistență crescută) este restrânsă la o singură zonă cutanată de hiperestezie sau anestezie, ce poate fi localizată oriunde. Pata cutanată este frecvent îngroșată, roșie-violacee sau hipopigmentată. Dacă o porțiune din trunchiul nervos superficial, tipic un nerv cutanat, merge chiar sub zona de piele afectată, el poate fi prins în zona de reacție inflamatorie rezultând o mononeuropatie asociată. Un asemenea nerv poate fi lărgit și boselat la palpare. Lepra lepromatoasă (rezistență scăzută) este caracterizată prin toleranță imunologică și îngroșare cutanată intensă, anestezie cutanată și deshidratări limitate doar la cele mai calde părți ale corpului, mai ales în axilă, zona inghinală și pe pielea scalpului. Semnele motorii (debilitate și atrofie focală) rezultă din leziunile produse, deoarece nervii micști trec foarte aproape de piele, în special nervii median, ulnar, peronier și facial.

Paralizia Bell Această paralizie a perchii a șaptea de nervi este datorată inflamației nervului facial în canalul facial, a cărei bază rămâne obscură. Edemul poate juca un rol principal în compresia fibrelor nervoase, având ca rezultat paralizia unilaterală a mușchilor faciali (vezi capitolul 372).

Sarcoidoza Aceasta poate interesa unul sau mai mulți nervi periferici, producând mononevrite sau polinevrite asimetrice. Paraliziile faciale unilaterale sau bilaterale sunt descrise în asociere cu parotidite sau uveite (sindrom Heerfordt).

Polinevritele nervilor cranieni Acestea sunt mononeuropatii multiple cu recăderi și remisiuni, limitate la nervii cranieni (vezi capitolul 372). De obicei sunt asociate cu adenite

cervicale tuberculoase neglijate (scrofuloză) sau sarcoidoză. Tratamentul acestor afecțiuni previne paralizia nervilor cranieni.

BIBLIOGRAFIE

Asbury AK: New aspects of disease of the peripheral nervous system, in *Harrison's Textbook of Internal Medicine, Update IV.* New York, McGraw-Hill, 1983, pp 211-229

Asbury AK: *Peripheral Nerve Disorders*, 2d ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995

Bolton CF: The changing concepts of Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med 333:1415, 1995

Chance PF, Fischbeck KH: Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Hum Mol Genet 3:1503, 1994

Dawson DM et al: *Entrapment Neuropathies*, 2d ed. Boston, Little, Brown, 1991

Diabetes Control And Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977, 1993

Dyck PJ et al (eds): *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1987

Dyck PJ: *Peripheral Neuropathy*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

Griffin JW et al: Guillain-Barre syndrome in Northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. Brain 118:577, 1995

Layzer RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*, vol 25: *Contemporary Neurology Series.* Philadelphia, Davis, 1984

Max MB et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 326:1250, 1992

Rees JH et al: *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med 333:1374, 1995

Ropper AH et al: *Guillain Barre Syndrome*. Philadelphia, FA Davis, 1991

Stewart JD: *Focal Peripheral Neuropathies*. 2d ed. New York, Raven Press, 1993

Suter U, Snipes GJ: Biology and genetics of hereditary motor and sensory neuropathies. Annu Rev Neurosci 18:45, 1995

382

Daniel B. Drachman

MIASTENIA GRAVIS ȘI ALTE BOLI ALE JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE

Miastenia gravis (MG) este o afecțiune neuromusculară caracterizată prin slăbiciune și fatigabilitate a musculaturii scheletice. Defectul ce stă la bază este o descreștere a numărului receptorilor acetilcolinei (AChR) disponibili la joncțiunile neuromusculare din cauza unui atac autoimun mediat de anticorpi. Tratamentul acum disponibil pentru MG este foarte eficient, deși o cură specifică rămâne evazivă.

FIZIOPATOLOGIE În joncțiunea neuromusculară (figura 382-1), acetilcolina (ACh) este sintetizată în nervul motor terminal și este stocată în vezicule (cuante). Când un potențial de acțiune ajunge la terminația nervului, ACh se eliberează din 150-200 vezicule (în cuante) și se combină cu AChR care sunt dens grupați în vârful cutelor postsinaptice. Canalele AChR sunt deschise, permițând intrarea rapidă a cationilor, mai ales sodiu, care produc depolarizarea regiunii plăcii terminale a fibrei musculare. Dacă depolarizarea este suficient de amplă, inițiază un potențial de acțiune care se propagă de-a lungul fibrei musculare, declanșând contracția musculară. Acest proces este încheiat rapid prin difuzia ACh departe de receptor și prin hidroliza ACh de către acetilcolinesterază (AChE).

În MG, defectul fundamental este o descreștere a numărului AChR disponibili la nivelul membranei musculare postsinaptice. În plus, cutele postsinaptice sunt turtite sau „simplificate“. Aceste modificări determină o eficiență scăzută a transmisiei neuromusculare. De aceea, deși ACh este eliberată normal, produce doar mici potențiale de placă terminală, care-și pot pierde puterea de a declanșa potențialele de acțiune musculare. Scăderea transmisiei la nivelul multor joncțiuni neuromusculare determină slăbiciune a contracției musculare.

Cantitatea de ACh eliberată pe impuls se transformă *normal* în activitate repetată (denumită *scurgere presinaptică*). La pacientul miastenic, deficiența transmisiei neuromusculare combinată cu o scurgere presinaptică normală duce la activarea unui număr de fibre musculare din ce în ce mai mic prin impulsuri nervoase succesive și de aici o oboseală accentuată sau *fatigabilitate miastenică*. Acest mecanism este responsabil de scăderea răspunsului la stimularea nervoasă repetitivă observată la testarea electrodiagnostică.

Anomaliile neuromusculare în MG sunt determinate de un răspuns autoimun mediat de anticorpi specifici anti-AChR. Anticorpii anti-AChR reduc numărul AChR existenți în joncțiunile neuromusculare prin trei mecanisme distincte: (1) AChR pot fi degradați la o rată foarte rapidă de un mecanism care implică legarea încrucișată (receptor-autoanticorp) și endocitoza rapidă a receptorilor, (2) localizarea activă a AChR, adică locul unde se leagă normal ACh poate fi blocat de anticorpi, (3) membrana musculară postsinaptică poate fi lezată de anticorpi în colaborare cu complementul.

Modalitatea prin care răspunsul autoimun este inițiat și menținut în MG nu este complet înțeleasă. Timusul pare totuși să joace un rol în acest proces. Timusul este anormal în aproximativ 75 procente din pacienții cu MG. În aproximativ 65% din pacienți timusul este „hiperplazic“ prezentând centrii activi germinali, în timp ce 10% din pacienți au tumori timice (timoame). Celule de tip muscular din timus (celule mioide) care sunt purtătoare de AChR pe suprafața lor pot servi ca o sursă de autoantigen și declanșează reacția autoimună în glanda timică.

CARACTERISTICI CLINICE Miastenia gravis nu este rară, având o rată de prevalență de cel puțin 1 la 7.500. Poate afecta indivizi din orice grupă de vârstă, dar există un vârf de incidență la femei în jur de 20-30 de ani și la bărbați în jur de 50-60 de ani. În general, femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații (într-o proporție de aproximativ 3:2). Caracteristicile cele mai importante sunt *slăbiciunea* și *fatigabilitatea* mușchilor. Slăbiciunea crește în timpul efortului (oboseală) și se poate ameliora în urma odihnei sau somnului. Evoluția MG este deseori variabilă. Exacerbări și remisiuni pot apărea, în special în timpul primilor câțiva ani de la debutul bolii. Remisiile sunt rareori complete sau permanente. Infecții fără legătură cu boala sau afecțiuni sistemice duc deseori la creșterea oboselii miastenice și pot precipita apariția așa-numitelor crize (vezi mai jos).

Distribuția slăbiciunii musculare are un model caracteristic. Mușchii cranieni, în special ai pleoapelor și mușchii extraoculari, sunt deseori primii afectați și diplopia și ptoza sunt primele suferințe. Hipotonia mușchilor feței produce o expresie de „rânjet“ atunci când pacientul încearcă să zâmbească. Afectarea masticației este mai evidentă după efort prelungit, ca atunci când bolnavul mestecă carne. Vorbirea poate avea un timbru nazal cauzat de debilitatea palatului, cu dizartrie cauzată de hipotonia limbii. Dificultățile de deglutiție pot apărea ca rezultat al slăbiciunii palatului, limbii sau faringelui, ducând la regurgitare nazală și aspirarea lichidelor sau a mâncării. La aproximativ 85% din pacienți, slăbiciunea se generalizează afectând de asemenea mușchii membrelor. Debilitatea membrelor în MG este deseori proximală și poate fi asimetrică. În pofida hipotoniei musculare, reflexele tendinoase profunde sunt conservate. Dacă afectarea respirației devine atât de gravă încât să necesite asistență respiratorie, pacientul se află în *criză*.

DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE (tabelul 382-1) Diagnosticul este suspectat pe baza slăbiciunii și fatigabilității cu distribuțiile tipice descrise mai sus, fără pierderea reflexelor, scăderea sensibilității sau a altor funcții neurologice. Suspiciunea

de diagnostic trebuie întotdeauna confirmată definitiv înainte de începerea tratamentului; este esențial deoarece (1) alte situații tratabile se pot asemăna mult cu MG, (2) tratamentul MG poate implica intervenția chirurgicală și folosirea îndelungată a medicamentelor cu efecte secundare.

Testul cu anticolinesterază Medicamentele care inhibă enzima AChE permit ACh să interacționeze repetat cu numărul limitat de AChR producând o îmbunătățire a forței mușchilor miastenici. Edrofonium este folosit în mod obișnuit din cauza instalării rapide (30 s) și duratei scurte (aproximativ 5 min) a efectului. Este esențială stabilirea unui obiectiv final în evaluarea efectului edrofoniumului. Examinatorul trebuie să se concentreze asupra unuia sau mai multor grupe de mușchi și să evalueze obiectiv forța lor. De exemplu, gradul de slăbire a mușchilor extraoculari ori de afectare a vorbirii sau durata de timp în care pacientul își poate menține brațele în abducție anterioară pot constitui măsurători utile. Se administrează intravenos o doză inițială de 2 mg; dacă apar ameliorări, testul este considerat pozitiv și încheiat. Dacă nu apare nici o schimbare se administrează pacientului o doză suplimentară intravenoasă de 8 mg. Doza este administrată în două părți, deoarece unii pacienți au reacții secundare cum ar fi greață, diaree, salivație, fasciculații și rar sincope. Atropina (0,6 mg) trebuie să fie la îndemână pentru administrarea intravenoasă dacă aceste simptome se agravează.

Teste fals pozitive apar la unii pacienți cu disfuncționalități neurologice diferite, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, sau la cei care reacționează la placebo. Teste fals negative sau echivoce pot de asemenea apărea. În unele cazuri este folositoare utilizarea unui medicament cu durată de acțiune lungă cum ar fi neostigmină (15 mg, administrată oral), deoarece se permite astfel o durată de timp mărită pentru evaluarea detaliată a forței. În toate cazurile este de dorit realizarea unor teste suplimentare pentru stabilirea definitivă a diagnosticului de MG.

Testarea electrodiagnostică *Stimularea nervoasă repetitivă* este deseori utilă pentru diagnosticul de MG. Medicația anticolinesterazică trebuie oprită cu 6-24 ore înaintea testării. Este cel mai bine să fie testați mușchii slabi sau grupele de mușchi proximale. Se administrează șocuri electrice la o rată de 2-3 șocuri pe secundă nervilor corespunzători și se înregistrează potențialul de acțiune al mușchilor. La indivizi normali amplitudinea potențialului de acțiune muscular evocat nu se schimbă la această frecvență de stimulare. La pacienții miastenici, într-un procent mai mare de 10-15% se manifestă o reducere rapidă a amplitudinii răspunsului evocat. Ca test suplimentar se administrează o singură doză de edrofonium pentru prevenirea sau diminuarea acestei reacții scăzute.

Tabelul 382- 1

Diagnosticul miasteniei gravis

Istoric	
	Diplopie, ptoză, slăbiciune
	Slăbiciune cu distribuție caracteristică
	Fluctuații și fatigabilitate: se agravează la activitate repetitivă, se ameliorează prin odihnă
	Efectele tratamentelor anterioare
Examen fizic	
	Ptoză, diplopie
	Supravegherea puterii motorii: testare cantitativă a forței musculare
	Timpul de abducție anterioară al brațului (5 minute)
	Capacitate vitală
	Absența altor semne neurologice
Teste de laborator	
	Identificare radio-imună a anticorpilor anti-AChR: ~ 90% pozitiv în MG generalizată; 50% în MG oculară; clarifică diagnosticul dacă este pozitiv; dacă testul este negativ nu exclude diagnosticul de MG
	Edrophonium chloride (Tensilon) 2 mg + 8 mg i.v.; probabilitate înaltă de diagnostic dacă este *categoric* pozitiv
	Stimulare nervoasă repetitivă; scădere cu peste 15% la 3 Hz; probabilitate înaltă de boală
	Electromiografie single-fiber: bloc și fibrilație, cu densitate normală a fibrelor; confirmă diagnosticul, dar nu este specific
	Pentru MG oculară sau craniană: excluderea leziunilor intracraniene prin TC sau RMN

SURSĂ: Drachman

Anticorpi antireceptori acetilcolinici Așa cum s-a menționat mai sus, anticorpii anti AChR sunt decelabili în serul a aproximativ 80% dintre pacienții miastenici, dar numai la aproximativ 50% dintre pacienții care prezintă slăbiciunea mușchilor oculari. Prezența anticorpilor anti-AChR duce clar la un diagnostic de MG, dar un test negativ nu exclude boala. Nivelul determinat de anticorpi anti-AChR nu corespunde perfect cu gravitatea bolii la diferiți pacienți. Oricum, la unii pacienți, o scădere a nivelului de anticorpi, determinată de tratament, este corelată deseori cu o ameliorare clinică.

Diagnostic diferențial Alte câteva afecțiuni care cauzează debilitatea musculaturii capului și/sau somatice trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial al MG. Aceste includ miastenia determinată de medicamente, sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), neurastenia, hipertiroidismul, botulismul, leziuni de masă intracraniană și oftalmoplegie externă progresivă. Tratamentul cu *penicilamină* (folosită pentru sclerodermie sau artrită reumatoidă) poate duce la MG reală, dar debilitatea este moderată și apare o îmbunătățire în câteva săptămâni sau luni de la încetarea tratamentului. Alte medicamente cum ar fi *antibioticele aminoglicozidice* în cantități foarte mari ca și *procainamida* pot cauza slăbiciuni neuromusculare la indivizi normali sau exacerbarea slăbiciunii la pacienții miastenici.

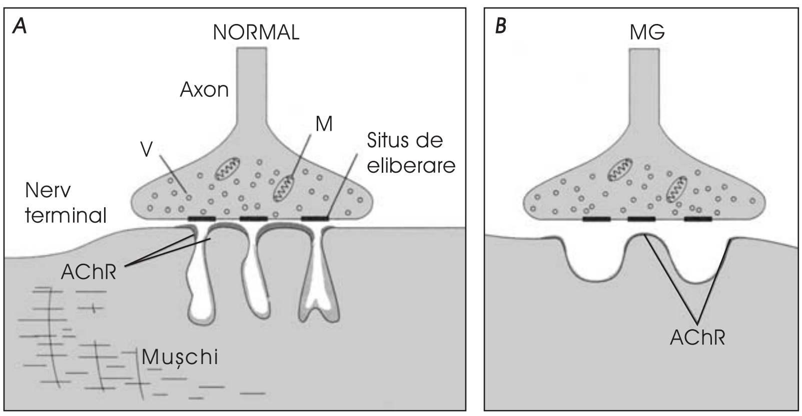


FIGURA 382-1 Diagramele joncțiunilor neuromusculare (A) normală și (B) miastenică. V = vezicule; M = mitocondrie; vezi textul pentru descrierea transmisiei normale neuromusculare. Joncțiunea MG arată reducerea numărului de AChR (punctat); cute postsinaptice turtite, simplificate; un spațiu sinaptic lărgit și un nerv terminal normal.

Sindromul miastenic Lambert-Eaton este o dereglare presinaptică a joncțiunii neuromusculare care poate cauza o slăbiciune similară cu cea din MG; mușchii proximali ai membrelor inferioare sunt cel mai des afectați, dar și alți mușchi pot fi implicați. Afecțiunile nervilor cranieni, incluzând ptoza palpebrală și diplopia, apar la 70% din pacienți și se aseamănă cu caracteristicile MG. Oricum, cele două condiții se deosebesc deoarece pacienții cu sindrom Lambert-Eaton prezintă reflexe diminuate sau absente, modificări vegetative cum ar fi gură uscată și impotență și manifestă răspunsuri crescute la stimularea nervoasă repetitivă. Se cunoaște că sindromul Lambert-Eaton este cauzat de un autoanticorp cu acțiune asupra canalelor de calciu de tip P/Q de la nivelul terminațiilor nervoase motorii, rezultând o eliberare scăzută de ACh, care poate fi detectată

la aproximativ 85% din pacienții cu LEMS. Majoritatea pacienților cu acest sindrom prezintă un neoplasm asociat, cel mai frecvent fiind carcinomul cu celule mici al plămânului care se crede că este factorul de declanșare a răspunsului imun. Diagnosticul de sindrom Lambert-Eaton poate semnala prezența unei tumori cu mult timp înainte ca ea să fie detectată, aceasta permițând îndepărtarea ei din timp. Tratamentul disfuncționalității neuromusculare implică plasmafereză și imunosupresie, ca și în cazul MG.

Neurastenia se poate prezenta cu slăbiciune și fatigabilitate, dar testele musculare arată „eliberarea sacadată“ caracteristică tulburării neorganice, iar fatigabilitatea la acești pacienți înseamnă mai degrabă extenuare sau apatie decât scăderea forței musculare la efort repetat. *Hipertiroidismul* este rapid diagnosticat sau exclus prin testele funcției tiroidiene, care trebuie realizate de rutină la toți pacienții cu suspiciune de MG. Nu are valoare diagnostică faptul că anomaliile funcției tiroidiene (hiper- sau hipotiroidismul) pot crește debilitatea miastenică. *Botulismul* poate cauza slăbiciune asemănătoare miasteniei, dar pupilele sunt deseori dilatate și stimularea nervoasă repetitivă produce mai degrabă un răspuns care *se accentuează* decât un răspuns care diminuă. Diplopia care mimează simptomele MG poate fi ocazional prezentă din cauza *leziunilor de masă intracraniene* care comprimă nervii mușchilor extraoculari (de exemplu, meningiomul crestei sfenoidale), dar RMN la nivelul capului și orbitelor de obicei descoperă leziunea.

Oftalmoplegia externă progresivă este o afecțiune rară având drept consecință debilitatea mușchilor extraoculari, care poate fi însoțită de debilitatea mușchilor proximali ai membrelor și de o varietate de alte caracteristici clinice sistemice care depășesc scopul acestui capitol. Cei mai mulți pacienți au afecțiuni mitocondriale care pot fi decelate prin biopsia musculară (vezi capitolul 383).

Afecțiuni asociate (tabelul 382-2) Pacienții miastenici au o incidență crescută a diferitelor afecțiuni asociate. *Anomaliile timice* apar la aproximativ 75% din pacienți, după cum se menționează mai sus. Modificarea neoplazică (timom) poate produce mărimea timusului, care este cel mai bine detectată la CT sau RMN a mediastinului anterior. Mărirea timusului la un pacient de peste 40 de ani ridică suspiciunea de timom. *Hipertiroidismul* poate apărea la 3 până la 8% din pacienți și poate agrava debilitatea miastenică, trebuind testată funcția tiroidiană. *Din cauza asociației MG cu alte afecțiuni autoimune*, testele sanguine pentru factorul reumatoid și anticorpi antinucleari trebuie efectuate la toți pacienții. Infecțiile cronice de orice fel pot exacerba MG și trebuie tratate cu grijă. În final, măsurătorile *funcției ventilatorii* sunt valoroase din cauza frecvenței și gravității afectării funcției respiratorii la pacienții miastenici.

Din cauza efectelor secundare ale glucocorticoizilor și ale altor agenți imunosupresivi folosiți în tratamentul MG, o examinare medicală meticuloasă trebuie întreprinsă, căutând dovezi specifice pentru infecții latente sau cronice (cum ar fi tuberculoza sau hepatita), hipertensiune, diabet, deteriorare renală și glaucom.

TERAPIE MEDICALĂ ȘI CHIRURGICALĂ (figura 382-2) Prognosticul s-a îmbunătățit remarcabil ca rezultat al progreselor terapeutice; în principiu toți pacienții miastenici pot reveni la o viață normală, cu o terapie adecvată. Metodele cele mai importante folosite în tratamentul miasteniei gravis includ medicațiile anticolinesterazice, agenții imunosupresori, timectomia și plasmafereza sau imunoglobuline administrate intravenos.

Medicația anticolinesterazică Cei mai mulți pacienți miastenici pot fi cel puțin parțial ameliorați, dar puțini pot fi readuși complet la normal prin medicația anticolinesterazică. Nu există diferențe substanțiale ale eficienței printre variatele medicamente anticolinesterazice. Piridostigmina orală este cel mai larg folosită în Statele Unite. Ca o regulă, acțiunea benefică a piridostigminei orale începe în 15 până la 30 min

Tabelul 382- 2

Tulburări asociate miasteniei gravis și teste de laborator recomandate

Tulburări asociate

Afecțiuni ale timusului: timoame, hiperplazie
Alte afecțiuni autoimune: tiroidite, boala Grave, artrita reumatoidă, lupusul eritematos, afecțiuni dermatologice, istoric familial de afecțiuni autoimune
Afecțiuni sau circumstanțe care pot agrava miastenia gravis: hipertiroidism sau hipotiroidism, infecții oculte, tratament medical pentru alte boli (antibiotice aminoglicozidice, chinina, antiaritmice)
Afecțiuni care pot interfera cu terapia: tuberculoza, diabetul, ulcerul peptic, sângerări gastro-intestinale, afectare renală, hipertensiune, astm, osteoporoză

Teste sau proceduri de laborator recomandate

CT sau RMN de mediastin
Teste pentru lupus eritematos, anticorpi antinucleari, factor reumatoid, anticorpi antitiroidieni
Testarea funcției tiroidiene
Test la tuberculină
Radiografie toracică
Măsurarea glicemiei a jéun
Teste ale funcției pulmonare
Densimetrie osoasă la pacienții vârstnici

SURSĂ: From RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease,* 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p. 379.

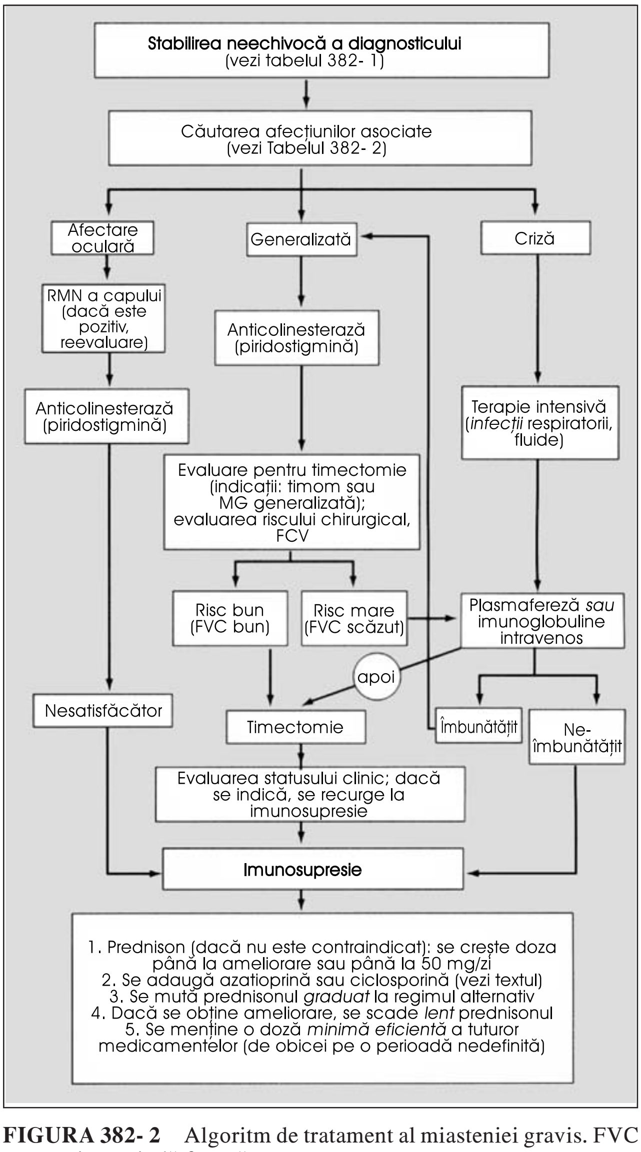


FIGURA 382- 2 Algoritm de tratament al miasteniei gravis. FVC = capacitate vitală forțată

și durează 3 până la 4 ore, dar răspunsul individual poate varia. Tratamentul este început cu o doză moderată, de exemplu 60 mg de trei până la cinci ori pe zi. Frecvența și mărimea dozelor trebuie ajustate conform necesităților pacienților, în cursul zilei. De exemplu, pacienților cu slăbiciune la mestecat și înghițit li se poate administra medicația înainte de mese în așa fel ca forța optimă să coincidă cu timpul de masă. Tabletele de piridostigmină cu acțiune lungă pot fi de ajutor să treacă pacientul peste noapte, dar nu trebuie folosite ca medicație de zi din cauza absorbției lor variabile. Doza maximă utilă de piridostigmină depășește rar 120 mg la fiecare 3 h în timpul zilei. Supradoza de medicație anticolinesterazică poate provoca slăbiciune crescută și alte efecte secundare. La unii pacienți, efectele secundare muscarinice ale medicației anticolinesterazice (diaree, crampe abdominale, salivație, greață) pot limita doza tolerată. În aceste cazuri, propantelin bromura poate fi folosită pentru blocarea efectelor vegetative secundare, fără afectarea efectelor benefice asupra musculaturii scheletice. Loperamidul este util în tratamentul diareei.

Timectomia Trebuie diferențiate două probleme: îndepărtarea chirurgicală a timomului și timectomia ca tratament pentru miastenia gravis. În cazul timomului, îndepărtarea chirurgicală este necesară din cauza posibilității extinderii locale a tumorii, deși cele mai multe timoame sunt benigne. În absența unei tumori, dovezile disponibile sugerează că mai mult de 85% din pacienți se ameliorează după timectomie, și din aceștia aproximativ 35% pot ajunge la o remisie fără medicamente. Oricum, ameliorarea este tipic întârziată de la luni la ani. Avantajul timectomiei este că oferă posibilitatea beneficiului pe termen lung, în unele cazuri diminuând sau eliminând necesitatea continuării tratamentului medical. În privința acestor beneficii potențiale și riscului neglijabil al mâinilor pricepute, timectomia a câștigat acceptarea largă în tratamentul MG. Există un consens privind faptul că timectomia trebuie efectuată la toți pacienții cu MG generalizată cu vârste între pubertate și cel puțin 55 ani. Dacă timectomia trebuie să fie recomandată ca o regulă la copii, la adulții peste 55 de ani și la pacienții cu slăbiciune limitată la mușchii oculari este încă o problemă de dezbătut. Timectomia trebuie executată în spitale în care această procedură este realizată regulat și unde personalul este experimentat în tratamentul pre- și postoperator, anestezie și în tehnicile chirurgicale ale timectomiei totale.

Imunosupresia Imunosupresia care utilizează glucocorticoizi, azatioprină și alte medicamente este eficientă la aproape toți pacienții cu MG. Alegerea fiecărui medicament utilizat trebuie ghidată după riscuri și beneficii, pentru fiecare pacient în parte. În general, îmbunătățirea clinică începe cumva mai rapid cu tratamentul steroidian decât cu alți agenți imunosupresivi. Efectele secundare ale fiecărui medicament pot opri utilizarea lui la unii pacienți, după cum este indicat mai jos.

Terapia steroidiană. Glucocorticoizii, când sunt folosiți adecvat, produc ameliorarea slăbiciunii miastenice la marea majoritate a pacienților. Doza inițială de prednison trebuie să fie relativ joasă (15 până la 25 mg/zi) pentru a evita slăbirea timpurie care apare la aproape o treime din pacienții tratați inițial cu un regim cu doze ridicate. Doza este crescută progresiv, după cum este tolerată de pacient (de obicei cu 5 mg/zi la interval de 2 până la 3 zile) până se observă o îmbunătățire clinică marcată sau este atinsă doza de 50 mg/zi. Această doză este menținută pentru 1-3 luni și apoi este modificată gradat, cu un regim terapeutic la două zile de-a lungul a încă 1-2 luni, până se atinge dozajul de 100 mg în ziua administrării. În general, pacienții încep să se amelioreze în câteva săptămâni după atingerea dozei maxime și ameliorarea continuă să progreseze pentru luni sau ani. Dozele de prednison trebuie să fie reduse gradat, dar de obicei sunt necesare luni sau ani pentru a determina doza minimă eficientă, fiind necesară monitorizarea atentă. *Câțiva pacienți sunt capabili să se descurce fără toată cantitatea de prednison*. Pacienții cu terapie glucocorticoidă pe termen lung trebuie urmăriți atent pentru prevenirea sau tratarea efectelor secundare. Erorile cel mai comune ale tratamentului steroid al pacienților miastenici cuprind:

1. Persistență insuficientă; ameliorarea poate fi întârziată sau gradată.
2. Diminuarea prea devreme, prea rapid sau excesivă a dozelor de steroizi.
3. Lipsa atenției în prevenirea și tratamentul efectelor secundare.

Managementul pacienților tratați cu glucocorticoizi este discutat în capitolul 332.

Alte medicamente imunosupresive. Azatioprina, ciclospirina sau ocazional ciclofosfamida sunt eficiente la mulți pacienți, singure sau în combinații cu terapia glucocorticoidă. Azatioprina este cel mai larg folosită din cauza siguranței relative la cei mai mulți pacienți. Efectul ei terapeutic se adaugă la cel al glucocorticoizilor și/sau permite ca doza de steroid să fie redusă. Oricum, mai mult de 10% din pacienți sunt incapabili să tolereze azatioprina din cauza reacțiilor idiosincrazice ce constau în simptome asemănătoare cu gripa, ca febră și indispoziție, depresia măduvei osoase sau anomalii ale funcției hepatice. O doză inițială de 50 mg/zi trebuie folosită ca test pentru efecte secundare adverse. Dacă aceasta este tolerată, doza este crescută gradat până ce numărul leucocitelor din sânge scade la aproximativ 3000. La pacienții care primesc concomitent steroizi, leucocitoza împiedică folosirea acestei măsurători. O reducere a numărului de limfocite sub 1000 pe microlitru și/sau creșterea hematocritului poate fi folosită ca indicație asupra dozării adecvate a azatioprinei. Doza uzuală este de 2 până la 3 mg/kg corp (incluzând grăsimea la pacienții obezi). Efectul benefic al azatioprinei începe în cel puțin 3 până la 6 luni și chiar mai mult pentru a atinge nivelul maxim.

Ciclosporina este aproximativ la fel de eficientă ca azatioprina și este folosită din ce în ce mai mult în tratamentul MG. Efectul ei benefic apare mai rapid decât în cazul azatioprinei. Poate fi folosită singură, dar este utilizată mai frecvent ca un auxiliar la steroizi pentru a reduce doza de steroid necesară. Doza obișnuită de ciclosporină este de 4 la 5 mg/kg pe zi, administrată în două doze divizate (pentru a minimiza efectele secundare). Efectele secundare ale ciclosporinei cuprind hipertensiune și nefrotoxicitate, efecte care trebuie atent monitorizate. Nivelurile sanguine ale ciclosporinei se măsoară la 12 ore după doza de seară. Intervalul terapeutic, care este măsurat prin test radioimun, este de 150 la 200 ng/l. Ciclofosfamida este rezervată pentru pacienții refractari la alte medicamente din cauza riscului relativ înalt al efectelor secundare adverse, incluzând dezvoltarea tardivă a unor neoplasme.

Plasmafereza și administrarea intravenoasă de imunoglobuline Din punctul de vedere al patogeniei mediate de anticorpi a MG, plasmafereza a fost utilizată terapeutic. Plasma, care conține anticorpii patogeni, este separată mecanic de celulele sanguine, care se întorc la pacient într-un mediu fluid convenabil. Plasmafereza produce o reducere pe termen scurt a anticorpilor anti-AChR, cu îmbunătățire clinică a multor pacienți. Astfel, este utilă ca soluție practică temporară la pacienții serios afectați sau la ameliorarea condiției pacienților anterior chirurgiei (adică timectomiei).

Indicațiile imunoglobulinelor intravenos sunt aceleași cu ale plasmaferezei: producerea ameliorării rapide pentru a ajuta pacientul în cursul unei perioade dificile de slăbiciune miastenică sau anterior intervenției chirurgicale. Acest tratament are avantajul că nu necesită echipament special sau abord venos cu lumen mare. Doza uzuală este de 400 mg/kg pe zi, timp de cinci zile succesive (doza totală = 2 g/kg). Ameliorarea apare la aproximativ 70% din pacienți începând din ziua 4 sau 5 a tratamentului și continuă săptămâni până la câteva luni. Mecanismul de acțiune al imunoglobulinelor administrate intravenos este necunoscut; tratamentul nu are efect măsurabil

asupra cantității de anticorpi circulanți anti-AchR. Reacțiile adverse sunt rare, dar includ cefalee, supraîncărcare lichidiană și, rar, blocaj renal.

Tratamentul pe termen lung al pacienților miastenici necesită alte metode terapeutice subliniate mai sus.

Tratamentul crizei miastenice Criza miastenică este definită ca o exacerbare a slăbiciunii suficientă încât să primejduiască viața; de obicei, este reprezentată de insuficiența respiratorie cauzată de slăbiciunea musculară intercostală și diafragmatică. Tratamentul trebuie realizat într-un serviciu de terapie intensivă de către medici experimentați în managementul miasteniei gravis, insuficienței respiratorii, bolilor infecțioase și în terapia de susținere electrolitică și a fluidelor. Posibilitatea ca deteriorarea să se producă din cauza medicației excesive anti-colinesterazice („criza colinergică“) este cel mai bine exclusă prin stoparea temporară a medicamentelor anti-colinesterazice. Cea mai frecventă cauză de criză este infecția intercurentă. Aceasta trebuie tratată *imediat*, din cauză că apărarea mecanică și imunologică a pacientului poate fi compromisă. Pacientul miastenic cu febră și infecții timpurii trebuie să fie tratat la fel ca alți pacienți imunocompromiși. Terapia antibiotică eficientă și instituită din timp, asistarea respiratorie și fizioterapia pulmonară sunt esențiale pentru programul de tratament. După cum s-a discutat mai sus, plasmafereza este frecvent utilă în grăbirea recuperării.

BIBLIOGRAFIE

Drachman DB: Myasthenia gravis; medical progress. N Engl J Med 330:1797, 1994

Gajdos P: Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. Clin Exp Immunol 197:49, 1994

Lennon V: Serologic diagnosis of myasthenia gravis and the Lambert Eaton myasthenic syndrome, in *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*, RP Lisak (ed). New York, Marcel Dekker, 1994, p 149

Sanders DB: *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. Philadelphia, Saunders, 1994

383

Jerry R. Mendell, Robert C. Griggs, Louis J. Ptáček

AFECȚIUNI MUSCULARE

Afecțiunile musculare discutate în acest capitol includ boli care determină debilitate musculară acută, subacută sau cronică. Unele pot cauza și dureri pe lângă, sau în loc de debilitate. → ***Dermatomiozita și polimiozita sunt discutate în capitolul 315.***

MIOPATII EREDITARE

Distrofia musculară se referă la un grup de boli ereditare progresive. Fiecare tip de distrofie musculară are caracteristici fenotipice și genetice unice (tabelul 383-1).

DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE Această tulburare recesivă X-linkată, uneori numită și *distrofie musculară pseudohipertrofică,* apare cu o incidență de aproximativ 30 la 100.000 de născuți vii de sex masculin.

Tablou clinic Distrofia Duchenne este prezentă la naștere, dar boala devine de obicei manifestă la vârste cuprinse între 3 și 5 ani. Băieții cad frecvent și au dificultate în a ține pasul cu prietenii lor la joacă. Alergatul, salturile și săritul într-un picior sunt invariabil afectate. În jurul vârstei de 5 ani, debilitatea musculară este evidentă la testare. Pentru a se ridica de pe podea, pacientul își folosește mâinile (manevra Gowers). La copii mai mari mușchii gambei sunt de obicei măriți printr-o reală hipertrofie musculară; mărirea ulterioară a gambei este denumită *pseudohipertrofie,* deoarece mușchiul este înlocuit de grăsime și țesut conjunctiv. Contracturile tendonului lui Achile și ale tractului iliotibial devin evidente la vârsta de 6 ani, când mersul pe vârfuri este asociat cu o postură lordotică. Pierderea forței musculare este progresivă, cu predilecție pentru mușchii proximali ai membrelor și flexorii gâtului; interesarea piciorului este mai severă decât cea a brațului. Între 8 și 10 ani mersul poate necesita folosirea corsetelor. Contracturile articulare și limitarea flexiei șoldului, precum și a extensiei genunchiului, cotului și încheieturii mâinii se accentuează prin repaus prelungit. La vârsta de 12 ani, cei mai mulți pacienți sunt imobilizați în scaun cu rotile. Contracturile musculare devin fixe și se dezvoltă adesea o scolioză progresivă, care poate fi asociată cu un disconfort considerabil. Diformitatea toracică asociată cu scolioză perturbă funcția pulmonară deja diminuată de debilitatea musculară. În jurul vârstei de 16-18 ani, pacienții sunt predispuși la infecții pulmonare serioase, uneori fatale. Alte cauze de deces includ aspirația de alimente și dilatația gastrică acută.

O cauză cardiacă de deces este neobișnuită, în ciuda existenței unei cardiomiopatii la aproape toți pacienții. Insuficiența cardiacă congestivă se produce rar, doar în cazul unor suprasolicitări severe, cum se întâmplă în pneumonii. Aritmiile cardiace sunt rare. ECG tipic arată o creștere a complexului RS în V_1; unde Q adânci și înguste în derivațiile precordiale; și RSR'sau unde R polifazice în V_1. Afectarea intelectului în distrofia Duchenne este frecventă; coeficientul de inteligență este cu aproximativ o deviație standard sub medie. Deteriorarea funcțiilor intelectuale pare a fi neprogresivă și afectează mai mult capacitatea verbală decât performanța intelectuală. Coeficientul de inteligență al pacienților cu boală Duchenne este mai scăzut decât al copiilor cu boli cronice și invalidante comparabile, indicând că intelectul subliminar în distrofia Duchenne nu este numai reflectarea limitării fizice. Nu s-a stabilit încă ce stă la baza acestei perturbări a intelectului în distrofia Duchenne.

Investigații de laborator Nivelurile creatinfosfokinazei (CK) serice sunt invariabil crescute de 20-100 ori față de normal. Nivelurile sunt anormale de la naștere, dar scad mai târziu datorită inactivității și pierderii masei musculare. Electromiografia (EMG) demonstrează caracteristici tipice miopatiei. Biopsia musculară arată fibre musculare de dimensiuni variabile, ca și grupuri mici de fibre necrotice și regenerative. Țesutul conjunctiv și grăsimea înlocuiesc fibrele musculare pierdute. Un diagnostic definitiv de distrofie Duchenne poate fi stabilit pe baza deficienței distrofinei în țesutul muscular biopsiat sau prin analiza mutațiilor în leucocitele din sângele periferic, după cum se va vedea mai jos.

Genetică Distrofia Duchenne este produsă de o mutație a genei responsabile de producerea distrofinei. Aceasta este o proteină de 427 kDa, localizată pe suprafața internă a sarcolemei fibrei musculare. Gena distrofinei, cu o mărime estimată de 2000 kb, este una dintre cele mai mari gene umane identificate. Ea este localizată pe brațul scurt al cromozomului X, în situl Xp21. În prezent, mutațiile genelor pot fi identificate (la aproximativ două treimi din pacienții cu boală Duchenne) folosind o baterie de teste ADNc. Delețiile nu sunt distribuite uniform pe cuprinsul genei, ci se produc cu o frecvență mai mare în apropierea capătului 5', de debut și în mijlocului genei. Dimensiunea deleției nu este corelată cu severitatea bolii. Alte tipuri de mutație, deși mai puțin frecvente, care duc la distrofie Duchenne sunt reprezentate de duplicarea genei și mutația punctiformă. Identificarea unei mutații specifice permite un diagnostic fără echivoc și face posibilă testarea exactă a purtătorilor potențiali și utilizarea celulelor lichidului amniotic sau a vilozităților coriale în diagnosticul prenatal. În familiile fără deleții sau duplicații, este de asemenea disponibilă analiza linkajului utilizând sonde ce recunosc polimorfisme ale lungimii fragmentelor de restricție.

Determinarea distrofinei din țesutul muscular reprezintă o metodă exactă de diagnosticare a distrofiei Duchenne. Cantitatea de distrofină și măsura alterării distrofinei pot fi determinate prin testul western-blot al specimenelor de biopsie musculară. În plus, colorarea imunocitochimică a mușchilor folosind anticorpi dirijați împotriva distrofinei poate fi folosită pentru a demonstra absența sau deficiența distrofinei localizată pe membrana sarcolemală. Purtătorii bolii pot manifesta un model în mozaic, dar analizele distrofinei din biopsiile musculare pentru detectarea purtătorilor nu sunt de încredere.

Morfopatologie Distrofina este o parte a complexului de mari dimensiuni format din proteine și glicoproteine sarcolemale (vezi figura 383-1). În raport cu distrofiile musculare umane, este folositor să considerăm constituenții acestui complex ca fiind împărțiți în trei grupuri. *Grupul 1* include distrofina și distroglicanii α și β. Distrofina leagă actina-F la capătul său aminoterminal și β-distroglicanii la capătul carboxiterminal; în schimb, β-distroglicanii se leagă de α-distroglicani, o glicoproteină extracelulară. La nivelul laminei bazale, α-distroglicanii se leagă de laminină. *Grupul 2* este compus din sarcoglicani, care au patru constituenți transmembranari: α-sarcoglicanul (numit anterior adhalin), β-sarcoglicanul (numit anterior A3b), γ-sarcoglicanul și δ-sarcoglicanul (cel mai nou membru identificat). *Grupul 3* este format din laminină, component integral al laminei bazale, denumită laminină 2 în mușchii scheletici. Are o structură moleculară de tip heterotrimeric în formă de cruce, cu un lanț greu α și două lanțuri ușoare β1 și γ1. Lanțul greu α al lamininei din mușchiul scheletic este denumit laminină α2.

Funcția fiecărui component al complexului distrofin-glicoproteic este încă de studiat. Cu toate acestea, observații importante indică faptul că acest complex conferă stabilitate sarcolemei. Mai mult, deficiența unui constituent al complexului determină pierderea altor componente ale complexului distrofin-glicoproteic. De exemplu, deficiențele de distrofină (distrofia Duchenne) sau de α-sarcoglican (distrofia centurilor membrelor, vezi mai jos) slăbesc sarcolema, producând distrucția membranei și o cascadă de evenimente care duc la necroza fibrei musculare. Acest lanț de evenimente are loc în mod repetat în cursul vieții unui pacient cu distrofie musculară.

TRATAMENT

Prednisonul într-o doză de 0,75 mg/kg pe zi a arătat o încetinire semnificativă a evoluției distrofiei Duchenne după 3 ani. În ciuda acestor rezultate favorabile, există pacienți care nu pot tolera în mod cert terapia cu glucocorticoizi. Creșterea în greutate reprezintă o piedică importantă pentru unii băieți. Tratamentul trebuie să fie individualizat.

DISTROFIA MUSCULARĂ BECKER Această formă mai puțin severă de distrofie musculară X-linkată a fost descrisă de Becker și Keiner în 1955. Este adesea numită și forma benignă a distrofiei musculare pseudohipertrofice. Până de curând nu se știa dacă distrofiile musculare Duchenne și Becker reprezintă tulburări distincte genetic. Acum studii de genetică moleculară arată că aceste distrofii se produc prin defecte alelice ale aceleiași gene. Distrofia Becker este de aproximativ 10 ori mai puțin frecventă decât boala Duchenne și are o incidență de circa 3 la 100.000.

Tablou clinic Modelul pierderii musculare în distrofia musculară Becker se aseamănă mult cu acela observat în distrofia Duchenne. Mușchii proximali, în special ai extremităților inferioare, sunt predominant interesați. Odată cu evoluția bolii, debilitatea se generalizează. Debilitatea musculară facială semnificativă nu este caracteristică. Hipertrofia mușchilor, în special ai gambelor, este o constatare predominantă și precoce.

Tabelul 383-1

Distrofii musculare progresive

Tipul de distrofie musculară	Genetică	Caracteristici clinice	Alte organe interesate
Duchenne	Mutație recesivă X-linkată la gena distrofinei	Debut înainte de vârsta de 5 ani Debilitate progresivă a mușchilor centurilor Incapacitatea de a merge după 12 ani Cifoscolioză Insuficiență respiratorie în decadele a doua și a treia	Cardiomiopatie Retard mental
Becker	Mutație recesivă X-linkată a genei distrofinei	Debut în copilăria precoce până la târzie Debilitate progresivă a mușchilor centurilor Abilitatea de a merge după vârsta de 15 ani Insuficiență respiratorie după decada a patra	Cardiomiopatie
Centurile membrelor (vezi tabelul 383-2)	Autozomal recesiv; include câteva tulburări cu linkajul cromozomilor 2p, 4q, 5q, 13q, 17q, 15q; *de asemenea,* Autozomal dominant; include mai multe tulburări; mutații ale cromozomul 5q	Debut în prima copilărie Debilitate lent progresivă a centurilor scapulară și pelviană	Cardiomiopatie
Congenitală	Autozomal recesiv; include tulburări cu linkajul cromozomilor 6q și 9q	Debut la naștere sau în primele luni de viață Hipotonie, contracturi, achiziții întârziate Insuficiență respiratorie progresivă la unii, staționară la alții	Tulburări ale sistemului nervos central (hipomielinizare și malformații) Afectare oculară
Miotonică	Autozomal dominant; extinderea regiunii instabile a cromozomului 19q13.3	De obicei, debut în a doua decadă, dar și în copilărie dacă mama a fost afectată Debilitate lent progresivă a mușchilor pleoapelor, feței, gâtului și distali ai membrelor Miotonie	Tulburări de conducere cardiacă Retard mental Cataractă Alopecie frontală Atrofie gonadică Hipertensiune Surditate
Fascioscapulo-humerală	Autozomal dominantă; mutații la cromozomul 14q	Debut înainte de vârsta de 20 ani Debilitate lent progresivă a mușchilor feței, centurii scapulare, flexori dorsali ai piciorului	Hipertensiune Surditate Boala Coat (oculară)
Oculofaringiană	Autozomal dominant; mutații la cromozomul 14q	Debut în decada 5 sau 6 Debilitate lent progresivă a mușchilor extraoculari, faringieni și ai membrelor	–

Majoritatea pacienților cu boală Becker prezintă pentru prima dată semne de dificultate între 5 și 15 ani, deși debutul se poate produce în decada a treia și a patra și chiar mai târziu. Prin definiție, pacienții cu boala Becker se deplasează și după vârsta de 15 ani, permițând diferențierea clinică între distrofia Becker și Duchenne. Pacienții cu distrofie Becker au o speranță de viață redusă, dar majoritatea supraviețuiesc în decadele a patra și a cincea.

Retardul mental poate fi observat la distrofia Becker, dar nu atât de frecvent ca în cea Duchenne. În distrofia Becker se produce interesare cardiacă, care poate avea ca rezultat insuficiență cardiacă.

Investigații de laborator CK serică, EMG și elementele biopsiei musculare se aseamănă foarte mult cu cele din distrofia Duchenne. Diagnosticul distrofiei musculare Becker necesită testul western-blot al eșantioanelor biopsiei musculare, care evidențiază reducerea cantității de distrofină sau dimensiuni anormale ale acesteia. Pe lângă aceasta, în distrofia Becker analiza mutațiilor ADN în leucocitele din sângele periferic recunoaște deleția și duplicația genei distrofinei cu aproximativ același procent (65%) ca cel observat în distrofia Duchenne. În ambele distrofii – Becker și Duchenne – dimensiunea deleției ADN nu prezice severitatea clinică a bolii; totuși, în aproximativ 95% dintre pacienții cu distrofie Becker, delețiile ADN nu alterează scheletul necesar citirii ARN-ului mesager. Această mutație „intrascheletică“ permite producția unei cantități de distrofină și justifică mai degrabă prezența distrofinei alterate decât absența acesteia la testul western-blot.

TRATAMENT

Utilizarea prednisonului nu a fost studiată adecvat în distrofia Becker și în alte tulburări cu deficiențe ușoare ale distrofinei.

DISTROFIA CENTURILOR MEMBRELOR Acest termen a fost introdus în 1954 în reevaluarea Walton și Natrass a clasificării distrofiilor musculare. De la început, a fost evident că distrofia centurilor reprezintă mai mult decât o tulburare.

Tablou clinic Debilitatea musculară afectează atât bărbații, cât și la femeile, cu debut ce variază între sfârșitul primei decade și decada a patra. Cele mai multe distrofii ale centurilor sunt progresive și afectează mușchii centurilor pelvină și scapulară. Poate să apară insuficiența respiratorie prin afectarea diafragmului. Distribuția debilității și rata progresiunii variază de la o familie la alta. La unii pacienți afectarea cardiacă duce la insuficiență cardiacă congestivă și aritmii; ocazional, pacienții pot prezenta o cardiomiopatie. Funcțiile intelectuale rămân normale.

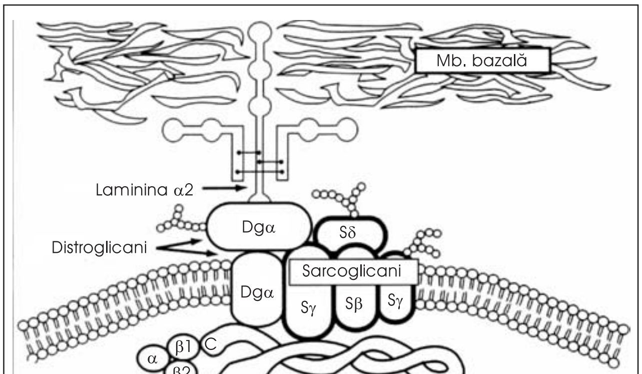


FIGURA 383-1 Distrofina se localizează pe fața citoplasmatică a membranei, subsarcolemal. Complexul sintrofinic, alcătuit din α, β1 și β2, este reprezentat în localizarea prezumtivă în relație cu complexul distrofin-glicoproteic. Vezi textul pentru explicații suplimentare.

Investigații de laborator Creșterea CK serice și elementele miopatice ale EMG și biopsiei musculare sunt indiciile modificărilor miopatice caracteristice de la nivelul centurilor. Este necesară o atenție deosebită pentru a exclude tulburările fenotipic similare, ca atrofia musculară spinală și miopatiile metabolice și inflamatorii. Disponibilitatea testului western-blot pentru distrofină-sarcoglicani permite diferențierea clară dintre distrofia centurilor și distrofia musculară Becker și Duchenne.

Genetică Distrofia centurilor membrelor se referă la mai multe afecțiuni cu transmitere autozomal dominantă sau autozomal recesivă. În clasificarea genetică nou propusă, *LGMD1* se referă la cazurile moștenite dominant, în timp ce *LGMD2* este indicatorul transmiterii recesive. În prezent, linkajul genetic a stabilit o singură, dominantă tulburare moștenită, LGMD1A. Dimpotrivă, formele moștenite recesiv, formează în acest moment LGMD cu numărul 6. De fiecare dată linkajul genetic a fost stabilit, iar pentru cele mai multe forme este cunoscută deficiența proteică specifică (tabelul 383-2 și figura 383-1). În LGMD2A defectul constă în calpaina 3, o protează neutră activată de calciu, specific musculară. Sarcoglicanii α, β, γ, δ sunt deficienți în LGMD de la 2C la F. În deficitele tardive, complexul distrofin-glicoproteic este afectat, ducând la debilitate musculară similară celei din distrofia Duchenne.

TRATAMENT

Poate fi oferit tratament suportiv, dar nu și tratament specific. Corsetele lungi pentru picior sunt uneori folositoare pentru adulți. Scaunul cu rotile poate fi esențial și poate ajuta la economisirea energiei pentru muncă sau activități recreative. Afectarea mușchilor cardiaci sau respiratori poate impune tratament individualizat.

DISTROFIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ Această tulburare rară autozomal recesivă include patru subgrupuri de boli genetice cu o mare variabilitate clinică. Afectarea variabilă a creierului și ochilor poate ajuta la diferențierea acestor afecțiuni; două au fost asociate unor cromozomi specifici, un defect specific fiind identificat în unul din cazuri.

Tablou clinic Toate formele de distrofie musculară congenitală sunt prezente la naștere sau în primele luni de viață și se manifestă prin hipotonie, debilitatea proximală a membrelor și contracturi articulare interesând coatele, șoldurile, genunchii și gleznele. Contracturile prezente la naștere sunt cunoscute ca *artrogripoză*. Debilitatea mușchilor faciali se poate produce, dar musculatura altor nervi cranieni este respectată. Severitatea variază mult, dar aproape jumătate dintre nervii afectați nu dobândesc niciodată capacitate de funcționare independentă. Decesul se poate precoce produce datorită insuficienței respiratorii apărută în viața copilului. Unii pacienți învață să meargă, deși dificultățile în activitățile motorii (de exemplu fuga) persistă.

O formă a distrofiei musculare congenitale are numai

Tabelul 383-2

Distrofiile musculare ale centurilor produse de defecte proteice asociate membranei musculare

Afecțiunea	Proteina	Mărimea	Localizarea cromozomială
LGMD1A	Necunoscută	Necunoscută	5q31-33
LGMD2A	Calpaina 3	95 kDal	15q15.1-15.3
LGMD2B	Necunoscută	Necunoscută	2p13.3
LGMD2C	γ-sarcoglican	35 kDal	13q12
LGMD2D	α-sarcoglican	50 kDal	17q12-21.33
LGMD2E	β-sarcoglican	43 kDal	4q12
LGMD2F	δ-sarcoglican	35 kDal	5q33-34

NOTĂ: LGMD = distrofia centurilor membrelor. Tipul 1A este autozomal dominant; tipurile 2A-F sunt autozomal recesive.

caracteristicile musculare descrise mai sus; alte trei forme prezintă implicarea sistemului nervos central. Pacienții cu deficiența lamininei α2 (fostă merosină) prezintă la rezonanța magnetică nucleară demielinizarea difuză a substanței albe; nu asociază atrofie cerebrală, dilatație ventriculară sau hipoplazie cerebeloasă. Manifestările clinice ale hipomielinizării cerebrale sunt ușoare, capacitatea scăzută de învățare fiind cea mai importantă problemă. În *distrofia musculară congenitală Fukuyama*, prezentă mai ales în Japonia, pacienții sunt sever afectați și retardați mintal; cei mai mulți au convulsii și mor în jurul vârstei de 20 de ani. Apar microcefalia și lărgirea ventriculilor. Micropoligiria este frecventă. În *distrofia musculară congenitală cu displazie cerebro-oculară*, apar aceleași trăsături clinice ca în distrofia Fukuyama, cu asocierea modificărilor oculare: defecte corneene, cataracte, displazie retiniană, hipoplazia nervului optic.

Investigații de laborator Creșterile CK serice variază de la valori normale până la valori de 10 de ori mai mari decât normalul. EMG arată un model miopatic, iar elementele biopsiei musculare prezintă caractere distrofice. În deficitul de laminină α2, mușchiul își pierde proteinele.

Genetică Gena care codifică laminina α2 este prezentă pe cromozomul 6q22-23; mutațiile specifice au fost identificate la unii pacienți cu această formă de distrofie musculară congenitală. Deficiența de laminină α2 se poate opune efectului complexului distrofin-glicoproteic (figura 383-1).

Gena pentru distrofia musculară congenitală Fukuyama nu a fost identificată, dar a fost localizată pe brațul lung al cromozomului 9. Gena incriminată în apariția distrofiei musculare cu displazie cerebro-oculară nu a fost localizată. Cazurile cu distrofie musculară fără interesarea creierului sau ochilor nu au avut descrise gene incriminate.

℞ TRATAMENT

Tratamentul suportiv și în special elongațiile pentru a ameliora gradul de mișcare articulară sunt importante pentru distrofiile musculare congenitale. Nou-născuții și copiii foarte mici necesită scaune special adaptate pentru mers și stat pentru a maximiza capacitățile funcționale.

DISTROFIA MIOTONICĂ Această afecțiune are o incidență de 13,5 la 100.000 născuți vii și interesează în proporții egale bărbații și femeile. Reprezintă cea mai frecventă distrofie musculară la adult.

Tablou clinic Expresia clinică a distrofiei miotonice variază mult și afectează multe sisteme, pe lângă cel muscular. Pacienții cu distrofie miotonică au o înfățișare tipică, cu fața lunguiață, cu trăsături ascuțite, datorită atrofiei și slăbiciunii mușchilor temporal, maseter și facial. Mușchii gâtului, incluzând flexorii și sternocleidomastoidienii, ca și mușchii distali ai membrelor, sunt devreme interesați. Debilitatea extensorilor piciorului, extensorilor degetelor și mușchilor mici ai mâinii alterează funcționarea. Debilitatea flexorilor dorsali ai piciorului poate cauza picior balant. Mușchii proximali rămân puternici pe tot cursul bolii, deși atrofia și debilitatea preferențială a mușchilor cvadricepși se poate produce la mulți pacienți. Interesarea mușchilor palatului, faringelui și limbii produce vorbire dizartrică, voce nazonată și probleme de deglutiție. Unii pacienți prezintă debilitatea diafragmului și a mușchilor intercostali, care poate duce la insuficiență respiratorie.

Miotonia, care de obicei apare în jurul vârstei de 5 ani, este evidențiată prin percuția mușchilor eminenței tenare, ai limbii și extensorului mâinii. Miotonia produce o relaxare lentă a pumnului strâns, urmând după o închidere voluntară puternică. Atrofia musculară avansată face miotonia mai dificil de detectat.

Distrofia miotonică congenitală este o formă mai severă a bolii, ce apare la aproximativ 25% din sugarii cu mame afectate. Este caracterizată prin debilitate musculară severă facială și la nivelul globilor oculari și insuficiență respiratorie neonatală. Cei mai mulți pacienți își vor reveni din suferința respiratorie. Pacienții cu distrofie miotonică congenitală au de obicei inteligență scăzută.

Tulburările cardiace se produc la majoritatea pacienților cu distrofie miotonică. Anomaliile electrocardiografice sunt frecvente, incluzând bloc atrio-ventricular de gradul unu sau interesare mai extinsă a sistemului de conducere. Se pot produce bloc atrioventricular complet și moarte subită. Insuficiența cardiacă congestivă se produce rar, dar poate să apară datorită cordului pulmonar secundar insuficienței respiratorii. Prolapsul de valvă mitrală se produce, de asemenea, frecvent la pacienții cu distrofie miotonică.

Alte caracteristici asociate cu distrofia miotonică includ intelect afectat, hipersomnie, cataractă subcapsulară posterioară, alopecie frontală, atrofie a gonadelor, rezistență la insulină și scăderea motilității esofagului și colonului.

Investigații de laborator Diagnosticul distrofiei miotonice se poate sprijini, de obicei, doar pe examenul clinic. Nivelurile CK serice pot fi normale sau ușor crescute. În cele mai multe cazuri EMG pune în evidență caracteristici electromiografice de miotonie. Biopsia musculară arată atrofie musculară interesând selectiv fibrele tip I în 50% din cazuri. Tipic, poate fi observată creșterea numărului de nuclei centrali. Necroza fibrelor musculare și dezvoltarea țesutului conjunctiv, frecvente la alte distrofii musculare, nu se produc de obicei în distrofia miotonică.

Genetică Distrofia miotonică este o tulburare autosomal dominantă. Dovezile indică faptul că noile mutații nu contribuie la fondul comun al indivizilor afectați. Studiile indică acum că la nivelul genei 19q13.3, pacienții cu distrofie miotonică demonstrează o regiune instabilă a ADN-ului caracterizată prin creșterea numărului de secvențe trinucleotidice CTG. O accentuare a severității fenotipului bolii la generații succesive (anticiparea genetică) este acompaniată de o creștere a numărului de secvențe trinucleotidice. Un tip similar de mutație a fost identificat în sindromul cromozomului X fragil (vezi capitolul 363). O secvență instabilă a tripletului în distrofia miotonică poate fi folosită pentru diagnosticul prenatal. Boala congenitală apare aproape exclusiv la sugarii născuți din mame afectate; este posibil ca sperma cu repetiții mari ale secvențelor trinucleotidice să nu fie fertilă.

Proteina codificată de regiunea adiacentă secvenței instabile are o compoziție de aminoacizi omologă cu a proteinkinazei (cunoscută ca miotonin-protein kinază). Alte gene pot fi afectate de repetarea trinucleotidului.

Un subset de pacienți cu trăsături de boală multisistemică asemănătoare distrofiei miotonice nu prezintă expansiunea diagnostică a trinucleotidelor; debilitatea în aceste cazuri tinde să fie proximală, mai degrabă decât distală. Această afecțiune a fost numită miopatie miotonică proximală (PROMM=*pro*ximal *m*yotonic *m*yopathy). Cel puțin o proporție din cazurile cu PROMM poate fi determinată de o mutație pe un locus cromozomial diferit de cel care determină miopatia miotonică.

℞ TRATAMENT

Miotonia din distrofia miotonică rareori beneficiază de tratament. Fenitoina reprezintă agentul preferat pentru pacienții ocazionali care necesită medicamente antimiotonice; alți agenți, în special chinina și procainamida, pot altera funcția de conducere cardiacă. Inserția de pacemaker cardiac va trebui luată în considerare la pacienții cu sincope neexplicate sau anomalii avansate ale sistemului de conducere cu bloc de gradul doi sau cu tulburări de conducere trifasciculare cu prelungire marcată a intervalului PR. Corecția ortopedică a gleznei este folosită pentru prevenirea piciorului balant la pacienții cu slăbiciune distală a extremității inferioare.

DISTROFIA MUSCULARĂ FACIOSCAPULOHUMERALĂ Această formă de distrofie musculară are o incidență de aproximativ 1 la 20.000. Este o formă distinctă față de tulburarea oarecum similară cunoscută sub numele de distrofie scapuloperoneală.

Tablou clinic Tipic, boala debutează în copilărie și la adulții tineri. În cele mai multe cazuri debilitatea musculară facială reprezintă manifestarea inițială, apărând ca o incapacitate de a zâmbi, a fluiera și de a închide complet ochii. Mai ales debilitatea mușchilor centurii scapulare față de cea a mușchilor faciali aduce pacientul în atenția medicilor. Disfuncția mușchilor stabilizatori scapulari face dificilă ridicarea brațului. Bascularea scapulară devine vizibilă la încercarea de abducție și la mișcările anterioare ale brațelor. Mușchii biceps și triceps pot fi afectați sever, cu relativa cruțare a mușchiului deltoid. Dificultatea de extensie a pumnului o depășește invariabil pe aceea de flexie a pumnului, iar debilitatea mușchilor din compartimentul anterior al piciorului poate duce la picior balant.

La majoritatea pacienților debilitatea se limitează la musculatura facială, a extremității superioare și a extremității inferioare distale.În 20% din cazuri, debilitatea musculară progresează și interesează și mușchii centurii pelviene, ceea ce are ca rezultat o slăbire funcțională severă și necesitatea unui cărucior pentru deplasarea pacientului.

Caracteristic, pacienții cu distrofie facioscapulohumerală nu prezintă interesarea altor organe, deși hipertensiunea oscilantă este frecventă și există o creștere a incidenței surdității nervoase. De asemenea, apare și boala Coats, o tulburare constând în telangiectazii, exudate și dezlipire retiniană.

Investigații de laborator CK serică poate fi normală sau ușor crescută: EMG indică de obicei un model miopatic. Biopsia musculară arată caracteristici miopatice nespecifice. Un infiltrat inflamator remarcabil, ce are adesea distribuție multifocală, este prezent în unele biopsii. Cauza sau semnificația acestor caracteristici este necunoscută.

Genetică A fost stabilit un model de transmitere autosomal dominant cu penetrare aproape completă, dar este necesară examinarea fiecărui membru al familiei pentru confirmare, deoarece aproximativ 30% din cei afectați nu sunt conștienți de afecțiune. Distrofia scapulohumerală a fost asociată de cromozomul 4q35, dar nici gena și nici produsul ei nu sunt cunoscute. Cu toate acestea, deleția heterocromatinei telomerice la 4q35 s-a demonstrat a produce boală cu o mare probabilitate. În plus, este o corelație semnificativă între severitatea bolii și mărimea deleției 4q35. Sunt posibile detectarea purtătorilor și diagnosticul prenatal. Majoritatea cazurilor sporadice reprezintă noi mutații. Heterogenitatea genetică a fost documentată pentru distrofia facioscapulohumerală; în unele familii, afecțiunea este asociată cromozomului 4.

℞ TRATAMENT

Nici un tratament specific nu este disponibil; corecția ortopedică a gleznei este utilă pentru cei cu picior balant. Procedeele de stabilizare scapulară ameliorează bascularea scapulară, dar pot să nu amelioreze funcția.

DISTROFIA OCULO-FARINGIANĂ Distrofia musculară oculofaringiană reprezintă una dintre tulburările distincte care se prezintă cu *oftalmoplegie externă progresivă* descrisă de tulburări caracterizate de ptoză palpebrală lent progresivă și limitare a mișcărilor ochilor, cu păstrarea reacțiilor pupilare la lumină și a acomodării. De obicei pacienții nu se plâng de diplopie în comparație cu acele afecțiuni cu un debut mai acut al slăbiciunii mușchilor oculari (de exemplu miastenia gravis).

Tablou clinic Este o formă cu debut tardiv a distrofiei musculare. Distrofia musculară oculo-faringiană se prezintă, de obicei, cu ptoză și/sau disfagie în decada a patra până la a șasea. Afectarea mușchilor extraoculari este mai puțin importantă în perioada inițială, dar se poate agrava mai târziu. Tulburările de deglutiție pot deveni severe, până la acumularea secrețiilor și repetarea episoadelor de aspirație. De asemenea, poate apărea slăbiciune ușoară a gâtului și extremităților.

Investigații de laborator Nivelul seric al CK poate fi crescut de 2-3 ori față de normal. O EMG cu trăsături miopatice este tipică. La biopsia musculară fibrele conțin vacuole, iar microscopia electronică arată că acestea conțin spirale membranoase, acumulări de glicogen și alte fragmente nespecifice asemănătoare lizozomilor. O trăsătură distinctă a distrofiei oculo-faringiene este prezența filamentelor tubulare, cu 8,5 nm diametru, în interiorul nucleilor fibrelor musculare.

Genetică Distrofia oculo-faringiană are un model de transmitere autosomal dominant cu penetrare completă. Canadienii francezi reprezintă un grup etnic frecvent afectat. Tulburarea apare cu o frecvență crescută și în familiile americano-hispanice din sud-vestul Statelor Unite. A fost raportată o frecvență mare la rudele evreilor din estul Europei. Gena pentru distrofia musculară oculo-faringiană este situată în regiunea cromozomului 14 care conține genele pentru lanțurile grele α și β ale miozinei cardiace.

℞ TRATAMENT

Disfagia poate produce inaniție și face distrofia musculară oculo-faringiană o boală potențial amenințătoare a vieții. Miotomia cricofaringiană poate ameliora deglutiția, deși ea nu previne aspirația. Sprijinirea pleoapelor poate ameliora vederea la pacienții la care ptoza palpebrală obstruează vederea; candidații pentru rezolvarea chirurgicală a ptozei trebuie să fie selecționați cu atenție; cei cu debilitate facială severă nu sunt eligibili pentru operație.

MIOPATII DISTALE Pacienții cu slăbiciune musculară predominant distală au adesea afectarea nervilor periferici sau a celulelor din coarnele anterioare decât afecțiuni ale mușchilor. Totuși, acestea reprezintă un grup heterogen de afecțiuni rare în care sunt dovezi histologice și electromiografice în favoarea miopatiei. Aceste miopatii distale pot fi separate în două tipuri cu debut în viața adultă târziu și două tipuri cu debut precoce în viața adultă.

Cea mai cunoscută formă cu debut târziu a fost descrisă de Welander. Ea se transmite ca o boală autosomal dominantă, cu debut în a cincea decadă. Debilitatea începe la mâini, iar interesarea musculaturii distale a gambelor se produce mai târziu în evoluția bolii. Interesarea extremităților inferioare începe la mușchii din compartimentul distal anterior. Nivelul seric al CK este fie normal, fie ușor crescut în această situație. Modificările biopsiei musculare sunt cu fibre musculare care prezintă vacuole.

O altă formă de miopatie distală cu debut târziu în viața adultă este de asemenea transmisă autosomal dominant, dar apare la pacienți nescandinavi și în Finlanda. Debilitatea începe cu compartimentul anterior al regiunilor distale ale extremităților inferioare. Nivelul seric al CK este normal sau ușor crescut. Biopsia musculară prelevată de la acești pacienți relevă fibre musculare cu vacuole.

Ambele miopatii distale cu debut precoce în viața adultă au o transmitere autosomal recesivă. Într-un tip, debilitatea începe în compartimentul anterior al regiunii distale a extremităților inferioare, deși în unele cazuri poate începe la mâini. CK serică este moderat crescută (mai puțin de 10 ori față de normal) și biopsia musculară relevă o miopatie, multe fibre musculare având vacuole. Cealaltă formă de miopatie distală cu debut precoce la adulți (miopatia Miyoshi) este diferențiabilă prin debilitatea care începe în compartimentul posterior, adică la nivelul mușchiului gastrocnemian. Nivelul seric al CK

este mult crescut în această ultimă formă (peste 10 ori față de normal) și biopsia arată o miopatie fără fibre vacuolare. Miopatia Miyoshi este asociată cromozomului 2p12-14.

MIOPATII CONGENITALE

Aceste tulburări rare sunt deosebite de distrofiile musculare prin prezența în mușchi a anomaliilor specifice histochimice și structurale. Au fost descrise trei tipuri majore: *boala miezului central* (central core), *miopatia nemalinică* și *miopatia centro-nucleară* (*miotubulară*). Alte tipuri rare de boli cum sunt boala multinucleară, miopatia corpului amprentei digitale („fingerprint body myopathy") și miopatia sarcotubulară nu sunt discutate aici (vezi Griggs et al).

BOALA MIEZULUI CENTRAL **Tablou clinic** Pacienții cu boală a miezului central pot prezenta diminuări ale mișcărilor fetale și prezentație pelviană. Se produc hipotonie și întârziere motorie, în special a mersului. Mai târziu în copilărie, apar probleme la urcarea scărilor, alergat și ridicatul în picioare de la podea. La examinare se constată o ușoară slăbiciune facială și a mușchilor flexori ai gâtului, ca și slăbiciune a musculaturii proximale a extremităților, în special la picioare. Anomaliile scheletice includ: luxație congenitală de șold, scolioză și pes cavus (picior excavat); picioarele lipite pot de asemenea să apară. Multe cazuri nu sunt progresive, dar excepțiile apar adeseori.

Investigații de laborator CK serică este de obicei normală. EMG demonstrează un model miopatic. Biopsia musculară este diagnostică, arătând fibre cu una sau mai multe zone discrete centrale sau excentrice, lipsite de enzime oxidative. Miezurile apar preferențial în fibrele de tip I și sunt constituite din sarcomere prost aliniate asociate cu curgerea discurilor Z.

Genetică Transmiterea autosomal dominantă este caracteristică; apar de asemenea și cazuri sporadice. Boala este determinată de o mutație punctiformă a genei receptorului pentru rianodină pe cromozomul 19q, care codifică canalele de eliberare a calciului de la nivelul reticulului sarcoplasmic din mușchiii scheletici; mutațiile acestei gene mai apar în unele cazuri moștenite de hipertermie malignă moștenită (vezi și capitolul 363).

TRATAMENT

Pacienții cu boală a miezului central de obicei nu necesită tratament specific; cu toate acestea, recunoașterea acestei boli este importantă, deoarece este bine stabilită predispoziția acestor pacienți pentru *hipertermie malignă* în timpul anesteziei generale.

MIOPATIA NEMALINICĂ Termenul se referă la prezența distinctivă a unor structuri filamentare (*nema* = fir în limba greacă) în interiorul fibrelor musculare.

Tablou clinic Clinic, miopatia nemalinică este heterogenă. Forma neonatală severă se prezintă cu hipotonie și dificultăți de alimentație care duc la deces precoce. Mai frecvent apare o întârziere a achizițiilor motorii. Evoluția este neprogresivă sau lent progresivă. Aspectul fizic poate fi izbitor datorită lungimii și îngustimii feței sau capului, cu boltă palatină înaltă, și gură permanent deschisă datorită prognatismului mandibular. Alte anomalii scheletice includ: torace excavat, cifoscolioză, pes cavus și deformări „în ciomag" ale picioarelor. Slăbiciunile musculare faciale și generalizate sunt frecvente. Aceste două forme din copilăria precoce sunt cunoscute ca *miopatia nemalinică congenitală*, în contrast cu tulburarea cu debut la vârsta adultă cu debilitate proximală progresivă. Interesarea miocardică reprezintă o manifestare neobișnuită a miopatiei nemalinice, care a fost asociată atât cu forma congenitală, cât și cu cea cu debut în perioada adultă.

Investigații de laborator CK serică este normală sau ușor crescută. EMG în mușchii slăbiți pune în evidență un traseu miopatic cu potențiale de fibrilație ocazionale. Biopsia musculară este diagnostică, arătând grupuri de filamente sau corpi filiformi (corpi nemalinici). Filamentele se produc de preferință, dar nu exclusiv, în fibrele musculare de tip 1, biopsia arătând de asemenea predominanța fibrelor musculare de tip 1. Filamentele provin din materialul discului Z al fibrei musculare. În forma neonatală mai severă filamentele sunt frecvent observate în nucleul fibrelor musculare.

Genetică Miopatia nemalinică prezintă cel puțin două modele de transmitere: autozomal recesivă și autozomal-dominantă cu penetranță incompletă. Pot să apară cazuri sporadice. Gena pentru miopatia nemalinică transmisă autozomal dominant este situată pe cromozomul 1p; a fost găsită o mutație în gena α-tropomiozinei (TPM3).

TRATAMENT

Nu există tratament specific pentru această afecțiune; unii pacienți necesită corsetare sau intervenție chirurgicală pentru scolioză și corecția ortopedică a gleznei pentru debilitatea distală a membrelor inferioare.

MIOPATIA CENTRONUCLEARĂ **Tablou clinic** Se produc trei variante distincte ale acestei boli. *O formă neonatală a miopatiei centronucleare* se prezintă cu hipotonie severă și slăbiciune severă la naștere. Asistarea respiratorie poate fi necesară și dificultățile de deglutiție pot necesita hrănirea pe tub. Această formă de boală are un prognostic prost, adesea cu rezultat fatal. Forma *infantilă tardivă a copilăriei precoce a miopatiei centronucleare* se prezintă cu achiziții motorii întârziate. Mai târziu devin vizibile dificultăți la alergat și urcatul scărilor. Un aspect marfanoid, corpul subțire, fața lungă și îngustă și bolta palatină înaltă sunt tipice. Pot apărea scolioza și deformarea picioarelor („în ciomag"). Această afecțiune poate fi neevolutivă sau evolutivă către slăbiciune, necesitând un scaun cu rotile pentru deplasare. Ptoza și oftalmoplegia externă progresivă, ca și afectarea musculaturii extraoculare de diferite grade reprezintă caracteristici ale acestor forme ale miopatiei (atât cea neonatală, cât și cea infantilă tardivă).

A treia variantă, tipul *juvenil-adult al miopatiei centronucleare,* are un debut în decada a doua sau a treia. Pacienții au mișcări complete ale mușchilor extraoculari și rareori apare ptoză. Pacienții prezintă slăbiciune a membrelor neevolutivă, ușoară și nu au anomalii ale scheletului asociate.

Investigații de laborator În fiecare dintre aceste forme de miopatie centronucleară nivelurile CK serice sunt normale sau ușor crescute. Studiile EMG sunt specifice, arătând unde pozitive ascuțite și potențiale de fibrilație, descărcări complexe și repetitive și, rar, descărcări miotonice. Biopsia musculară pe secțiuni longitudinale arată șiruri de nuclei centrali, adesea înconjurați de un halou. În secțiunile transversale, nucleii centrali sunt găsiți în 25-80% din fibrele musculare.

Genetică Gena pentru forma neonatală a fost identificată pe Xq28, permițând identificarea purtătorilor și diagnosticul prenatal. În tulburările infantile, dovezile susțin transmiterea probabil autosomal recesivă, iar în forma juvenil-adultă un model de transmitere autosomal dominant.

TRATAMENT

Pacienții cu forma neonatală a miopatiei centronucleare necesită o evaluare atentă a susținerii funcției respiratorii și alimentării prin gavaj. Pentru pacienții cu forma infantilă sunt necesare ajutorul ambulator, dispozitivele de protezare și, mai puțin frecvent, căruciorul. Ocazional, pacienții beneficiază de intervenții chirurgicale pentru scolioză.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI ENERGETIC MUSCULAR

Mușchii scheletici utilizează două surse principale de energie – acizi grași și glucoză. Anomaliile în utilizarea glucozei sau a acizilor grași pot fi asociate cu aspecte clinice distincte. Aspectele clinice pot varia de la un sindrom dureros acut cu rabdomioliză și mioglobinurie până la debilitate musculară progresivă cronică, simulând distrofia musculară.

STOCAREA GLICOGENULUI ȘI DEFECTELE GLICOLITICE Aceste tulburări pot fi împărțite în forme care determină intoleranță la efort, particular prin durere musculară intermitentă și mioglobinurie, și forme în care debilitatea musculară fixă este trăsătură clinică esențială. Ultima poate mima distrofia musculară a centurilor membrelor sau miopatiile inflamatorii.

Tulburări de stocare a glicogenului care produc debilitate musculară fixă Trei forme clinice ale deficitului de maltază acidă *(glicogenoza de tip II)* pot fi distinse, toate cu transmitere autozomal recesivă. Gena pentru maltaza acidă se găsește pe brațul lung al cromozomului 17. *Deficitul de maltază acidă forma infantilă* este cea mai frecventă și are debutul simptomelor în primele 3 luni de viață. Copiii dezvoltă slăbiciune musculară severă, cardiomegalie, hepatomegalie și insuficiență respiratorie. Acumularea de glicogen în neuronii motori din măduva spinării și trunchiul cerebral contribuie la debilitatea musculară. Decesul se produce de obicei în jurul vârstei de un an. În *deficitul de maltază acidă al copilăriei* tabloul clinic seamănă cu cel al distrofiei musculare. Achizițiile motorii întârziate rezultă din debilitatea mușchilor membrelor proximale și interesarea mușchilor respiratori. Inima poate fi interesată, dar ficatul și creierul sunt neafectați. *Forma adultă a deficitului de maltază acidă* începe în a treia sau a patra decadă. Insuficiența respiratorie și debilitatea diafragmatică sunt adesea manifestările inițiale prevestind debilitatea musculară progresivă. Ficatul și cordul nu sunt afectate.

În toate formele de deficit al maltazei acide, CK serică este de obicei crescută (de 2-10 ori față de normal). Examinarea electromiografică demonstrează un model miopatic, dar alte trăsături sunt în special distinctive și ele includ descărcări miotonice, suite de fibrilații și unde pozitive și descărcări repetitive complexe. Uneori, aceste descărcări EMG speciale sunt foarte pronunțate în mușchii paraspinali lombosacrați. Biopsia musculară arată vacuole conținând glicogen și fosfatază acidă lizozomală. La microscopie electronică, se găsesc glicogen legat de membrană și glicogen tisular liber. Diagnosticul definitiv este stabilit prin determinarea enzimei în mușchi.

Nu a fost stabilită nici o metodă adecvată de înlocuire a enzimei. A fost susținută o dietă hiperproteică, dar nici tratamentul dietetic nu își dovedește eficacitatea. Aportul intravenos de enzimă nu și-a dovedit eficacitatea.

În *deficiența enzimei de deramificare (glicogenoza tip III)* apare o formă lent progresivă de debilitate musculară, adesea după pubertate. Rareori poate fi observată mioglobinuria. Pacienții sunt frecvent diagnosticați în copilărie, datorită hepatomegaliei, încetinirii creșterii, hipoglicemiei, hipotoniei și achizițiilor motorii întârziate. *Deficiența enzimei de ramificare (glicogenoza tip IV)* este o boală de stocare a glicogenului rară și fatală caracterizată de eșecul creșterii și hepatomegalie. Pot fi prezente hipotonia, epuizarea musculară, dar mușchii scheletici au manifestări minore comparativ cu insuficiența hepatică.

Tulburări ale glicolizei care duc la intoleranță la efort Cinci defecte ale glicolizei sunt asociate cu mioglobinurie recurentă: *Deficiența miofosforilazei (tipul V de glicogenoză), deficiența fosfofructokinazei (glicogenoza tip VII), deficiența fosfoglicerat kinazei (glicogenoza tip IX), deficiența fosfoglicerat mutazei (glicogenoza tip X)* și *deficiența lactat dehidrogenazei (glicogenoza tip XI)*. Caracteristicile acestor tulburări sunt rezumate în tabelul 383-3 Deficitul de miofosforilază, cunoscut ca boala McArdle, este de departe cel mai frecvent defect glicolitic asociat intoleranței la efort. Toate sunt moștenite pe cale autozomal recesivă, cu excepția deficienței fosfoglicerat kinazei, care are transmitere X-linkată recesivă. Aceste cinci defecte glicolitice sunt datorate incapacității de a asigura producția de energie la inițierea exercițiilor, cu toate că localizarea exactă a eșecului energetic rămâne controversată.

Manifestările clinice ale acestor afecțiuni debutează de obicei în adolescență; simptomele sunt precipitate de exerciții intense, cum ar fi alergatul sau ridicarea de greutăți. Antecedente de mialgie și rigiditate musculară preced de obicei contractura musculară foarte dureroasă, care poate fi urmată de mioglobinurie. Insuficiența renală acută se asociază pigmenturiei semnificative. Toleranța la efort poate fi crescută de o fază de inducție lentă (încălzire) sau de perioade scurte de odihnă care permit startul în al doilea val (schimbând metabolismul în scopul utilizării acizilor grași).

Unele trăsături permit diferențierea unor defecte enzimatice. Diverse grade de anemie hemolitică acompaniază deficiența ușoară de fosfofructokinază și deficiența severă de fosfoglicerat kinază. Deficiența fosfoglicerat kinazei este de obicei însoțită de convulsii asociate retardului mental; intoleranța la exerciții este o trăsătură rară.

În toate aceste forme, nivelurile serice ale CK variază larg; pot fi crescute chiar în perioadele fără simptome. Nivelurile CK care depășesc de 200 de ori normalul se presupune că sunt însoțite de mioglobinurie. Toți pacienții cu defecte glicolitice suspectate a duce la intoleranță la efort ar trebui să realizeze un test care presupune exercițiul antebrațului (pentru detalii, vezi Griggs et al). Creșterea insuficientă a lactatului venos este un indicator clar al defectului glicolizei. În deficiența lactat dehidrogenazei, lactatul venos nu crește, dar piruvatul va ajunge la valori normale, după exercițiile antebrațului. În toate defectele glicolizei, diagnosticul definitiv se face prin biopsia musculară.

Antrenamentul poate accentua fenomenul celui de-al doilea val, dar încercările de a crește glicemia sau de a modifica aceste tulburări prin dietă nu au fost benefice.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI LIPIDIC

Lipidele sunt o sursă importantă de energie în cursul repausului și în timpul efortului prelungit submaximal. Acizii grași sunt derivați ai lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) circulante în sânge sau ai trigliceridelor stocate în fibrele musculare. Oxidarea acizilor grași are loc în mitocondrii. Pentru a pătrunde în mitocondrie, acidul gras trebuie mai întâi să se convertească într-un „acid gras activ", acil-Co A. Acil-Co A trebuie să fie legat de carnitină de către carnitin-palmitoiltransferaza 1 (CPT1) pentru transportul în mitocondrie. CPT1 este prezentă pe partea internă a membranei mitocondriale externe. Carnitina este îndepărtată de CPT2, o enzimă atașată de interiorul membranei mitocondriale interne, permițând transportul acil-Co A în matricea mitocondrială pentru a fi supus beta-oxidării.

DEFICITUL DE CARNITINĂ Deficiența acestui substrat important are ca rezultat o afecțiune miopatică și sistemică.

Deficitul miopatic de carnitină este asociat cu slăbiciune musculară generalizată, de obicei apărută în copilărie. Semnele clinice coincid parțial cu cele din distrofia musculară și polimiozită. Pacienții dezvoltă progresiv slăbiciune musculară proximală, nedureroasă. O cardiomiopatie severă poate fi prezentă. Nivelurile serice de CK pot fi ușor până la mult crescute (de peste 10 ori). Biopsia musculară arată acumulare lipidică remarcabilă. Carnitina serică este normală. Cauza scăderii nivelului de carnitină musculară este neînțeleasă.

Cele mai multe cazuri sunt sporadice, dar moştenirea se consideră a fi autozomal recesivă. Unii pacienţi răspund la suplimentarea orală a carnitinei; aceasta trebuie încercată în toate cazurile. Alţi pacienţi au răspuns la prednison, riboflavină sau propranolol. O dietă care substituie trigliceridele cu lanţ lung cu trigliceride cu lanţ mediu a fost de ajutor în unele cazuri.

Deficitul sistemic de carnitină, de obicei prezent la nou-născuţi şi în copilăria timpurie, este caracterizat de slăbiciune progresivă şi episoade de encefalopatie hepatică cu greaţă, vărsături, confuzie, comă şi moarte prematură. Nivelurile de carnitină sunt reduse în muşchi, ficat, rinichi şi inimă, dar nivelul seric scăzut al carnitinei este în mod special util pentru diferenţierea acestei situaţii de forma miopatică. Nici o singură cauză nu s-a identificat pentru explicarea nivelurilor serice joase de carnitină. Sinteza hepatică scăzută explică unele cazuri, în timp ce excreţia urinară crescută este observată la altele. Nivelurile serice de CK pot fi uşor ridicate. Biopsia musculară poate arăta stocarea lipidică. În unele cazuri, ficatul, inima şi rinichii vor conţine cantităţi crescute de lipide. Tratamentul cu suplimente de carnitină orală sau glucocorticoizi i-a ajutat pe unii pacienţi, dar nu pe toţi.

Deficitul secundar de carnitină însoţeşte o varietate de afecţiuni, în care deficitul de carnitină se datorează sintezei scăzute (ciroză), aportului insuficient (nutriţie parenterală) şi pierderii excesive (dializă renală, sindrom Fanconi sau acidemie organică). Deficienţa de carnitină poate fi de asemenea observată în distrofiile musculare, fiind probabil rezultatul nespecific al pierderii de ţesut muscular. Tratamentul cu carnitină nu s-a dovedit benefic pentru pacienţii cu aceste sindroame secundare.

DEFICITUL DE CARNITIN-PALMITOILTRANSFERAZĂ (CPT) Această afecţiune este recunoscută drept cauza cea mai frecventă a mioglobinuriei recurente, mult mai obişnuită decât defectele glicolitice.

Tablou clinic Această afecţiune debutează de obicei în anii pubertăţii sau în jurul vârstei de douăzeci de ani. Durerea musculară şi mioglobinuria survin după eforturi prelungite. Înfometarea predispune la dezvoltarea simptomelor. Spre deosebire de defectele glicolizei, unde crampele musculare urmează unui efort brusc, intens, scurt, durerea musculară din deficienţa CPT nu apare înainte de depăşirea limitelor de utilizare şi declanşarea debilităţii musculare. Episoade de rabdomioliză pot produce slăbiciune severă. Spre deosebire de deficienţa de carnitină, forţa este normală între atacuri.

Investigaţii de laborator CK seric şi EMG sunt amândouă obişnuit normale între episoade, creşterea normală a lactatului venos în cursul solicitării antebraţului diferenţiază această situaţie de defectele glicolitice, în special de deficienţa de fosforilază. Biopsia musculară nu prezintă acumulare lipidică şi este obişnuit normală între atacuri. Diagnosticul necesită măsurarea directă a CPT muscular.

Genetică Deficienţa CPT este mult mai frecventă la bărbaţi decât la femei (5:1), deşi toate dovezile indică transmiterea autozomal recesivă. La unii indivizi boala este produsă de o mutaţie în gena CPT II.

TRATAMENT

S-a sugerat că mesele frecvente şi cu puţine grăsimi, dietele bogate în carbohidraţi pot prelungi toleranţa efortului. Alţii sugerează substituirea trigliceridelor cu lanţ mediu din dietă. Nici una din abordări n-a dovedit beneficii.

DEFICIENŢA DE MIOADENILAT DEAMINAZĂ Mioadenilat deaminaza musculară converteşte 5'-adenozin monofosfatul (5'AMP) în inozin monofosfat (IMP) cu eliberare de amoniac. Mioadenilat deaminaza joacă rol în reglarea nivelurilor adenozintrifosfatului (ATP) din muşchi. Cei mai mulţi subiecţi cu deficienţă de mioadenilat deaminază nu au nici un simptom. Au apărut numeroase întrebări despre efectele clinice ale deficienţei de mioadenilat deaminază şi în special privind relaţia cu mialgia şi oboseală de efort. Nu există o unitate de vederi; au fost descrişi doar câţiva pacienţi cu mialgie şi mioglobinurie exacerbate de efort. În prezent, se poate conchide că întreaga semnificaţie clinică a deficienţei de mioadenilat deaminază nu a fost încă stabilită.

MIOPATII MITOCONDRIALE

În 1972, Olson şi colaboratorii au observat că fibrele musculare cu numeroase anomalii mitocondriale pot fi evidenţiate prin coloraţia tricromă modificată; termenul de „fibre roşii rugoase“ a fost stabilit. La microscopia electronică, mitocondriile din fibrele roşii rugoase sunt mărite, deseori cu forme bizare şi prezintă incluziuni cristaline. De la acea concepţie originală, înţelegera acestor tulburări musculare (şi a altor ţesuturi, cum ar fi atrofia optică ereditară Leber) s-a dezvoltat (vezi şi capitolul 380).

Mitocondriile joacă un rol cheie în producerea de energie. Oxidarea principiilor alimentare derivate din carbohidraţi, grăsimi şi proteine conduce la generarea de echivalenţi reduşi (2H). Aceştia sunt transportaţi prin lanţul respirator în procesul cunoscut ca fosforilare oxidativă. Energia generată de reacţiile de oxidare-reducere din lanţul respirator este stocată într-un gradient electrochimic cuplat sintezei ATP.

O caracteristică neobişnuită a mitocondriei este compoziţia ei genetică. Fiecare mitocondrie posedă genomuri ADN care sunt diferite de ADN-ul nuclear. ADN-ul mitocondrial uman (ADNmt) este alcătuit dintr-o moleculă de ADN circular dublu

Tabelul 383-3

Defecte glicolitice care duc la intoleranţă la efort

Deficienţa enzimatică	Genetică	Trăsături clinice	Trăsături de laborator
Deficienţa de miofosforilază (boala McArdle)	Autozomal recesiv; cromozomul 11	Intoleranţă la execiţii; mioglobinurie; predomină la bărbaţi	Niveluri serice crescute ale CK Nu creşte lactatul la exerciţiile antebraţului Slăbiciune musculară la 30%
Deficienţa de fosfofructokinază (boala Tarui)	Autozomal recesiv; cromozomul 1	Intoleranţă la execiţii; mioglobinurie; predomină la bărbaţi	Niveluri serice crescute ale CK Nu creşte lactatul la exerciţiile antebraţului Anemia hemolitică uşoară
Deficienţa fosfoglicerat kinazei	X-linkat recesiv	*Cea mai frecventă manifestare:* convulsii, retard mental, anemie hemolitică. *Mai puţin frecvent:* Intoleranţă la execiţii; mioglobinurie	Niveluri serice crescute ale CK Nu creşte lactatul la exerciţiile antebraţului Anemie hemolitică
Deficienţa fosfoglicerat mutazei	Autozomal recesiv	Intoleranţă la execiţii; mioglobinurie	Niveluri serice crescute ale CK Nu creşte lactatul la exerciţiile antebraţului
Deficienţa lactat dehidrogenazei	Autozomal recesiv; cromozomul 11	Intoleranţă la execiţii; mioglobinurie	Niveluri serice crescute ale CK Nu creşte lactatul la exerciţiile antebraţului, *dar* creştere normală a piruvatului

elicoidal compusă din 16.569 perechi de baze. ADNmt codifică 22 ARN-uri de transfer, 2 ARN-uri ribozomale și 13 polipeptide ale enzimelor lanțului respirator. Genetica afecțiunilor mitocondriale diferă de cea a afecțiunilor cromozomiale. ADN-ul mitocondriei este moștenit direct din citoplasma celulelor germinale, în principal ovocitul. Mitocondria spermatozoidului contribuie foarte puțin în momentul fertilizării. Astfel, genele mitocondriale sunt derivate aproape exclusiv de la mamă, aceasta fiind cauza moștenirii pe linie maternă a unor afecțiuni mitocondriale.

TULBURĂRILE MUSCULARE ALE ADNmt Sunt posibile diverse clasificări ale miopatiilor mitocondriale. O schemă convenabilă permite acestor afecțiuni să fie grupate după tipul mutației ADNmt: deleții sau mutații punctiforme (vezi și capitolul 380).

Tulburări asociate delețiilor ADNmt *Sindromul Kearns-Sayre* (KSS) este o tulburare sporadică, neereditară, cu debut înainte de 20 ani. Descoperirile caracteristice sunt reprezentate de triada semnelor clinice: oftalmoplegie externă progresivă (OEP), degenerare pigmentară a retinei și bloc cardiac. Unii pacienți pot avea doar manifestări extraoculare. Sindromul Kearns-Sayre poate cuprinde, de asemenea, și alte semne clinice: ataxia, pierderea neurosenzorială a auzului, demență, statură mică, hipotiroidism, diabet. În KSS sunt prezente în aceeași celulă două tipuri de ADNmt: natural și mutant; mutațiile ultimei forme constau în *deleția unică a ADNmt.* Heteroplasmia poate fi recunoscută cu testul Southern blot. Procentajul mare de ADNmt care a suferit deleții poate fi detectat în țesutul postmitotic, mai ales mușchii scheletici. Alte țesuturi pot suferi mutațiile (de exemplu leucocitele periferice, creierul, ficatul, fibroblaștii). Absența ADNmt mutant reflectă segregarea mitotică precoce în cursul embriogenezei și selecția împotriva unei linii celulare mutante în țesuturile cu diviziune rapidă. KSS nu este moștenită, de vreme ce mutațiile care duc la afecțiune au loc în ovulul fertilizat.

Pacienții cu s*indromul măduvă-pancreas Pearson*, o tulburare a copilăriei caracterizată de anemie sideroblastică refractară și disfuncție exocrină pancreatică, pot dezvolta trăsături similare KSS în adolescență. Delețiile unice ale ADNmt justifică diagnosticul.

O *tulburare autozomal dominantă cu OEP și debilitate proximală* are trăsături clinice asemănătoare KSS: pierderea auzului, ataxie, neuropatie periferică, retard mental, hipoparatiroidism. Unii pacienți prezintă slăbiciunea mușchilor respiratori, intoleranță la effort, cataractă, deces prematur. Pacienții prezintă fibre roșii rugoase la biopsia musculară și *multiple deleții ale ADNmt.* Mutația răspunzătoare de transmiterea autosomal dominantă survine într-o *genă nucleară* ce codifică o proteină implicată în controlul replicării ADNmt. Insuficiența sau ruperea legăturii acestei proteine codificate nuclear în cursul replicării ADNmt determină multiple deleții.

Tulburări asociate cu mutații punctiforme ale ANDmt *Epilepsia mioclonică cu fibre roșii rugoase*, numită și *sindromul MERRF*, constă dintr-o miopatie mitocondrială, mioclonii, accese generalizate convulsive, deteriorare intelectuală, ataxie și pierderea auzului. Mișcările extraoculare sunt normale în MERRF. Ca și în alte afecțiuni mitocondriale, persoanele prezintă variate manifestări clinice. Sindromul MERRF este moștenit pe linie maternă. La cei mai mulți pacienți, defectul ADNmt a fost identificat ca un punct al mutației punctiforme în gena ARNt pentru lizină din ADNmt. Această anomalie poate fi detectată în ADNmt izolat din leucocitele din sângele periferic sau mușchi scheletici și este utilă pentru diagnosticul clinic și sfatul genetic. Aceste mutații alterează conformația normală a ARN de transfer, afectând translația, probabil la nivel ribozomal.

Miopatia, encefalopatia, acidoza lactică și episoadele apoplectice mitocondriale Această afecțiune este obișnuit desemnată prin acronimul *MELAS*. Este o encefalopatie mitocondrială multisistemică, care începe în copilărie după o naștere normală și o dezvoltare timpurie. Pacienții se opresc din creștere, prezintă și episoade apoplectice recurente manifestate cu hemipareze, hemianopsie sau cecitate corticală. Pot surveni vărsături episodice, iar unii pacienți se confruntă cu pierderea auzului. Pot fi prezente convulsii focale sau generalizate și epilepsie mioclonică. Expresia completă a afecțiunii conduce la demență, la o stare ce țintuiește la pat, iar moartea deseori are loc înaintea vârstei de 20 de ani.Poate fi prezentă acidoza lactică. MELAS se moștenește pe cale maternă, dar sunt frecvente și cazuri sporadice. Nu au fost semnalate cazuri multiple familiale. La 80-90% dintre pacienți a fost identificată o mutație punctiformă a genei ARNt pentru leucină din ADNmt, la nivelul nucleotidului 3243. Unii pacienți cu această mutație prezintă doar diabet zaharat și pierderea auzului. Rareori, o mutație a subunității 4 a complexului I (ND4) de la nivelul ADNmt cu afectarea lanțului respirator poate determina MELAS. Analiza mutației prevede un test specific de diagnostic care poate fi realizat pe leucocitele sângelui periferic sau mușchi scheletic.

Un sindrom clinic cu trăsături combinate de *miopatie scheletală și cardiacă asociată cu acidoză lactică* diferită de sindromul MELAS a fost descris, fiind datorat unei mutații punctiforme la nucleotidul 3260 a genei ARN de transfer al leucinei de la nivelul ANDmt.

MIOPATII ENDOCRINE ȘI METABOLICE

Multe afecțiuni endocrine determină debilitatea musculară. Oboseala musculară este mult mai obișnuită decât adevărata debilitate. Cauza slăbiciunii în aceste afecțiuni nu este bine definită. Nu este încă foarte clar dacă debilitatea este determinată de afectarea mușchiului și nu a altei părți a unității motorii, întrucât nivelul CK serice este de cele mai multe ori normal (exceptând hipotiroidismul), iar histologia musculară este caracterizată mai degrabă de atrofie decât de distrucția fibrelor musculare. Aproape toate miopatiile endocrine răspund la tratament.

AFECȚIUNI TIROIDIENE (vezi capitolul 331) Anomaliile funcției tiroidiene pot cauza o arie largă de afecțiuni musculare. Aceste afecțiuni au legătură cu rolul important al hormonilor tiroidieni în reglarea metabolismului carbohidraților și lipidelor și în accelerarea sintezei proteice și producției enzimatice. Hormonii tiroidieni stimulează de asemenea calorigeneza din mușchi, cresc cererea musculară de vitamine și măresc sensibilitatea musculară la catecolaminele circulante.

Hipotiroidism Pacienții hipotiroidieni au frecvente suferințe musculare, dar hipotonia musculară proximală survine numai la aproape o treime din pacienți. Crampele musculare, durerea și rigiditatea apar obișnuit. Așa numitele contracții musculare lente și relaxări survin la 25 procente din pacienți; faza de relaxare a reflexelor de întindere musculară este caracteristic prelungită. Nivelurile CK serice sunt deseori ridicate (mai mult de 10 ori față de normal), chiar cu dovezi clinice minime privind o afecțiune musculară. Atât la copii, cât și la adulți a fost descris un sindrom distinct. Hipotiroidia severă la copii, în special la băieți poate da sindromul Debré-Kocher-Sémélaigne, caracterizat prin slăbiciune, lentoarea mișcărilor și hipertrofie musculară remarcabilă, determinând „un aspect de copil herculean“. În hipotiroidismul adulților, sindromul Hoffman determină hipertrofie musculară pronunțată și hipotonie cu rigiditate musculară. Cauza hipertrofiei musculare în aceste două sindroame nu a fost determinată. Biopsia musculară arată numai atrofie musculară.

Hipertiroidism Pacienții cu hipertiroidism prezintă frecvent slăbiciune și atrofie musculară la examenul clinic, dar se plâng rar de deficit. Reflexele osteotendinoase sunt păstrate și adesea exagerate. Pot fi afectați ocazional mușchi oculari,

respiratori și chiar esofagieni determinând disfagie, disfonie și aspirație. Când survine, implicarea musculaturii globilor oculari apare de obicei cu hipotonie cronică proximală la nivelul membrelor, dar poate fi prezentă ocazional și în absența miopatiei tireotoxice generalizate. Alte afecțiuni neuromusculare ce survin în asociație cu hipertiroidismul cuprind paralizia periodică, miastenia gravis și o miopatie oculară progresivă asociată cu proptoză (oftalmopatia Graves). Nivelurile CK serice sunt joase în miopatia tireotoxică. Histologia musculară prezintă de obicei numai atrofia fibrelor musculare.

AFECȚIUNI PARATIROIDIENE (vezi capitolul 354) **Hiperparatiroidismul** Hipotonia musculară este parte integrantă în hipertiroidismul primar și secundar. Hipotonia musculară proximală, emacierea musculară și reflexele energice de întindere musculară sunt trăsăturile principale ale acestei endocrinopatii. Nivelurile CK serice sunt de obicei normale sau ușor ridicate. Nivelurile calciului și fosforului seric nu prezintă nici o corelație cu manifestările clinice neuromusculare. Biopsiile musculare prezintă numai grade variate de atrofie, fără degenerarea fibrelor musculare.

Hipoparatiroidismul O miopatie evidentă din cauza hipocalcemiei este rar observată. Simptomele neuromusculare sunt de obicei asociate cu tetanie generalizată sau localizată. Nivelurile CK serice pot fi crescute secundar deteriorării musculare după tetanie. Hiporeflexia sau areflexia este de obicei prezentă și contrastează cu hiperreflexia observată în hiperparatiroidism.

AFECȚIUNI ALE CORTICOSUPRARENALEI (vezi capitolul 332) Afecțiunile asociate cu exces de glucocorticoizi determină miopatie; de fapt, miopatia steroidă este cea mai frecvent diagnosticată afecțiune musculară endocrină. Excesul steroidian (vezi Miopatiile Toxice, mai jos), fie endogen, fie exogen, produce grade variate de slăbiciune a membrelor proximale. Emacierea musculară poate fi uimitoare. Un aspect cushingoid precede sau însoțește invariabil semnele clinice ale miopatiei. Biopsia musculară prezintă atrofie mai degrabă decât degenerescența sau necroza fibrelor musculare. Insuficiența adrenală determină de obicei oboseală musculară. Hipotonia obiectivă apare mai puțin obișnuit și tipic este doar ușoară.

În hiperaldosteronismul primar sau sindromul Conn, complicațiile neuromusculare apar din cauza depleției de potasiu. Tabloul clinic este acela a unei slăbiciuni musculare persistente. Hiperaldosteronismul menținut pe termen lung poate conduce la debilitatea membrelor proximale și emaciere. CK serică poate fi ridicată și biopsia musculară poate demonstra fibre degenerate, unele cu vacuole. Aceste modificări sunt legate de hipokalemie și nu sunt efectul direct al aldosteronului asupra mușchiului scheletic.

AFECȚIUNI HIPOFIZARE (vezi capitolul 328) Pacienții cu acromegalie prezintă de obicei hipotonie musculară proximală ușoară fără atrofie musculară. Mușchii apar deseori hipertrofiați, dar generează o forță scăzută. Durata acromegaliei se corelează mai degrabă cu gradul miopatiei decât cu nivelurile hormonale serice crescute.

DIABETUL ZAHARAT (vezi capitolul 334) Complicațiile neuromusculare ale diabetului zaharat sunt cel mai des asociate cu neuropatie cu paralizie de nervi periferici și cranieni sau polineuropatie senzitivo-motorie distală. „Amiotrofia diabetică“ este o neuropatie ce afectează trunchiul nervos major proximal al nervului și plexul lombosacrat. Termeni mult mai adecvați pentru această afecțiune includ *neuropatia proximală diabetică*, *plexopatia lombosacrală*.

Cea mai notabilă miopatie a diabetului zaharat este infarctul ischemic al mușchilor coapsei. Această situație survine la diabeticii prost controlați și se prezintă cu debut acut dureros, sensibilitate și edemul unei coapse cu o masă palpabilă. Mușchii cei mai des afectați cuprind vastus lateralis, adductorii femurali și bicepsul femural. Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară pot demonstra anomalii focale la mușchiul afectat. Vizualizarea mușchiului prin cele două metode amintite poate evita biopsia musculară.

DEFICITUL DE VITAMINE Deficitul de vitamina D oferă cea mai bună dovadă că o miopatie apare ca o parte integrantă a deficienței de vitamine. Deficiența vitaminei D (vezi capitolele 79 și 353) fie prin administrare insuficientă, fie prin absorbție diminuată, fie prin alterarea metabolismului vitaminei D (ca în bolile renale) poate conduce la hipotonie musculară cronică. Durerea reflectă afecțiunea osoasă subiacentă (osteomalacia). Nu a fost stabilit dacă deficiența altor vitamine provoacă miopatie.

MIOPATIILE DIN BOLILE SISTEMICE Bolile sistemice, cum ar fi insuficiența respiratorie cronică, insuficiența cardiacă sau hepatică, sunt frecvent asociate cu emaciere musculară severă și suferințe din cauza hipotoniei musculare. Testele de forță demonstrează hipotonie ușoară la acești pacienți. Lipsa rezistenței este cea mai semnificativă problemă.

Miopatia poate fi o manifestare a insuficienței renale cronice, separată și diferită de mai bine cunoscuta polineuropatie uremică. Anomaliile homeostaziei calciului și fosforului și metabolismului osos din insuficiența renală cronică rezultă din reducerea 1,25-dihidroxivitaminei D ce conduce la absorbția intestinală scăzută de calciu. Hipocalcemia accentuată de hiperfosfetemia datorată clearance-ului fosfatic renal scăzut conduce la hiperparatiroidism secundar. Osteodistrofia renală rezultată din hiperparatiroidismul compensator, conduce la osteomalacie cu calciu disponibil redus și la osteită fibroasă din cauza excesului de hormoni paratiroidieni. Tabloul clinic al miopatiei din insuficiența renală cronică este identic cu cel din hiperparatiroidismul primar și osteomalacie. Există de asemenea debilitatea membrelor proximale cu durere osoasă.

Calcificările gangrenoase reprezintă o complicație separată, rară și uneori fatală a insuficienței renale cronice. În această situație apare calcifierea arterială larg extinsă, care determină ischemie. Necroza tegumentară extinsă poate surveni împreună cu o miopatie dureroasă și chiar mioglobinurie.

MIOPATII TOXICE

Clasificarea miopatiilor toxice este prezentată în tabelul 383-4. Medicamentele și substanțele chimice pot produce lezarea focală sau generalizată a mușchilor sheletici.

Cea mai frecventă cauză a leziunii focale este injectarea analgezicelor narcotice. În special trei agenți: pentazocina, meperdina și heroina pot cauza reacție fibrotică severă a mușchiului. Locurile obișnuite de injecție cuprind: deltoidul, tricepsul, gluteus mare și mușchii cvadricepși. Mușchii devin indurați și poate apărea un abces local. Pot surveni ulcerații cutanate și depresii. Se pot dezvolta contracturi severe articulare.

Alte medicamente pot determina hipotonie musculară generalizată, fiind afectați în special mușchii proximali. În cele mai multe cazuri, mecanismul exact al toxicității medicamentului este puțin înțeles. D-penicilamina determină o afecțiune care simulează tabloul clinic și patologic al polimiozitei. O afecțiune similară a fost semnalată și în cazul cimetidinei. Procainamida poate cauza miozită ca parte a unei reacții lupus-like sistemice. Administrarea de clorochină poate produce o miopatie vacuolară.

Zidovudina folosită în tratamentul SIDA produce hipotonie proximală și durere. Pe biopsia musculară, miopatia dată de zidovudină demonstrează o modificare patologică distinctă a mușchiului scheletic asemănătoare cu afectarea mitocondrială, prezentând fibrele roșii rugoase. La unii pacienți, reintroducerea zidovudinei în doze reduse poate fi tolerată.

S-a dovedit că agenții ce diminuează colesterolul, incluzând clofibratul, lovastatin, pravastatin, gemfibrozil și niacina, determină și ei miopatie. Inhibitorii de hidroximetilglutaril-CoA

Tabelul 383-4

Miopatii toxice

Cauze de miopatii focale
Pentazocina, meperdina, heroina
Cauze de miopatii generalizate
Miotonie: propranolol, ciclosporină, ioduri, clofibrat, penicilamină
Creatininkinază serică crescută, fără slăbiciune: clofibrat, lovastatin
Inflamatorii: cimetidină, penicilamină, procainamidă
Slăbiciune musculară și mialgii: cloroquină, clofibrat, colchicină, ciclosporină, emetină, acid epsilon-aminocaproic, glucocorticoizi, labetalol, niacină, perhexilină, propranolol, vincristină, zidovudină
Rabdomioliză și mioglobinurie: alcool, amfetamine, barbiturice, clofibrat, cocaină, acid epsilon-aminocaproic, gemfibrozil, heroină, lovastatin, fenciclidină
Hipertermie malignă: clorură de etil, etilen, dietil eter, galamină, halotan, lidocaină, mepivacaină, metoxilfluran, tricloretilen, succinilcolină

(HMG-CoA) singuri sau asociație cu gemfibrozil au determinat rabdomioliză și mioglobinurie. Clorhidratul de emetină (folosit în tratamentul amebiazei), acidul epsilon aminocaproic (un agent antifibrinolitic) și perhexilena (folosită în angina pectorală) s-au dovedit că ar provoca slăbiciune musculară și necroza fibrelor musculare după mai multe săptămâni de terapie.

Miopatia determinată medicamentos însoțită de hipotonie musculară proximală survine și în cursul terapiei cu glucocorticoizi. Produsele fluorinate în poziția 9 alfa, cum ar fi triamcinolon, dexametazona și betametazona sunt cel mai probabil cauzatoare de slăbiciune, dar administrarea cronică a tuturor glucocorticoizilor, inclusiv prednison, determină slăbiciune. Dozele divizate, spre deosebire de terapia cu doză unică matinală, produc slăbiciune mai severă. O doză unică într-un regim de administrare la două zile este și mai puțin toxic. Diagnosticul clinic a unei slăbiciuni musculare determinată de steroizi poate fi dificil dacă această medicație este folosită pentru tratamentul unei miopatii inflamatorii. Prezența unui nivel CK seric normal, modificări minime sau nule de miopatie pe EMG și atrofia fibrelor musculare tip 2 la biopsie sunt indicii ale hipotoniei determinate de steroizi.

Excesul de alcool determină hipotonie musculară acută cu rabdomioliză și mioglobinurie prin mai multe mecanisme diferite, incluzând stări de absență prelungite, apoplexii, hipokalemie și hipofosfatemie. Miopatia cronică determinând slăbiciune progresivă lentă este controversată. Alcoolicii sunt deseori slabi, dar acest tablou clinic rezultă din neuropatie, nutriție necorespunzătoare și alte procese.

O situație foarte serioasă provocată de medicamente, *hipertermia malignă* survine la indivizi susceptibili după expunerea la anumite anestezice generale și relaxanți musculari de depolarizare (tabelul 383-4). Anestezicele locale, amide incluzând lidocaina și mepivacaina au fost implicate ca agenți precipitanți.

PARALIZIA PERIODICĂ

Descoperiri recente ale defectelor moleculare din paralizia periodică primară ne-au oferit o privire în patogeneză și ne-a oferit baza pentru clasificarea lor. Afecțiunile majore care formează acest grup au câteva caracteristici comune (tabelul 383-5). Debutul este de obicei precoce în cursul vieții; debilitatea episodică *debutată* după 25 ani nu este aproape niciodată datorată paraliziei periodice. Atacurile apar tipic după odihnă sau somn și aproape niciodată în timpul unei activități susținute, cu toate că exercițiile anterioare produc slăbiciune. Pacienții rămân conștienți în timpul atacului. Devreme în evoluția acestei afecțiuni, forța între atacuri este normală. După mulți ani de evoluție, apare slăbiciune între atacuri, putând fi progresivă. Aceste afecțiuni pot beneficia de tratament, iar slăbiciunea progresivă poate fi progresivă și chiar reversibilă. Diagnosticul este bazat pe istoricul pacientului și confirmat printr-o evaluare corespunzătoare a electroliților serici în timpul atacului, prin evaluarea răspunsului forței la testele provocative cu glucoză, insulină, potasiu, sau frig, sau prin analiza AND a genelor respective (tabelul 383-5)

AFECȚIUNILE MUSCULARE ASOCIATE CANALELOR DE CALCIU **Paralizia periodică hipopotasică** Paralizia periodică hipopotasică (hipoKPP) produce slăbiciune episodică, care de obicei afectează mușchii proximali ai centurilor mai mult decât pe cei distali; rareori sunt afectați mușchii respiratori, oculari, bulbari. Slăbiciunea musculaturii respiratorii se poate dovedi fatală. Atacurile pot fi produse de mesele bogate în carbohidrați și sodiu. Reflexele sunt diminuate, iar aritmiile cardiace pot să apară datorită hipopotasemiei serice din timpul atacului. Bărbații sunt mai frecvent afectați datorită penetranței scăzute la femei.

Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea nivelurilor scăzute de potasiu seric în cursul atacului paralitic și prin excluderea cauzelor secundare de hipokalemie. Defectul molecular este la nivelul canalelor de calciu; poate fi descris la mulți pacienți. Biopsia musculară evidențiază adesea prezența de vacuole centrale, unice sau multiple. Pacienții ale căror atacuri sunt prea rare pentru studiul atacului spontan pot suporta testele provocatoare cu glucoză și administrare de insulină. Testele provocatoare sunt potențial riscante; necesită monitorizare atentă.

Patogeneza atacurilor paralitice în hipoKPP este incomplet înțeleasă, chiar dacă mutațiile canalelor de calciu din mușchii scheletici au fost identificate. Aparatul contractil este normal. Efectele aportului de insulină și potasiu în mușchi sugerează că este implicată o anomalie a membranei musculare. Slăbiciunea este adesea severă la niveluri ale potasiului seric care nu afectează individul normal. Mai mult, atacurile pot să apară când nivelurile de insulină sunt mici.

Tabelul 383-5

Tulburări care produc paralizie periodică

Trăsături	Paralizia periodică hipopotasică	Paralizia periodică hiperpotasică	Paramiotonia congenitală
Mod de transmitere	Autozomal dominant (67%) sau sporadic (33%)	Autozomal dominant	Autozomal dominant
Miotonie	Doar la nivelul pleoapelor	De obicei	Da
Vârsta debutului	Adolescenți (invariabil sub 30 ani)	Copilărie	Copilărie
Frecvența atacurilor	Zilnic sau la ani	De 2-3 ori/zi	La expunerea la frig; atacuri spontane<1/lună
Durata atacurilor	2-12 ore (rar mai mult)	1-2 ore (ocazional, mai mult)	2-24 ore
Nivelul K^+ în timpul atacului	Scăzut	Normal sau crescut (rar scăzut)	Normal sau scăzut (rar crescut)
Efectul încărcării cu K^+	Fără modificări	Slăbiciune	Fără modificări (ocazional, slăbiciune)
Efectul răcirii mușchilor	Fără modificări	Fără modificări	Slăbiciune
Apariția debilității fixe	Da	Da	Da
Localizarea defectului molecular	Canalele de calciu	Canalele de sodiu	Canalele de sodiu

Paralizia acută se ameliorează după administrarea de săruri de potasiu. KCl oral (0,2-0,4 mmol/kg) trebuie administrat tuturor pacienților cu slăbiciune severă; trebuie repetat la interval de 15-30 minute, în funcție de răspunsul ECG, al potasiului seric și forței musculare. De obicei, atacurile ușoare se remit spontan. Dacă pacienții nu pot înghiți sau vomită, este necesară terapia intravenoasă; bolusuri mici, repetate de KCl (0,1 mmol/kg) se pot administra la 5-10 minute cu monitorizarea atentă a ECG și potasiului seric. Dacă potasiul se administrează diluat (20-40 mmol/kg) în ser glucozat 5% sau în ser fiziologic, potasiul seric poate să scadă, iar slăbiciunea se agravează. Vehicolul preferabil pentru administrarea intravenoasă a potasiului este manitolul, deoarece facilitează reîntoarcerea rapidă a potasiului la normal și nu va produce scăderea potasiului seric ca în cazul soluțiilor saline sau glucozate.

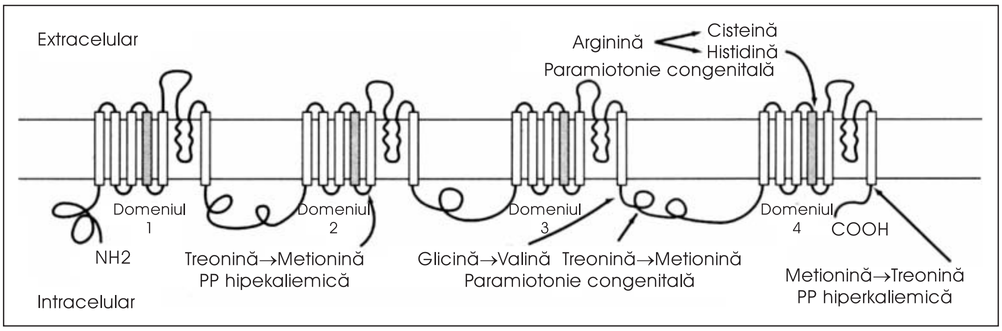


FIGURA 383-2 Canalul de sodiu este reprezentat aici ca o moleculă care conține 4 domenii homologe. Fiecare domeniu conține șase segmente capabile să întindă membrana. Al patrulea segment al fiecărui domeniu pare să acționeze ca un senzor de voltaj pentru canal și este hașurat în figură. Structura terțiară a proteinei membranare și asocierea acestor segmente pare să formeze un por prin care pot trece ioni. Mutațiile identificate corespund fenotipului pe care îl conferă.

Scopul terapiei este de a elimina atacurile, precum și de a preveni slăbiciunea între atacuri. Slăbiciunea progresivă dintre atacuri cauzează afectare serioasă, chiar înaintea prevenirii atacurilor. Administrarea profilactică a sărurilor de potasiu, chiar în doze mari, nu previne atacurile; acetazolamida (125-1000 mg/zi în doze divizate) anulează atacurile în cele mai multe cazuri. Acidoza metabolică indusă de acetazolamidă subminează efectele benefice. Paradoxal, acetazolamida scade nivelurile potasiului seric; pentru a atinge un răspuns adecvat, unii pacienți necesită administrarea suplimentară de potasiu cu acetazolamidă și evitarea meselor bogate în glucide. Tratamentul cronic cu acetazolamidă poate fi asociat cu litiază renală; pacienții trebuie monitorizați pentru această complicație. La unii pacienți, atacurile pot să nu răspundă sau se pot înrăutăți la administrare de acetazolamidă; la aceștia, triamterenul (25-100 mg/zi) sau spironolactona (25-100 mg/zi) pot preveni atacurile.

AFECȚIUNILE MUSCULARE ASOCIATE CANALELOR DE SODIU **Paralizia periodică hiperpotasică** Paralizia periodică hiperpotasică (hiperKPP) produce slăbiciune episodică a mușchilor membrelor; mușchii cranieni sau respiratori sunt rareori afectați. Termenul de hiperpotasic este prost asociat, de vreme ce pacienții sunt adesea normokalemici în timpul atacurilor. Cea mai bună definiție a tulburării este declanșarea atacurilor la administrare de potasiu. Paresteziile și durerile musculare sunt prezente în timpul multor atacuri.

Diagnosticul este sugerat de creșterea modestă a potasiului seric în timpul atacului la aproape jumătate din pacienți; cu toate acestea, uneori nivelul potasiului este normal sau scăzut. Formele așa-numit normokalemice sau hiperkalemice ale afecțiunii nu sunt entități separate. Încărcarea cu glucoză-insulină nu precipită slăbiciunea, dar testele de încărcare cu potasiu (0,05-0,15 g/kg) induc slăbiciune la acești pacienți. Testele de încărcare cu potasiu sunt potențial riscante și sunt contraindicate la pacienții cu boală renală sau diabet. Urmărirea potasiului seric poate sugera diagnosticul, deoarece creșterile potasiului sunt frecvente în intervalele dintre atacuri. Dovezile electromiografice ale miotoniei și vacuolele evidențiate la biopsia musculară aduc date suplimentare.

Paramiotonia congenita Paramiotonia congenita (PC) produce atacuri de paralizie spontane sau provocate de frig. PC cu paralizie periodică este similară hiperKPP, dar este caracterizată de miotonie paradoxală (de exemplu, miotonie agravată cu activitatea) și sensibilitate obiectivată la frig. Mutațiile canalului de sodiu cu poartă activată de voltaj de la nivelul mușchilor scheletici (SCN4A) produc hiperKPP și PC (figura 383-2). Studiile in vitro ale acestor mutații demonstrează conductanță crescută pentru sodiu prin aceste canale, descoperită constant în biopsia musculară a pacienților.

În PC, atacurile de slăbiciune sunt arareori destul de severe pentru a necesita tratament de urgență și nu sunt niciodată letale. Administrarea orală de glucoză sau alte glucide grăbește recuperarea. Deoarece slăbiciunea dintre atacuri se accentuează după repetarea atacurilor, tratamentul profilactic este indicat de obicei în PC. Diureticele tiazidice (de exemplu, clorotiazida, 250-1000 mg/zi) par să fie eficiente.

AFECȚIUNI CU MECANISM PRACTIC NECUNOSCUT **Paralizia periodică tireotoxică** Această tulburare nu se distinge clinic de hipoKPP. Este frecventă la bărbații tineri latino-americani și asiatici; aproximativ 10% din pacienții tireotoxici au această manifestare. Tireotoxicoza poate fi trecută cu vederea multe luni. Uneori, singurul semn de tireotoxicoză este nivelul scăzut al hormonului stimulator al tiroidei (TSH). Atacurile acute răspund la administrarea de potasiu. Tratamentul tireotoxicozei subiacente duce la dispariția atacurilor. Blocanții beta-adrenergici sunt eficienți în reducerea frecvenței și severității atacurilor, în timp ce sunt instituite măsurile de control ale tireotoxicozei. Acetazolamida nu este eficientă în prevenirea atacurilor. Patogeneza paraliziei periodice tireotoxice nu este cunoscută, dar sunt dovezi ale scăderii activității pompei de calciu.

Sindromul Andersen Este o afecțiune rară în care pacienții prezintă paralizie periodică (hiperkalemică sau hipokalemică), disritmii cardiace (chiar la cei normokalemici), trăsături dismorfice. Tratamentul slăbiciunii episodice este același cu al altor paralizii periodice, cu toate că trebuie luat în considerare statusul cardiac.

BIBLIOGRAFIE

BAROHN RJ: Distal myopathies and dystrophies. Semin Neurol 13:247, 1993

BRITTON CH et al: Human liver mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I: Characterization of its cDNA and chromosomal localization and partial analysis of the gene. Proc Natl Acad Sci USA 92:1984, 1995

CAMPBELL KP: Adhalin gene mutations and autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. Ann Neurol 38:353, 1995

CANNON SC: Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci 19:3, 1996

DIMAURO S: Mitochondrial encephalomyopathies, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic Disease*, RN Rosenberg et al (eds). Boston, Butterworth-Heinemann, 1993

DUBOWITZ V: The congenital myopathies, in *Muscle Disorders*, 2d ed, V Dubowitz (ed). London, Saunders, 1995

ELBAZ A et al: Hypokalemic periodic paralysis and the dihydropyridine receptor (CACNL1A3): Genotype/phenotype correlations for two predominant mutations and evidence for the absence of a founder effect in 16 Caucasian families. Am J Hum Genet 56:374, 1995

GRIGGS RC et al: The muscular dystrophies, in *Evaluation and Treatment of Myopathies*, RC Griggs et al (eds). Philadelphia, FA Davis, 1995

HELBLING-LECLERC A et al: Mutations in the laminin alpha$_2$-chain gene (LAMA2) cause merosin deficient congenital muscular dystrophy. Nat Genet 11:216, 1995

Kissel JT et al: Endocrine myopathies, in *Handbook of Clinical Neurology*, vol 19, LP Rowland, S DiMauro (eds). New York, Elsevier, 1992

Mendell JR et al: The childhood muscular dystrophies: Diseases sharing a common pathogenesis of membrane instability. J Child Neurol 10:150, 1995

Prior TW et al: Spectrum of small mutations in the dystrophin coding region. Am J Hum Genet 57:22, 1995

Ptacek LJ et al: Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. Neurology 44:1500, 1994

Quane KA et al: Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. Nat Genet 5:51, 1993

Tawil R et al: Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy and dysmorphic features. Ann Neurol 35:326, 1994

Varderio E et al: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Structure of the gene and characterization of two novel disease-causing mutations. Hum Mol Genet 4:19, 1995

SECȚIUNEA 4

SINDROMUL DE OBOSEALĂ CRONICĂ

384

Stephen E. Straus

SINDROMUL DE OBOSEALĂ CRONICĂ

DEFINIȚIE *Sindromul de oboseală cronică* este numele curent al unei afecțiuni caracterizate prin oboseală debilitantă și o varietate de suferințe fizice, constituționale și neuropsihice asociate (tabelul 384-1). Literatura medicală din ultimele trei secole ne informează că acesta nu este un nou tip de sindrom. Anumiți indivizi cărora li s-au atribuit în trecut diagnostice cum ar fi ipohondrie, neurastenie, sindrom de efort, sindrom de hiperventilație, bruceloză cronică, neuromiastenie epidemică, encefalomielită mialgică, hipoglicemie, sindrom de sensibilitate chimică multiplă, candidoză cronică, mononucleoză cronică, infecția cronică cu virus Epstein-Barr și sindromul de oboseală postvirală probabil că aveau ceea ce se numește acum sindrom de oboseală cronică. Centrul SUA pentru controlul afecțiunilor și profilaxie (Center for Disease Control and Prevention – CDC) a dezvoltat în 1988 și a revizuit de curând o definiție de caz bazată predominant pe simptome și excluderea altor maladii (tabelul 384-2).

EPIDEMIOLOGIE Pacienții cu sindromul de oboseală cronică sunt de două ori mai frecvent femei decât bărbați și sunt în general în vârstă de 25-45 ani, deși s-au descris cazuri în copilărie și la vârsta a doua.

Cazurile sunt recunoscute în multe țări dezvoltate. Cele mai multe apar sporadic, dar au fost semnalate peste 30 de grupuri de maladii similare. Cele mai faimoase „izbucniri" de acest gen au survenit în Los Angeles, în spitalul County în 1934, în Akureyri – Islanda 1948, în Royal Free Hospital – Londra 1955, în Punta Gorda – Florida 1956 și în Incline Village – Nevada și în comunitățile înconjurătoare în 1985. Deși aceste cazuri grupate sugerează existența unei cauze infecțioase sau de mediu comune, aceasta nu a putut fi identificată.

Prevalența sindromului de oboseală cronică este dificil de stabilit, întrucât estimarea lui depinde în întregime de definiția de caz. Oboseala cronică însăși este un simptom des întâlnit, apărând la mai mult de 20% din pacienții care apelează la consultația de medicină generală; sindromul de oboseală cronică este mult mai puțin obișnuit. CDC a estimat că definiția de caz originală pentru sindromul de oboseală cronică corespunde la 2-7 indivizi dintr-o populație de 100.000. Definiția de caz revizuită a eliminat multe din ambiguitățile și unele din restricțiile celei originale. Deși această definiție va fi mult mai ușor de aplicat de către clinicieni, un procent doar cu puțin mai mare din persoanele cu fatigabilitate va îndeplini criteriile revizuite.

PATOGENEZĂ Diversele denumiri date sindromului reflectă ipotezele la fel de numeroase și controversate despre etiologia lui. Există câteva teme comune ce stau la baza încercărilor de a înțelege afecțiunea. Este deseori postinfecțioasă, este asociată cu tulburări imunologice și însoțită de obicei de depresie.

Unii cercetători în domeniu contemporani au prezentat unul sau mai multe virusuri ca agenți etiologici potențiali.

Tabelul 384-1

Procente aproximative de pacienți cu sindrom de oboseală cronică ce relatează simptomele medicale menționate

Simptom	Procentaj
Oboseală	100
Dificultăți de concentrare	90
Cefalee	90
Durere în gât	85
Ganglioni limfatici sensibili	80
Dureri musculare	80
Dureri articulare	75
Stare febrilă	75
Dificultăți de somn	70
Probleme psihiatrice	65
Alergii	55
Crampe abdominale	40
Pierdere în greutate	20
Rash	10
Puls rapid	10
Creștere în greutate	5
Durere toracică	5
Transpirații nocturne	5

SURSĂ: După SE Straus: The chronic mononucleosis syndrom, S. Infect Disease 157:405, 1988

Tabelul 384-2

Criteriile revizuite de CDC pentru sindromul de oboseală cronică

Sindromul de oboseală cronică este definit de prezența:

1. Unei fatigabilități intermitente sau persistente, neexplicată, evaluată clinic, cu debut nou sau bine delimitat în timp; nu este rezultatul unui efort fizic; nu este ameliorată de repaus; duce la reducerea substanțială a nivelelor anterioare de ocupație, educație, social sau de activități personale
2. A patru sau mai multe din simptomele următoare, care persistă sau reapar pe o perioadă de șase sau mai multe luni consecutive de boală și care nu preced instalarea oboselii:
   - Tulburări recunoscute de pacient ale memoriei pe termen scurt și ale concentrației
   - Noduri în gât
   - Noduli cervicali sau axilari sensibili
   - Mialgii
   - Dureri poliarticulare neînsoțite de eritem sau edem
   - Cefalee de severitate sau caracteristici noi
   - Somn neodihnitor
   - Stare generală după exerciții fizice alterată ce durează mai mult de 24 de ore

SURSĂ: Adaptată după Fukuda et al

Printre aceștia sunt virusurile herpetice limfotrope, retrovirusuri și enterovirusuri. Datele pe care se bazează aceste presupuneri sunt următoarele: în primul rând, sindromul de oboseală cronică poate fi precipitat de o varietate de infecții acute. Unii dintre agenții infecțioși au capacitatea de a persista în organismele umane și de a determina boli cronice. În al doilea rând, titrurile de anticorpi pentru mulți agenți infecțioși sunt crescute la pacienți cu oboseală cronică. Sunt cuprinși anticorpii la cele mai multe virusuri herpetice, virusul rujeolic, virusul rubeolic, virusul coxsackie tipul B. În al treilea rând, există informații în legătură cu nivelurile crescute ale unor antigeni virali și acizi nucleici la pacienți, dar aceste aserțiuni nu sunt bazate pe dovezi experimentale ferme. Deși experiența sugerează că virusurile pot precipita sindromul, este incert dacă ei contribuie cu adevărat la dezvoltarea simptomelor cronice. De obicei, virusurile persistente pot avea doar o mai mare probabilitate de a se reactiva din cauza răspunsului imun inadecvat, nedeterminând nici un simptom.

Numeroase tulburări imunologice subtile au fost semnalate la pacienții cu sindrom de oboseală cronică. În plus, pe lângă titrurile de anticorpi crescute menționate mai sus, există de asemenea creșteri ușoare, nespecifice ale titrurilor de anticorpi antinucleari, reducerea modestă a subclaselor de imunoglobuline, deficiențe ușoare ale proliferării limfocitare mitogen-indusă in vitro și în eliberarea de citokine, activitate diminuată a celulelor natural killer și schimbări ale fenotipurilor limfocitare spre o proporție mai mare decât normal de celule T, care exprimă markeri de activare sau diferențiere. Nici una din descoperirile imune nu apare la toți pacienții și nici nu a fost, până acum, corelată cu severitatea bolii. Nici una nu este specifică pentru sindromul de oboseală cronică; astfel ele rămân nediagnostice. O tulburare imună de un anumit tip este, totuși, în concordanță cu teoria favorită, aceea că multe din simptomele sindromului de oboseală cronică derivă din eliberarea excesivă de citokine.

Studii controlate recente asupra pacienților cu sindrom de oboseală cronică au confirmat anomalii în funcția endocrină, constând din producția redusă de hormon de eliberare a corticotropinei din hipotalamus. Concentrațiile serice medii de cortizol au fost mai joase la pacienți comparativ cu martorii, nivelurile de ACTH au fost corespunzător ridicate. Ipotetic, aceste anomalii neuroendocrine puteau contribui la energia și dispoziția necorespunzătoare ale pacienților. Indiferent de importanța lor, aceste modificări subliniază în plus natura complexă și multifactorială a sindromului de oboseală cronică.

Depresia ușoară până la moderată este evidentă la aproximativ două treimi din pacienți. O mare parte din această depresie poate fi reactivă, dar prevalența sa o depășește pe cea observată în alte boli medicale cronice. Astfel, unii au afirmat că sindromul de oboseală cronică este o afecțiune fundamental psihiatrică și că tulburările neuroendocrine și imune variate apar secundar.

TABLOU CLINIC Cazul tipic al sindromului de oboseală cronică apare brusc la un individ anterior activ. O afecțiune asemănătoare cu gripa, neremarcată altfel, sau o altă stare acută de stres este evocată cu mare claritate ca factor declanșator. O stare de epuizare insuportabilă rămâne în urma acestui incident. Alte simptome, cum ar fi cefalee, durere în gât, ganglioni limfatici sensibili, dureri musculare și articulare și starea febrilă frecventă, conduc la presupunerea că infecția persistă și este solicitat un consult medical. După mai multe săptămâni, convingerea formată asupra cauzei în timpul evaluării inițiale pălește pe măsură ce alte semne ale sindromului devin evidente – tulburări de somn, dificultăți de concentrare și depresie (vezi tabelul 384-1).

În funcție de simptomele dominante și de convingerile pacientului, consultațiile ulterioare se adresează alergologilor, reumatologilor, infecționiștilor, psihiatrilor, specialiștilor în terapia naturistă, homeopaților sau altor specialiști, frecvent cu rezultate nesatisfăcătoare. Odată stabilit modelul bolii, simptomele pot fluctua. Mulți pacienți semnalează că diverse suferințe sunt asociate – astfel, în timpul perioadelor de mare oboseală ei percep cea mai mare durere și dificultate în a se concentra. Pacienții susțin de asemenea că stresul fizic sau emoțional excesiv le poate exacerba simptomele.

Cei mai mulți pacienți rămân capabili să-și utilizeze eficient resursele limitate pentru a se adapta la obligațiile familiale, de lucru sau comunitare. Activitățile de recreere sunt abandonate primele. Unii se simt incapabili să se angajeze în orice ocupație productivă. O mică parte dintre pacienți cer ajutor pentru activitățile și traiul zilnic.

În final, izolarea, resemnarea patetică și frustrarea pot marca evoluția trenantă a maladiei. Pacienții pot deveni furioși pe medici pentru că nu reușesc să recunoască sau să trateze cu succes această boală. Din fericire, sindromul de oboseală cronică nu pare să progreseze. Din contră, mulți pacienți trec printr-o ameliorare treptată și în final o mică parte dintre aceștia se refac în totalitate.

DIAGNOSTIC Examinarea fizică și testele de laborator de rutină sunt cerute pentru înlăturarea altor posibile cauze ale simptomelor pacientului. Descoperirile importante pledează puternic în favoarea altor procese. Nici un test de laborator, oricât de neobișnuit, nu poate diagnostica această boală sau măsura severitatea ei. Studiile costisitoare, complicate, trebuie de aceea evitate, exceptând situațiile de cercetare. Marea dilemă, atât pentru pacienți cât și pentru clinicieni, este că sindromul de oboseală cronică nu are caractere patognomonice și rămân o constelație de simptome și un diagnostic de excludere.

Rx TRATAMENT

Prima responsabilitate a medicului care se confruntă cu un pacient cu oboseală cronică este găsirea cauzei printr-o anamneză meticuloasă, examinare fizică completă, teste de laborator judicioase și, după tot acest proces, elaborarea diagnosticului diferențial. Dacă alte boli sunt excluse, există anumite puncte de atins în îngrijirea pe termen lung a unui pacient cu oboseală cronică.

În primul rând, pacientul trebuie să fie informat asupra bolii și ce se știe de fapt despre patogenia ei, despre impactul ei potențial asupra dimensiunilor fizice, psihologice și sociale ale vieții și prognostic. Pacienții sunt încurajați atunci când suferințele lor sunt luate în serios.

În al doilea rând, reevaluarea periodică este utilă pentru a identifica un proces subiacent, care se poate manifesta clinic mai târziu și pentru rezolvarea problemelor intercurente, care nu trebuie neglijate, la fel ca orice altă suferință subiectivă.

În al treilea rând, multe simptome ale sindromului de oboseală cronică răspund la tratament. Antiiflamatoarele nesteroidiene amelioreaza cefaleea, durerea difuză și stările febrile. Rinitele alergice și sinuzitele sunt frecvente la pacienții cu sindrom de oboseală cronică; antihistaminicele sau decongestionantele nazale pot fi de ajutor. Deși pacienții sunt deseori potrivnici diagnosticelor psihiatrice, depresia este un simptom important care trebuie înfruntat. Evaluarea psihiatrică realizată de un specialist este uneori recomandabilă. Antidepresivele nesedative îmbunătățesc somnul și dispoziția și prin aceasta atenuează cumva și oboseala. Chiar ameliorările modeste ale simptomelor pot aduce o îmbunătățire importantă în gradul de încredere în sine a pacientului și în capacitatea de a aprecia plăcerile vieții.

În al patrulea rând, trebuie date sfaturi practice cu privire la stilul de viață. Consumarea unor alimente grele împreună cu alcool și cofeină seara pot face adormirea și mai dificilă, determinând oboseala. Repausul total este dăunător. Acesta duce mai departe la decondiționare și la autoconvingerea că este un invalid. Exacerbarea epuizării prin eforturi energice conduce la evitarea totală a activității, astfel încât trebuie încurajat un regim moderat, gradat cu prudență.

În al cincilea rând, tratamente neverificate trebuie evitate. Studii controlate au stabilit că aciclovirul și injecțiile intramusculare cu extract hepatic, acid folic și ciancobalamină nu sunt de nici o valoare. În ciuda unui studiu încurajator, alte studii și experiența clinică demonstrează că terapia cu doze mari de imunoglobulină intravenoasă nu are nici o valoare. Circulă nenumărate anecdote cu privire la alte terapii tradiționale sau netradiționale. Este important ca pacientul să fie atent îndrumat, evitând acele modalități terapeutice toxice, scumpe și nerezonabile.

Medicul trebuie să promoveze eforturile pacientului înspre ameliorare. Un studiu clinic în Anglia a arătat că terapia comportamentală poate fi utilă. Terapia a țintit înlăturarea tulburărilor cognitive care conduc la inactivitate și disperare. Pentru sindromul de oboseală cronică, ca pentru multe alte boli, o abordare comprehensivă a aspectelor fizice, psihologice și sociale este absolut necesară.

BIBLIOGRAFIE

ACHESON ED: The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. Am J Med 26:569, 1959
BOCK GR, WHELAN J (eds): Ciba Found Symp 173, 1993
FUKUDA K et al: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 121:953, 1994
HOLMES GP et al: Chronic fatigue syndrome: A working case definition. Ann Intern Med 108:387, 1988
STRAUS SE (ed): *Chronic Fatigue Syndrome*. New York, Marcel Dekker, 1994

SECȚIUNEA 5

TULBURĂRI PSIHIATRICE

385 TULBURĂRI MINTALE

Victor I. Reus

Termenul „tulburări mintale“, așa cum este definit în ediția a 4-a a Manualului Diagnostic și Statistic standard de psihiatrie (Diagnostic and Statistical Manual – DSM-IV), cuprinde un grup larg de boli caracterizate prin tipare de semne și simptome comportamentale și psihologice anormale care determină disfuncția psihică. Acest termen sugerează că tulburările psihice nu au o cauză fizică, ceea ce este regretabil și incorect, fiind folosit în continuare în lipsa unuia mai bun. Tulburările psihice au o mare prevalență în practica medicală, deși în mod frecvent nu sunt recunoscute și tratate, și se pot prezenta fie ca o tulburare primară, fie ca o stare patologică asociată. Medicii trebuie să fie pregătiți pentru a elabora prompt un plan de diagnosticare și tratament a tulburărilor psihice în scopul de a asigura servicii medicale corespunzătoare și cea mai bună evoluție posibilă pacienților lor.

Sistemul nosologic actual este multiaxial și apreciază prezența sau absența unei tulburări psihice majore (axa I), a unei tulburări de personalitate subiacente (axa II), a unei probleme medicale generale (axa III), a unor probleme psihosociale și de mediu (axa IV) și evaluează în general funcționarea psihosocială (axa V). Dată fiind înțelegerea limitată în prezent a etiologiei celor mai multe tulburări psihice, DSM-IV dă mare atenție fenomenologiei, fiind astfel atât empiric, cât și ateoretic. Accentul pus de DSM-IV pe elaborarea de criterii operaționale stricte a făcut ca acesta să fie demn de încredere pentru diagnosticare în psihiatrie și pentru o abordare și un tratament îmbunătățite.

Modificările curente în asigurarea îngrijirii medicale subliniază necesitatea ca medicii generaliști să-și asume responsabilitatea pentru diagnosticarea și tratamentul inițial al celor mai frecvent întâlnite tulburări psihice. Au fost elaborate chestionare pentru pacienți care cercetează în mod sistematic semnele și simptomele asociate cu cele mai importante diagnostice psihiatrice și ghidează clinicianul în realizarea unei anamneze la obiect. Prime MD (de la Roerig/Pfizer, New York) și Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care *(SDDC-PC)* (de la Pharmacia-Upjohn, Kalamazoo, MI) sunt chestionare ce necesită doar 10 min pentru a fi completate, în care răspunsurile pacientului pot fi traduse în criterii de diagnostic formale ale anxietății, tulburărilor afective, somatoforme și de alimentare și ale dependenței sau abuzului de alcool.

Acest capitol trece în revistă cele mai frecvent întâlnite boli în practica medicală generală și se concentrează asupra afecțiunilor al căror tratament este mai degrabă responsabilitatea medicului ce asigură asistența primară decât a specialistului. Un medic care trimite un pacient la psihiatru trebuie să știe nu numai când acest lucru este potrivit, dar și modul în care să o facă, din moment ce prejudecățile sociale și stigmatul aplicat bolilor psihice stânjenesc acțiunile terapeutice. Medicul generalist trebuie să-și bazeze apelul către un psihiatru pe prezența semnelor și simptomelor unei boli psihice, și nu numai pe absența elementelor fizice care să justifice plângerile pacientului. Educarea pacientului și formarea unei alianțe sunt cruciale pentru succesul tratamentului. Deși unele din bolile și stările prezentate sunt în afara scopului asistenței primare, recunoașterea lor rapidă este adesea esențială pentru a evita o morbiditate semnificativă. Când medicii întâlnesc dovezi ale unor simptome psihotice, manie, anxietate sau depresie severă, simptome disociative, preocupări suicidale sau criminale, sau lipsa răspunsului la tratamentul deja instituit, trebuie să inițieze un consult psihiatric sau transferul responsabilității. → ***Tulburările de comportament alimentar sunt prezentate în capitolul 76.***

TULBURĂRI ANXIOASE

Tulburările anxioase, cel mai des întâlnite afecțiuni psihiatrice în comunitatea generală, sunt prezente la 15-20% din pacienții internați în clinici medicale. Anxietatea, definită ca o senzație subiectivă de neliniște, spaimă sau presimțiri negre, poate indica o afecțiune psihiatrică primară sau poate fi o componentă sau o reacție la o boală medicală primară. Tulburările anxioase primare sunt clasificate în funcție de durată și evoluție, precum și de existența și natura factorilor precipitanți.

Când evaluează un pacient anxios, clinicianul trebuie mai întâi să determine dacă anxietatea a apărut înainte sau după o boală non-psihiatrică ori este datorată unui efect advers al medicației. Aproximativ o treime din pacienții cu boli non-psihiatrice și anxietate au o etiologie organică a simptomelor psihiatrice, dar o tulburare anxioasă poate fi și ea însoțită de simptome somatice, în absența unei probleme medicale ce poate fi diagnosticată.

TULBURAREA DE PANICĂ **Manifestări clinice** Tulburarea de panică este definită de prezența atacurilor de panică impredictibile și recurente, acestea fiind episoade distincte de frică intensă și disconfort asociate cu o varietate de simptome fizice ce includ palpitațiile, transpirația, tremorul, dispneea, durerile precordiale și amețeala și teama de accident sau de moarte iminentă (tabelul 385-1). Paresteziile, tulburările gastro-intestinale și senzația de ireal apar și ele frecvent. Atacurile de panică au un debut brusc atingând un maxim în

Tabelul 385-1

Criterii de diagnostic pentru atacul de panică

O discretă stare de frică intensă și disconfort, în care patru (sau mai multe) din simptomele următoare apar brusc și ating un vârf în maxim 10 min:

1. Palpitații sau tahicardie
2. Transpirații
3. Tremor sau frisoane
4. Scurtarea respirației (dispnee) sau senzație de sufocare
5. Senzație de strangulare
6. Dureri sau disconfort toracic
7. Greață sau dureri abdominale
8. Amețeli, senzație de nesiguranță sau leșin
9. Derealizare (senzație de ireal) sau depersonalizare (detașare de sine)
10. Teamă de a face un lucru necontrolat sau de a-și ieși din minți
11. Teamă de moarte iminentă
12. Parestezii (furnicături sau amorțeală)
13. Senzație de frig sau valuri de căldură

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

mai puțin de 10 min. Se ameliorează de obicei într-o oră și într-o manieră neașteptată. Frecvența și severitatea atacurilor de panică variază de la unul pe săptămână la succesiuni de atacuri separate prin perioade asimptomatice de luni de zile. Primul atac apare de obicei în afăra casei. Tulburarea debutează la sfârșitul adolescenței sau începutul perioadei adulte. La unii indivizi se dezvoltă în timp o anxietate anticipatorie care determină o stare de teamă permanentă și evitarea progresivă a locurilor și situațiilor în care atacul de panică poate surveni. *Agorafobia*, care apare frecvent la pacienții cu tulburare de panică, este o teamă dobândită, irațională a acestora de a se afla în locuri unde se pot simți prinși în cursă sau în imposibilitate de a ieși (tabelul 385-2). În mod caracteristic, aceasta duce la restricționarea stilului de viață al pacientului și, în sens literal, a spațiului în care acesta se deplasează. Deoarece pacienții sunt stânjeniți de incapacitatea de a-și părăsi casa și de necesitatea de a fi însoțiți pentru a putea ieși în lume, medicul poate să nu recunoască acest sindrom dacă nu pune întrebări țintite.

Diagnostic diferențial Diagnosticul de tulburare de panică se pune după ce este îndepărtată o etiologie organică a atacurilor de panică (figura 385-1). Numeroase boli cardiovasculare, respiratorii, endocrine și neurologice pot prezenta anxietatea ca simptom dominant, iar pacienții cu o tulburare de panică adevărată se pot deseori concentra asupra unui simptom specific, cu excluderea celorlalte. Douăzeci de procente din pacienții ce se prezintă cu sincopă ca primă manifestare, de exemplu, sunt diagnosticați cu tulburare afectivă primară, anxietate sau abuz de medicamente, cel mai frecvent fiind vorba de o tulburare de panică. Diagnosticul diferențial al tulburării de panică este îngreunat de o frecvență mare a asocierii cu alte afecțiuni psihiatrice, în special abuzul de alcool și benzodiazepine, pe care pacienții le folosesc inițial în încercarea de a se trata singuri. Trei sferturi din pacienții cu tulburare de panică vor îndeplini și criteriul de depresie majoră într-un moment dat al evoluției bolii.

Când istoricul bolii prezente este nespecific, examenul fizic și testele de laborator țintite trebuie folosite pentru a elimina o stare anxioasă de cauză organică, cum ar fi cea asociată cu feocromocitomul, tireotoxicoza sau hipoglicemia. Electrocardiograma și ecocardiografia pot detecta tulburări cardiovasculare asociate cu panica, ca tahicardia atrială paroxistică și prolapsul de valvă mitrală, dar în unele cazuri, de exemplu stările hiperdinamice beta-adrenergice, este dificil a face o distincție între diagnosticele psihiatrice și cardiologice independente. În două situații, tulburarea de panică a fost diagnosticul primar la 43% din pacienții cu dureri toracice care au avut o coronarografie normală și a fost prezentă la 9% din totalitatea pacienților neinternați, trimiși pentru evaluare cardiacă. Tulburarea de panică a fost diagnosticată la mulți pacienți trimiși pentru testarea funcției pulmonare sau care au simptome de colon iritabil.

Etiologie și fiziopatologie Etiologia tulburării de panică este necunoscută, dar se pare că are legătură cu o predispoziție genetică, o reactivitate vegetativă alterată și cu învățarea socială. Tulburarea de panică autonomă ilustrează agregarea familială, deși rata de concordanță estimată la gemenii monozigoți este de numai 30%. Atacul de panică acut pare a fi asociat cu o eliberare crescută de noradrenalină în locus ceruleus. Perfuzarea intravenoasă de lactat de sodiu produce un atac la aproximativ două treimi din pacienții cu tulburare de panică, cum se întâmplă și după administrarea de yohimbine - antagonist alfa$_2$-adrenergic și după inhalarea de dioxid de carbon. Se presupune că fiecare din acești stimuli activează un circuit neuronal ce cuprinde numai neuroni noradrenergici în locus ceruleus și neuroni serotoninergici în rafeul dorsal. Deși teoria noradrenergică a atacului de panică s-a dovedit folositoare empiric, există un număr de date contradictorii. De exemplu, nu sunt observate constant creșteri ale metaboliților noradrenergici în timpul testelor de provocare. Contribuția serotoninergică este mai bine stabilită; administrarea agonistului serotoninei (5HT) *m*-clorofenilproperazina induce anxietate la pacienții cu tulburare de panică, dar nu și la subiecții din lotul control, iar agenții care blochează recaptarea serotoninei au acțiune terapeutică de prevenire a atacurilor. Se pare că pacienții cu tulburare de panică au o sensibilitate crescută pentru simptomele somatice, ceea ce induce un feed-back pozitiv în controlul activității sistemului vegetativ, determinând o agitație crescândă și declanșând mecanismul „atacului de panică“. De aceea, o intervenție terapeutică eficientă include modificarea interpretării cognitive de către pacient a experiențelor ce îi produc anxietate, ca și prevenirea atacului în sine.

Rx TRATAMENT

Scopurile tratamentului sunt de a scădea frecvența atacurilor de panică și de a le reduce intensitatea. De tratamentul cu antidepresive triciclice (ATC), imipramina și clomipramina, pot beneficia 75-90% din pacienții cu tulburare de panică. Sunt administrate inițial doze mici (de ex., 10-25 mg/dl) pentru a evita anxietatea crescută asociată cu nivelul mărit de monoamine în primele etape de tratament. Inhibitorii

Tabelul 385-2

Criterii diagnostice pentru agorafobie

1. Anxietate legată de locuri sau situații din care ieșirea poate fi dificilă (sau stânjenitoare) sau în care nu este disponibil ajutorul atunci când apare un atac de panică neașteptat sau previzibil , sau simptome asemănătoare panicii.Teama din agorafobie apare în mod caracteristic într-o serie de situații caracteristice în care pacientul este singur în afără casei, se află în mulțime sau la o coadă, se află pe un pod sau călătorește cu autobuzul, trenul sau autoturismul.

   Notă: Se ia în considerare diagnosticul de fobie specifică dacă evitarea este limitată la una sau câteva situții specifice, sau fobie socială dacă evitarea este limitată la situațiile sociale

2. Aceste situații sunt evitate (de exemplu, călătoriile sunt restrânse) sau suportate cu mare tulburare sau anxietate, din teama de a apare un atac de panică sau simptome asemănătoare panicii, sau necesită prezența unui companion.
3. Evitarea fobică sau anxietatea nu este mai bine cuantificată în alte tulburări psihice cum ar fi fobia socială (de ex., evitarea numai a situațiilor sociale din teama de a fi umilit), fobiile specifice (de ex., evitarea unei situații specifice, cum ar fi călătoria cu liftul), tulburarea obsesiv-compulsivă (de ex., o persoană cu o frică obsesivă de contaminare evită mizeria), tulburarea de stres posttraumatică (de ex., evitarea stimulilor asociați cu evenimentul stresor), sau tulburarea anxioasă de separare (de ex., pacientul evită să-și părăsească casa sau rudele).

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

selectivi ai recaptării serotononei (ISRS) sunt la fel de eficienţi şi nu au reacţiile adverse ale ATC (cardiotoxicitate, hipotensiune ortostatică, retenţie de urină, transpiraţii, creştere în greutate, gură uscată şi constipaţie). ISRS trebuie administrate iniţial la 1/3 – 1/2 din doza antidepresivă uzuală (de ex., 5-10 mg fluoxetina, 25-50 mg sertralina, 10 mg paroxetina). Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) sunt cel puţin la fel de eficienţi ca ATC şi pot fi utili în mod special la pacienţii cu tulburare de panică şi simptome asociate de depresie atipică (de ex., hipersomnie sau creştere în greutate). Insomnia, hipotensiunea ortostatică şi necesitatea de a menţine o dietă cu conţinut scăzut de tiramină (evitarea brânzeturilor şi a vinului) au limitat, totuşi, folosirea lor. Efectul antidepresivelor se instalează tipic în 2-6 săptămâni, iar dozele trebuie ajustate în funcţie de răspunsul clinic.

Datorită anxietăţii anticipatorii şi a necesităţii de a calma imediat simptomele de panică, benzodiazepinele sunt utile la debutul tratamentului şi sporadic după aceea. De exemplu, alprazolamul, care se administrează începând cu 0,5 mg de patru ori pe zi până la 4 mg/zi în mai multe prize, este eficient, dar pacienţii trebuie urmăriţi cu atenţie deoarece unii dintre ei pot dezvolta dependenţă, începând să crească doza. Clonazepamul, cu o doză de întreţinere de 2-4 mg/zi, este şi el util; timpul său de înjumătăţire mai lung permite administrarea de două ori pe zi, fiind mai puţin probabil ca pacienţii să dezvolte dependenţă la acest medicament.

Psihoterapia şi psihoeducarea precoce, folosite pentru controlul simptomelor, cresc eficacitatea tratamentului farmacologic în tulburarea de panică. Pacienţii pot învăţa tehnici de respiraţie, pot fi informaţi asupra transformărilor psihologice ce apar în panică şi pot învăţa să se expună ei înşişi, voluntar, la evenimentele precipitante. Complianţa pacientului la tratament şi îndeplinirea sarcinilor ce trebuie

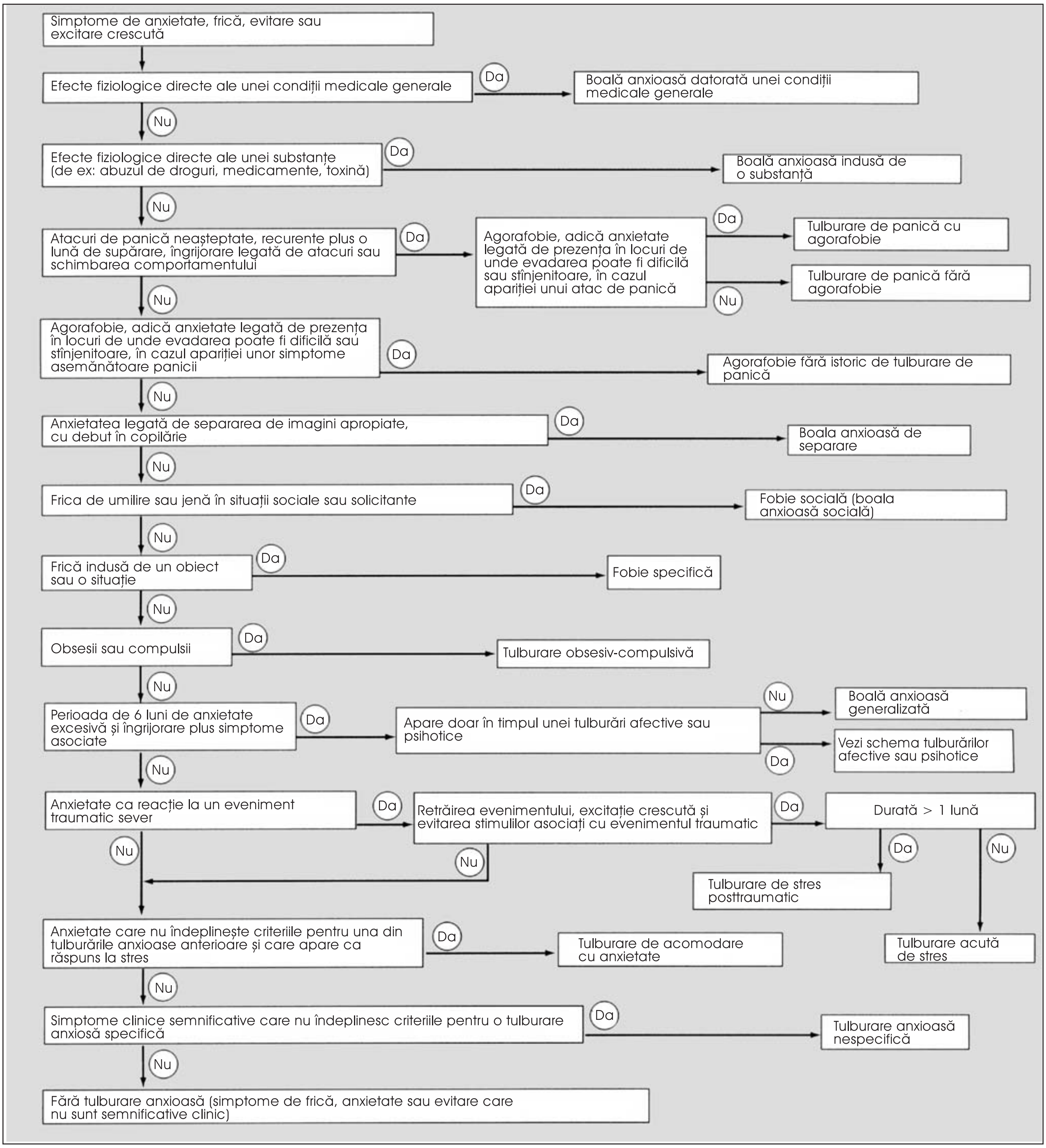


FIGURA 385-1 Diagnosticul diferenţial al tulburărilor anxioase.(*Din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*)

efectuate acasă sunt componente importante ale unui tratament eficient. Odată ce se obține un răspuns satisfăcător la tratament, terapia medicamentoasă trebuie menținută 1-2 ani pentru a preveni recăderile.

TULBURAREA ANXIOASĂ GENERALIZATĂ **Manifestări clinice** Pacienții cu tulburare anxioasă generalizată (TAG) prezintă o stare de îngrijorare persistentă, excesivă și/sau lipsită de suport real, asociată cu alte semne și simptome ce includ în general tensiune musculară, putere de concentrare scăzută, stimulare vegetativă, agitație și insomnie (tabelul 385-3). Debutul apare de obicei înainte de 20 de ani și poate fi prezent un istoric de teamă și inhibiție socială în copilărie. Incidența TAG este crescută la rudele de gradul I ale pacienților diagnosticați; studii familiale indică, de asemenea, că TAG și tulburarea de panică segregă independent. Peste 80% din pacienții cu TAG prezintă și depresie majoră, distimie sau fobie socială. Asocierea abuzului de diferite substanțe este frecventă la acești pacienți, în special alcool și/sau sedative/ hipnotice. Pacienții cu TAG admit imediat că se îngrijorează excesiv asupra unor probleme minore, cu efecte negative asupra vieții lor; totuși, prezența simptomelor vegetative sau a dispneei, palpitațiilor și tahicardiei este relativ rară, față de pacienții cu tulburare de panică.

Etiologie și fiziopatologie Se știe că tulburările anxioase generalizate sunt produse de anomalii ale reglării receptorilor pentru benzodiazepine. Modele animale ale anxietății au identificat câțiva agenți anxiogeni care sunt diferiți structural dar au efecte fiziologice similare de alterare a legării benzodiazepinelor la complexul receptorul acid gamaaminobutiric (GABA)A /canalul ionic al clorului și de reglare a unei legături ce apare natural. Se știe că benzodiazepinele se leagă de două tipuri diferite de receptori GABA-A : tipul I, cu o largă distribuție neuroanatomică și tipul II care sunt concentrați în hipocamp, nucleii striați și neocortex. Diferențele farmacologice în afinitatea față de subtipurile de receptori benzodiazepinici dau diferența în eficacitatea de sedare, în tulburările de memorie și anxiolitică a diferitelor medicamente. Serotonina pare a avea și ea un rol în neurobiologia anxietății. Buspirona, un agonist parțial al receptorului $5HT_{1A}$ și câțiva antagoniști ai receptorului $5HT_{2A}$ sau $5HT_{2C}$ (de ex., nefazodona) pot avea efecte benefice.

Tabelul 385-3

Criterii de diagnostic pentru tulburarea anxioasă generalizată

A. Anxietate și îngrijorare excesive (anxietate de anticipație) ce apar mai multe zile până la cel puțin 6 luni, în legătură cu anumite activități sau evenimente (cum ar fi munca sau activitatea școlară)

B. Persoana își controlează cu mare dificultate starea de îngrijorare

C. Anxietatea și îngrijorarea sunt asociate cu trei (sau mai multe) din următoarele șase simptome (cu cel puțin câteva simptome prezente pentru mai multe zile dacă nu în ultimele 6 luni). **Notă:** Numai unul din aceste simptome este necesar pentru diagnostic la copii.
   1. Agitație, hiperexcitație sau nervozitate
   2. Fatigabilitate după eforturi mici
   3. Dificultate de concentrare sau senzație de minte ce se golește
   4. Iritabilitate
   5. Tensiune musculară
   6. Tulburări de somn (adoarme sau stă treaz cu dificultate, somn neodihnitor)

D. Anxietatea și îngrijorarea nu sunt în legătură cu problemele unei tulburări de pe axa I; de exemplu, anxietatea și îngrijorarea nu sunt în legătură cu teama de a avea un atac de panică (ca în tulburarea de panică), de a fi umilit în public (ca în fobia socială), de a se contamina (ca în tulburarea obsesiv-compulsivă), de a fi departe de casă sau de rudele apropiate (ca în anxietatea de separare), de a crește în greutate (ca în anorexia nervoasă), sau cu simptome fizice numeroase (ca în tulburarea de somatizare) sau teama de a avea o boală gravă (ca în hipocondrie), iar anxietatea și îngrijorarea nu apar exclusiv în timpul tulburării de stres posttraumatică.

E. Anxietatea, îngrijorarea și simptomele fizice determină tulburări clinice semnificative sau au efecte negative asupra vieții sociale, profesionale sau a altor sfere de activitate.

F. Tulburarea nu se datorează direct efectelor fiziologice ale unei substanțe (de ex., abuz de droguri sau medicamente) sau ale unei afecțiuni medicale generale (de ex., hipertiroidia) și nu apare exclusiv în timpul unei tulburări afective, psihotice sau de dezvoltare generală.

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

℞ TRATAMENT

Combinația între tratamentul farmacologic și psihoterapie este cea mai eficientă în TAG, dar o ameliorare completă a simptomelor este rară. De obicei se indică administrarea benzodiazepinelor pe termen scurt, de preferat lorazepam, oxazepam sau tenazepam (primele două benzodiazepine sunt metabolizate prin conjugare mai degrabă decât prin oxidare și de aceea nu se produce o acumulare de metaboliți în caz că funcția hepatică e alterată). Administrarea trebuie să înceapă cu cea mai mică doză posibilă, iar prescrierea se face la nevoie, ca medicament simptomatic. Benzodiazepinele diferă ca eficacitate miligram/kilogram, timp de înjumătățire, liposolubilitate, căi metabolice și prezența și caracteristicile metaboliților activi. Cele care se absorb rapid și sunt solubile în lipide, cum este diazepamul, au un debut rapid al acțiunii și un risc de abuz crescut. Benzodiazepinele nu ar trebui prescrise, în general, mai mult de 4-6 săptămâni din cauza dezvoltării toleranței și a riscului de abuz și dependență. O componentă esențială a tratamentului este abordarea optimistă de către medic a afecțiunii, care să încurajeze pacientul în clarificarea factorilor precipitanți din mediu, să anticipeze reacțiile acestuia și să planifice strategii de răspuns eficient.

Efectele adverse ale benzodiazepinelor merg în paralel cu timpul lor de înjumătățire. Benzodiazepinele cu timp de acțiune mai lung, cum sunt diazepamul, clordiazepoxidul, flurazepamul, clorazepamul, halazepamul și prazepamul tind la acumularea de metaboliți activi, cu sedare, tulburări cognitive și ale performanțelor psihomotorii, în timp ce utilizarea benzodiazepinelor cu acțiune scurtă, cum ar fi alprazolamul sau oxazepamul, poate determina anxietate în timpul zilei, insomnie matinală și revenirea anxietății și a insomniei după întreruperea tratamentului. Deși pacienții dezvoltă toleranță la efectele sedative ale benzodiazepinelor, este mai puțin probabil să se obișnuiască cu efectele adverse psihomotorii. Este mai ușor, în general, să încetezi tratamentul cu benzodiazepine ce au timp de înjumătățire mai lung. Întreruperea tratamentului se realizează prin reducerea gradată a dozei (cu aproximativ 10% la 1-2 săptămâni), pe o perioadă de 6-12 săptămâni. De obicei este mult mai dificil de realizat acest lucru cu benzodiazepine ce au acțiune scurtă. Medicul trebuie să le înlocuiască cu benzodiazepine ce au timp de acțiune lung sau să utilizeze medicamente adjuvante, cum sunt beta-blocantele sau carbamazepina, înainte de a întrerupe administrarea benzodiazepinelor. Reacțiile la întreruperea tratamentului variază ca severitate și durată; ele includ depresia, anxietatea, delirul, letargia, diaforeza, tinitusul, tulburări neurovegetative, mișcări neuromusculare neobișnuite și, mai rar, convulsiile.

Buspirona, o azaspironă, este un anxiolitic non-benzodiazepinic. Nu are efecte sedative, nu determină toleranță sau dependență, nu interacționează cu receptorii benzodiazepinici sau cu alcoolul și nu prezintă risc de abuz sau dezinhibare. Totuși, efectul buspironei se instalează în câteva săptămâni și trebuie administrată în trei doze zilnice (până la 20 mg de trei ori pe zi). A fost introdusă de curând o formă a acestui medicament cu eliberare lentă, ceea ce determină

o aderență crescută la tratament. Este puțin probabil ca pacienții ce au răspuns inițial la benzodiazepine să considere că acest medicament are o eficacitate egală. Pacienții cu leziuni cerebrale sau demență care au prezentat simptome de anxietate și/sau agitație pot răspunde bine la acest medicament.

Administrarea benzodiazepinelor la pacienții vârstnici se face cu prudență. Acești pacienți prezintă o absorbție crescută a medicamentelor, metabolism hepatic încetinit, proteine plasmatice și excreție renală scăzute și un volum de distribuție mărit, la care se adaugă cu mare probabilitate o afecțiune non-psihiatrică și medicația corespunzătoare, toate acestea crescând dramatic riscul de toxicitate. Afectarea psihomotorie iatrogenă poate determina căderi și fracturi, stări confuzionale sau accidente rutiere. Dacă sunt folosite medicamente din această clasă, tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză posibilă iar efectele urmărite îndeaproape. Benzodiazepinele sunt contraindicate pe perioada sarcinii și a alăptării.

TULBURĂRI FOBICE **Manifestări clinice** Principala caracteristică a tulburărilor fobice este teama persistentă și marcată față de diferite obiecte și situații, expunerea pacientului la acestea determinând o reacție imediată de anxietate. Pacientul evită stimulul fobic, ceea ce îi afectează de obicei viața profesională și socială. Atacurile de panică pot fi inițiate de stimuli fobici sau pot apărea spontan pe parcursul bolii. În comparație cu alți pacienți ce prezintă tulburări anxioase, indivizii cu fobie sunt anxioși numai în situații specifice, identificabile. Cel mai des întâlnite sunt frica de spații închise (claustrofobia), frica față de sânge și de înălțime. Fobia socială este caracterizată de o teamă specifică față de situațiile sociale sau de concurs în care pacientul este supus atenției unor persoane necunoscute sau examinării și evaluării posibile de către alții. Exemple de astfel de situații sunt necesitatea de a conversa la o petrecere, de a utiliza o toaletă publică sau de a face cunoștință cu necunoscuți. În fiecare caz, individul afectat este conștient de faptul că teama pe care o simte este excesivă și irațională în circumstanțele date. Conținutul specific al fobiei poate varia dincolo de limitele impuse de sex, etnice sau culturale.

Tulburările fobice sunt frecvente, cu o prevalență pe un an de 9% și de 10-11% pe durata unei vieți. Debutul apare din copilărie până în perioada de adult tânăr și poate fi prezentă agregarea familială. La gemenii de sex feminin, procentele de concordanță pentru agorafobie, fobie socială și fobie față de animale sunt de 23% la gemenii monozigoți și 15% la cei dizigoți. Criteriile clare de diagnostic sunt evidente la adulți, dar comportamentul de evitare a persoanelor, situațiilor sau obiectelor necunoscute în copilărie este frecvent întâlnit în antecedentele acestor pacienți.

Rx TRATAMENT

Studii controlate recente au documentat eficacitatea câtorva agenți farmacologici în tratamentul tulburărilor fobice. Beta-blocantele sunt în mod particular eficiente în tratarea „anxietății de performanță“ (dar nu a fobiei sociale în general) și par să realizeze acest beneficiu prin împiedicarea apariției manifestărilor fizice ale anxietății, cum sunt transpirația, tahicardia, palpitațiile și tremorul. IMAO ameliorează fobia socială independent de acțiunea lor antidepresivă, iar ISRS par a fi și ei la fel de eficienți. Benzodiazepinele pot fi de ajutor în reducerea comportamentului de evitare temătoare, dar cronicitatea tulburărilor fobice le limitează utilitatea.

Psihoterapia comportamentală țintită este o componentă importantă a tratamentului, ținând seama de faptul că recăderile apar frecvent când sunt folosite numai medicamente. Strategiile cognitiv-comportamentale sunt esențiale în tratament și au apărut după ce s-a descoperit că percepția și interpretarea distorsioantă a stimulilor ce produc teamă pacienților joacă un rol major în perpetuarea fobiei. Ședințele terapeutice individuale sau de grup învață pacientul să identifice ideile negative specifice asociate cu situațiile ce produc anxietate și îl ajută să învingă teama de a-și pierde controlul. În terapia de desensibilizare sunt construite ierarhii ale situațiilor ce produc anxietate și pacientul este încurajat să realizeze și să stăpânească expunerea gradată la stimulii ce produc anxietate.

Pacienții cu fobie socială, în particular, au o rată crescută de alcoolism, precum și alte tulburări psihiatrice asociate(de ex., tulburări de alimentație), necesitând tratarea în paralel a fiecărei tulburări dacă se urmărește reducerea anxietății.

TULBURĂRI DE STRES **Manifestări clinice** Pacienții pot dezvolta anxietate semnificativă după expunerea la o traumă extremă, definită ca un eveniment ce amenință viața sau integritatea propriei persoane sau a alteia. Reacția poate apare în scurt timp după expunerea la traumă (*tulburare de stres acută*) sau poate fi întârziată și recurentă (*tulburarea de stres posttraumatică*, TSPT) (tabelul 385-4). În ambele situații pacientul prezintă simptome asociate de detașare și pierdere a răspunsului emoțional. Pacientul se simte depersonalizat și incapabil să-și amintească aspecte specifice ale traumei, deși în mod caracteristic aceasta este retrăită prin intruziuni în gânduri, vise sau prin flash-back-uri, mai ales când sunt prezente elemente sugestive ale evenimentului original. Ca urmare, pacientul evită cu bună știință stimulii ce precipită retrăirea traumei și manifestă vigilență crescută, neliniște și recții bruște. Pacienții cu tulburare de stres au un risc crescut de a dezvolta alte tulburări anxioase, afective sau legate de abuzul de substanțe. Între 5 și 10% din americani vor îndeplini la un moment dat criteriile pentru TSPT, femeile fiind mai frecvent afectate decât bărbații.

Factorii de risc pentru dezvoltarea TSPT includ antecedente psihiatrice și o personalitate nevrotică și extrovertită. Studii realizate asupra gemenilor mono și dizigoți au demonstrat că există o influență substanțială a geneticii asupra tuturor simptomelor asociate cu TSPT, dar nici una legată de factorii de mediu.

Etiologie și fiziopatologie Se presupune că în TSPT există o tulburare a feed-backului negativ de receptor alfa$_2$-adrenergic la eliberarea de noradrenalină din locus ceruleus indusă de stres, cu o sensibilizare comportamentală progresivă și generalizată la stimulii sugestivi asociați cu trauma inițială. Activitatea noradrenergică crescută în proiecția locus ceruleus pe hipocamp și amigdală facilitează în mod teoretic codificarea amintirilor legate de frică, care persistă rezistând eliminării. În studiile clinice realizate, diminuarea efectelor serotoninergice, reducerea eliberării de cortizol și creșterea sensibilității acestuia la inhibarea cu dexametazonă diferențiază pacienții cu TSPT de subiecții control. Reacția simpatică mai accentuată la stimulii asociați cu trauma este ilustrată prin datele de laborator, ce indică o eliberare crescută de noradrenalină ca răspuns la provocare. Sunt raportate și alterări ale legării de receptorii alfa$_2$ și beta-adrenergici și o activitate scăzută a adenilat-ciclazei plachetare.

Rx TRATAMENT

Reacțiile acute la stres sunt de obicei auto-limitate și tratamentul implică în mod tipic doar utilizarea pe termen scurt a benzodiazepinelor și psihoterapie suportivă/expresivă. Totuși, natura cronică și recurentă a TSPT necesită o abordare mai complexă ce cuprinde tratament medicamentos și terapie comportamentală. ATC, cum sunt imipramina și amitriptilina, IMAO (fenelazina) și ISRS (fenoxetina, sertalina, paroxetina) pot reduce anxietatea, simptomele de intruziune și comportamentul de evitare. Trazodonul, un antidepresiv sedativ, este frecvent utilizat seara pentru ameliorarea insomniei

Tabelul 385-4

Criterii de diagnostic pentru tulburarea de stres posttraumatică

A. Persoana a fost expusă la un eveniment traumatic în care sunt implicate ambele situații prezentate mai jos:
   1. Persoana a trăit, a fost martora sau a fost confruntată cu un eveniment sau evenimente ce au implicat amenințări cu sau chiar moartea ori rănirea gravă, sau amenințări ale integrității fizice personale sau a altora.
   2. Reacția persoanei a constat în teamă, neajutorare sau oroare. **Notă**: La copii, aceste stări pot fi înlocuite de un comportament agitat sau dezorganizat.

B. Evenimentul traumatic este retrăit persistent în unul (sau mai multe) din următoarele moduri:
   1. Amintiri dureroase ale evenimentului, recurente și intruzive, ce includ imagini, gânduri și percepții. **Notă**: La copiii mici poate apare jocul repetitiv, prin care sunt ilustrate aspecte sau subiecte ale traumei
   2. Vise tulburătoare ale evenimentului. **Notă**: La copii pot apare coșmare fără un conținut ce poate fi recunoscut.
   3. Pacientul acționează sau simte ca și cum evenimentul traumatic se repetă (include senzația de retrăire a experienței, iluzii, halucinații și episoade de flash-back disociative, inclusiv cele care apar la trezire sau când este intoxicat). **Notă**: La copii mici poate apare reconstituirea traumei.
   4. Tulburare psihologică intensă după expunerea la factori interni sau externi, ce simbolizează sau seamănă cu un aspect al evenimentului traumatic.
   5. Reactivitate fiziologică după expunerea la factori interni sau externi, ce simbolizează sau seamănă cu un aspect al evenimentului traumatic.

C. Evitarea persistentă a stimulilor asociați cu trauma și răceală emoțională (ce nu era prezentă înainte de traumă), după cum indică trei sau mai multe din situațiile următoare:
   1. Eforturi de a evita gânduri, sentimente sau conversații legate de traumă.
   2. Eforturi de a evita activități, locuri sau oameni care stârnesc amintiri ale traumei.
   3. Incapacitatea de a-și reaminti un aspect important al traumei.
   4. Diminuarea marcată a interesului și a participării la activități importante
   5. Sentiment de detașare sau înstrăinare
   6. Limitarea afectivității (de ex., incapacitate de a simți sentimente de dragoste)
   7. Senzația de viitor limitat (de ex., nu speră să aibă o carieră, să se căsătorească, să aibă copii sau o viață normală)

D. Simptome persistente de hiperexcitație (ce nu era prezentă înainte de traumă), ilustrate de două (sau mai multe) din situațiile următoare:
   1. Dificultate de a adormi sau a sta treaz
   2. Iritabilitate sau crize de furie
   3. Dificulăți de concentrare
   4. Hipervigilență
   5. Reacții brușe, exagerate

E. Durata tulburării (simptome B,C și D) mai mare de o lună

F. Tulburarea produce simptome clinice semnificative sau afectează viața socială, profesională sau alte aspecte ale vieții pacientului.

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

(50-100 mg de patru ori pe zi). Carbamazepina, acidul valproic sau alprazolamul au determinat și ele, independent, ameliorări simptomatice la unii pacienți, în studii necontrolate. Frecvent este asociată o stare patologică de abuz de substanțe, în special alcool.

Strategiile psihoterapeutice sunt utilizate în tratamentul TSPT pentru a ajuta pacientul să depășească comportamentul de evitare și demoralizarea și să-și stăpânească teama de recurență a traumei; cele mai eficiente sunt terapiile care încurajează pacientul să demonteze pas cu pas comportamentul de evitare prin concentrarea treptată asupra trăirii evenimentului traumatizant.

TULBURĂRILE OBSESIV-COMPULSIVE Manifestări clinice Tulburările obsesiv-compulsive (TOC) au fost considerate rare în trecut, însă date epidemiologice recente indică o prevalență pe perioada vieții de 2-3% în toată lumea. TOC este caracterizată de prezența gândurilor obsesive și a comportamentului compulsiv care afectează viața de zi cu zi a pacientului. Teama de contaminare și de germeni este comună, ca și spălarea frecventă a mâinilor, numărarea și necesitatea de a verifica și a reverifica, de exemplu, dacă ușa este închisă. Gradul în care tulburarea creează dificultăți pentru individ variază, dar în cele mai multe cazuri activitățile obsesiv-compulsive ocupă mai mult de o oră pe zi și sunt îndeplinite pentru a ameliora anxietatea determinată de o senzație intimă de teamă. Pacienții își ascund frecvent simptomele, de obicei pentru că sunt stânjeniți de conținutul gândurilor și natura acțiunilor lor. Medicii trebuie să pună întrebări țintite legate de comportamentul și gândurile recurente ale pacientului, mai ales dacă acesta are mâinile înroșite prin frecare sau porțiuni de scalp fără păr (rezultate prin smulgerea părului, sau *tricotilomanie*). Ticurile sunt uneori asociate cu TOC. De obicei TOC se instalează treptat, începând la vârsta de adult tânăr, dar nu rareori debutul se situează în copilărie. Tulburarea are o evoluție oscilantă, dar în unele cazuri se poate observa o deteriorare constantă a vieții psihosociale.

Etiologie și fiziopatologie Contribuția genetică la TOC este sugerată de procentul de concordanță la gemenii monozigoți mai mare decât la cei dizigoți și de faptul că studiile familiale indică o agregare cu sindromul Tourette. TOC este mai frecventă la bărbați și la copii primii născuți.

Se crede că anomalia anatomo-fiziologică din comportamentul obsesiv-compulsiv constă în alterarea circuitului neuronal fronto-subcortical ce cuprinde cortexul frontal orbital, nucleul caudat și globus pallidus. Studii imagistice neuronale au demonstrat o scădere a volumului nucleului caudat, anomalii în substanța albă a lobului frontal și o creștere a metabolismului glucozei în cortexul orbital al lobilor frontali și capul nucleului caudat. Nucleul caudat pare implicat în mod particular în achiziționarea și păstrarea abilităților și a obiceiurilor învățate, iar ameliorarea terapeutică a comportamentului obsesiv-compulsiv se însoțește de o scădere proporțională a ratei metabolismului glucozei în nucleul caudat.

Rx TRATAMENT

Clomipramina, fluoxetina și fluvoxamina sunt acceptate în tratamentul TOC. Clomipramina este un ATC frecvent prost tolerat din cauza efectelor secundare anticolinergice și sedative semnificative la doze terapeutice (150-250 mg/zi). Eficacitatea în TOC nu este legată de acțiunea să antidepresivă. Fluoxetina (40-60 mg/zi) și fluvoxamina (100-300 mg/zi) sunt la fel de eficiente ca și clomipramina și au mai puține efecte secundare. Fluvoxamina, o ISRS unică structural, este metabolizată prin sistemul microzomal hepatic P450 (la fel ca fluoxetina); se pare că inhibă specific izoenzima III A4 și nu trebuie administrată cu alte medicamente ce acționează pe III A4, cum sunt terfenadina și astemizolul, din cauza aritmiilor cardiace potențial letale ce pot apare. Numai 50-60% din pacienții cu TOC prezintă un grad acceptabil de ameliorare numai cu tratament farmacologic. În cazurile rezistente la tratament, asocierea cu alți agenți serotoninergici, cum ar fi buspirona, sau cu un neuroleptic ori o benzodiazepină poate fi benefică. Când răspunsul terapeutic este obținut, se indică de obicei menținerea unui tratament de lungă durată.

Numai tratamentul medicamentos este rareori suficient. Pentru mulți indivizi, în special cei cu activități compulsive ce consumă timp, terapia comportamentală va determina o ameliorare la fel de bună ca și medicamentele. Tehnicile efective includ creșterea gradată a expunerii pacientului la situații stresante, ținerea unui jurnal pentru a clarifica agenții stresori și îndeplinirea unor activități acasă care să se substituie comportamentului compulsiv.

TULBURĂRI AFECTIVE

Tulburările afective sunt caracterizate de o alterare în reglarea dispoziției, comportamentului și a afectului. Tulburările afective sunt clasificate în (1) tulburări depresive, (2) tulburări bipolare și (3) depresie asociată cu o afecțiune non-psihiatrică sau cu abuzul de alcool ori alte substanțe (vezi capitolele 386-388) (figura 385-2). Tulburările depresive sunt diferite de cele bipolare prin absența episodului maniac sau hipomaniac. Relația etiopatogenică între sindromul depresiv pur și tulburarea bipolară nu este bine înțeleasă; depresia apare cu o frecvență crescută în familii cu antecedente de boală bipolară, dar inversul nu este adevărat, ceea ce sugerează că tulburările depresive sunt heterogene din punct de vedere etiologic. Datorită apariției lor frecvente în practica medicală generală, tulburările afective secundare unor afecțiuni medicale vor fi discutate în primul rând.

DEPRESIA ASOCIATĂ CU O AFECȚIUNE MEDICALĂ Depresia ce apare în contextul unei boli medicale este dificil de evaluat. Simptomatologia depresivă poate reflecta stresul psihologic ce însoțește efortul de a face față bolii, poate fi cauzată de procesul patologic însuși sau de medicația utilizată pentru tratarea lui sau poate doar coexistă în timp cu diagnosticul medical.

Teoretic, orice clasă de *medicamente* include unii agenți ce induc depresia. Medicamentele antihipertensive, agenții hipocolesterolemianți și cei antiaritmici sunt utilizați frecvent și pot declanșa simptomele depresive. Printre antihipertensive, blocanții beta-adrenergici și, într-o măsură mai mică, blocanții canalelor de calciu determină cel mai frecvent stări depresive. Depresia iatrogenă poate fi produsă de administrarea corticosteroizilor, antibioticelor, analgezicelor sistemice, medicamentelor antiparkinsoniene și anticonvulsivantelor. Pentru a decide dacă există o relație cauză-efect între tratamentul farmacologic și modificarea dispoziției pacientului este necesar să examinăm cronologic simptomele și uneori să încercăm un studiu empiric pentru o altă medicație.

Douăzeci până la treizeci de procente din *pacienții cardiaci* manifestă o tulburare depresivă; un procent și mai mare recunosc simptome depresive când sunt utilizate scale de auto-evaluare. Simptomele depresive ce apar după infarctul de miocard au un efect negativ asupra refacerii și anunță o rată crescută a mortalității și morbidității medicale. Pacienții depresivi prezintă deseori o variabilitate scăzută a frecvenței cardiace (ceea ce indică o activitate scăzută a sistemului nervos parasimpatic), și acesta a fost considerat unul din mecanismele prin care depresia predispune la aritmii ventriculare și morbiditate crescută. Deși ATC au fost utilizate pentru a trata depresia la pacienții cu boli cardiace mulți ani și în ciuda faptului că efectul triciclicelor, similar celui al chinidinei, poate fi util pacienților cu aritmii preexistente, ATC sunt contraindicate la pacienții cu hemibloc de ramură preexistent. De asemenea, ele pot precipita în mod paradoxal aritmia la anumite categorii de pacienți. Tahicardia indusă de triciclice este o preocupare în plus la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Deși experiența cu ISRS este mai limitată, până acum se pare că nu induc modificări electrocardiografice sau evenimente cardiace patologice. ISRS pot interfera, totuși, cu metabolismul hepatic al anticoagulantelor, ceea ce duce la creșterea nivelului sanguin al acestor medicamente și a timpului de sângerare.

Studiul epidemiologic al depresiei la pacienții cu *neoplasm* arată o largă variabilitate în prevalență, instalarea acesteia depinzând de localizarea tumorii, severitatea bolii și tipul de intervenție medicală sau chirurgicală. Există o prevalență medie totală de 25%, dar depresia apare la 40-50% din pacienții cu neoplasm de pancreas sau orofaringe. Evaluarea validității procentelor de prevalență este complicată prin faptul că extrema cașexie poate fi eronat interpretată ca parte a complexului simptomatic al diagnosticului psihiatric. Prevalența crescută a depresiei la pacienții cu neoplasm de pancreas persistă și când pacienții sunt clasificați și comparați cu cei ce suferă de cancer gastric avansat. S-a demonstrat că inițierea tratamentului antidepresiv la pacienții neoplazici îmbunătățește calitatea vieții la fel de mult ca și dispoziția. Abordarea psihoterapeutică, în particular terapia de grup, poate avea același efect asupra depresiei pe termen scurt, anxietății și simptomelor dureroase, asupra ratelor de recurență și a supraviețuirii pe termen lung. Într-un studiu asupra unor paciente cu neoplasm de sân metastazat, cele care au participat la terapia de grup au avut o supraviețuire mai bună decât pacientele din grupul control.

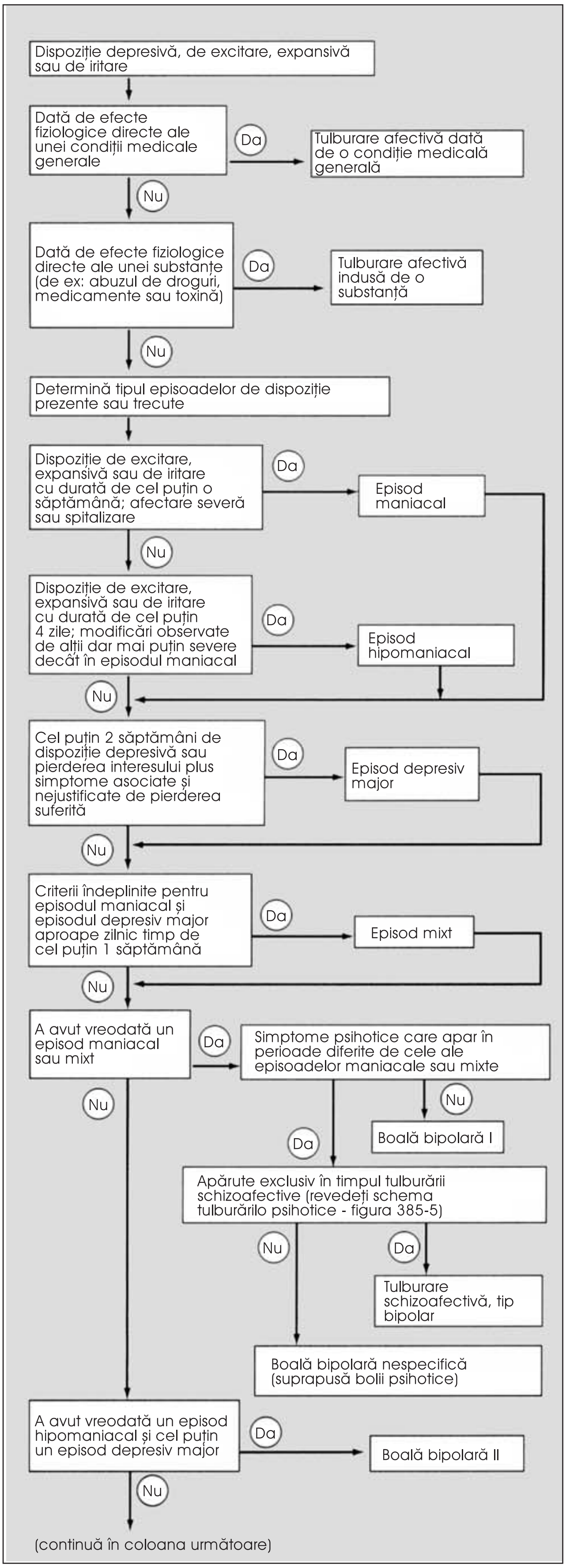
Depresia apare frecvent la pacienții cu *tulburări neurologice*, în special boli cerebrovasculare, boala Parkinson, scleroză multiplă și leziuni cerebrale traumatice. Accidentele vasculare cerebrale în emisfera stângă, mai ales cele care interesează cortexul frontal dorso-lateral, determină cel mai frecvent depresie. Atât antidepresivele triciclicele cât și ISRS sunt eficiente în tratarea depresiei secundare accidentului vascular cerebral, la fel ca stimulantele și, în unele cazuri, IMAO.

Prevalența raportată a depresiei la pacienții cu *diabet zaharat* variază între 8,5 și 27,3%, severitatea stării depresive corelându-se cu simptomele fizice ale bolii și gradul hiperglicemiei. Tratamentul farmacologic al depresiei este complicat de faptul că diferite antidepresive au efecte diferite asupra nivelului glicemiei. IMAO pot induce hipoglicemie și creștere în greutate, în timp ce ATC pot duce la hiperglicemie și creșterea apetitului pentru glucide. ISRS, al fel ca IMAO, pot determina o reducere a glicemiei à jeun, dar sunt mai ușor de utilizat. Utilizarea ISRS realizează o complianță mai bună la dietă și medicație.

Hipotiroidismul clinic este frecvent asociat cu simptome depresive, în special stare depresivă și tulburări de memorie. Stările hipertiroidiene se pot prezenta într-o manieră asemănătoare mai ales la vârstnici. Îmbunătățirea dispoziției apare după normalizarea funcției tiroidiene dar uneori este necesară și asocierea medicației antidepresive. Pacienții cu disfuncție tiroidiană discretă, cum este hipotiroidismul subclinic, pot prezenta, de asemenea, simptome depresive și alterări cognitive care răspund la tratamentul cu hormoni tiroidieni.

TULBURĂRILE DEPRESIVE **Manifestări clinice** *Depresia majoră* este definită ca o stare depresivă zilnică ce persistă minimum 2 săptămâni (tabelul 385-5). Un episod poate fi caracterizat prin tristețe, indiferență sau apatie, iritabilitate și este asociat de obicei cu modificări ale funcțiilor neurovegetative, incluzând somnul, apetitul și controlul greutății, agitație sau inhibiție neuromotorie, fatigabilitate, alterarea capacității de concentrare și de decizie, sentimente de rușine și vinovăție, gânduri legate de moarte. Pacienții cu depresie endogenă prezintă o scădere profundă a capacității de a se bucura de toate activitățile plăcute, se trezesc dimineața devreme, simt că dispoziția disforică este deosebită calitativ de tristețe și frecvent notează o variație diurnă a dispoziției (care este mai proastă în primele ore ale dimineții). Paradoxal, aceste simptome severe anunță un răspuns bun la tratamentul antidepresiv.

Aproximativ 15% din populația generală suferă un episod depresiv major într-un anume moment al vieții, iar 6-8% din pacienții aflați în îngrijire primară îndeplinesc criteriile acestei tulburări. Deseori depresia nu este diagnosticată și, chiar mai frecvent, nu este corect tratată. Dacă medicul suspectează prezența unui episod depresiv major, obligația inițială este de a determina dacă acesta reprezintă o depresie unipolară sau bipolară sau este unul din cele 10-15% cazuri secundare unei afecțiuni medicale generale sau abuzului de substanțe. Medicii trebuie să evalueze și riscul de suicid prin întrebări directe, deoarece pacienții sunt deseori reticenți în a verbaliza astfel de gânduri fără a fi îndemnați. Dacă planurile de suicid nu sunt tăinuite sau există factori de risc semnificativi în antecedente (de ex., tentative de suicid în antecedente, disperare profundă, afecțiune medicală asociată, abuz de substanțe sau izolare socială), pacientul trebuie trimis la un



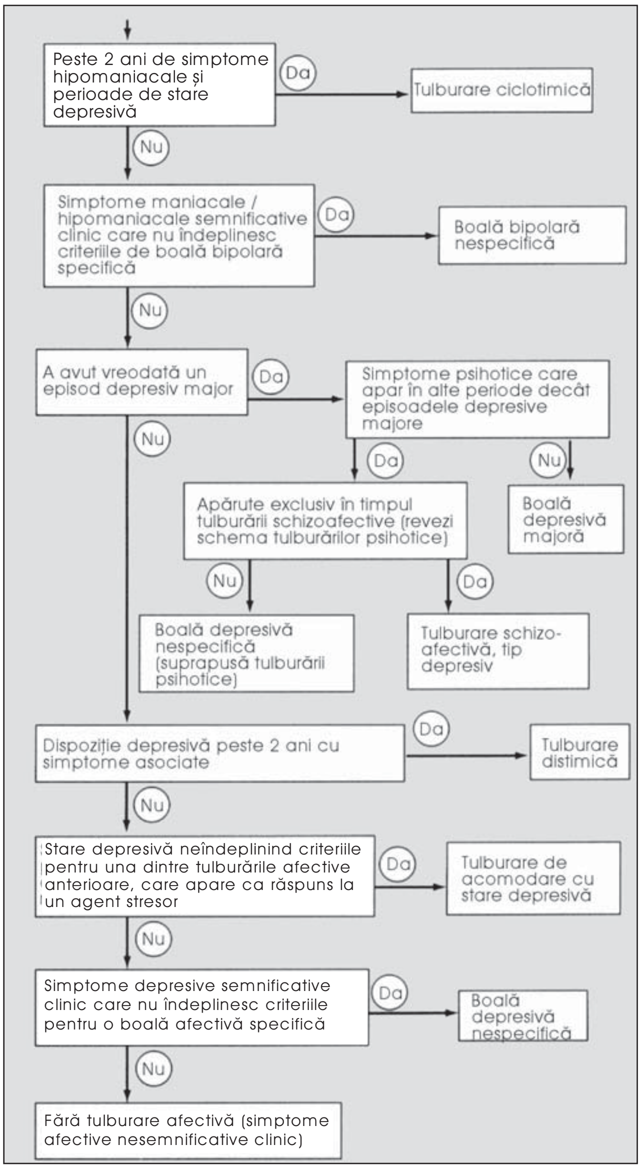


FIGURA 385-2 Diagnosticul diferențial al tulburărilor afective *(Din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.)*

specialist în boli psihice pentru o evaluare imediată. Aproape 15% din pacienții a căror boală depresivă rămâne netratată vor comite suicid; cei mai mulți dintre ei au apelat la ajutorul unui medic cu o lună íninte de deces.

La unii pacienți depresivi, tulburarea afectivă nu pare a fi episodică și nu este asociată clar cu o disfuncție psihosocială sau cu modificări în viața obișnuită a acestora. *Tulburarea distimică* constă în simptome depresive cronice (cel puțin 2 ani), continue, ușoare, care sunt mai puțin severe și incapacitante decât cele din depresia majoră; totuși, cele două stări sunt uneori dificil de separat și pot apărea asociate („depresie dublă“). Interesant este că mulți pacienți pesimiști, dezinteresați și lipsiți de încredere în sine răspund la tratamentul antidepresiv. Tulburarea distimică este prezentă la aproximativ 5% din pacienții aflați sub îngrijire primară.

Studii efectuate asupra unor culturi diferite au aratat că manifestările superficiale ale depresiei diferă dar simptomele de fond sunt aceleași. Incidența depresiei crește cu vârsta, tulburarea fiind de două ori mai frecventă al femei decât la bărbați, fără a lua în considerare vârsta. În trecut se considera că aceste diferențe legate de sex reflectă factorii socioculturali, dar studiile recente longitudinale realizate pe gemeni indică faptul că predispoziția pentru depresie a femeilor adulte este în mare parte de origine genetică, iar efectul factorilor de mediu este tranzitoriu și nu influențează prevalența pe viață. Relația între stresul psihologic, evenimentele negative ale vieții și apariția episoadelor depresive rămâne neclar. Desigur, evenimentele negative pot precipita și contribui la depresie, dar chiar această stare poate fi sursa unor experiențe stresante.

Tulburările depresive unipolare debutează de obicei la începutul perioadei de adult, iar recurențele pe tot timpul vieții sunt frecvente. Cel mai bun factor de predicție a riscului

Tabelul 385-5

Citerii pentru episodul depresiv major

A. Cinci (sau mai multe) din simptomele următoare au fost prezente pe o perioada de două săptămâni și reprezintă o modificare a stării anterioare; cel puțin unul din simptome este fie (1) dispoziție depresivă, fie (2) pierderea interesului sau a plăcerii.

Notă: Nu include simptomele care sunt datorate în mod clar unei afecțiuni non-psihiatrice, sau delir și halucinații ce nu corespund dispoziției.

1. Dispoziție depresivă cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, indicată fie de factori subiectivi (de ex., sentimente de tristețe sau de gol sufletesc) fie de observații făcute de alții (de ex., pare înspăimântat). **Notă:** La copii și adolescenți, poate fi o stare de iritabilitate.
2. Scăderea marcată a interesului și a plăcerii în toate sau aproape toate activitățile în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi (indicate de factori subiecivi sau observații făcute de alții).
3. Scădere în greutate fără a ține regim sau creștere semnificativă în greutate (de ex., o modificare cu mai mult de 5% din greutatea inițială în mai puțin de o lună), scăderea sau creșterea apetitului aproape în fiecare zi. **Notă:** La copii se consideră nerealizarea greutății corespunzătoare vârstei.
4. Insomnie sau hipersomnie aproape în fiecare zi.
5. Agitație sau inhibiție psihomotorie aproape în fiecare zi (observată de alții, nu sentimente subiective de neliniște sau de încetinire a activității).
6. Oboseala sau lipsa de energie aproape în fiecare zi.
7. Sentiment de lipsă de valoare sau vinovăție excesivă ori nepotrivită (care poate fi delirantă) aproape în fiecare zi (nu numai autoreproș sau vină de a fi bolnav).
8. Capacitate de gândire sau concentare scăzută, sau nehotărâre, aproape în fiecare zi (fie indicate de factori subiectivi, fie observate de alții).
9. Gânduri recurente legate de moarte (nu numai teama de a muri), idei suicidale recurente fără un plan specific sau tentativă de suicid sau existența unui plan specific de a comite suicid.

B. Simptome care nu întrunesc criteriile pentru un episod mixt.

C. Simptomele determină o alterare sau tulburare semnificativă clinic în viața socială, profesională sau alte sfere de activitate importante.

D. Simptomele nu se datorează în mod direct efectelor fiziologice ale unei substanțe (de ex., abuz de droguri, medicamente) sau ale unei afecțiuni non-psihiatrice (de ex., hipotiroidism).

E. Simptomele nu sunt determinate de o pierdere grea, adică după pierderea unei persoane iubite simptomele nu persistă pentru mai mult de 2 luni și nu sunt caracterizate de alterări funcționale marcate, gânduri morbide de lipsă de valoare, ideație suicidală, simptome psihotice sau inhibiție psihomotorie.

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

viitor este numărul episoadelor trăite, predictibilitatea după un singur episod fiind nesigură; 50-60% din pacienții care au prezentat un prim episod vor mai prezenta unul sau două. Unii pacienți prezintă episoade multiple care devin mai severe și mai frecvente în timp. Durata episoadelor netratate variază mult, de la câteva luni la unul sau mai mulți ani. Caracteristicile recurențelor și evoluției clinice ale unui episod în desfășurare sunt variabile. La un individ există mai frecvent o stabilitate pe termen lung a fenotipului (simptome prezente, frecvența și durata episoadelor). La un număr mic de pacienți severitatea episodului depresiv poate progresa până la simptomatologie psihotică. Depresia ce apare sezonier, denumită *tulburare afectivă sezonieră*, poate avea debutul și remisiunea episoadelor în momente predictibile ale anului. Tulburarea apare mai frecvent la femei, simptomele fiind lipsa de energie, oboseala, creșterea în greutate, hipersomnia și foamea periodică pentru glucide. Prevalența crește cu distanța de la ecuator, iar îmbunătățirea dispoziției poate fi realizată prin modificarea cronobiologică a expunerii la lumină.

Etiologie și fiziopatologie Neurobiologia depresiei unipolare este puțin înțeleasă. Deși dovada transmisiei genetice nu este la fel de evidentă ca în tulburarea bipolară, gemenii monozigoți au o rată de concordanță mai înaltă (46%) decât cei dizigoți (20%), fără a fi dovedit efectul mediului familial comun. Compararea disfuncțiilor afective, motorii și cognitive, ce apar în depresia unipolară cu cele observate în boli ale ganglionilor bazali sugerează că locul deficitului primar poate fi în rețelele neuronale din cortexul prefrontal și ganglionii bazali. Această ipoteză este susținută de studiile prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) a metabolismului glucozei în creier, care au arătat o scădere a ratei metabolismului în nucleul caudat și lobii frontali la pacienții depresivi, metabolism ce revine la normal odată cu remisia depresiei. Studiile de tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) arată modificări comparabile în fluxul sanguin. Datele obținute prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) includ la unii pacienți o frecvență crescută a leziunilor din substanța albă subcorticală. Totuși, deoarece aceste date sunt mai frecvente la pacienți cu debut târziu al bolii depresive, semnificația lor rămâne nedovedită. Un număr de studii a arătat o creștere a raportului ventriculi/creier la pacienții cu depresie recurentă, dar nu se cunoaște dacă aceste date sunt dependente de starea depresivă sau reprezintă o atrofie cerebrală adevărată. Examinarea postmortem a creierului victimelor unui suicid sugerează prezența unei activități noradrenergice alterate, incluzând o creștere a legării de receptorii alfa 1, alfa 2 și beta-adrenergici în cortexul central și o scădere a numărului total și a densității neuronilor noradrenergici în locus ceruleus.

Implicarea sistemului serotoninergic e sugerată de nivelele scăzute de triptofan în plasmă, de nivelul scăzut al acidului 5-hidroxiindolacetic (principalul metabolit al serotoninei în creier) în lichidul cefalorahidian și o scădere a legării de transportorul plachetar al serotoninei. Creșterea numărului de receptori pentru 5 HT în creierul victimelor sinucise a fost de asemenea raportată, ca și modificările neuroendocrine ce susțin disfuncții fie pre-, fie postsinaptice ale neuronului serotoninergic. Depleția de triptofan în sânge, aminoacidul precursor al serotoninei, inversează rapid efectul antidepresiv la pacienții depresivi ce au fost tratați cu succes. Totuși, o alterare a dispoziției după reducerea triptofanului e considerabil mai puțin puternică la pacienții netratați, ceea ce indică faptul că disfuncția serotoninergică presinaptică, dacă apare în depresie, este mai degrabă un factor asociat și nu unul direct cauzal. Datele sugerează că activitatea serotoninergică redusă în sistemul nervos central se corelează cu temperamentul, impulsivitatea și agresivitatea, mai degrabă decât cu starea sufletească per se.

Anomaliile neuroendocrine care corespund semnelor și simptomelor neurovegetative ale depresiei includ (1) secreția crescută de cortizon, (2) creșterea nivelului adrenalinei, (3) scăderea răspunsului inhibitor al glucocorticoizilor la dexametazonă și (4) un răspuns inadecvat al nivelului secreției de hormon tireo-stimulant (TSH) la injectarea cu hormon eliberator de tireostimulină (TRH). Dovezi mai puțin convingătoare există pentru (1) alterarea răspunsului glandei pituitare la hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), (2) scăderea secreției de hormon de creștere și a răspunsului la hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH) și (3) diminuarea răspunsului gonadotropinelor la hormonul de eliberare (GNRH). Modificarea reglării hipotalamo-hipofizo-adrenale sugerează că depresia poate reprezenta o dereglare adaptativă a răspunsului la stres, care este fie mediat genetic, fie secundar expunerii la un stres marcat în timpul perioadei critice de codificare neuroendocrină în dezvoltarea timpurie. Comparativ cu animalele control, șoarecii care au fost stresați ca pui prin separarea de mamă au un nivel hipotalamic crescut de CRH ca adulți și o eliberare crescută semnificativ de hormon adrenocorticotrop (ACTH) și corticosteron ca răspuns la un stimul electric aplicat pe picior. De remarcat, tratamentul antidepresiv duce la normalizarea funcției hipofizo-adrenale la pacienții depresivi, iar amitriptilina și celelalte antidepresive reduc ARN mesager al CRH și cresc numărul ARN-ului

mesager al receptorilor pentru glucocorticoizi într-o perioadă de timp ce corespunde debutului răspunsului clinic.

Variațiile diurne ale severității simptomelor și alterarea ritmului circadian a unui număr de factori neurochimici și neuroumorali sugerează că diferențele biologice pot fi secundare unui defect primar în reglarea ritmurilor biologice. Pacienții cu depresie majoră prezintă dovezi consistente ale întârzierii instalării somnului cu mișcări rapide ale ochilor (latența REM), o creștere a frecvenței REM și, la unii indivizi, o scădere a stadiului IV al undei lente delta în timpul somnului.

Deși medicamentele antidepresive blochează recaptarea neurotransmițătorilor timp de mai multe ore, efectul lor terapeutic durează în mod caracteristic câteva săptămâni, implicând modificări neuroadaptative în sistemul de mesageri secunzi, cum sunt proteinele G, ca posibil mecanism de acțiune.

℞ TRATAMENT

Planificarea tratamentului necesită coordonarea remisiunii simptomatologiei pe termen scurt cu o strategie de menținere a acesteia pe termen lung pentru a preveni recăderile sau recurența. Cea mai eficientă metodă pentru a realiza remisiunea și a preveni recăderea este tratamentul medicamentos asociat cu psihoterapia pentru a ajuta pacienții să facă față scăderii încrederii în sine și demoralizării, ceea ce îmbunătățește evident evoluția (figura 385-3). Un procent de 40% din pacienții depresivi aflați sub îngrijire primară renunță la tratament și întrerup medicația după ce observă o ameliorare simptomatică într-o lună, dacă nu există un suport psihologic asociat. Evoluția se îmbunătățește prin (1) creșterea frecvenței vizitelor în primele 4-6 săptămâni de tratament, (2) asigurarea materialelor educaționale suplimentare și (3) consult psihiatric, la indicație. În ciuda acceptării și utilizării largi a ISRS nu există nici o dovadă convingatoare că această clasă de antidepresive este mai eficace decât ATC. Un procent de 60-70% din pacienții depresivi răspund la orice medicament indicat dacă este administrat într-o doză suficientă timp de 6-8 săptămâni (tabelul 385-6). Nu există un antidepresiv ideal; nici un medicament utilizat curent nu combină un debut rapid al acțiunii, timp de înjumătățire mediu, o relație de proporționalitate între doză și nivelul sanguin, efecte secundare reduse, interacțiuni minime cu alte medicamente și siguranță în supradozare. O abordare rațională a alegerii antidepresivului utilizat implică cunoașterea diferențelor în activitatea farmacocinetică și armonizarea preferințelor pacientului și a antecedentelor sale medicale cu efectele secundare metabolice ale medicamentului ales (tabelul 385-6). Un răspuns bun anterior sau existența în istoricul familial a unui răspuns pozitiv la un anume antidepresiv sugerează că acest medicament trebuie încercat primul. Înainte de a iniția tratamentul antidepresiv, medicul trebuie să evalueze contribuția posibilă a bolilor asociate și să ia în considerare tratamentul specific al acestora.

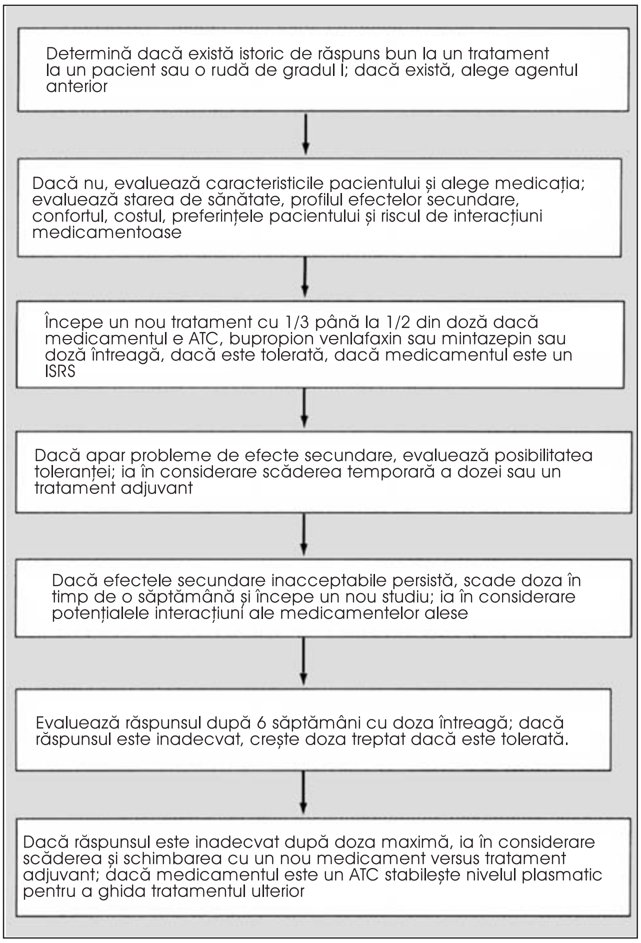


FIGURA 385-3 Ghid pentru abordarea medicală a tulburării depresive majore. ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC – antidepresiv triciclic.

Tabelul 385-6

Câteva antidepresive utilizate frecvent

Medicament	Doza terapeutică, orală, zilnică, în mg*
Imipramina	150-300
Amitriptilina	150-300
Desipramina	150-300
Nortriptilina	50-150
Doxepin	150-300
Protriptilina	15-60
Trimipramina	150-300
Maprotilina	150-200
Amoxapin	150-450
Trazodona	150-300
Bupropion	250-450
Clomipramina	100-250
Fluoxetina	20-60
Sertralina	50-200
Paroxetina	20-60
Fluvoxamina	100-300
Nefazadona	300-500
Venlafaxina	125-375
Mitrazapina	15-45
Inhibitori ai monoamino-oxidazei	
Fenelzina	45-90
Tranylcypromina	30-50

* După titrare; doza cu care se începe tratamentul trebuie să fie la sau sub nivelul dozei prezentate mai sus.

În cazul indivizilor cu idei suicidare, o atenție particulară trebuie acordată alegerii unui medicament cu toxicitate scăzută în caz de supradozare. ISRS și alte antidepresive mai noi sunt în mod special sigure din acest punct de vedere; totuși, avantajele ATC nu au fost complet eliminate. Existența unor echivalenți generici le face relativ ieftine și, pentru unele triciclice, în particular nortriptilina, imipramina și desipramina, relația între doză, nivelul plasmatic și efectul terapeutic a fost bine definită, ceea ce face posibilă elaborarea unui plan specific, individual, de tratament. Nivelul plasmatic stabil obținut pentru o doză dată de medicament poate varia individual de mai mult de 10 ori. Dozarea sanguină a medicamentului poate ajuta la înțelegerea rezistenței la tratament și/sau a toxicității sale paradoxale. Principalul dezavantaj al ATC sunt efectele secundare antihistaminice (sedare) și cele anticolinergice (constipație, gura uscata, tulburări mictionale, vedere încețoșată). Poate apărea toxicitatea cardiacă severă, cu blocuri de conducere sau aritmii, dar acest lucru se petrece rar la dozele terapeutice. Antidepresivele triciclice sunt letale în supradozare, desipramina având riscul

Tabelul 385-7

Abordarea efectelor secundare ale antidepresivelor

Simptome	Comentarii și strategii de abordare
Gastrointestinale	
Greață, scăderea apetitului	De obicei, de scurtă durată și dependente de doză; se ia în considerare reducerea temporară a dozei sau administrarea împreună cu alimente și antiacide
Diaree	Famotidina, 20-40 mg/zi
Constipație	Se așteaptă apariția toleranței; se încearcă schimbarea dietei, scăderea consistenței scaunului, exerciții fizice; se evită laxativele
Disfuncții sexuale	Se ia în cosiderare reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării
Anorgasmie/impotență; tulburarea ejaculării	Betanecol, 10-20 mg, 2 h înainte de actul sexual,sau cyproheptadine, 4-8 mg 2h înainte de actul sexual, sau bupropion, 100 mg de două ori pe zi sau amantadina, 100 mg de două/trei ori pe zi
Ortostază	Este puțin probabil să fie tolerată; creșterea aportului de lichide, exerciții ale picioarelor/ciorapi elastici; fludrocortizon, 0,025 mg/zi
Anticolinergice	Se așteaptă apariția toleranței
Uscăciunea gurii, a ochilor	Menținerea unei bune igiene orale; utilizarea lacrimilor artificiale, a gumei fără zahăr
Tremor/nervozitate	Medicamentele antiparkinsoniene nu sunt eficiente; se reduce /crește treptat doza; lorazepam, 0,5 mg de două ori pe zi sau propranolol, 10-20 mg de două ori pe zi
Insomnia	Toate dozele se administrează dimineața; trazodona, 50-100 mg înainte de culcare
Sedare	Cafeina; se administrează toate dozele înainte de culcare; bupropion, 75-100 mg după-amiaza
Cefalee	Se evaluează dieta, stresul, alte medicamente, se încearcă reducerea dozei; amitriptilina, 50 mg/zi
Creștere în greutate	Scăderea aportului de glucide; exercițiu fizic; se ia în considerare administrarea fluoxetinei
Scăderea eficienței terapeutice în timp	Este legată de apariția toleranței ? Creșterea dozei sau întreruperea temporară a administrării; se adaugă amantadina, 100 mg de două ori pe zi sau buspirona, 10 mg de trei ori pe zi.

cel mai mare. Prescrierea corectă se face numai pe 10 zile. Cei mai mulți pacienți necesită o doză zilnică de 150-200 mg de imipramină, amitriptilină sau echivalente ale acestora pentru a atinge un nivel sanguin terapeutic de 150-300 ng/ml și o remisiune satisfăcătoare; la unii pacienți efectul este parțial când dozele sunt mici. Diferențele etnice în metabolizarea medicamentelor sunt semnificative, pacienții hispanici, asiatici și afro-americani necesitând doze mai mici pentru a atinge un nivel sanguin comparabil cu cel al caucazienilor.

A doua generație de antidepresive include amoxepina, maprotilina, trazodona și bupropion. Amoxepina este un derivat dibenzoxazepinic care blochează recaptarea noradrenalinei și a serotoninei și are un metabolit ce blochează într-un anumit grad dopamina. Utilizarea pe termen lung a acestui medicament implică un risc de diskinezie tardivă. Maprotilina este un blocant puternic al recaptării noradrenalinei, care un efect anticolinergic scăzut, dar poate produce convulsii. Bupropiona este un antidepresiv nou al cărui mecanism de acțiune se pare că implică o creștere a funcției noradrenergice. Nu are efecte secundare anticolinergice, sedative sau ortostatice și prezintă o incidența scăzută a tulburărilor activității sexuale. Totuși, poate fi asociat cu efecte secundare de tip stimulant, poate scădea pragul convulsivant și are un timp de înjumătățire excepțional de scurt, necesitând administrarea în doze multiple.

ISRS, cum sunt fluoxetina, sertralina și paroxetina, pot prezenta rareori efecte secundare anticolinergice, sedative și cardiovasculare, dar au o incidență mai mare a tulburărilor gastrointestinale, tulburărilor de somn și a disfuncțiilor sexuale decât ATC (tabelul 385-8). Acatisia, ce implică o senzație intimă de neliniște și anxietate, poate apărea mai frecvent, în special în prima săptămână de tratament. O preocupare serioasă, în afară de interacțiunile medicamentoase, este riscul apariției „sindromului serotoninergic“, care rezultă din hiperstimularea receptorilor cerebrali $5HT_{1A}$ și caracterizat prin mioclonii, agitație, crampe abdominale, hiperpirexie, hipertensiune și potențial deces. Combinarea agoniștilor serotoninei trebuie monitorizată cu atenție din acest motiv. Alegerea unui ISRS se bazează în principal pe diferențele de timp de înjumătățire și complianța îmbunătățită vis-à-vis de riscul de toxicitate ce crește în timp și pe variația riscului de a induce interacțiuni inter-medicamentoase adverse. De exemplu, fluoxetina și principalul său metabolit activ norfluoxetina au un timp de înjumătățire combinat de aproape 7 zile, însemnând că necesită 5 săptămâni pentru a realiza nivelele stabile și o perioadă similară pentru ca medicamentele să părăsească organismul odată ce tratamentul este întrerupt. Toate ISRS pot tulbura funcția sexuală, ducând la scăderea libidoului, impotență și dificultate de a atinge orgasmul. Disfuncția sexuală duce frecvent la abandonarea tratamentului și pacienții ce utilizeaza ISRS trebuie întrebați despre aceste probleme. Disfuncția sexuală poate fi uneori ameliorată prin scăderea dozei, prin întreruperea temporară a administrarii în timpul weekend-ului (de două sau trei ori pe lună) sau prin tratament cu amantadină (100 mg de trei ori pe zi), betanecol (25 mg de trei ori pe zi) sau buspironă (10 mg de trei ori pe zi). Paroxetina pare a fi un anticolinergic mai puternic decât fluoxetina sau sertralina, iar sertralina are un risc mai scăzut de a produce o interacțiune medicamentoasă adversă decât celelalte două. Efectele adverse rare ale ISRS includ angina vasospastică și alterararea timpului de protrombină.

Venlafaxina, ca și imipramina, blochează atât recaptarea noradrenalinei cât și pe cea a serotoninei, dar produce relativ puține din efectele secundare tradiționale ale triciclicelor. Spre deosebire de ISRS, are o curbă doză-răspuns relativ lineară. Pacienții trebuie monitorizați pentru posibila creștere a tensiunii diastolice sistemice și este necesară dozarea zilnica

Tabelul 385-8

Posibile interacțiuni medicamentoase cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei

Medicament	Efect
Inhibitori ai monoaminoxidazei	Sindrom serotoninergic - contraindicație absolută
Agoniști ai serotoninei, de exemplu triptofan, fenfluramina	Sindrom serotoninergic posibil
Medicamente ce sunt metabolizate de izoenzima P450: triciclice, alte ISRS, alte antipsihotice, beta-blocante, codeina, terfenadina, astemizol, triazolobenzodiazepine, blocanți ai canalelor de calciu	Metabolizare încetinită ce duce la creșterea nivelului sanguin și toxicitate potențială - posibil deces secundar prelungirii QT cu terfenadina și astemizolul
Medicamente ce sunt strâns legate de proteinele plasmatice, de exemplu warfarina, coumadin	Sângerare crescută secundar deplasării acestor medicamente de pe proteinele plasmatice
Medicamente ce inhibă metabolizarea ISRS prin izoenzimele P450, de exemplu, chinidina	Creșterea efectelor secundare ale ISRS

multiplă din cauza timpului de înjumătățire scurt. Nefazadona este un antagonist selectiv al receptorilor $5HT_2$ care inhibă recaptarea presinaptică a serotoninei și noradrenalinei. Efectele secundare sunt similare celor ale ISRS și administrarea de două ori pe zi realizează un nivel stabil timp de 4-5 zile. Medicamentul este asemănător structural trazodonei, utilizată în mod curent mai mult pentru proprietățile sale sedative decât pentru cele antidepresive. Nefazadona pare să determine efecte secundare sexuale cu o incidența mai mică decât ISRS. Mirtazapina este un antidepresiv tetraciclic introdus recent, cu un spectru de activitate unic prin comparație cu celelate antidepresive. Acest medicament crește neurotransmisia noradrenergică și serotoninergică prin blocarea auto- și heteroreceptorilor centrali $alfa_2$-adrenergici și a receptorilor postsinaptici $5HT_2$ și $5HT_3$. Are și un efecte antihistaminic puternic, în acest fel putând fi sedativ la doze mici.

Fiecare din ISRS, la fel ca și nefazadona, poate inhiba una sau mai multe enzime ale citocromului P450 (tabelul 385-8). În funcție de izoenzima specifică implicată, metabolismul câtorva medicamente administrate concomitent poate fi afectat dramatic. Fluoxetina și paroxetina, de exemplu, prin inhibarea 2D6, pot determina creșterea dramatică a nivelului sanguin al antiaritmicelor din clasa I-C, în timp ce sertralina și nefazodona, acționând pe 3A4, pot altera concentrația sanguină a terfenadinei, carbamazepinei și astemizolului. Deoarece multe din aceste substanțe au o fereastră terapeutică îngustă și pot determina aritmii ventriculare iatrogene când ating nivelul toxic, posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase adverse trebuie evaluată înaintea începerii tratamentului și în orice moment în cursul acestuia, când se observă o deteriorare a stării pacientului.

Alte opțiuni terapeutice includ utilizarea IMAO și a terapiei electroconvulsive. IMAO au o eficiență mare, mai ales în tratarea depresiei atipice, dar riscul unor crize hipertensive după aportul de alimente ce conțin tiramină sau după administrarea medicamentelor simpatomimetice le face nepotrivite ca antidepresive de prima linie. Efectele secundare frecvente sunt hipotensiunea ortostatică, creșterea în greutate, insomnia și disfuncțiile sexuale. IMAO nu trebuie folosite imediat înainte/după administrarea de ISRS deoarece există riscul apariției sindromului serotoninergic. Terapia cu electroșocuri este cel puțin la fel de eficientă ca și medicația, dar utilizarea să este rezervată cazurilor rezistente la tratament și depresiilor delirante.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după aproximativ 2 săptămâni de tratament. Trei sferturi din pacienți prezintă un răspuns bun în acest moment, dar dacă remisiunea este inadecvată, pacientul trabuie întrebat despre complianța la medicament și trebuie luată în considerare o creștere a dozei dacă efectele secundare nu sunt supărătoare. Pacienților ce nu răspund bine la creșterea dozei trebuie să li se ofere o medicație alternativă. Nu există date care pot ghida alegerea unui al doilea medicament, deși, din punct de vedere teoretic, pot fi recomandate medicamente din clase sau cu structuri foarte diferite. Totuși, răspunsul individual variază chiar în cadrul aceleiași clase de medicamente. Dacă nici al doilea medicament nu este util, se recomandă consultarea cu un psihiatru sau trimiterea pacientului la specialist. Strategiile de tratament constau apoi în combinații de antidepresive și/sau tratament adjuvant cu alte clase de medicamente, inclusiv litiu, hormoni tiroidieni și agoniști ai dopaminei. Pacienții al căror răspuns la medicația ISRS dispare în timp pot beneficia de asocierea buspironei (10 mg de trei ori pe zi) sau a pindololului (2,5 mg de trei ori pe zi) sau cantități mici de antidepresive triciclice cum sunt desipramina (25 mg de două/trei ori pe zi). Odată ce este realizată o remisiune semnificativă tratamentul medicamentos, trebuie continuat cel puțin 6-9 luni pentru a preveni recăderile. La pacienții care au avut două sau mai multe episoade depresive, menținerea indefinită a tratamentului trebuie luată în considerare.

Este esențial ca pacientul să fie informat asupra depresiei și a medicamentelor pe care le primește. Abordarea educațională e cea mai bună, descriind ce se știe despre sindromul depresiv și cum poate fi de ajutor medicația. Sunt utile sfaturile în legătură cu efectele secundare, durata tratamentului și grija față de aportul de alcool. Este important ca pacientul să aibă posibilitatea de a-și descrie experiența și impactul acesteia asupra lui, a familiei și a felului în care aceștia privesc boala. Uneori tăcerea înțelegătoare poate fi la fel de folositoare pentru tratament ca și asigurările verbale.

TULBURĂRI BIPOLARE **Manifestări clinice** Tulburarea bipolară este frecventă, afectând aproximativ 3 milioane de persoane în Statele Unite, deși este greu de diagnosticat. Este caracterizată de trecerea imprevizibilă a dispoziției de la manie (hipomanie) la depresie. Unii pacienți suferă numai de atacuri recurente de *manie* care, în forma să pură, e asociată cu o activitate psihomotorie crescută, extrovertire socială excesivă, scăderea nevoii de somn, impulsivitate și tulburări de judecată și dispoziție expansivă, grandioasă și uneori iritabilă (tabelul 385-9). În mania severă, pacienții pot prezenta idei delirante și paranoide ce nu pot fi distinse de cele asociate cu schizofrenia. Aproape jumătate din pacienții cu tulburare bipolară prezintă un amestec de excitație și agitație psihomotorie cu disforie, anxietate și iritabilitate. Poate fi dificil a distinge *mania mixtă* de *depresia agitată*. La anumiți pacienți bipolari (*tulburare bipolară II*) lipsesc unele caracteristici ale maniei, și episoadele depresive recurente sunt separate prin perioade de excitație ușoară și energie crescută (hipomanie). În *tulburarea ciclotimică* există numeroase perioade de hipomanie, de obicei cu durată relativ scurtă, alternând cu asocieri de simptome depresive care nu îndeplinesc criteriile pentru depresia majoră, fie ca severitate, fie ca durată. Fluctuațiile dispoziției sunt cronice și trebuie să fie prezente cel puțin doi ani înainte ca diagnosticul să fie pus.

Tabelul 385-9

Criterii pentru episodul maniacal

A. O perioadă distinctă de dispoziție euforică anormală și persistentă, expansivă sau iritabilă, ce durează cel puțin o săptămână (sau orice durată, dacă se impune spitalizarea).
B. Pe perioada tulburării de dispoziție, trei (sau mai multe) din simptomele următoare au persistat (patru, dacă dispoziția e numai iritabilă) și au fost prezente într-un grad semnificativ:
   1. Încredere în sine exagerată sau grandomanie
   2. Nevoie scăzută de somn (de ex., se simte odihnit după numai 3 ore de somn)
   3. Pacientul este mai vorbăreț decât de obicei sau obligă la continuarea dialogului
   4. Fuga de idei sau sentiment subiectiv de gânduri care aleargă
   5. Distractibilitate (adică, atenția este prea ușor distrasă de stimuli externi fără importanță sau relevanță)
   6. Creșterea activității cu scop (fie social, la muncă sau la școală, fie sexual) sau agitație psihomotorie
   7. Implicarea exagerată în activități plăcute, existând o mare probabilitate a consecințelor dureroase (de ex., cumpărături nerestricționate, indiscreții sexuale sau investiții financiare dezastruoase)
C. Simptomele nu îndeplinesc criteriile unui episod mixt
D. Tulburarea de dispoziție este suficient de severă pentru a submina activitatea profesională, activitatea socială obișnuită sau relațiile cu ceilalți sau necesită spitalizare pentru a preveni vătămarea propriei persoane sau a altora, sau există simptome psihotice
E. Simptomele nu sunt datorate efectelor fiziologice directe ale unei substanțe (de ex., abuz de droguri, medicamente, sau pacientul urmează un tratament) sau unei afecțiuni non-psihiatrice (de ex., hipertiroidismul).

Notă: Episoadele asemănătoare celor maniacale ce sunt în mod evident determinate de tratamentul somatic antidepresiv (de ex., medicație, șoc electric, fototerapie) nu trebuie luate în considerare în diagnosticarea unei tulburări bipolare I.

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

Episoadele maniacale se instalează tipic într-o perioadă de zile sau săptămâni, dar debutul în câteva ore este posibil, mai ales dimineața devreme. Un episod de manie sau depresie netratat poate dura câteva săptămâni sau 8-12 luni și puțini pacienți au o evoluție cronică, neameliorată. Termenul „cicluri rapide" este folosit pentru pacienții care au patru sau mai multe episoade depresive sau maniacale într-un an. Acest tip de evoluție apare la 15% din pacienți, majoritatea fiind femei. În unele cazuri ciclurile rapide sunt legate de o disfuncție tiroidiana de bază, iar în altele inițiate iatrogen prin tratament antidepresiv prelungit.

Deși boala bipolară este asociată cu frecvente episoade recurente, în trecut se considera că are o evoluție și un prognostic favorabil. Date mai recente însă arată că aproximativ jumătate din pacienții cu această tulburare au dificultăți mari în viața profesională și psihosocială. Cel mai frecvent tulburarea bipolară debutează între 20 și 30 ani, dar mulți indivizi relatează simptome premorbide în copilăria târzie sau adolescența timpurie. Prevalența este similară pentru femei și bărbați, dar există diferențe ale evoluției în funcție de sex, femeile având mai frecvent episoade depresive, iar bărbații mai frecvent episoade maniacale în timpul vieții.

Diagnostic diferențial Diagnosticul diferențial al maniei include eliminarea excitației datorată substanțelor stimulante și simpatomimetice, ca și a maniei secundare indusă de hipertiroidism, SIDA sau tulburări neurologice, cum ar fi boala Huntington sau Wilson, sau accidente cerebrovasculare. Această distincție este dificil de făcut, fie din cauza asocierii frecvente a abuzului de alcool sau alte substanțe, fie datorită discernământului scăzut, a impulsivității crescute sau a încercării de auto-medicație.

Etiologie și fiziopatologie Dovada unei predispoziții genetice pentru tulburarea bipolară este semnificativă. Rata de concordanță pentru gemenii monozigoți se apropie de 80%, iar analizele segregării sugerează transmiterea autozomal dominantă. În ultimul deceniu au fost propuse câteva localizări cromozomiale ale genelor, pe baza analizei transmiterii în familiile afectate. Nici una din acestea nu a primit o confirmare independentă. Două grupuri independente au raportat rezultatele unor scanări complete ale genomului. Unul din acestea a raportat o slabă evidență a transmiterii pe cromozomii 6,13 și 15, în timp ce al doilea a descoperit un locus și un haplotip pe gena 18q22-23 în descendența a două familii din Costa Rica.

Mecanismul fiziopatologic prin care se produc oscilațiile profunde și recurente ale dispoziției din boala bipolară rămâne necunoscut. Au fost privite cu cea mai mare atenție modelele celulare ale modificărilor în ATP-aza membranară activată de Na+ și K+ și alterarea unor mecanisme de transducție a semnalului ce implică fie sistemul fosfoinozitol, fie proteinele ce leagă nucleotidul guanină. Litiul reduce aprovizionarea cu inozitol liber, folosit pentru a menține precursorii lipidici implicați în semnalizarea intracelulară și blochează creșterile induse prin stimulare ale capacității de legare a GTP. Reducerea GTP și efectele acesteia asupra proteinkinazei C sunt cercetate ca posibile explicații ale acțiunii terapeutice medicamentoase ale drogului.

Studiile neurofiziologice sugerează că pacienții bipolari au un ritm circadian alterat. O posibilă fază avansată indusă prin desincronizarea controlului ritmurilor circadiene este în concordanță cu descoperirea că litiul crește lungimea perioadei și își poate manifesta beneficiul terapeutic prin resincronizarea ritmurilor intrinseci reglate de ciclul lumină/întuneric (vezi capitolul 27). Tehnicile neuroimagistice au identificat și o rată mai înaltă a anomaliilor substanței albe subcorticale la pacienții bipolari decât la cei din grupe control, cu vârste similare.

TRATAMENT

Carbonatul de litiu rămâne cel mai important agent în tratamentul tulburării bipolare, deși valproatul de sodiu este la fel de eficient în mania acută. Carbamazepina este și ea eficace (tabelul 385-10). Frecvența răspunsului la carbonatul de litiu este 70-80% în mania acută, efectul benefic apărând în 1-2 săptămâni. S-a demonstrat existența unui efect profilactic în prevenirea recurenței maniei și, într-o măsură mai mică, în cea a depresiei recurente. Fiind un simpu cation, litiul este rapid absorbit din tractul gastrointestinal și nu se leagă de proteinele plasmatice sau tisulare. 95% din doza administrată este excretată nemodificată prin rinichi în 24 h.

Efectele secundare severe după administrarea de litiu sunt rare, dar mai frecvent apar acuze minore, cum ar fi disconfortul gastrointestinal, greața, diareea, poliuria, câștigul în greutate, erupțiile tegumentare, alopecia și edemul. În timp, capacitatea de concentrare a urinii poate scădea, dar modificările funcționale nu duc la nefrotoxicitate semnificativă. Într-un mic subgrup de pacienți la care apare poliurie excesivă (> 3000 ml pe 24 h), trebuie luate în considerare ajustările orarului administrărilor sau ale dozei, ori utilizarea diureticelor. Litiul are un efect antitiroidian prin interferarea sintezei și eliberării de hormon tiroidian. Aproximativ 5% din pacienții ce iau litiu timp de 18 luni sau mai mult dezvoltă hipotiroidie, femeile fiind mai frecvent afectate decât bărbații. Hipotiroidismul iatrogen trebuie eliminat la orice pacient cu recurențe ale simptomelor depresive în timpul tratamentului cu litiu. Efecte secundare mai importante sunt tremorul, interferențele cu memoria și capacitatea de concentrare, ataxia, disartria și lipsa de coordonare. Pot apărea modificări electrocardiografice (ECG) ce constau în aplatizarea undei T și întârzieri ale conducerii (vezi tabelul 385-2). Există dovezi sugestive, dar nu convingătoare că litiul este teratogen, inducând malformații cardiace în primul trimestru.

În tratamentul maniei acute, litiul este administrat inițial în doză de 300 mg de două sau trei ori pe zi, apoi doza crește cu 300 mg la fiecare 2-3 zile pentru a atinge nivelele sanguine de 0,8-1,2 mEq/l. Deoarece efectul terapeutic al litiului poate să nu apară înainte de 7-10 zile de tratament,

Tabelul 385-10

Farmacologia clinică a stabilizatorilor dispoziției

Medicament și doză	Efecte secundare și alte efecte
Litiu Doza inițială: 300 mg de două sau trei ori pe zi Nivelul sanguin terapeutic: 0,8-1,2 mEq/l	*Efecte secundare comune*: greață/anorexie/diaree, tremor fin, sete, poliurie, oboseală, câștig în greutate, acnee, foliculită, neutrofilie, hipotiroidism Nivelul sanguin este crescut de către tiazidice, tetracicline și AINS Nivelul sanguin este scăzut de bronhodilatatoare, verapamil și inhibitori ai anhidrazei carbonice. *Efecte secundare rare*: neurotoxicitate, nefrotoxicitate, hipercalcemie
Carbamazepina Doza inițială : 200 mg de 2 ori pe zi Nivelul sanguin terapeutic: 4-12 μg/ml	*Efecte secundare comune*: greață/anorexie, sedare, rash, amețeli/ataxie. Induce metabolismul hepatic al altor medicamente *Efecte secundare rare*: hiponatremie, agranulocitoză, sindrom Stevens-Johnson
Acidul valproic Doza inițială: 250 mg de 3 ori pe zi Nivelul sanguin terapeutic: 50-125 μg/ml	*Efecte secundare comune*: greață/anorexie, câștig în greutate, sedare, tremor, rash, alopecie Inhibă metabolismul hepatic al altor medicamente *Efecte secundare rare*: pancreatită, hepatotoxicitate, sindrom Stevens-Johnson

este utilă asocierea lorazepamului (1-2 mg la 4 h) sau a clonazepamului (0,5-1 mg la 4 h) pentru controlarea agitației. Administrarea antipsihoticelor este justificată la pacienții cu agitație severă și care răspund numai parțial la benzodiazepine. Administrarea acestor medicamente trebuie întreruptă în tranziția spre tratamentul de întreținere cu litiu. Pacienții ce utilizează litiu trebuie monitorizați cu atenție din moment ce nivelele sanguine necesare penru a obține un beneficiu terapeutic sunt apropiate de cele neurotoxice.Factorii de risc pentru neurotoxicitate sunt afecțiunile medicale asociate, scăderea aportului de sare sau utilizarea concomitentă a medicamentelor ce pot crește nivelul plasmatic al litiului (neuroleptice, diuretice și blocante ale canalelor de calciu).

Acidul valproic este o alternativă la pacienții care nu tolerează litiul sau răspund prost la el. Acidul valproic poate fi mai bun decât litiul în cazul pacienților ce au o evoluție ciclică rapidă (adică mai mult de 4 episoade pe an) sau prezintă manie mixtă sau disforică. Acidul valproic se administrează inițial într-o doză de 500-750 mg/zi, de două sau trei ori pe zi. Doza este crescută la fiecare câteva zile pentru a atinge nivele sanguine de 50-100 mg/ml, care sunt realizate tipic la doze de 1000-2500 mg/zi. Cel mai important efect advers al acidului valproic este hepatotoxicitatea ce poate fi fatală. Aceste cazuri sunt din fericire rare, dar este indicată monitorizarea repetată a enzimelor hepatice, în special în primele 90 de zile de tratament și periodic după aceea.

Carbamazepina, deși nu este în mod formal aprobată de Food and Drug Administration (FDA) pentru tulburarea bipolară, are eficacitate clinică în tratamentul maniei acute. Carbamazepina este administrată inițial în doze fracționate de 400-600 mg/zi și doza este crescută pentru a atinge nivelul sanguin de 4-12 mg/l. Carbamazepina poate induce o leucopenie benignă, dar riscul de anemie aplastică este minim. Totuși, este prudent să fie efectuată periodic hemoleucograma.

Natura recurentă a tulburării de dispoziție bipolară impune un tratament de întreținere. Menținerea unui nivel sanguin al litiului de cel puțin 0,8 mg/l este important pentru a realiza o profilaxie optimă. Medicamentele antidepresive sunt uneori necesare pentru tratamentul unei căderi depresive severe, dar utilizarea lor trebuie evitată în timpul tratamentului de întreținere, deoarece există riscul de a precipita mania sau accelera frecvența ciclurilor. Scăderea eficacității în timp poate fi observată la oricare dintre agenții de stabilizare a dispoziției. În astfel de situații, medicația alternativă sau terapia combinată restabilește de obicei beneficiul terapeutic.

TULBURĂRI SOMATOFORME

MANIFESTĂRI CLINICE Pacienții cu multiple acuze somatice care nu pot fi explicate prin prezența unei afecțiuni medicale cunoscute sau prin efectele alcoolului ori ale medicamentelor prescrise sau nu sunt întâlniți frecvent în practica medicală primară; statisticile arată o prevalență de 5%. Tulburările somatoforme cuprind o varietate de stări ce diferă în funcție de simptomele prezente și de posibilitatea ca aceste simptome să fie produse intenționat (figura 385-4). În *tulburarea de somatizare*, pacientul prezintă multiple simptome fizice ce țin de diferite organe și sisteme (tabelul 385-11). De obicei, debutul apare înainte de 30 de ani, iar tulburarea este persistentă. Criteriile diagnostice formale necesită consemnarea a cel puțin patru simptome dureroase, două gastrointestinale, unul de natura sexuală și unul pseudoneurologic. Pacienții cu tulburare de somatizare se prezintă frecvent cu acuze dramatice, dar acestea sunt inconsistente. Simptomele de anxietate și tulburările de dispoziție sunt comune, putând fi rezultatul interacțiunilor medicamentoase datorate tratamentelor inițiate independent de medici diferiți. Pacienții cu tulburări de somatizare pot fi impulsivi, revendicativi și frecvent sunt diagnosticați cu o boală psihiatrică formală asociată. În *tulburarea de conversiune* simptomele se concentrează pe deficite ale funcției motorii voluntare sau ale celei senzoriale și pe factorii psihologici ce inițiază și exacerbează manifestările clinice. La fel ca în tulburarea de somatizare, deficitul nu este produs sau simulat intenționat, cum se întâmplă în tulburarea factice (suprasimulare). În *hipocondrie*, principala caracteristică este convingerea pacientului că are o afecțiune medicală gravă, convingere care persistă în ciuda asigurărilor medicului și a evaluării clinice și paraclinice potrivite. Ca și în tulburarea de somatizare, pacienții ipohondrii au un istoric de relații proaste cu medicii afirmând că au fost consultați și tratați insuficient și inadecvat. Hipocondria poate fi incapacitantă prin intensitate și este persistentă, cu simptomatologie oscilantă.

În *boala factice*, pacienții produc în mod conștient și voluntar simptomele fizice ale unei boli. Termenul de *sindrom Munchausen* este rezervat indivizilor cu boală factice cronică, severă sau dramatică. În boala factice adevarată, rolul în sine de bolnav este recompensator. O varietate de semne, simptome și boli au fost fie simulate, fie cauzate de un comportament prefăcut, cele mai frecvente fiind diareea cronică, febra de origine necunoscută, sângerările intestinale sau hematuria, convulsiile și hipoglicemia. Tulburarea factice nu este de obicei diagnosticată înainte de 5-10 ani de la debutul său și poate determina importante costuri sociale și medicale. În cazul *simulării*, fabricarea simptomelor derivă din dorința de a obține unele recompense externe, cum sunt narcoticele sau despăgubirile pentru invaliditate.

Tabelul 385-11

Criterii de diagnostic pentru tulburarea de somatizare

A. Un istoric cu multiple acuze fizice înainte de 30 de ani, care apar pe o perioadă de câțiva ani și duc la căutarea unui tratament sau la tulburarea semnificativă a vieții sociale, profesionale sau a altor sfere de activitate.
B. Fiecare din criteriile următoare au fost îndeplinite, cu simptome individuale apărând în orice moment pe parcursul tulburării:
   1. *Patru simptome dureroase*: durere în antecedente legată de cel puțin patru locuri sau funcții diferite (de ex., cap, abdomen, spate, articulații, membre, piept, rect, în timpul menstruației, a actului sexual sau a micțiunii).
   2. *Două simptome gastrointestinale*: cel puțin două simptome gastrointestinale în antecedente, altele decât durerea (de ex., greață, meteorism, vărsături în afara sarcinii, diaree sau intoleranță la diferite alimente).
   3. *Un simptom de natura sexuală*: cel puțin un simptom de natură sexuală sau reproductivă în antecedente, altul decât durerea (de ex., indiferența față de activitatea sexuală, disfuncții erectile sau ejaculatorii, ciclu neregulat, menoragii, vărsaturi în timpul sarcinii).
   4. *Un simptom pseudoneurologic*: cel puțin un simptom sau deficit ce sugerează o tulburare neurologică și nu se limitează la durere, în antecedente (simptome de conversiune ca tulburarea coordonării sau a echilibrului, paralizie sau slăbiciune musculară localizată, disfagie sau nod în gât, afonie, retenție urinară, halucinații, pierderea sensibilității tactile sau dureroase, vedere dublă, cecitate, surditate, convulsii; simptome disociative ca amnezia, pierderea conștienței, în afară de leșin).
C. Oricare din următoarele:
   1. După investigații adecvate, nici un simptom din cele enumerate la punctul B nu poate fi explicat în totalitate de prezența unei afecțiuni non-psihiatrice cunoscute sau de efectele directe ale unei substanțe (de ex., abuz de droguri, medicamente).
   2. Când există o afecțiune non-psihiatrică diagnosticată, acuzele fizice sau afectarea vieții sociale și profesionale sunt excesive, ținând seama de datele istoricului, ale examenului fizic sau de laborator.
D. Simptomele nu sunt produse sau simulate intenționat (ca în tulburarea factice sau simulare)

SURSĂ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*

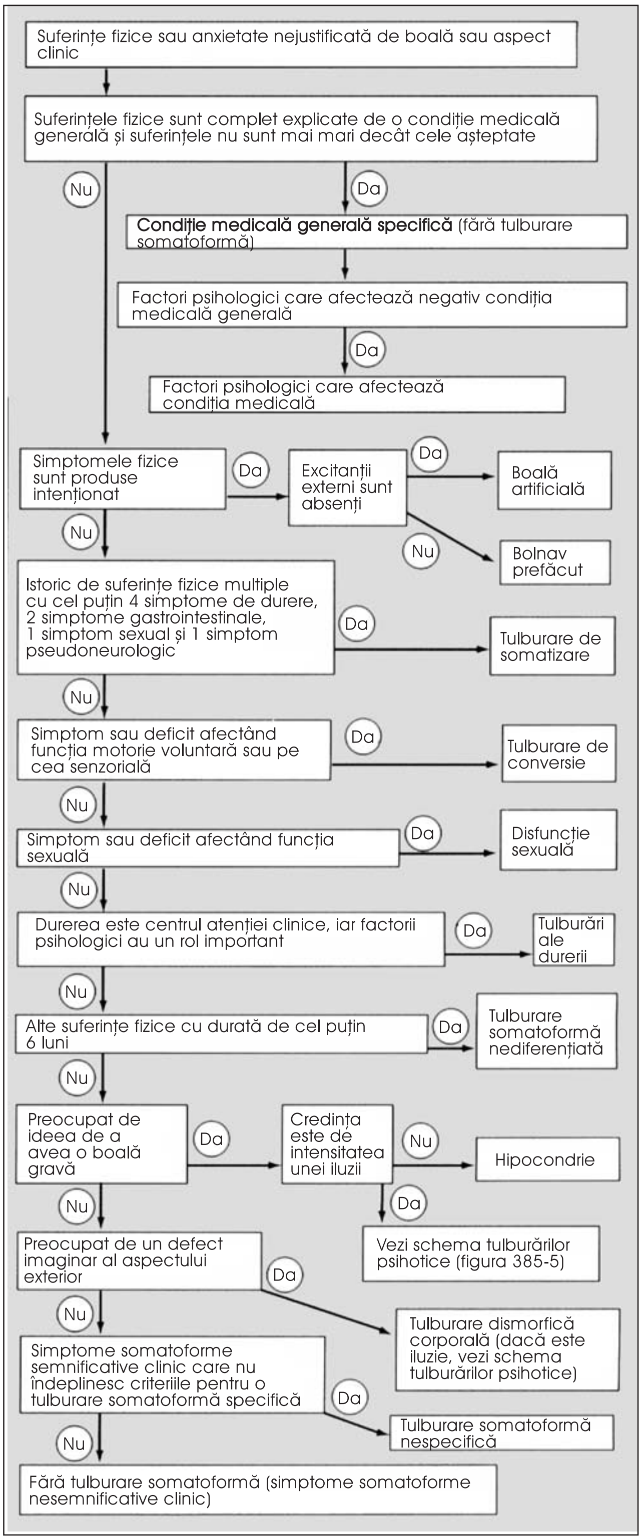


FIGURA 385-4 Diagnosticul diferențial al tulburărilor somatoforme (*Din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*)

℞ TRATAMENT

Pacienții cu tulburări de somatizare sunt frecvent supuși la numeroase teste diagnostice și intervenții exploratorii în încercarea de a afla care este adevărata lor boală. O astfel de abordare este sortită eșecului și nu rezolvă problema de fond. Un tratament încununat de succes constă în modificarea comportamentului, vizitele la medic fiind foarte precis programate și adaptate pentru a asigura un suport susținut și anticipativ, suport ce se bazează mai puțin pe gravitatea tulburării pe care o prezintă pacientul. Vizitele pot fi scurte și nu trebuie asociate cu un demers diagnostic sau terapeutic din partea medicului. Deși eficiența este limitată, unii pacienți cu tulburări de somatizare pot beneficia de tratament antidepresiv. Fluoxetina și IMAO s-au demonstrat utile independent una de alta în reducerea ruminației obsesive, a disforiei și a preocupării anxioase la pacienții cu multiple acuze somatice.

Tratamentul tulburării factice este complicat de faptul că orice încercare de a confrunta pacientul cu adevărata natură a suferinței sale îi creează acestuia sentimentul că este umilit și îl determină să-l abandoneze pe medicul respectiv. O strategie mai bună este aceea de a introduce cauza psihologică drept una din posibilele explicații și de a include diagnosticul de tulburare factice printre diagnosticele diferențiale luate în discuție. Fără a lega direct tratamentul de diagnostic, pacientului îi pot fi sugerate modalități prin care poate fi examinată relația patologică cu sistemul de sănătate și se poate dezvolta o abordare alternativă a factorilor de stres.

TULBURĂRI DE PERSONALITATE

MANIFESTĂRI CLINICE Tulburările de personalitate sunt tipare caracterizate de gândire, simțire și comportament interpersonal ce sunt relativ inflexibile și produc tulburări funcționale semnificative sau suferințe subiective individului. Pentru a pune diagnosticul formal, comportamentul observat nu trebuie să fie secundar unei alte tulburări psihice, nici precipitat de abuzul de substanțe sau de o afecțiune non-psihiatrică. Distincția este în general greu de făcut în practica medicală deoarece modificarea de personalitate poate fi primul semn al unei boli grave neurologice, endocrine sau al altei afecțiuni medicale. De exemplu, pacienții cu tumoră de lob frontal pot prezenta modificări de motivație și de personalitate, în timp ce rezultatele examanelor neurologice rămân în limite normale. Trăsăturile de personalitate sunt stabile în timp, într-un mediu dat și se formează în adolescență sau în perioada de adult tânăr. Deși DSM-IV prezintă tulburările de personalitate ca fiind categorii distincte calitativ, există o altă perspectivă ce consideră că trăsăturile de personalitate variază ca un continuum între funcționarea psihică normală și boala psihică.

Tulburările de personalitate au fost grupate în trei categorii ce au în comun unele însușiri. *Categoria A* cuprinde personalitățile paranoidă, schizoidă și shizotipică. Este vorba de indivizi ciudați și excentrici care mențin o distanță emoțională față de ceilalți. Aceste persoane au o scală emoțională îngustă și rămân izolate din punct de vedere social. Pacienții cu personalitate schizotipală au frecvent experiențe senzoriale neobișnuite și convingeri magice în legătură cu lumea externă. Caracteristica esențială a personalităților paranoide este neîncrederea și suspiciunea față de ceilalți, într-o măsură ce nu este justificată de situația de fapt. *Categoria B* cuprinde personalitatea antisocială, borderline, histrionică și narcisistă și caracterizează indivizii cu un caracter impulsiv, excesiv emoțional și dezordonat. *Categoria C* cuprinde personalitatea evitantă, dependentă și obsesiv-compulsivă, caracterizate de anxietate și teamă. Aceste categorii nu au fost validate, dar sunt utile pentru înțelegerea unor pacienți ale căror probleme psihologice interferă cu diagnosticul și tratamentul. Granițele între diferite categorii sunt până la un punct artificiale și mulți pacienți ce îndeplinesc criteriile pentru un anume tip de tulburare de personalitate prezintă și aspecte caracteristice altui tip de personalitate. În plus, riscul asocierii unei tulburări psihice majore este crescut la pacienții diagnosticați cu tulburare de personalitate.

℞ TRATAMENT

În trecut, tratamentul recomandat pentru personalitățile patologice era psihoterapia pe termen lung, în care tipul patologic de interacțiune cu lumea în general putea fi ameliorat

și examinat prin experiențele emoționale corective ale unei relații terapeutice controlate. Mai recent, recunoașterea faptului că personalitatea derivă în parte din componente determinate biologic ale temperamentului, a permis utilizarea empirică a medicamentelor pentru a trata categorii specifice de simptome, la fel ca în orice boală psihică majoră coexistentă. Astfel, medicamentele antidepresive și cele antipsihotice în doză mică au o oarecare eficacitate în categoria A de personalitate, în timp ce agenții stabilizatori ai dispoziției, anticonvulsivanți și IMAO pot fi luați în considerare pentru pacienții din categoria B, care prezintă o reactivitate afectivă crescută, lipsă de control a comportamentului și/sau hipersensibilitate la respingere. Pacienții din categoria C, temători sau anxioși, au frecvent un răspuns la medicație asemănător cu cel al pacienților cu tulburări anxioase clasificate pe axa I. În toate cazurile, este important atât pentru medic cât și pentru pacient să privească în mod obiectiv posibilul efect al medicației și orice efecte secundare asociate. Beneficiul terapeutic poate fi discret și observabil numai după o lungă perioadă de timp, care permite o selectare adecvată a experienței de viață.

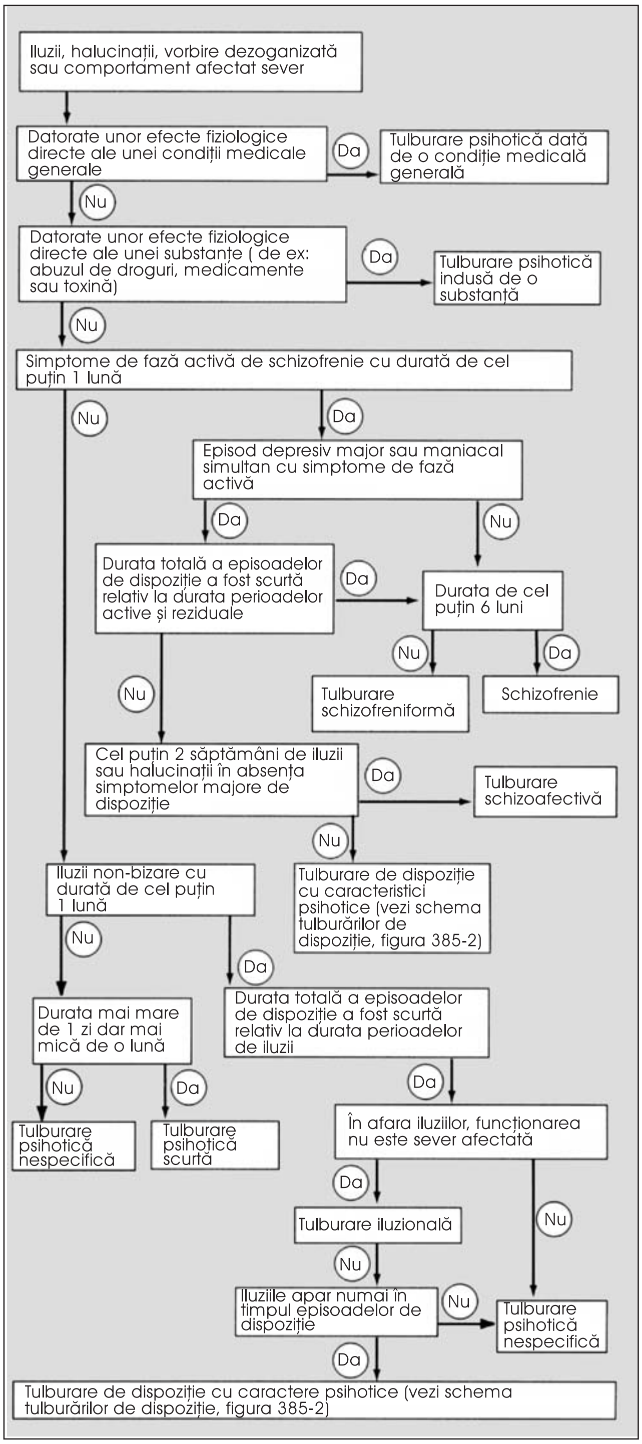


FIGURA 385-5 Diagnosticul diferențial al tulburărilor psihotice (Din *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.*)

SCHIZOFRENIA

MANIFESTĂRI CLINICE Schizofrenia nu mai este considerată o boală unică, ci mai degrabă un grup de boli heterogene din punct de vedere fenomenologic și etiologic (figura 385-5). Schizofrenia este caracterizată de perturbări ale limbajului, percepției, gândirii, activității sociale, afectului și voinței, dar nu există simptome patognomonice. Sindromul se instalează în mod obișnuit în adolescența târzie, are un debut insidios și o evoluție nefavorabilă descrisă clasic, ce progresează de la neparticipare socială și percepții distorsionate până la o stare cu halucinații și delir cronic. Pacienții cu sindrom schizofrenic pot prezenta simptome pozitive (cum sunt dezorganizarea conceptuală, delir sau halucinații) sau simtome negative (pierderea unei funcții, anhedonia, răceala emoțională, tulburarea capacității de concentrare și scăderea implicării sociale). Simptomele negative predomină la o treime din populația schizofrenică și sunt asociate cu o evoluție nefavorabilă pe termen lung și un răspuns inadecvat la tratamentul medicamentos. Totuși, sunt tipice variabilitatea marcată în evoluția simptomelor și caracterul lor individual.

Schizofrenia poate fi definită și de prezenta unei simptomatologii specifice, deși astfel de distincții nu se corelează bine cu evoluția bolii sau răspunsul la tratament, iar o mare parte din pacienți au mai multe tipuri de simptome. Principalele patru subtipuri de simptome sunt catatonic, paranoid, dezorganizat și rezidual. *Tipul catatonic* descrie pacienții al căror tablou clinic este dominat de alterări profunde ale activității motorii, negativism și ecolalie sau ecopraxie. *Tipul paranoid* descrie pacienții care au o preocupare predominantă și care și-au organizat un sistem delirant specific și care nu se încadrează în *tipul dezorganizat*, acesta fiind caracterizat de comportament și discurs dezorganizate, însoțite de un afect superficial și „prostesc“. În tulburarea de *tip rezidual* există o simptomatologie negativă în absența delirului, halucinațiilor și alterărilor motorii. Diagnosticul de *tulburare schizofreniformă* e rezervat pacienților ce prezintă simptomele schizofreniei, dar nu îndeplinesc criteriul durată, cel de *tulburare schizoafectivă* este folosit pentru acei pacienți ale căror simptome schizofrenice apar independent în afara unor tulburări afective asociate. Prognosticul depinde nu atât de severitatea simptomelor, cât mai ales de răspunsul la medicația antipsihotică. Pacienții se pot prezenta cu un debut al simptomelor mai degrabă acut decât insidios și apare remisia fără recurență. 10% din pacienții schizofrenici comit suicid. Așa cum este definită, schizofrenia apare la 0,85% din indivizi în toată lumea. În total, prevalența pe durata unei vieți este de 1-1,5%.

Costurile sociale ale schizofreniei sunt substanțiale. Se estimează că anual apar 300.000 episoade de schizofrenie acută, ceea ce duce la utilizarea a 25% din toate paturile de spital din SUA și 20% din toate zilele de spitalizare plătite de Casele de Asigurări, costurile totale directe și economice indirecte fiind de aproximativ 33 miliarde de dolari.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Pentru a formula diagnosticul de schizofrenie, complexul de simptome trebuie să determine disfuncții semnificative în viață socială sau profesională și să dureze cel puțin 6 luni. Diagnosticul este în principal unul de excludere, necesitând absența unor simptome afective semnificative asociate, a oricăror afecțiuni non-psihiatrice relevante și a abuzului de substanțe. Reacțiile la medicamente pot consta în halucinații, paranoia, confuzie sau comportament bizar și sunt dependente de doză sau idiosincrazice;

blocanții beta-adrenergici, clonidina, cicloserina, quinacrina și derivații de procaină sunt medicamentele cel mai frecvent asociate cu astfel de simptome. Cauzele medicamentoase trebuie eliminate în orice caz de psihoză recent instalată. Examenul neurologic general la pacienții schizofrenici e de obicei normal, dar rigiditatea motorie, tremorul și diskinezia spontană apar la un sfert din pacienții netratați.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE Supravegherea epidemiologică identifică trei factori principali de risc pentru schizofrenie: (1) vulnerabilitatea genetică, (2) agresiuni în dezvoltarea timpurie și (3) nașterea în timpul iernii. Studii familiale, pe gemeni și pe copii adoptați, arată că factorii genetici sunt implicați în cel puțin un subgrup de indivizi ce dezvoltă schizofrenie. Utilizând diagnostice diferențiale conservatoare, schizofrenia apare la aproximativ 6,6% din toate rudele de gradul I ale unui schizofrenic. Dacă ambii părinți sunt afectați, riscul de îmbolnăvire este de 40%. Rata de concordanță pentru gemenii monozigoți este de 50% în comparație cu cea de 10% pentru gemenii dizigoți. Examinarea familiilor în care apare agregarea schizofreniei a relevat o incidență crescută și a altor tulburări psihiatrice, psihotice și nonpsihotice, ce includ tulburarea schizoafectivă și *tulburările de personalitate schizotipală și schizoidă*, ultimii doi termeni desemnând indivizi ce prezintă pe toată durata vieții dificultăți sociale și interpersonale caracterizate prin incapacitatea de a avea relații interpersonale apropiate, comportament excentric și distorsiuni perceptuale ușoare.

Este din ce în ce mai evident că influențele de mediu modulează factorii genetici în exprimarea schizofreniei și, în cazuri sporadice, pot constitui o cauză suficientă. Au fost implicate complicații gestaționale și la naștere, inclusiv incompatibilitatea Rh, expunerea prenatală la gripă în al doilea trimestru și deficiențele nutriționale prenatale. Studiile asupra gemenilor monozigoți din care doar unul are schizofrenie au demonstrat că există diferențe neuroanatomice și morfologice între geamănul afectat și cel neafectat, ceea ce susține etiologia „dublă" – susceptibilitate genetică și agresiune din mediu.

Fiziopatologia propusă pentru schizofrenie implică hipoxia produsă în timpul stadiilor critice de migrare și maturare neuronală. Studiile neuroimagistice și cele postmortem au identificat un număr de anomalii funcționale și structurale ce constau în (1) lărgirea ventriculului III și a celor laterali, cu atrofie corticală asociată și lărgirea șanțului, (2) scăderea în volum a amigdalei, hipocampului, a cortexului prefrontal drept și a talamusului, (3) alterarea asimetriei platoului temporal și (4) scăderea metabolismului neuronal în talamus și cortexul prefrontal. Unele studii prospective, dar nu toate, înregistrează reducerea progresivă în timp a volumului emisferelor. Investigația arhitecturii citologice arată alterări de mărime, orientare și densitate ale celulelor din hipocamp și din cortexul cerebral prefrontal, scăderea numărului neuronilor și a densității structurilor interneuronale în stratul II, ca și o densitate crescută a celulelor piramidale în stratul V. Aceste observații sugerează că schizofrenia apare printr-o alterare a circuitului cortical striato-talamic, ceea ce duce la deficite ale senzațiilor imediate și ale comportamentului atențional. Deși criteriile formale de diagnostic pentru schizofrenie nu sunt îndeplinite de obicei înainte de perioada de adult tânăr, copiii care eventual dezvoltă tulburarea pot prezenta deficite minore ale funcțiilor motorii și cognitive și în exteriorizarea emoțiilor de la o vârtă fragedă.

Alterările ipotetice în circuitele neuronale sunt însoțite în clinică de tulburări ale atenției și procesării corticale a informației, ale activării sistemului nervos vegetativ și ale acomodării. Indivizii schizofrenici sunt foarte ușor de distras și prezintă un deficit relativ în viteza percepție-acțiune, în abilitatea de a-și deplasa atenția și în eliminarea rapidă a stimulilor de fond. Studierea potențialelor evocate la diferiți stimuli în schizofrenie a demonstrat o reducere specifică în amplitudinea P300 la un stimul neașteptat, ceea ce indică o tulburare în procesarea cognitivă, din moment ce componentele legate de funcția senzorială sunt neafectate. Tulburarea de procesare a informațiilor este prezentă la majoritatea membrilor familiei unui schizofrenic.

În ciuda evidenței unei cauze genetice, rezultatele studiilor asupra transmiterii genetice moleculare sunt neconcludente. Afirmația că genele răspunzatoare de schizofrenie se află pe cromozomii 5, 11 și alte regiuni nu a fost confirmată. Totuși, patru grupuri separate ce au studiat 430 de familii din lumea întreagă, au identificat o regiune de extensie pe brațul scurt al cromozomului 6 care pare a fi răspunzătoare pentru această boală, în timp ce alte grupuri au indicat un locus pe cromozomul 22.

Ipoteza dopaminergică a schizofreniei se bazează pe valoroasa descoperire a faptului că agentul ce diminuă activitatea dopaminergică are efecte benefice în reducerea simptomelor și semnelor acute de psihoză, în special a agitației, anxietății și halucinațiilor. Ameliorarea delirului și a neparticipării sociale este mai puțin evidentă. Până acum, însă, dovada unei activități dopaminergice crescute este indirectă. Se presupune că există o creștere a activității sistemelor nigrostriat și mezolimbic și o scădere relativă a tracturilor mezocorticale ce inervează cortexul prefrontal, deși este posibil ca alți neurotransmițători, cum sunt serotonina, acetilcolina, glutamatul și GABA, să contribuie și ei la fiziopatologia acestei boli. S-a postulat implicarea aminoacizilor excitatori, pe baza descoperirii faptului ca antagoniștii și blocanții canalelor receptorilor NMDA, cum sunt phencyclidina (PCP) și ketamina, produc semne caracteristice de schizofrenie la mulți indivizi normali. Aceste efecte pot fi blocate prin neuroleptice „atipice", cum sunt clozapina și olanzapina. Receptorii NMDA se gasesc în număr mare în cortexul frontal, hipocamp, sistemul limbic și regiunile striate suspectate de a fi implicate în schizofrenie. Nivelele de aspartat și glutamat sunt scăzute în creierul schizofrenicilor, în timp ce un neuropeptid antagonist cu aceeași localizare, *N*-acetil-aspartil glutamat (NAAG), este crescut. Dovada reducerii transmisiei GABA derivă din reducerea expresiei genei decarboxilazei acidului glutamic în cortexul prefrontal dorsolateral al pacienților schizofrenici; acest deficit poate fi răspunzător de pierderea inhibării activității dopaminergice în ganglionii bazali.

Rx TRATAMENT

Agenții antipsihotici rămân temelia tratamentului în faza acută și de întreținere al schizofreniei și sunt eficienți în tratarea halucinațiilor, delirului și a gândirii dezorganizate, indiferent de etiologie. Mecanismul exact al acțiunii lor rămâne incomplet înțeles, dar blocarea receptorilor dopaminergici în sistemul limbic și ganglionii bazali pare a fi un element esențial, din moment ce potența clinică a medicamentelor antipsihotice tradiționale merge în paralel cu afinitatea lor pentru receptorii D_2, și chiar agenții „atipici" mai noi exercită un anumit grad de blocare a receptorilor D_2. Toate neurolepticele induc expresia genei c-*fos* imediată-precoce în nucleul accubens, o zonă dopaminergică ce conectează cortexul prefrontal cu cel limbic. Totuși, eficiența clinică a noilor neuroleptice atipice poate implica blocarea receptorilor D_1, D_3 și D_4, activitatea noradrenergică alfa$_1$ și alfa$_2$, și/sau relația între activitatea receptorilor $5HT_2$ și D_2. În cercetarea experimentală a unui model propus al deficienței glutaminergice în schizofrenie, terapia cu doze mari de glicină arată dovezi încurajatoare de eficacitate.

Neurolepticele convenționale diferă în potență și efectele secundare pe care le produc. Agenți mai vechi, cum sunt clorpromazina și tioridazina, au efecte sedative și anticolinergice mai puternice și determină mai frecvent hipotensiune ortostatică, în timp ce antipsihotice cu potență mai mare,

cum sunt haloperidolul, perfenazina și thiotixene au un risc mai mare de a induce efecte extrapiramidale. Modelul de agent antipsihotic atipic este clozapina, un derivat dibenzoazepinic ce are o putere mai mare de blocare a receptorilor $5HT_2$ decât a celor D_2 și o afinitate mai mare pentru receptorii D_4 decât pentru cei D_2. Principalul său dezavantaj este riscul de discrazie sanguină, necesitând efectuarea regulată a hemoleucogramei. Spre deosebire de alte antipsihotice, clozapina nu determină creșterea nivelului de prolactină. Aproximativ 30% din pacienți au un răspuns mai bun la acest antipsihotic decât la cele tradiționale, sugerând faptul că le va înlocui în curând pe acestea din urmă. *Clozapina* crește activitatea genei c-*fos* imediată-precoce în cortexul prefrontal, această regiune neuroanatomică având cea mai mare concentrație de receptori D_4 și fiind zona ce se crede că mediază funcțiile de execuție specifice care sunt foarte mult afectate în schizofrenie. *Risperidona*, un derivat benzisoxazolic, este mult mai activ în zonele receptorilor $5HT_2$ decât cele D_2, la fel ca și clozapina, dar are și o acțiune $alfa_2$ antagonistă, o proprietate ce poate contribui la capacitatea sa de a îmbunătăți dispoziția și de a crește activitatea motorie. Risperidona nu este la fel de eficientă ca și clozapina în cazurile rezistente la tratament, dar nu prezintă riscul de discrazie sanguină.

Antipsihoticele convenționale sunt eficiente la aproximativ 70% din pacienții ce prezintă un prim episod. Ameliorarea poate fi observată în ore sau zile, dar remisiunea totală necesită de obicei 6-8 săptămâni. Deoarece nici un antipsihotic nu este în mod evident superior altuia în eficacitate (cu excepția clozapinei la pacienții rezistenți la tratament), pentru alegerea medicației se ia în considerare tipul efectelor secundare sau antecedentele familiale sau personale de răspuns favorabil la un anumit medicament. Un răspuns echivalent la tratament poate fi obținut prin administrarea de doze relativ mici din orice medicament ales, adică 4-6 mg/zi haloperidol, 400 mg/zi clorpromazină, 4-6 mg/zi risperidonă. Aceste doze determină o blocare a receptorilor D_2 mai mare de 80% și nu există dovezi că doze mai mari cresc rapiditatea sau eficacitatea răspunsului. Creșterea progresivă a dozei trebuie realizată lent, în special pentru risperidonă, pentru care sunt necesare de obicei 2 săptămâni până la 1 lună pentru a atinge un nivel optim. În cursul tratamentului de întreținere trebuie acordată multă atenție posibilității apariției recăderilor și a tulburărilor motorii. Tratamentul intermitent este mai puțin eficient decât administrarea regulată a dozelor, dar se pare că reducerea treptată a dozei îmbunătățește participarea socială la mulți schizofrenici ce au fost tratați numai cu doze mari. Dacă totuși medicația este întreruptă complet, frecvența recăderilor este de 60% în 6 luni. Preparatele retard injectabile (haloperidol decanoat și flufenazina decanoat) sunt luate în considerare atunci când necomplianța la tratamentul oral duce la recăderi. La pacienții cu rezistență la tratament trecerea la clozapină determină de obicei o îmbunătățire rapidă, dar o întârziere a răspunsului, în unele cazuri necesitând o adminstrare de 6-9 luni înainte ca beneficiul terapeutic maxim să apară.

Medicația antipsihotică poate determina o mare varietate de efecte secundare, inclusiv letargie, creștere în greutate, hipotensiune posturală, constipație și uscarea gurii. Simptomele extrapiramidale, cum sunt distonia, acatisia și akinezia, apar frecvent după administrarea antipsihoticelor tradiționale și pot contribui la scăderea complianței la tratament, dacă nu sunt combătute. Simptomele anticolinergice și parkinsoniene răspund bine la trihexifenidil, 2 mg de două ori pe zi, sau benzotropin mesylate, 1-2 mg de două ori pe zi. Acatisia poate răspunde bine la beta-blocante. În rare cazuri pot apărea efecte secundare mai severe care uneori pot amenința viață pacientului, cum sunt aritmiile ventriculare, ocluziile gastrointestinale, pigmentarea retiniană, icterul obstructiv și sindromul neuroleptic malign (caracterizat prin hipertermie, disfuncții vegetative, rigiditate musculară și nivele crescute de creatinfosfokinază). Cel mai grav efect secundar al clozapinei este agranulocitoza ce apare cu o incidență de 1% și inducerea convulsiilor cu o incidență de 10%. Efectuarea săptămânală a hemoleucogramei este obligatorie, în special în primele trei luni de tratament.

Un efect secundar sever după utilizarea îndelungată a antipsihoticelor este *diskinezia tardivă* caracterizată prin mișcări repetitive, involuntare și potențial ireversibile ale limbii și buzelor (triada buco-linguo-masticatorie) și în aproximativ jumătate din cazuri mișcări coreoatetozice ale membrelor (vezi capitolul 21). Diskinezia tardivă apare la un sfert până la jumătate din pacienții tratați cu neuroleptice mai mult de 6 luni. Prevalența ei crește cu vârsta, doza totală și cu durata tratamentului, dar există factori individuali necunoscuți care au cel mai important rol în apariția acestui sindrom. Cauza diskineziei tardive este necunoscută,dar evidențele sugerează că tratamentul neuroleptic cronic crește formarea radicalilor liberi și probabil alterează metabolismul energetic mitocondrial. Vitamina E poate reduce mișcările involuntare anormale dacă este administrată de la debutul sindromului. Alte strategii de tratament includ utilizarea rezerpinei și a anticolinergicelor, alături de reducerea treptată a dozei. Marea eficacitate a clozapinei și risperidonului în tratarea simptomelor negative împreună cu riscul scăzut de apariție a diskineziei tardive au stimulat dezvoltarea unor antipsihotice atipice adiționale care pot revoluționa tratamentul schizofreniei. Quetiapina, olanzapina, ziprasidona și sertindolul par a avea o eficacitate comparabilă cu cea a clozapinei, fără riscul acesteia de a determina agranulocitoză.

DEFINIREA ȘI EVALUAREA COMPORTAMENTULUI VIOLENT

Medicii generaliști pot întâlni în cursul practicii medicale zilnice situații în care violența familială, conjugală sau socială este dezvăluită sau suspectată. În funcție de reglementările locale, o astfel de descoperire poate implica obligații morale și legale. Studii recente arată că maltratarea copiilor, a vârstnicilor și cea conjugală este relativ comună iar medicii sunt frecvent primii care iau contact atât cu victima cât și cu agresorul. În fiecare an, în S.U.A. între 1 și 2 milioane de americani vârstnici și 1,5 milioane de copii suferă o formă de maltratare fizică. Se pare că violența conjugală este și mai frecventă. O supraveghere largă, realizată recent, a practicii medicale primare arată că 5,5% din toate pacientele au suferit un episod de violență conjugală în anul precedent și că aceste persoane sunt mult mai expuse depresiei, anxietății, tulburărilor de somatizare, abuzului de substanțe și tentativelor de suicid. Când se suspectează violența conjugală, ambele părți implicate trebuie chestionate direct și nepărtinitor, separat – „Te simți în siguranță acasă?“ și „Dacă apare o neînțelegere sau un conflict între voi doi, cum rezolvați situația?“. În afară de leziunile fizice evidente și sugestive, indivizii abuzați frecvent prezintă o scăzută încredere în sine, o vagă simptomatologie somatică, izolare socială și un sentiment pasiv de pierdere a controlului. Deși este esențial ca aceste probleme să fie tratate la victimă, prima obligație este asigurarea de faptul că agresorul își asumă responsabilitatea de a preveni un alt episod violent. Abuzul și/sau dependența de substanțe, precum și afecțiunile psihice grave prezente la agresor pot contribui la riscul de violență și necesită o intervenție directă. În funcție de situația individuală, intervenția poliției, resursele comunitare cum sunt adăposturile și grupurile de ajutor, precum și consilierea individuală și familială pot constitui elemente adecvate ale planului de tratament. Un plan de siguranță trebuie stabilit împreună cu victima, alături de informarea acesteia asupra

abuzului, a posibilității repetării și tendinței acestuia de a crește în severitate și frecvență. Anxioliticele și antidepresivele pot fi uneori utile în tratarea simptomelor acute, dar trebuie folosite numai dacă există dovada independentă a unui diagnostic psihiatric adecvat. Antidepresivele nu sunt indicate când afecțiunea este legată de o situație socială, cum ar fi o tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă.Cel mai important element al tratamentului este realizarea unei relații suportive doctor-pacient care să evite posibila învinovățire suplimentară a victimei.

În unele circumstanțe, poate fi descoperit un potențial semnificativ de violență socială. Este necesară o examinare plină de înțelegere dar directă a potențialelor impulsuri violente, a accesului la arme, a utilizării ocazionale a drogurilor și a gândurilor criminale specifice pentru a realiza o evaluare completă și uneori terapeutică în felul sau. Trebuie evaluate existența și posibila contribuție a unei afecțiuni medicale cum este delirul și/sau intoxicația. Opțiunile disponibile de reținere a pacienților potențial violenți sunt custodia poliției, spitalizarea psihiatrică și reținerea la domiciliu sub supraveghere, cu implicarea familiei, a prietenilor și a celor care îi ingrijesc. Pentru a decide care opțiune terapeutică este cea mai potrivită, clinicienii trebuie să stabilească o interacțiune empatică cu pacientul, în același timp evitând intervențiile sau stimulii care pot precipita sau pot crește riscul unui comportament violent. Poate fi necesară fixarea verbală, formală, a unei limite dacă pacientul are o armă sau devine din ce în ce mai agitat sau agresiv verbal. Utilizarea unei intervenții cât mai puțin restrictive este în general cea mai bună abordare în timpul evaluării inițiale.

PROBLEMELE PSIHIATRICE ALE CELOR FĂRĂ ADĂPOST

Există din ce în ce mai multe dovezi ale unei prevalențe mari a tulburărilor mintale și a abuzului de droguri și alcool printre cei fără adăpost și în populația săracă. Numărul total de indivizi fără adăpost în SUA este estimat la 2-3 milioane, o treime din aceștia având o tulburare psihică gravă. Proasta alimentație și igienă, abuzul de droguri și alcool, bolile psihiatrice, traumele fizice și expunerea la intemperii fac din asigurarea îngrijirii medicale o sarcină greu de îndeplinit. Numai o mică parte din aceste persoane primesc o îngrijire psihiatrică formală; principalele puncte de contact sunt clinicile medicale ambulatorii și secțiile de urgență. Locurile de îngrijire primară reprezintă puncte critice,unde se realizează cazarea, tratarea abuzului de alcool și droguri și evaluarea și tratarea bolilor psihice. Intervențiile reușite se bazează pe eliminarea barierelor administrative tradiționale în sistemul de sănătate și pe recunoașterea constrângerilor fizice și a costurilor emoționale impuse de cei fără adapost. Tehnici posibile de a stabili o relație terapeutică de succes sunt simplificarea instrucțiunilor de îngrijire a sănătății și de supraveghere, permiterea vizitelor frecvente și prescrierea medicamentelor în cantitate limitată, ceea ce impune un contact permanent. Neglijarea copiilor, care determină întârzieri în dezvoltare și dificultăți emoționale precum și alte probleme de sănătate este, din nefericire, frecvent întâlnită și necesită un efort de evaluare separată a stării sănătății oricărui copil.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994

BROADHEAD WE et al: Development and validation of the SDDS-PC screen for multiple mental disorders in primary care. Arch Fam Med 4:211, 1995

HYMAN SE, NESTLER EJ: Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. Am J Psychiatry 153:151, 1996

LACHS M, PILLEMER K: Abuse and neglect of elderly persons. N Engl J Med 332:437, 1995

MCCAULEY J et al: The "battering syndrome": Prevalence and clinical characteristics of domestic violence in primary care internal medical practices. Ann Intern Med 123:737, 1995

OLDHAM JM et al: Comorbidity of axis I and axis II disorders. Am J Psychiatry 152:571, 1995

FACTORI PSIHOLOGICI ÎN AFECȚIUNILE MEDICALE

BUCKLEY RA: Differentiating medical and psychiatric illness. Psychiatr Ann 24:584, 1994

LINDEN W et al: Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 156:745, 1996

MCDANIEL JS et al: Depression in patients with cancer. Arch Gen Psychiatry 52:89, 1995

TULBURĂRI ANXIOASE

BROWN C et al: Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry 153:1293, 1996

GOLDBERG RJ: Diagnostic dilemmas presented by patients with anxiety and depression. Am J Med 98:278, 1995

LYDIARD B et al: Panic disorder and gastrointestinal symptoms: Findings from the NIMH epidemiologic catchment area project. Am J Psychiatry 151:64, 1994

MAGEE WJ et al: Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 53:159, 1996

MARSHALL RD, KLEIN DF: Pharmacotherapy in the treatment of posttraumatic stress disorder. Psychiatr Ann 25:588, 1995

TULBURĂRI AFECTIVE

BURVILL PW: Recent progress in the epidemiology of major depression. Epidemiol Rev 17:21, 1995

DEPRESSION GUIDELINE PANEL: *Depression in Primary Care,* vol 1: *Detection and Diagnosis.* Clinical Practice Guideline no 5. Rockville, MD, US Department of Health & Human Services, AHCPR Publication 93-0550, 1993

DEPRESSION GUIDELINE PANEL: *Depression in Primary Care,* vol 2: *Treatment of Major Depression.* Clinical Practice Guideline no 5. Rockville, MD, US Department of Health & Human Services, AHCPR Publication 93-0551, 1993

HIRSCHFELD RMA: Algorithm for the evaluation and treatment of suicidal patients. Prim Psychiatry 3:26, 1996

KATON W et al: Collaborative management to achieve treatment guidelines. JAMA 13:1026, 1995

KUPFER DJ: Sleep research in depressive illness: Clinical implications ¾a tasting menu. Biol Psychiatry 38:391, 1995

PRICE LH, HENNINGER GR: Lithium in the treatment of mood disorders. N Engl J Med 331:591, 1994

SHERBOURNE CD et al: Subthreshold depression and depressive disorder: Clinical characteristics of general medical and mental health specialty outpatients. Am J Psychiatry 151:1777, 1994

SOLOMON DA et al: Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 56:5, 1995

STURM R, WELLS KB: How can care for depression become more cost-effective? JAMA 273:51, 1995

TULBURĂRI SOMATOFORME, PSIHOPATII ȘI TULBURĂRI COMPORTAMENTALE

DAVIS JM et al: Psychopharmacotherapy of the personality-disordered patient. Psychiatr Ann 25:614, 1995

NOYES R JR et al: Somatization. Diagnosis and management. Arch Fam Med 4:790, 1995

SCHIZOFRENIA

ANDREASEN NC et al: Symptoms of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:341, 1995

CARPENTER WT JR, BUCHANAN RW: Schizophrenia. N Engl J Med 330:681, 1994

CARPENTER WT JR, BUCHANAN RW et al: Patient response and resource management: Another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 152:827, 1995

KANE JM: Schizophrenia. N Engl J Med 334:34, 1996

KETY SS et al: Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Arch Gen Psychiatry 51:442, 1994

WYATT RJ: Neurodevelopmental abnormalities and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 53:11, 1996

ALCOOLISMUL ȘI DEPENDENȚA DE DROGURI

386 ALCOOLUL ȘI ALCOOLISMUL

Marc A. Schuckit

Nouăzeci la sută din oameni consumă băuturi alcoolice, 40-50% din bărbați au probleme temporare determinate de alcool, iar 10-20% din bărbați și 3-10% din femei dezvoltă probleme importante și persistente legate de alcool (dependența sau abuzul de alcool – alcoolism). Alcoolicul obișnuit are o familie și o slujbă; numai 5% corespund stereotipului cu „dispoziție spre scandal". Chiar și consumul moderat de alcool poate să interacționeze în mod advers cu alte medicații; consumul excesiv temporar poate să exacerbeze multe afecțiuni medicale și alcoolismul poate fi mascat de multe alte afecțiuni medicale și sindroame psihiatrice. Secțiunea ce urmează descrie efectele farmacologice și clinice ale alcoolului și identifică circumstanțele în care alcoolul poate cauza o problemă majoră medicală sau psihiatrică sau să exacerbeze o afecțiune preexistentă.

FARMACOLOGIA ETANOLULUI: ABSORBȚIE ȘI METABOLISM Etanolul este o moleculă slab încărcată electric, care trece ușor prin membranele celulare, realizând rapid echilibrul între sânge și țesuturi. Efectele consumului de alcool depind în parte de cantitatea de etanol consumată pe unitatea de greutate corporală; nivelul alcoolului în sânge este exprimat în miligrame sau grame de etanol pe decilitru (de exemplu 100 mg/dl sau 0,1000 g/dl). În cifre rotunde, 340 ml (12 uncii) bere, 115 ml (4 uncii) de vin nefortificat și 43 ml (1,5 uncii) de băutură alcoolică de 80 grade conțin fiecare aproximativ 10 g de etanol; 1 pintă (560 ml) de băutură alcoolică de 86 grade conține aproximativ 160 g și 1 l de vin conține aproximativ 80 g de etanol. Alți constituenți găsiți în băuturile alcoolice pot contribui la deteriorarea organismului prin consum excesiv; aceștia includ alcoolii cu greutate moleculară joasă (ex. metanol și butanol), aldehide, esteri, histamine, fenoli, taninuri, fier, plumb și cobalt.

Etanolul este un depresiv al sistemului nervos central care scade activitatea neuronală, deși o stimulare comportamentală este observată și la niveluri sanguine joase. Acest drog are toleranță încrucișată și determină un model similar de probleme comportamentale cu alte depresive cerebrale, incluzând benzodiazepinele și barbituricele. Alcoolul este absorbit de la nivelul membranelor mucoasei cavității bucale și esofagului (în cantități foarte mici), de la nivelul stomacului și intestinului gros (în cantități modeste) și (cea mai mare parte) din partea proximală a intestinului subțire. Rata absorbției *crește* prin golirea rapidă a stomacului, absența proteinelor, grăsimilor sau hidraților de carbon (care interferă cu absorbția) prin absența soiurilor înrudite, prin diluția la o concentrație moderată a etanolului (absorbția maximă este observată la un procentaj volumic de aproximativ 20%) și carbonatarea (șampanie).

Între 2% (la alcoolemie redusă) și 10% (la alcoolemie mare) din etanol este excretat direct prin plămâni, urină sau transpirație, dar cea mai mare parte este metabolizat în ficat în aldehidă acetică. Cel puțin două căi metabolice, fiecare cu concentrații optime diferite de etanol (K_m), apar în metabolismul etanolului. *Prima* cale și cea mai importantă clinic apare în citoplasma celulară, calea alcooldehidrogenazei (ADH) cu K_m de aproximativ 2 mmol. Această reacție produce aldehida acetică, care este apoi rapid distrusă de aldehid-dehidrogenază (ALDH) în citosol și mitocondrie. Fiecare din aceste căi necesită dinucleotid-adenin nicotinamidă (NAD) pe post de cofactor; raportul crescut al cofactorului redus (NADH) la NAD (NADH: NAD) este responsabil de multe din tulburările metabolice observate după consumul de alcool. Pe a *doua* cale, microzomii reticulului endoplasmic neted (sistemul etanol-oxidativ microzomal sau MEOS) cu un K_m de aproape 10 mmol, pot fi responsabili de 10% sau mai mult din oxidarea etanolică ce are loc la concentrații ridicate de alcool în sânge. Activitatea crescută a acestui sistem poate fi indusă după repetate expuneri la alcool.

Semnificația clinică specifică a primului metabolit al acoolului, acetaldehida, nu este pe deplin cunoscută, dar niveluri joase ale acestei substanțe pot cauza excitație și modificare comportamentală. Acumularea de niveluri ridicate în ficat, creier și alte țesuturi ale organismului poate determina leziuni organice.

EFECTE COMPORTAMENTALE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ Efectele comportamentale și fiziologice al oricărui drog depind de doză, de rata creșterii plasmatice, de prezența concomitentă a altor medicamente sau probleme medicale și de experiența anterioară cu substanța respectivă. Referitor la alcool, trebuie luat încă ceva în considerare; dacă observația are loc în timpul creșterii (când efectele sunt mai intense) sau în cursul scăderii nivelurilor alcoolului din sânge.

Cu toate că „intoxicația legală" presupune o concentrație de alcool în sânge de cel puțin 80-100 mg/dl (0,1 g/dl), modificările comportamentale, psihomotorii și cognitive sunt observate la niveluri mai joase, de 20-30 mg/dl (adică după unul, două pahare). Narcoza sau somnul profund este indus la multe persoane la de două ori nivelul legal de intoxicație și, chiar în absența medicației concomitente, moartea poate surveni la niveluri între 300 și 400 mg/dl. Etanolul, singur sau în combinație cu substanțe cum ar fi benzodiazepinele, este probabil responsabil de mai multe supradoze toxice letale decât oricare alt agent.

Etanolul modifică simultan mulți neurotransmițători și crește permeabilitatea membranelor celulare neuronale. După expunerea repetată la drog, organismul poate să tolereze în cel puțin trei moduri niveluri mai ridicate de etanol. *Întâi*, după 1-2 săptămâni de consum zilnic, ficatul își poate crește rata metabolizării etanolului cu mai mult de 30%; adică există *o toleranță metabolică sau farmacocinetică*, o modificare ce dispare aproape la fel de rapid cum a apărut. *În al doilea rând*, *toleranța celulară sau farmacodinamică* survine probabil prin modificări complexe neurochimice și alterări ale membranelor celulare – modificări care pot contribui la dependența fizică. *În al treilea rând*, chiar la aceleași concentrații de alcool în sânge și adaptări neuronale, organismele pot învăța să se adapteze comportamental și să funcționeze mai bine decît se așteaptă sub influența drogului (*toleranța comportamentală*).

În momentul în care celulele s-au adaptat expunerii cronice la alcool, modificările structurale sau biochimice nu vor reveni la normal câteva săptămâni sau mai mult. În fața acestor modificări, neuronii necesită etanol pentru a funcționa optim; persoana este deci fizic dependentă. Această situație fizică este diferită de dependența psihologică, un concept care arată că persoana se simte psihologic inconfortabil fără drog.

FACTORI NUTRIȚIONALI Un gram de etanol are aproximativ 29,7 kJ (7,1 kcal) și un pahar conține între 293,0 și 418,6 kJ (70 și 100 kcal) de etanol și alți hidrocarbonați. De aceea, 8 până la 10 pahare pot produce peste 4186 kJ (1000 kcal) pe zi, dar acestea sunt lipsite de factorii nutritivi cum ar fi minerale, proteine și vitamine.

Orice vitamină ce se absoarbe în intestinul subțire prin transport activ sau care este stocată în ficat poate fi deficientă la alcoolici, în ciuda unei nutriții aparent bune. De exemplu, folații (folacina sau acidul folic), piridoxina (vitamina B6), tiamina (B1), acidul nicotinic sau niacina (B3) și vitamina

A. Deficiența tiaminică produce sindroamele Wernicke și Korsakoff (vezi Cap. 380).

Pot surveni scăderi ale nivelurilor sanguine de potasiu, magneziu, calciu, zinc și fosfor ca o consecință a deficienței în dietă și dezechilibrelor acidobazice din timpul ingestiei excesive de alcool sau sevrajului. Hipokalemia poate conduce la paralizie musculară periodică și areflexie. Deficiențele în magneziu pot determina senzația de vedere prin ceață și alte simptome neurologice; hipocalcemia poate determina tetanie și slăbiciune; nivelurile joase de zinc se presupune că sunt implicate în disfuncția gonadală, anorexie și probleme cu vindecarea rănilor și deficitele imune; nivelurile joase de fosfat pot contribui la insuficiență miocardică, disfuncții cerebrale, slăbiciune musculară (inclusiv la nivelul mușchilor respiratori) și disfuncții ale leucocitelor și plachetelor sanguine.

O încărcare cu etanol la un individ sănătos, à jeun, este posibil să producă o hipoglicemie tranzitorie între 6 și 36 ore, secundar acțiunii acute a etanolului asupra gluconeogenezei. Această diminuare este exacerbată de o dietă săracă și de afecțiuni hepatice și pancreatice. Ca rezultat, intoleranța la glucoză poate fi marcată după ce alcoolicul a fost abstinent 2 până la 4 săptămâni. Cetoacidoza alcoolică, probabil reflectând o scădere a oxidării acizilor grași cuplată cu o dietă săracă sau vărsături recurente, nu trebuie diagnosticată fals drept cetoză diabetică. În cetoacidoza alcoolică pacienții prezintă o creștere a cetonelor serice împreună cu o creștere ușoară a glucozei, dar cu un hiatus anionic larg, o creștere ușoară spre moderată a lactatului seric și a raportului β-hidroxibutirat/lactat între 2:1 și 9:1 (normalul fiind 1:1).

EFECTELE ETANOLULUI ASUPRA ORGANISMULUI

Această prezentare a efectelor acute și cronice ale alcoolului asupra organismului schițează semnele și simptomele care pot ajuta la recunoașterea alcoolicului ascuns.

SISTEMUL NERVOS CENTRAL În plus față de efectele acute asupra comportamentului, o seară de consum excesiv de alcool poate determina un *blackout* alcoolic, adică un episod de uitare totală sau parțială a ceea ce s-a întâmplat în timpul beției. Această problemă este trăită de 30-40% din bărbați la sfârșitul adolescenței sau începutul vârstei de 20 ani; cei mai mulți dintre ei nu dezvoltă probleme serioase și grave legate de alcool. Chiar după numai câteva pahare, scade acut *latența la somn* (ajutând oamenii să adoarmă) și diminuă mișcarea rapidă a ochilor din somnul (REM) din prima parte a nopții, uneori cu rebounduri de REM tardive, asociate cu vise urâte. Consecința este somnul „fragmentat", determinând o alternanță mai rapidă decât normal între fazele de somn și o deficiență a somnului profund. Efectul general este probabil trezirea repetată și sentimentul unui somn neliniștit, chiar la băutorii moderați.

Consumul cronic de doze mari de etanol poate determina *neuropatie periferică* la 5 până la 15% din alcoolici (vezi Cap. 380). Acest sindrom rezultă probabil din deficiența de tiamină. Pacienții se plâng de amorțeli bilaterale ale membrelor, furnicături și parestezii, mai pronunțate distal decât proximal. Tratamentul constă în abstinență la alcool și suplimentare de tiamină.

Sindroamele Wernicke și Korsakoff (afecțiune mnezică persistentă indusă de alcool) sunt rezultatul deficienței de tiamină la indivizii vulnerabili (posibil interacționând cu un deficit genetic de transcetolază). Clasic, pacienții cu sindrom Korsakoff se prezintă cu amnezie profundă anterogradă (incapabili de a învăța un material nou) și amnezie moderată retrogradă, împreună cu o posibilă micșorare a percepției spațio-vizuale, abstracte și conceptuale, dar cu un coeficient de inteligență (IQ) normal. În timp ce cei mai mulți pacienți demonstrează un debut acut al sindromului Korsakoff în asociere cu stigmatele neurologice observate în sindromul Wernicke (ex. paralizia nervului al șaselea și ataxia), unii indivizi pot avea o dezvoltare mai graduală a simptomelor. Sindromul Wernicke răspunde rapid la substituirea cu 50-100 mg tiamină urmată de 50 la 100 mg/zi. Totuși, numai o pătrime din pacienții cu Korsakoff ajung probabil la recuperare totală, jumătate recuperează parțial, iar un sfert nu prezintă nici o ameliorare la tiamină, chiar după multe luni de suplimentare.

În jur de 1% din alcoolicii cu un istoric lung de malnutriție asociată dezvoltă *degenerare cerebeloasă*, un sindrom progresiv cu mers și ținută ușor nesigure însoțit de nistagmus ușor (vezi capitolul 380). Atrofia cerebeloasă este observată pe computer tomograf sau la RMN, dar LCR este obișnuit normal. Cauza majoră este probabil nutrițională și se pot observa simptome identice în unele forme de malnutriție severă „pură". Tratamentul constă din abstinență și suplimentare de vitamine, deși ameliorarea este deseori minimă.

Alcoolicii pot prezenta probleme *cognitive* severe și scăderi ale memoriei recente și îndepărtate timp de săptămâni până la luni după un abuz de alcool. Creșterea dimensiunilor ventriculilor cerebrali și a șanțurilor cerebrale este observată la mai mult de 50% din alcoolicii cronici. Aceste modificări sunt deseori reversibile, revenind la normal după un an sau mai mult de abstinență. Poate surveni deteriorarea permanentă a SNC (demența persistentă alcoolică) la mai mult de 20% din pacienții cu demență cronică. Nu există un singur sindrom de demență alcoolică; mai degrabă această denumire este folosită pentru descrierea pacienților care au modificări cognitive aparent ireversibile (posibil din diverse cauze) în cursul alcoolismului cronic (vezi de asemenea capitolul 380).

În cele din urmă, aproape fiecare sindrom psihiatric poate fi observat în timpul consumului masiv de alcool sau întreruperii ulterioare. Acestea includ *tristețe* intensă ce durează de la zile la săptămâni, în mijlocul consumului masiv de băutură alcoolică, care este clasificată în al 4-lea Manual de Diagnostic și Statistică al Asociației Psihiatrice Americane (DSM-IV) drept o tulburare a dispoziției indusă de alcool; *anxietate* severă în cursul întreruperii alcoolului, deseori menținându-se mai multe luni după întreruperea consumului (anxietate indusă de alcool); *halucinații* auditive și/sau *idei delirante paranoide* în absența oricărui semn evident de întrerupere – o stare denumită *tulburare psihotică indusă de alcool*. Indiferent de cauză, tratamentul psihopatologiei determinate de alcool cuprinde abstinența și îngrijirea suportivă, cu probabilitatea unei recuperări complete în timp de câteva zile până la 6 săptămâni. Consumul de alcool este o parte importantă a diagnosticului diferențial al *oricărui* pacient cu aceste simptome psihologice.

APARATUL GASTROINTESTINAL **Esofagul și stomacul** Ingestia acută de alcool poate determina inflamația esofagului (posibil secundar refluxului conținutului gastric) și stomacului (datorită leziunii barierei mucoase gastrice). Esofagita poate determina suferința epigastrică, iar gastrita, cea mai frecventă cauză a sângerărilor gastrointestinale la marii băutori, se poate prezenta cu anorexie și durere abdominală. Consumul masiv cronic de alcool, dacă este asociat cu vărsături violente, poate produce o eroziune longitudinală a mucoasei la nivelul joncțiunii esogastrice – leziunea Mallory-Weiss. Deși multe probleme gastrointestinale sunt reversibile, două complicații ale alcoolismului cronic, varicele esofagiene secundare hipertensiunii portale determinate de ciroză și atrofia celulelor gastrice, pot fi ireversibile → **vezi capitolul 283**.

Intestinul subțire În condiții acute, etanolul poate cauza leziuni hemoragice ale vililor duodenali și diaree secundară creșterii motilității intestinului subțire și scăderii absorbției apei și electroliților. Alcoolismul cronic poate contribui la diaree prin efectele lui asupra pancreasului → **vezi capitolele 285 și 304**.

Pancreas Alcoolicii dezvoltă obișnuit pancreatite acute sau cronice → **vezi capitolul 304**.

Ficat Etanolul absorbit din intestinul subțire este transportat direct la ficat, unde devine combustibilul preferat; NADH se acumulează și utilizarea de oxigen crește, gluconeogeneza este scăzută (cu efectul prăbușirii cantității de glucoză rezultată din glicogen), producția de lactat crește și există o scădere a oxidării acizilor grași în ciclul citric, cu o creștere a acumulării de grăsimi în interiorul celulelor hepatice. La indivizii sănătoși care nu iau nici o medicație, aceste modificări sunt reversibile, dar la expunerea repetată de etanol pot surveni probabil mai multe modificări severe în funcționarea hepatică. Acestea constau în diferite stadii care se suprapun, în acumularea de grăsimi, hepatită determinată de alcool, scleroză perivenulară și ciroză → **vezi capitolul 298**.

Risc crescut de cancer Cancerul este a doua cauză ce conduce la deces la alcoolici (după bolile cardiovasculare); alcoolicii au o rată de carcinom de 10 ori mai mare decât în populația generală. Localizările cele mai frecvente de creștere peste ratele așteptate includ capul și gâtul, esofagul, cardia, ficatul, pancreasul și, în conformitate cu datele recente, sânul.

SISTEMUL HEMATOPOIETIC Etanolul exercită efecte multiple, reversibile, acute și cronice asupra tuturor celulelor sanguine. Alcoolul modifică acut producția globulelor roșii, care atinge semnificația clinică după zile până la săptămâni de băut masiv. Cea mai frecventă modificare este creșterea volumului eritrocitar mediu, cel mai adesea fără anemie. Această modificare apare ca reflectare a efectului alcoolului asupra celulei stem. Dacă aceasta este însoțită de deficiență de acid folic, poate exista de asemenea neutrofilie hipersegmentată, reticulocitopenie și măduvă osoasă hiperplazică. Modificări sideroblastice pot surveni concomitent, în special în prezența malnutriției severe.

Consumul cronic masiv de alcool poate de asemenea scădea producția de globule albe, scade mobilitatea și aderența granulocitară și micșorează răspunsul hipersensibilizării întârziate la noi antigeni (cu un posibil test intradermic la tuberculină fals negativ). Cu toate că modificările leucocitelor sunt de obicei temporare, ele pot contribui la riscul de infecție și lezare hepatică și probabil la riscul crescut de cancer la alcoolici. Alcoolul poate cauza, de asemenea, granulocitoză toxică.

Mulți alcoolici prezintă trombocitopenie ușoară (rar asociată cu hemoragie) datorită scăderii supraviețuirii plachetare și modificării funcției lor; hipersplenismul poate apărea ca o complicație a cirozei. Alcoolul poate scădea agregarea plachetară și inhibă eliberarea de tromboxan A_2. Aceste probleme revin la normal în numai o săptămână de abstinență.

SISTEMUL CARDIOVASCULAR Doze moderate de alcool pot avea efecte dăunătoare, dar și benefice la indivizii cu stare normală cardiovasculară, care nu iau nici o medicație. Etanolul scade acut contractilitatea miocardică și determină vasodilatație periferică, având ca efect scăderea ușoară a presiunii sanguine și creșterea compensatorie a ratei cardiace și debitului cardiac. Creșterile consumului cardiac de oxigen determinate de efort sunt mai mari după alcool. Pe de altă parte, un consum de maxim unul, două pahare pe zi de-a lungul unor perioade lungi poate scădea riscul morții cardiovasculare, probabil prin creșterea lipoproteinelor cu densitate ridicată (HDL) sau modificarea mecanismelor de coagulare.

Deși etanolul în doze mici produce scădere ușoară a presiunii sanguine, consumarea a trei sau mai multe pahare pe zi determină o creștere dependentă de doză a presiunii sanguine care revine la normal în cadrul săptămânilor de abstinență. Ca rezultat, consumul masiv de alcool este un factor important ce contribuie la cauzele hipertensiunii moderate și ușoare. Consumul cronic masiv poate cauza cardiomiopatie cu simptome ce se întind de la aritmii inexplicabile în prezența afectării ventriculului stâng până la insuficiența cardiacă, cu dilatarea tuturor celor patru cavități ale inimii și hipocontractilitatea mușchiului cardiac. Trombii murali se pot forma în atriul stâng sau în ventricul, în timp ce depășirea dimensiunilor cardiace cu 25% poate cauza regurgitare mitrală. În cele din urmă, există o asociație între accidentele cerebro-vasculare și alcoolism, în special în cadrul unui consum masiv de alcool de 24 h. De asemenea, pot apărea aritmii atriale sau ventriculare, în special tahicardie paroxistică, după un abuz de alcool la indivizi care nu prezentau nici o dovadă a unei afecțiuni cardiace – un sindrom denumit „inimă de vacanță“.

MODIFICĂRILE APARATULUI UROGENITAL, ALE ACTIVITĂȚII SEXUALE ȘI ALE DEZVOLTĂRII FETALE În mod acut, doze moderate de etanol (de exemplu concentrații sanguine de alcool de 100 mg/dl sau mai puțin) cresc activitatea sexuală la bărbați. Totuși, doze moderate de etanol pot să scadă simultan capacitatea erectilă. Chiar în absența deteriorării hepatice, o minoritate semnificativă de bărbați alcoolici cronici pot prezenta atrofie testiculară ireversibilă, cu o contractare concomitentă a tubilor seminiferi și o pierdere de celule spermatice (vezi capitolul 336).

Ingestia repetată de doze ridicate de etanol la femei poate determina amenoree, o scădere a mărimii ovariene și absența corpului luteal cu infertilitate asociată și avort spontan. Consumul de alcool masiv în timpul sarcinii determină transferul rapid placentar al etanolului și aldehidei acetice, care pot avea consecințe serioase asupra dezvoltării fetale. *Sindromul alcoolic fetal* include o asociere a oricărora din următoarele: modificări faciale cu fante palpebrale îngustate, concha slab formată, dinți mici cu defecte ale smalțului; defecte septale atriale sau ventriculare; pliuri palmare aberante și limitarea mișcărilor articulare; microcefalie cu retardare mentală. Cantitatea specifică de alcool și/sau momentul specific de vulnerabilitate în cursul sarcinii nu a fost definit, sfatul pentru femeile însărcinate fiind să se abțină complet de la consumul de alcool.

ALTE EFECTE ALE ETANOLULUI Consumul masiv de alcool poate produce o *miopatie alcoolică acută* caracterizată prin mușchi dureroși și tumefiați, niveluri ridicate ale creatinfosfokinazei serice (CK) și rareori, mioglobinemie și mioglobinurie. Efecte asupra *sistemului scheletic* includ modificările metabolismului calcic, cu un risc crescut de fracturi și osteonecroză a capului femural. Modificările *hormonale* includ o creștere a nivelurilor de cortizol, care pot rămâne ridicate în cursul consumului masiv; inhibarea secreției de vasopresină la creșterea concentrației sanguine de alcool și efectul contrar la scăderea concentrațiilor sanguine de alcool (rezultatul final fiind că cei mai mulți alcoolici sunt probabil ușor suprahidratați); o scădere modestă și reversibilă a tiroxinei serice (T_4) și o mai marcată scădere a triiodotironinei serice (T_3).

ALCOOLISMUL (ABUZUL DE ALCOOL SAU DEPENDENȚA)

Din cauză că mulți băutori beau ocazional în exces, o patologie temporară legată de alcool este comună la nealcoolici. Perioada consumului masiv de alcool este cuprinsă de obicei între sfârșitul adolescenței și vârsta de treizeci de ani, când o treime până la jumătate din bărbații băutori trec prin anumite dificultăți izolate (deși potențial periculoase) legate de alcool, sociale, profesionale sau de șofat. Acestea includ amneziile („blackouts“) legate de alcool, arestare din cauza șofatului sub influența alcoolului, certuri cu prietenii și altele. Această morbiditate prevalentă legată de alcool este însă temporară și este o problemă diferită de dependența de alcool. Următoarea secțiune descrie criteriile de diagnostic pentru alcoolism, oferă sugestii pentru identificarea alcoolicului obișnuit (clasa medie) în practica medicală de fiecare zi, analizează dovada că alcoolismul este o afecțiune influențată biologic și genetic și oferă sfaturi pentru acceptarea propriei situații, detoxificarea și reabilitarea alcoolicilor.

DEFINIȚII ȘI EPIDEMIOLOGIE DSM-IV definește dependența de alcool ca repetate dificultăți legate de alcool în cel puțin trei până la șapte sfere de activitate. Aceasta include orice combinație de la toleranță, sevrajul, consumul unor cantități mai mari de alcool pentru o perioadă mai lungă decât cea destinată, o incapacitate de control a consumului, petrecerea în mare parte a timpului în compania alcoolului, renunțarea la activități importante în favoarea alcoolului și continuarea consumului de alcool în ciuda consecințelor fizice sau psihologice. Această constelație de simptome este de natură să apară și la bărbați și la femei, la indivizii din toate structurile socioeconomice și la oamenii de toate rasele. De asemenea, sunt prezise intervalul problemelor recurente prin consumul alcoolului și scurtarea duratei vieții cu o decadă sau mai mult. În absența dependenței de alcool, un individ poate avea diagnosticul de *abuz de alcool* dacă el sau ea prezintă probleme *repetate* din cauza alcoolului în oricare din una până la patru sfere ale vieții, incluzând incapacitatea de a îndeplini obligațiile majore, consumul în situații hazardate cum ar fi condusul unei mașini, probleme legale sau consumul de alcool în ciuda dificultăților sociale și interpersonale.

Astfel, diagnosticul clinic al abuzului de alcool sau al dependenței se bazează pe documentarea care are ca model *dificultățile asociate consumului de alcool* și nu este bazată pe cantitatea și frecvența consumului de alcool. Este utilizată această abordare deoarece modelul individual al băutorului este dificil de prezentat și deoarece cantitatea de alcool asociată cu niveluri sangvine crescute diferă la o persoană cu vârsta, sexul, greutatea, procentul de grăsime corporală și utilizarea concomitentă a altor medicamente. Astfel, în screeningul pentru abuzul de alcool sau dependență, la debutul clinic este important să fie examinate problemele apărute în viață și apoi stabilită legătura cu utilizarea alcoolului sau a altor substanțe. Modelul pacientului cu dificultăți ale vieții este important să fie înțeles de clinician și astfel informațiile în privința problemelor conjugale sau ocupaționale, dificultățile legale, istoria accidentelor, problemele medicale, evidențierea toleranței etc. sunt componente importante ale evaluării globale și furnizează informații utile chiar și la indivizii nealcoolici.

Riscul în timpul vieții pentru a dezvolta dependența de alcool este în multe țări vestice de aproximativ 10% pentru bărbați și 3-5% pentru femei. Când este luat în considerare abuzul de alcool, rata se dublează. Alcoolicul de rând (la fel ca orice persoană de rând) este muncitor, intelectual sau gospodină. Persoanele fără adăpost sau degradate din cauza alcoolului reprezintă doar 5% sau mai puțin din total.

GENETICA ALCOOLISMULUI Alcoolismul reprezintă o tulburare multifactorială, în care interacționează factori biologici și genetici. Importanța factorilor genetici în alcoolism este susținută de studii pe familii, pe gemeni și pe înfiați. Rudele apropiate ale alcoolicilor fără alte afecțiuni psihiatrice au riscul de a suferi această tulburare de aproximativ patru ori mai mare, dar nu sunt în mod semnificativ mai vulnerabile față de alte afecțiuni psihiatrice. Riscul pentru fratele geamăn identic al unui alcoolic este mult mai mare decât pentru fratele geamăn neidentic al unui individ dependent de alcool. În sfârșit, studii de adopțiune arată că riscul copiilor de alcoolici de a deveni la rândul lor alcoolici este de patru ori mai mare, chiar dacă au fost adoptați la naștere și au fost crescuți fără să cunoască problemele părinților lor biologici.

Dovezile ce susțin influențele genetice în alcoolism au stimulat numeroase studii pentru a identifica markerii posibili ai unei vulnerabilități față de tulburare, înainte ca alcoolismul să apară. Studiile originale, constând în urmărirea pe o perioadă de 10 ani a 453 bărbați, au arătat că la vârsta de 20 de ani subiecții cu tați alcoolici au nivel relativ scăzut de răspuns la alcool, incluzând senzații subiective de intoxicare mai puțin intense, mai puține deteriorări evidente datorate alcoolului în teste psihomotorii și cognitive și modificări mai puțin intense ale secreției de prolactină și cortizol comparativ cu martorii. Acest nivel scăzut al răspunsului la alcool în jurul vârstei de 20 de ani este un indicator predictiv puternic al alcoolismului o decadă mai târziu. Per total, aceste date subliniază probabilitatea ca alcoolismul să fie influențat biologic, și nu legat de o lipsă de „tărie de caracter“. Nu este surprinzător faptul că alcoolicul de rând poate continua să lucreze, are o familie și poate fi greu identificabil dacă medicul caută simptomele convenționale.

ISTORIC NATURAL Pentru alcoolicul „obișnuit“ vârsta primei beții și primele probleme minore (ex. o ceartă cu un prieten în vreme ce era beat sau un episod amnezic legat de alcool) sunt similare cu cele întâlnite la populația generală. Între mijlocul și sfârșitul decadei a treia de viață, majoritatea bărbaților și femeilor își moderează însă consumul de alcool (probabil învățând din problemele minore), în vreme ce problemele alcoolicilor tind să escaladeze, prima problemă majoră de viață determinată de alcool apărând la sfârșitul decadei a treia până la începutul celei de a cincea decade. Odată instaurat, alcoolismul evoluează probabil în exacerbări și remisii; alcoolicul devine speriat atunci când se ivește o problemă și se abține o perioadă de zile până la luni înainte să experimenteze consumul cu măsură; acest pas duce aproape inevitabil la escaladarea consumului și a problemelor. Evoluția nu este lipsită de speranțe, deoarece o cincime sau mai mult reușesc să se abțină permanent fără tratament formal sau ajutor din partea grupurilor de autoajutorare precum Alcoolicii Anonimi (AA). Dar, dacă alcoolicul continuă să bea, durata vieții este scurtată în medie cu 15 ani, principalele cauze de deces fiind, în ordine descrescătoare, boli de inimă, cancer, accidente și sinucidere.

IDENTIFICAREA ALCOOLICULUI ȘI INTERVENȚIA Medicii ar trebui să recunoască în zona de aferență, că 20% din pacienți au alcoolism. De aceea, trebuie să fie atenți la descoperirile fizice și la testele de laborator care probabil sunt anormale la alcoolic. Acestea includ niveluri normale sau ușor ridicate ale MCV (de exemplu 9 sau mai mult), γ-glutamil transferazei (GGT)(30 unități sau mai mult), acidului uric seric – mai mare de 416 mmol/l (7 mg/dl), a transferinei carbohidrat-deficitare (TCD) (20 g/l sau mai mult) și trigliceridelor – 2,0 mmol/l (180 mg/dl) sau mai mult. Niveluri medii și fluctuante de hipertensiune (ex. 140/95), infecții repetate cum ar fi pneumonia, aritmii cardiace altfel neexplicate, toate sugerează că pacientul poate fi un alcoolic. Anumite descoperiri clinice specifice ar trebui de asemenea să crească suspiciunea, cum ar fi cancer al capului și gâtului, esofagului sau cardiei, ca și ciroza, hepatita inexplicabilă, pancreatita, inflamația bilaterală a glandei parotide și neuropatia periferică.

Odată stabilită probabilitatea alcoolismului, mai sunt necesare câteva date pentru a stabili istoria problemelor de viață legate de alcool. Pacientul *și partenerul de viață* sau alt membru apropiat al familiei trebuie chestionați despre accidente, dificultăți maritale, probleme la serviciu și dificultățile legate de șofat, după care trebuie identificat rolul jucat de alcool. Toți medicii trebuie să acorde timpul necesar pentru strângerea acestor informații. În plus, un formular simplu cu 25 de puncte la care trebuie să răspundă pacientul, testul Michigan de screening pentru alcool (MAST), este disponibil pentru a ajuta la identificarea alcoolicului. Aceasta este totuși numai o metodă de screening, fiind necesar un interviu față în față pentru un diagnostic semnificativ. CAGE (<u>c</u>utting, <u>a</u>nnoyal, <u>g</u>uilt, <u>e</u>ye-open) este de asemenea de ajutor la începutul studiului, conținând întrebări despre tulburările legate de alcool, (la reducerea consumului, supărarea apărută la critici, vinovăția) sau consumul unei cantități mici.

După ce alcoolicul este identificat, el sau ea trebuie confruntați cu diagnosticul. Suferința prezentă poate fi folosită ca poartă de intrare în problemele legate de alcool. De exemplu, dacă

pacientul se plânge de insomnie sau hipertensiune, trebuie să i se spună că acestea sunt simptome clinice importante și că testele de laborator și examenul fizic indică faptul că alcoolul pare să contribuie la aceste suferințe și crește riscul problemelor ulterioare medicale și psihologice. Medicul trebuie să prezinte informații despre evoluția alcoolismului și să exploreze posibilele căi de a ataca problema. Unii pacienți și membrii familiei vor beneficia de oportunitatea lecturării materialului adițional și câteva detalii sunt sugerate în lista citită.

Procesul confruntării pacientului cu problema sa este rar finalizat într-o singură întâlnire. Este util ca pacientul să fie conștientizat că el este răspunzător pentru propriile acțiuni și că decizia de a opri băutul depinde doar de el. Pentru persoana care refuză să se oprească din băut după prima confruntare, un pas logic este de a „păstra ușa deschisă“, stabilind întâlniri viitoare pentru a ajuta pacientul să înțeleagă că ajutorul îi este în continuare oferit dacă problema se amplifică. Între timp, familia poate beneficia de psihoterapie sau trebuie trimisă la grupuri de autoajutorare cum ar fi Alanon (Grupul Alcoolicilor Anonimi pentru membrii de familie) și Alateen (pentru copiii adolescenți ai alcoolicilor).

Acelor pacienți care refuză să se oprească, dar care vor să „diminueze“ consumul, ar trebui să li se reamintească că alcoolicul obișnuit depășește cu succes anumite perioade de timp, dar mai devreme sau mai târziu băutul poate deveni din nou excesiv. Pacientului care refuză să se oprească i se poate recomanda să bea nu mai mult de două pahare [115 ml de vin (4 uncii), 340 ml de bere (12 uncii) sau 43 ml (1,5 uncii) de băutură spirtoasă 80 grade la un pahar] în orice perioadă de 24 h, dar este foarte improbabil că metoda se va putea menține o perioadă mai lungă de timp. Aceasta este o altă cale de a lăsa pacientului ușa deschisă în speranța că o să revină când băutul va deveni excesiv.

TRATAMENTUL SINDROMULUI DE ABSTINENȚĂ

Sindromul clinic În prezența toleranței celulare determinată de etanol, orice scădere bruscă a aportului poate conduce la simptome de întrerupere datorită efectului depresant al SNC. Ca în cele mai multe sindroame, cei mai mulți pacienți nu dezvoltă fiecare simptom, iar tabloul clinic obișnuit este moderat, semănând cu o mahmureală moderată până la severă, ce durează câteva zile. Semnele includ tremorul mâinilor (scuturături sau dârdâituri), disfuncții ale sistemului nervos autonom, cum ar fi creșteri ale pulsului, frecvenței respiratorii și ale temperaturii corporale, insomnie posibil asociată cu vise urâte, anxietate generalizată sau atacuri de panică și deranjamente gastrointestinale. Simptomele încep în intervalul de 5 la 10 ore de la scăderea ingestiei de alcool (pacienții dependenți se trezesc probabil dimineața cu unele semne de sevraj), ating un maxim în intensitate în ziua 2 sau 3 și se ameliorează în ziua 4 sau 5. Anxietatea, insomnia și nivelurile ușoare de disfuncție autonomă pot persista 6 luni sau mai mult ca sindrom de abstinență prelungit, ce poate contribui la tendințe de a reveni la băutură.

În jur de 5% din alcoolici prezintă simptome severe de abstinență cum sunt delirium tremens (DTs), o stare de confuzie însoțită uneori de halucinații vizuale, tactile sau auditive. Probabilitatea de a dezvolta simptome severe de sevraj crește în cazul infecțiilor concomitente sau a altor probleme medicale, a convulsiilor de sevraj sau DTs în antecedente și a consumului de alcool frecvent și în cantități mari. Aceste simptome psihotice dispar probabil imediat ce starea mentală se ameliorează, respectiv după câteva zile și trebuie deosebite de tulburările psihotice temporare induse de alcool ce apar de obicei fără semne senzoriale, cum e descris mai înainte în acest capitol.

Un procent mic de alcoolici manifestă una sau două convulsii generalizate sau „accesele alcoolice“ („rum fits“), de obicei în primele 48 h de la încetarea băuturii. Acestea sunt rar de natură focală (în afară de existența unei patologii neurologice subiacente), cu anomalii electroencefalografice ușoare și care de obicei revin la normal în decurs de câteva zile. Nu există nici o dovadă că aceste convulsii de sevraj reprezintă o epilepsie „latentă“.

℞ TRATAMENT

Primul pas și cel mai important este să se efectueze un examen fizic *minuțios* la toți alcoolicii ce vor să întrerupă consumul de alcool. Este necesar să se evalueze toate organele și sistemele care e posibil să fie afectate de consumul masiv de alcool, inclusiv cercetarea semnelor de insuficiență hepatică, sângerări gastro-intestinale, aritmii cardiace și dezechilibrul concentrațiilor de glucoză sau electroliți.

Al doilea pas în tratamentul sevrajului, chiar la alcoolicii bine nutriți, este de a asigura pacienților alimentația și odihna adecvată. Tuturor pacienților trebuie să li se administreze oral complex de vitamine B, incluzând 50 până la 100 mg tiamină zilnic, timp de o săptămână sau mai mult. Cei mai mulți pacienți intră în sevraj cu niveluri normale ale apei din organism sau cu niveluri ușoare de hiperhidratare, iar administrarea fluidelor intravenoase trebuie evitată dacă nu există dovezi de hipotensiune sau un istoric de sângerare excesivă recentă, vărsături sau diaree. Medicația se poate administra de obicei oral.

Al treilea pas în tratament este recunoașterea simptomelor SNC cauzate de înlăturarea rapidă a efectelor depresive cerebrale ale etanolului. Simptomele pot fi atenuate prin administrarea altor depresante SNC și scăderea gradată a dozelor de medicament de-a lungul a 3-5 zile. Multe depresante SNC sunt eficiente, dar *benzodiazepinele* au limitele de siguranță cele mai ridicate și sunt, de aceea, clasa preferată de medicamente în tratamentul sevrajului alcoolic. Benzodiazepinele cu timp de înjumătățire scurt (vezi capitolul 385) sunt utile în special pentru pacienții cu deteriorare hepatică serioasă sau cu dovadă de encefalopatie preexistentă sau leziune cerebrală. Pe de altă parte, benzodiazepinele cu timp de înjumătățire scurt, de exemplu oxazepam sau lorazepam, determină modificări rapide ale nivelurilor sanguine medicamentoase; administrarea la fiecare 4 ore este necesară pentru a evita fluctuațiile bruște ale nivelurilor sanguine care pot crește riscul de convulsii. De aceea, cei mai mulți clinicieni recomandă medicamente cu timp de înjumătățire lung, cum ar fi diazepam sau clordiazepoxid. Obiectivul este de a administra o doză suficientă de medicament în prima zi pentru a atenua cele mai multe simptome de sevraj (de ex. tremorul și pulsul accelerat) și apoi de a scădea doza cu 20% în zilele următoare, timp de 3 până la 5 zile. Abordarea este flexibilă; doza este crescută dacă semnele de sevraj se accentuează și medicația este oprită dacă pacientul doarme sau prezintă semne de creștere a hipotensiunii ortostatice. Pacientul necesită obișnuit 25 până la 50 mg de clordiazepoxid sau 10 mg diazepam administrat oral la fiecare 4-6 ore în prima zi.

Cel mai eficient tratament al *sevrajului sever*, inclusiv delirium tremens, rămâne controversat. Cei mai mulți clinicieni folosesc benzodiazepine, dar chiar cu 300 mg pe zi de clordiazepoxid sau mai mult, pacientul poate rămâne treaz și agitat. Întrucât este posibil ca starea de confuzie și agitație să persiste 3-5 zile indiferent de intervenția farmacologică, medicamentele sunt folosite mai degrabă pentru controlul comportamentului decât pentru modificarea cursului sindromului. Medicațiile antipsihotice, cum ar fi tioridazina sau haloperidolul, sunt folosite uneori pentru stări de delirium tremens (DTs), deși ele trebuie prescrise cu atenție pentru că pot coborî pragul convulsivant. Medicamentele antipsihotice nu-și găsesc însă locul în tratamentul simptomelor de sevraj ușoare.

Convulsiile generalizate necesită rareori intervenție farmacologică agresivă dincolo de cea administrată la pacientul

obișnuit ce trece prin sevraj, adică doze adecvate de benzodiazepine. Există puține dovezi că fenitoina este eficientă în convulsiile de sevraj, iar riscul de convulsii este de obicei depășit în timpul necesar atingerii nivelurilor medicamentoase eficiente. Pacientul cu status epilepticus (întâlnit foarte rar) poate fi tratat inițial cu diazepam intravenos. Dacă anticonvulsivantele sunt folosite în convulsiile de sevraj alcoolic, ele trebuie oprite în decurs de 5-7 zile, în afară de cazul în care boala comițială este documentată.

În timp ce întreruperea consumului de alcool este deseori tratată în spital, eforturile de a reduce costurile au determinat studii privind detoxifierea în ambulator a pacienților care prezentau sindroame de abstinență ușoare. Această abordare a pacientului din ambulator este adecvată pentru pacienții cu o condiție fizică bună, care prezintă semne ușoare de sevraj în ciuda concentrațiilor joase de alcool în sânge și pentru cei fără antecedente de delirium tremens sau convulsii de sevraj. Și asemenea indivizi necesită examinare fizică atentă, evaluarea testelor de sânge și tratament cu suplimente de vitamine și doze adecvate de benzodiazepine. Acestea din urmă sunt date doar câte *1-2 doze zilnice* pentru a fi administrate de partener sau alt membru al familiei de 4 ori pe zi. Pacienții sunt rugați să *revină zilnic* pentru evaluarea semnelor vitale, iar familia sau prietenii pacientului sunt rugați să-l aducă la camera de urgență dacă semnele și simptomele sevrajului se agravează.

REABILITAREA ALCOOLICILOR După reabilitarea completă a alcoolicului, 60% sau mai mult din alcoolicii din clasa de mijloc mențin abstinența cel puțin un an, iar mulți toată viața. Nu există o cale perfectă de reabilitare a alcoolicului, iar abordările terapeutice se centrează pe măsuri de suport general, în consens cu regulile acceptate. Luând în considerare lipsa dovezilor de superioritate a vreunui tip specific de tratament, este bine ca intervențiile să fie pe cât posibil simple, sigure și ieftine.

Manevrele de reabilitare sunt cuprinse în două categorii generale. *Prima* încearcă să ajute alcoolicul să atingă și să-și mențină un nivel motivațional ridicat pentru a se supune abstinenței. Aceasta include educația pacientului în legătură cu alcoolismul și învățarea familiei și/sau prietenilor să nu protejeze alcoolicul de problemele cauzate de alcool. *Cea de a doua* serie de manevre ajută pacientul să-și ducă viața fără alcool și să restabilească un stil de viață funcțional prin consiliere personală, reabilitare profesională, sprijin familial și consiliere sexuală.

Nu există dovezi convingătoare că reabilitarea în spital este întotdeauna mai eficientă pentru alcoolicul obișnuit decât este îngrijirea în ambulator. Decizia de spitalizare poate fi luată dacă (1) pacientul are probleme medicale care sunt dificil de tratat în afara spitalului, (2) depresii, confuzii sau psihoze interferează cu tratamentul în ambulator, (3) pacientul are o criză severă de viață, încât este dificil să fie determinat să coopereze ca pacient în ambulator, (4) tratamentul ambulator a eșuat sau (5) pacientul locuiește prea departe de centrul de terapie. Dacă este necesară spitalizarea, programe de tratament de sine stătătoare, unitățile din spitale și cele din spitalele psihiatrice sunt în mod egal eficiente. Caracteristicile pacientului indică evoluția mai mult decât orice atribut specific al programului.

Fie că tratamentul începe cu pacientul internat, fie că începe în ambulator, contactele ulterioare trebuie menținute pentru minimum 6 luni, preferabil un an întreg după ce abstinența a fost atinsă. Sfătuirea cu un medic sau prin grupuri de terapie ce se focalizează asupra vieții de zi cu zi – subliniind ameliorarea activității în absența alcoolului (adică, de ce este o bună idee continuarea abstinenței) și ajutând pacientul să-și petreacă timpul liber fără alcool – contribuie la integrarea într-un grup de nebăutori și la depășirea stresului ocupațional în lipsa alcoolului.

Medicul are un rol important în identificarea alcoolicului, tratează sindroamele medicale sau psihiatrice asociate alcoolismului ducând la bun sfârșit dezintoxicarea, recomandând programe de reabilitare și psihoterapie pentru pacientul în situația de spitalizare sau în ambulator. Medicul trebuie, de asemenea, să regleze tratamentul medicamentos în timpul programelor de reabilitare. Odată ce dezintoxicarea acută este completă (în medie 3 până la 5 zile), *nu se recomandă* hipnotice sau medicamente anxiolitice în tratamentul celor mai mulți alcoolici. Pacientul deja și-a demonstrat incapacitatea de a modera consumul unui depresiv cerebral – alcoolul – și are un risc considerabil de a abuza de somnifere sau tranchilizante. Anxietatea și insomnia pot fi tratate prin exerciții de relaxare, meditații și exerciții fizice și prin creșterea activităților de hobby sau religioase. De exemplu, referitor la insomnie, pacienții trebuie reasigurați că aceasta este normală după întreruperea alcoolului și se va ameliora în săptămânile și lunile următoare. Ei trebuie să urmeze un program fix de culcare și trezire, evitând somnul în timpul zilei sau folosirea cofeinei seara. Caracterul somnului se va îmbunătăți rapid.

Un medicament care a fost utilizat în reabilitare a fost disulfiramul, administrat în doze obișnuite de 250 mg/zi. Acest medicament inhibă aldehid dehidrogenaza determinând niveluri foarte ridicate de acetaldehidă, ce se acumulează după ce alcoolul este consumat. Reacția disulfiram-etanol include tremor, hipertensiune sau hipotensiune, greață și posibil vărsături severe și diaree. Disulfiramul nu trebuie administrat persoanelor pentru care asemenea reacție poate fi periculoasă, incluzând pacienții cu hipertensiune, diabet zaharat, afecțiuni cardiace sau istoric de accidente vasculare cerebrale. Din nefericire, există puține dovezi concludente din studiile statistice controlate că eficiența disulfiramului este semnificativ mai mare decât placebo. Rezultă că acest medicament nu trebuie prescris în mod obișnuit.

Două medicamente, naltrexone și acamprosate au ca acțiuni fie reducerea cantității de alcool consumată, fie scurtarea perioadei în care alcoolul este consumat dacă apare reluarea acestuia. Deși mecanismul de acțiune nu este înțeles și numărul pacienților disponibili este limitat pentru naltrexone, amândouă medicamentele pot avea un rol în reabilitarea alcoolică. Oricum, sunt necesare mai multe date înainte ca utilizarea lor de rutină în clinică să fie justificată.

În cele din urmă, un sprijin ieftin, disponibil și rapid pentru toți alcoolicii este disponibil în aproape orice comunitate. Alcoolicii Anonimi este un grup de autoajutorare format din alcoolici recuperați (bărbați și femei care au încetat să mai bea, probabil cu mai mulți ani în urmă) care oferă un model eficient, arată că abstinența poate fi atinsă, constituie un grup echilibrat de persoane asemănătoare și realizează intervenții în situații de criză atunci când dorința de a bea crește. Indiferent de programul de reabilitare planificat, alcoolicului trebuie să i se ofere posibilitatea de a face parte din Alcoolicii Anonimi.

BIBLIOGRAFIE

KENDLER KS et al: The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Arch Gen Psychiatry 52:374, 1995

LIEBER C: *Medical and Nutritional Complications of Alcoholism*. New York, Plenum, 1992

LIEBER C: Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 333:1058, 1995

LITTEN RZ et al: Pharmacotherapies for alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 15:620, 1991

PROJECT MATCH RESEARCH GROUP: Matching alcoholism treatments to client heterogeneity. J Stud Alcohol 58:7, 1997

SASS H et al: Relapse prevention by acamprosate. Arch Gen Psychiatry 53:673, 1996

SCHUCKIT MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 4th ed. New York, Plenum, 1995

SCHUCKIT MA: *Educating Yourself About Alcohol and Drugs: A People's Primer*. New York, Plenum, 1995

SCHUCKIT MA: An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. Arch Gen Psychiatry 53:302, 1996
SCHUCKIT MA et al: The time course of development of alcohol-related problems in men and women. J Stud Alcohol 56:218, 1995
YERSIN B et al: Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyl-transferase, and mean corpuscular volume. Arch Intern Med 155:1907, 1995

387

Marc A. Schuckit, David S. Segal

ABUZUL ȘI DEPENDENȚA DE SUBSTANȚE OPIOIDE

Efectele principale ale opioidelor (droguri asemănătoare opiului) sunt o semnificativă amortizare a percepției durerii și niveluri modeste de sedare și euforie. Drogurile din această categorie includ heroina, morfina și codeina până la multe analgezice nesteroidiene și mulți agenți antitusivi. Astfel, comentariile făcute în acest capitol au aplicații largi în medicină și merg mai departe de dependentul de opioide clasic al străzii.

Toleranța la un opioid este posibil să se generalizeze la celelalte (adică este posibilă toleranța încrucișată) și toate opioidele determină un model similar de probleme. Fiecare dintre aceste substanțe este capabilă să producă dependență așa cum e definită în *al IV-lea Manual de Diagnostic și Statistică* al Asociației Psihiatrilor Americani (DSM-IV) incluzând dovezi ale dependenței fizice (și astfel toate au unele restricții legale), iar sindromul de abstinență pentru oricare din substanțe poate fi tratat prin administrarea oricăreia dintre celelalte.

FARMACOLOGIE Opioidele prototip, morfina și codeina (3-metoxi-morfina), sunt obținute direct din sucul lăptos al macului, *Papaver somniferum*. Medicamentele semisintetice produse din morfină sau thebane includ hidromorfona, diacetilmorfina (heroina) și oxicodona. Opioidele pur sintetice, care au multe din proprietățile de bază comune cu opiul și morfina, includ meperidina, propoxifena, difenoxilat, fentanil, buprenorfina, metadona și pentazocina. În ciuda afirmațiilor contrare, toate aceste substanțe (incluzând aproape toate analgezicele prescriptibile) sunt capabile să producă euforie și dependență psihică și fizică când sunt luate în doze suficient de ridicate, perioade lungi de timp.

Opioidele își produc efectele prin fixarea de diferitele tipuri de receptori opioizi din tot organismul, incluzând sistemul nervos central. Opioidele endogene de natură peptidică (de exemplu encefalinele, endorfinele, dinorfinul și altele) s-au dovedit a fi liganzi naturali pentru receptorii opioizi. Aceste peptide au o distribuție distinctă în SNC. Dovezi recente sugerează că receptorii cu care interacționează peptidele opioide pot fi diferențiat angajați în producerea efectelor opioide variate, cum ar fi analgezia, depresia respiratorie, constipația și euforia. Substanțele capabile să antagonizeze una sau mai multe din aceste acțiuni includ nalorfina, levalorfan, cyclazocina, butorfanolul, buprenorfina și pentazocina, fiecare având proprietăți mixte agoniste și antagoniste, precum și naloxona și naltrexona, care sunt antagoniști opioizi puri. Toate medicamentele antagoniste (incluzându-le pe cele mixte agonist-antagoniste), dacă sunt administrate unui pacient dependent de alte narcotice, pot precipita simptomele sevrajului la opioide. Existența antagoniștilor relativ specifici a ajutat la identificarea diferitelor subtipuri de receptori, incluzând subtipurile γ_1 și γ_2, care afectează unele din cele mai multe acțiuni opioide clasice cum ar fi controlul durerii, constipația și respirația; receptorii *k* au funcții similare, alături de sedare și efecte asupra hormonilor și receptorii δ, ce au probabil legătură mai ales cu analgezia.

Toleranța la opioide, dependența și întreruperea lor sunt considerate fenomene legate și pot avea unele mecanisme comune subiacente. Probabil reflectând acțiunile diferitelor clase de receptori, toleranța la acțiunile variate ale opioidelor se poate dezvolta în diverse moduri, iar aceleași mecanisme pot contribui la diverse semne și simptome caracteristice sevrajului. Sistemele biochimice care pot contribui la dezvoltarea toleranței și dependenței includ alterări ale neurotransmițătorilor, incluzând acetilcolina, serotonina, acidul gama-aminobutiric (GABA) și catecolaminele – norepinefrina și dopamina. Factorii comportamentali joacă, de asemenea, un rol în menținerea dependenței la cel puțin câțiva indivizi.

Toate drogurile opioide sunt absorbite din sistemul gastro-intestinal, plămâni și/sau mușchi. Cele mai rapide și pronunțate efecte survin după administrarea intravenoasă; o eficiență ceva mai slabă a absorbției se observă după fumat sau inhalarea vaporilor („urmărirea dragonului“); în sfârșit, cea mai puțin intensă acțiune se observă după absorbția din tractul digestiv. Cea mai mare parte din metabolismul opioidelor are loc în ficat, în principal prin conjugare cu acid glucuronic, și numai cantități mici sunt excretate direct în urină și fecale. Timpul de înjumătățire plasmatic al acestor droguri este de 2,5 la 3 h pentru morfină, mai mult de 22 h pentru metadonă și chiar mai mult pentru levometadil acetat (LAAM).

Heroina stradală tipică conține numai 5 până la 10% opioid. Restul constă din substanțe cum ar fi lactoza și glucide din fructe, chinină, antipirin, lapte praf, fenacetin, cofeină și stricnină care sunt folosite pentru a „tăia“ drogul și a crește profitul. Orice creștere marcată neașteptată a purității drogului stradal este posibil să producă o supradoză letală neintenționată la dependenții care așteaptă un efect mai mic de la o administrare.

EFECTELE IMEDIATE ȘI PE TERMEN LUNG ALE DROGURILOR OPIOIDE ASUPRA ORGANISMULUI

Cu excepția situației supradozării și a modificărilor asociate cu dependența fizică, cele mai multe acțiuni ale opioidelor sunt relativ benigne și rapid reversibile. Totuși, un pericol major îl constituie utilizarea acelor contaminate pentru injecțiile intravenoase. Această practică este responsabilă pentru creșterea riscului de hepatită B și C, endocardită bacteriană și infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), o cauză majoră de mortalitate în cazul utilizatorilor injecțiilor cu droguri și pentru partenerii lor sexuali (vezi capitolul 308).

Efectele asupra sistemelor organismului Modificările acute la nivelul *sistemului gastrointestinal* sunt rezultatul descreșterii motilității tractului, rezultatul fiind constipația și anorexia. Problemele cronice gastrointestinale la dependenții de opioide survin tipic ca o consecință a funcției hepatice deteriorate, rezultând din administrarea injectabilă a drogurilor.

Efectele directe asupra receptorilor opioizi din sistemul nervos central pot determina greață și vărsături (bulb), scăderea percepției la durere (măduva spinării, talamus și substanța cenușie periapeductală), euforie (sistem limbic) și sedare (sistemul reticulat activator și corpul striat). Adaosurile false la drogurile de stradă pot contribui la unele leziuni permanente ale sistemului nervos, incluzând neuropatia periferică, ambliopia, mielopatia și leucoencefalopatia. Studii recente au identificat la toxicomani modificări la nivelul SNC (prin examinări cognitive și TC), efecte ale opioidelor, impurităților sau ale utilizării acelor murdare. Administrarea acută de opioide determină scăderi ale hormonului luteinizant (LH), cu o scădere ulterioară a testosteronului care poate conduce la scăderea activității sexuale, raportată de cei mai mulți dependenți de opioide. Alte modificări hormonale includ o scădere în eliberarea tirotropinei, ca și creșterea prolactinei și posibil a hormonului de creștere (vezi capitolul 328).

Modificările la nivelul *sistemului respirator* includ depresia respiratorie, care rezultă dintr-un răspuns scăzut al trunchiului cerebral la presiunea dioxidului de carbon, o componentă a sindromului de supradoză a drogului descris mai jos. Chiar la doze joase de drog, acest efect poate fi clinic semnificativ

la indivizii cu o funcție pulmonară compromisă. *Modificările cardiovasculare* tind să fie relativ ușoare, fără un efect opioid direct asupra ritmului cardiac sau a contractilității miocardiace, dar există o problemă potențială pentru hipotensiunea ortostatică, probabil secundară dilatației vaselor periferice. Infecțiile bacteriene ale plămânilor și valvelor cordului pot apărea de la acele contaminate, ultimele fiind capabile să producă emboli și, consecutiv, un risc crescut de accident vascular cerebral.

Reacția toxică sau sindromul de supradoză Doze ridicate de opioide administrate intenționat (în tentativa de suicid) sau de consumatorul de stradă care a subapreciat puterea substanței injectate pot determina o reacție toxică sau sindromul de supradoză, cu consecințe potențial letale. Deși reacțiile toxice se observă la toate opioidele, droguri mai puternice cum ar fi fentanil (de 80-100 ori mai puternic decât mofina) sunt în mod special periculoase. Sindromul tipic, care survine imediat după supradoza intravenoasă, include respirații superficiale, 2-4 pe minut, mioză (cu midriază de îndată ce se dezvoltă anoxia cerebrală), bradicardie, o scădere a temperaturii corporale și absența generală de răspuns la stimuli externi. Dacă această urgență medicală nu este tratată rapid, simptomele pot progresa spre cianoză și moartea poate rezulta din depresia respiratorie și stop cardiorespirator. Examinarea post-mortem arată puține modificări specifice, cu excepția unui edem cerebral difuz. Poate să apară și o reacție „alergic-like" la heroina administrată intravenos, aparent sau cel puțin în parte legată de impurități și este caracterizată prin scăderea vigilenței, un edem pulmonar acut și o creștere a numărului de eozinofile din sânge.

Primul pas în tratamentul oricărei supradoze este susținerea funcțiilor vitale prin proceduri respiratorii sau alte proceduri de urgență. Tratamentul preferat pentru supradoza de opioid tipică este antagonistul narcoticului, naloxona, administrat intramuscular, în doză inițială de 0,2 mg (0,5 ml pentru o fiolă de 10 ml) sau mai mult. Această doză poate fi repetată la 3 până la 10 minute dacă nu apare nici un răspuns. Este important de ajustat doza în funcție de simptomele pacientului. Din cauză că efectele acestui medicament diminuă în decurs de 2 până la 3 ore, este importantă monitorizarea individului cel puțin 24 ore după o doză de heroină și 72 ore după o supradoză de drog cu acțiune lungă, cum este metadona. Dacă există răspuns redus la administrarea nalaxonului singur, ar putea exista posibilitatea unei supradoze concomitente cu benzodiazepin și poate fi utilă provocarea cu flumazenil intravenos, 0,2-0,5 mg/min până al maximum 3 mg. Pacienții care sunt fizic dependenți de un opioid sunt probabil în situația de a experimenta un debut precipitat al sindromului de abstinență în decurs de 2-8 ore după administrarea antagonistului opioidic, dar tratamentul agresiv al acestui sindrom nu este adecvat până ce toate funcțiile vitale nu sunt relativ stabile.

La fel ca orice supradoză de drog, tratamentul reacției toxice opioide tipice sau al tipului „alergic" de reacție necesită deseori continuarea menținerii funcțiilor vitale până ce organismul este detoxifiat. Pacienții pot necesita asistență respiratorie (în special folosind oxigen și respirația cu presiune pozitivă pentru tipul „alergic" ale reacției toxice), fluide i.v. împreună cu agenți presori, pentru a menține presiunea sanguină și lavaj gastric, pentru a îndepărta urmele de drog. Se folosește un tub endotraheal cu balonaș pentru a preveni aspirația gastrică dacă pacientul nu este conștient. Este important de evaluat și tratat orice posibilă reacție anafilactică. Aritmiile cardiace și/sau convulsiile, în special cele observate la codeină, propoxifen sau meperidin, de asemenea trebuie tratate.

DIAGNOSTICUL ȘI ISTORIA NATURALĂ A ABUZULUI DE OPIACEE ȘI DEPENDENȚA Utilizarea repetată a narcoticelor până la punctul dezvoltării multiplelor probleme este un bun indicator al probabilității problemelor viitoare datorate drogurilor. Abordarea utilizează aceleași criterii DSM-IV pentru dependență ca acelea discutate pentru alcool (vezi capitolul 368). Aici pacientul dezvoltă dificultăți repetate în oricare din cele trei direcții ale sferei de criterii, în orice an, prezentând un amestec între toleranță, sevraj, utilizarea unei cantități de opoide mai mari decât cea intenționată, consumul în ciuda consecințelor și tot așa. Pacienții fără dependență, dar care demonstrează repetate conflicte cu legea, scăderea abilității în onorarea obligațiilor, expunerea la situații hazardate sau continuarea consumului în ciuda problemelor pot fi etichetați ca făcând abuz.

Istoria naturală Dependența sau abuzul de opiacee pot fi întâlnite la cel puțin trei tipuri de pacienți. *Primul grup* cuprinde o minoritate de persoane cu *sindroame cronice dureroase* (de exemplu, afecțiuni musculare, la nivelul spatelui și articulațiilor) ce pot abuza de drogurile prescrise. Desigur, aceste comentarii se referă la durerile care nu sunt amenințătoare de viață și nu la bolile terminale, pentru care dozele mari de opiacee pot fi importante. Dacă dependența fizică s-a stabilit, sindromul de abstinență poate intensifica durerea, determinând administrarea continuă a drogului. Câteva precauții pot ajuta medicul să evite dependența fizică la pacienții cu durere cronică, în special la cei care au prezentat antecedente de abuz de opiacee: (1) obiectivul este de a minimiza efectele infirmizante ale durerii, cu înțelegerea că disconfortul nu va fi complet eliminat (vezi capitolul 12); (2) trebuie făcute toate eforturile pentru ca pacientul să devină implicat activ în procesul de ameliorare; (3) medicația analgezică trebuie să fie numai o componentă a tratamentului și să se limiteze la administrarea orală a celor mai puțin puternice analgezice, care să fie luate la „limita de suportare a durerii" (de exemplu ibuprofen sau, dacă e necesar, propoxifen); toate aceste medicamente trebuie coordonate de un medic; (4) tehnicile de modificare a comportamentului pot include relaxarea musculară și meditația, în timp ce exerciții fizice atent selecționate pot ajuta să crească funcția și să scadă durerea și (5) se poate ajunge în final și la abordări nemedicale, incluzând neurostimulare transcutanată electrică pentru afecțiunile musculare și articulare (vezi și capitolul 12).

Al doilea grup cu risc ridicat sunt *medicii, asistentele medicale* și *farmaciștii*, în primul rând datorită accesului lor facil la substanțe. Medicii încep să folosească opiacee să doarmă sau să-și reducă stresul, disconfortul fizic sau durerile. Aceste grupuri prezintă în special risc crescut pentru dezvoltarea dependenței de droguri mai puternice, cum ar fi fentanil. Din cauza conștientizării acestor probleme, au fost stabilite câteva programe medicale în multe spitale și la cele mai multe societăți medicale de stat. Aceste grupuri încearcă să identifice și să ajute medicii care utilizează astfel de substanțe, oferindu-le un suport colectiv și educațional pentru a atinge abstinența, înainte ca problemele lor să ducă la revocarea licenței. În general, doctorii sunt avizați să nu prescrie niciodată opiacee pentru ei înșiși sau pentru familiile lor. Medicii merită același nivel de atenție și protecție în fața problemelor viitoare ca și pacienții lor.

Al treilea și cel mai evident grup sunt cei care-și cumpără drogurile de pe stradă. În timp ce unii din acești bărbați și femei au un istoric anterior cu probleme antisociale severe, cei mai mulți au un nivel relativ ridicat de activitate premorbidă. Obișnuit, cel care abuzează de drogurile de stradă începe folosind opioide ocazional, după ce a încercat tutunul, alcoolul, apoi marijuana și depresivele sau stimulantele cerebrale. Folosirea ocazională a opiaceelor poate continua o vreme și unii indivizi nu vor ajunge niciodată până în punctul în care să dezvolte dependență. Un alt model de abuz temporar sau intermitent este reprezentat de experiența soldaților din Vietnam; cei mai mulți dintre ei nu aveau sau aveau puțină experiență privind opiaceele și se găseau într-o situație puternic stresantă și având un acces facil la droguri. În aceste circumstanțe, mai mult de jumătate au încercat opiaceele și, deși mulți au devenit fizic dependenți, cei care nu abuzaseră de droguri

înainte de Vietnam au revenit la starea lor inițială, fără droguri, când s-au întors în comunitatea lor de acasă.

Desigur, indivizii dependenți de opioide probabil experimentează multe alte droguri. Cel puțin două din acestea rămân o problemă în timpul evoluției dependenței de opioide. În primul rând, ingestia de alcool este folosită clasic pentru a modera problemele de sevraj, pentru a mări puterea drogului și ca substituent când drogul preferat nu e accesibil, inclusiv în cursul tratamentului cu metadonă sau al altor tratamente. Acest model de consum întrunește deseori criteriile dependenței de alcool, observată în evoluția a probabil 50% din dependenții de opioide. Al doilea drog, cocaina, pare să fie luată din aceleași multe motive ca și alcoolul și deseori este administrată i.v., concomitent cu opiaceul, într-un amestec cunoscut ca „speedball". Dependența de acestea, ca și de alte droguri, trebuie avută în vedere în timpul dezintoxicării de opioide și a reabilitării.

Odată ce utilizarea persistentă de opioid este stabilită, evoluția este extrem de serioasă. Cel puțin 25% din cei care abuzează de opiacee vor muri probabil în cursul a 10-20 de ani de abuz activ, decesul producându-se prin sinucidere, homicid, accidente, afecțiuni infecțioase cum ar fi tuberculoza, hepatita serică sau SIDA. Rata de mortalitate a crescut în ultimii ani ca răspuns la răspândirea SIDA printre toxicomanii ce folosesc droguri i.v., 60% dintre acești bărbați și femei fiind purtători de virus HIV (vezi capitolul 208). Mai mult de 50% dintre bărbați și 25% din femeile dependente de opiacee se întorc la alcool când drogul lor de prim interes nu este disponibil și mulți din acești oameni întrunesc criteriile pentru abuz secundar de alcool. Prevalența abuzului de alcool este mai ridicată la cei ce renunță la tratamentul de eliminare a drogului decât la cei care sunt sub terapie și este mult mai posibil să apară la indivizii care au în antecedente probleme de alcool apărute înainte ca ei să dezvolte dificultăți legate de opiacee.

Rx TRATAMENT

Cheia diagnosticului este de a înlătura stereotipurile eronate că bărbații și femeile dependenți de opiacee sunt oamenii străzii. Abuzul sau dependența este posibilă la orice pacient ce prezintă simptome ce ar putea fi datorate sevrajului; la oricine are o durere cronică, medici, asistente și farmaciști sau alții cu acces ușor la opiacee și toți pacienții care cer repetat prescrierea de analgezice. Diagnosticul se bazează pe sfera de examinare a problemelor de viață pe care opiaceele le pot determina, începând cu detaliile DSM-IV pentru abuz și dependență.

Identificarea pacienților și intervenția Primul pas în tratament necesită identificarea celui care abuzează de opioid – o problemă medicală delicată la dependentul stradal, ca și la pacientul sau medicul cu dependență iatrogenă. De aceea, un pas important este petrecerea timpului cu *fiecare* pacient, în special cu cei care se plâng de durere, cercetarea istoricului clinic care include modul de utilizare al opiaceului și lista doctorilor și clinicilor care i-au eliberat prescripțiile. Dacă este suspectată folosirea cronică de opiacee, strângerea datelor de la o altă persoană cum ar fi partenerul marital poate fi esențială. Un alt indicator al unui risc sporit de dependență la opiacee este un istoric cu probleme antisociale începute în anii preadolescenței. Screeningul de sânge și urină poate identifica opiaceele la pacienții la care este suspectat abuzul, iar clinicienii trebuie să caute stigmatele fizice ale abuzului (de exemplu cicatrice după înțepături).

După identificarea narcomanului, următorul pas este confruntarea. Necesitatea tratamentului activ al sindromului de abstinență poate fi prezentată, iar disponibilitatea de a ajuta la stabilirea unui stil de viață fără drog poate fi accentuată. Decizia finală, desigur, depinde de pacient. O mare parte din această abordare a confruntării este prezentată în capitolul privind alcoolismul (vezi capitolul 386).

Simptomele sevrajului Simptomele de sevraj tind să fie opuse efectelor imediate ale drogului și includ greață și diaree, tuse, lăcrimare, midriază, rinoree, transpirații profuze, contracturi musculare și piloerecții („piele de găină"), creșteri ușoare ale temperaturii corporale, frecvenței respiratorii și presiunii sanguine. În plus, senzații de durere difuză, insomnie și căscat survin odată cu nevoia imperioasă de drog. Drogurile cu timp de înjumătățire scurt, cum ar fi morfina și heroina, determină simptome tipice în decurs de 8-16 h de la ultima doză (astfel, mulți narcomani se trezesc într-un sevraj ușor în fiecare dimineață); intensitatea de vârf a simptomatologiei este prezentă în decurs de 36 la 72 h după întreruperea drogului, iar sindromul acut dispare în decurs de 5 până la 8 zile. Totuși, o fază de abstinență prelungită cu simptome ușoare (de exemplu, modificări slabe ale diametrului pupilar, disfuncții vegetative, modificări ale somnului) poate persista șase sau mai multe luni. Aceste simptome prelungite, care pot fi diminuate prin administrarea opioidului, contribuie probabil la recidivă.

Tratamentul sindromului de sevraj Pacienții *trebuie* să treacă printr-o examinare somatică minuțioasă, care include o evaluare a ficatului și funcțiilor neurologice, ca și identificarea infecțiilor locale și sistemice, în special abcesele. O nutriție corespunzătoare și odihna trebuie inițiate cât mai devreme posibil.

Tratamentul *eficient* al sevrajului, totuși, necesită readministrarea unei medicații opioide suficiente în prima zi pentru a scădea simptomele, urmate de o întrerupere gradată a drogului, de obicei în 5 până la 10 zile. Orice opioid ar putea fi administrat (toate au un anumit nivel de toleranță încrucișată), dar, pentru ușurarea administrării, mulți medici preferă să folsească un drog cu acțiune lungă cum este metadona. Se estimează doza din prima zi după istoricul pacientului; 1 mg de metadană este aproximativ echivalent cu 3 mg morfină, 1 mg de heroină sau 20 mg de meperidină. Cei mai mulți pacienți necesită între 10 și 25 mg de metadonă orală administrată de două ori în ziua 1, cu administrare în doze mai ridicate dacă simptomele pronunțate de sevraj nu sunt înăbușite. După câteva zile de doză stabilă de drog, opioidul este scăzut cu 10-20% din doza inițială în fiecare zi.

Multe state au restricții în prescrierea opiaceelor la dependenți și, în absența permiselor speciale, dezintoxicarea de opioide este deseori proscrisă sau limitată la o lună sau mai puțin. Astfel, tratamentele farmacologice sunt deseori limitate la medicații simptomatice; pentru diaree, kaopectat sau un neopioid similar, pentru „sforăituri" decongestionante și pentru dureri, analgezice neopioide (de exemplu, ibuprofen). O altă abordare de succes în tratamentul neopioid al sevrajului este folosirea clonidinei, agonist alfa$_2$-adrenergic, folosit în parte pentru scăderea hiperactivității sistemului nervos simpatic. Administrată în doze de aproximativ 5 mg/kg (până la 0,3 mg, de 2-4 ori pe zi) determină la cei mai mulți pacienți cu sevraj de opioide o scădere a disfuncției sistemului nervos autonom. Opioidele, totuși, sunt mult mai eficiente în înlăturarea discomfortului și durerii, iar clonidina este deseori prost tolerată din cauză că produce niveluri ridicate de sedare și hipotensiune ortostatică. De aceea, în cele mai multe circumstanțe, opioidele sunt tratamentul de elecție.

Un caz special de sevraj la opioide este observat la nou născuții pasiv dependenți din mame ce abuzează de droguri în timpul sarcinii. Anumite niveluri de dependență se dezvoltă la 50-90% din copiii din mame dependente de heroină. Mai puțin de 25% din copiii cu mame dependente în tratament cu metadonă prezintă simptome de sevraj relevante clinic, probabil datorită timpului de înjumătățire lung al drogului. Sindromul constă din iritabilitate, plâns, tremor (80%),

creșterea reflexelor, creșterea frecvenței respiratorii, diaree, hiperactivitate (60%), vărsături (40%) și strănut/căscat/sughiț (30%). Copilul are de obicei o greutate scăzută la naștere, dar poate fi altfel nediagnosticat până a doua zi, cînd probabil apar simptomele.

Tratamentul urmează aceleași trepte generale folosite în tratamentul adultului dependent fizic. Copilul trebuie evaluat cu grijă pentru a înlătura problemele medicale cum ar fi hipoglicemia, hipocalcemia, infecții și traume; sunt necesare și căldură, mediu liniștit, reglarea electroliților și glucozei. Sugarul cu simptome moderate până la severe poate fi tratat cu unul din următoarele: paregoric (0,2 ml oral la fiecare 3-4 ore), metadonă (0,1-0,5 mg/kg/zi), fenobarbital (8 mg/kcorp/zi) sau diazepam (1 până la 2 mg/kg la fiecare 8 ore). Medicația trebuie administrată în doze din ce în ce mai scăzute, 10-20 zile. Este posibil tratamentul sugarilor dependenți ai mamelor ce urmează tratament de întreținere cu metadonă prin alimentarea lor naturală (la sân), în timp ce mama continuă să ia metadonă.

Reabilitarea dependenților de opioide În ciuda unor diferențe demografice, reguli similare de reabilitare se aplică la cel care abuzează de opiacee, la fel ca la alcoolic. Strategia de bază cuprinde începerea dezintoxicării și sprijin familial general, iar procesul poate beneficia de utilizarea de materiale pentru citit și de sprijinul unor grupuri de autoajutorare. Este de asemenea important să se stabilească obiective realiste pentru pacient și un program de psihoterapie și educație pentru a crește motivația supunerii la abstinență. Un angajament pe termen lung pentru a reconstitui un stil de viață fără drog este esențial pentru prevenirea recidivei.

Cele mai multe abordări în scopul reabilitării au elemente comune, indiferent de substanța implicată. Pacienții sunt educați privind responsabilitățile lor pentru îmbunătățirea propriilor lor vieți, iar *motivația pentru abstinență* este accentuată prin prezentarea informațiilor despre problemele medicale și psihologice care pot fi așteptate dacă dependența continuă. Pacienții și familiile sunt ajutate *să-și stabilească un stil de viață fără drog* prin educație, învățându-i cum să facă față durerii cronice și dezvoltând planificări realiste profesionale (acestea se aplică la farmaciști, medici, surori medicale). Dependentul trebuie de asemenea încurajat să-și găsească un grup de terapie fără droguri și să participe la grupuri de autoajutorare cum ar fi Narcomanii Anonimi. Multe din aceste sfaturi pot fi acordate de medic, dar mulți medici recomandă pacienților programe formale, incluzând clinici de întreținere cu metadonă, programe ce folosesc antagoniști de narcotice și comunități terapeutice. Urmărirea pe termen lung a pacienților tratați arată că aproximativ o treime din dependenți nu consumă droguri în anul de dinaintea interviului și un total de 60% nu consumă opiacee, deși unii pot abuza de alte substanțe. Indivizii care sunt în tratament cu metadonă sau în comunități terapeutice au scăderi semnificative ale problemelor legale și sociale, activitatea profesională a acestora îmbunătățindu-se. În general, cea mai bună prognoză a reabilitării o au cei care se angajează, care au un nivel de școlarizare ridicat și care rămân sub tratament cel puțin 2 luni. Dependența în rândul personalului medical, cum sunt medicii, este tratată cu abordări similare. În plus, o procedură de „diversificare“ supervizată atent este instituită de obicei și întreprinsă pentru 1 până la 2 ani sau mai mult.

ÎNTREȚINEREA CU METADONĂ Întreținerea cu metadonă și acetat de methadyl (LAAM) trebuie folosită împreună cu educația și psihoterapia. Este important de notat că întreținerea cu drog nu are ca țintă „vindecarea“ dependenței de opioide. Mai degrabă, prevede un drog de substituție care este accesibil legal, sigur, poate fi administrat oral și are timp de înjumătățire lung, așa că poate fi luat o dată pe zi. Obiectivul este de a ajuta dependentul care a eșuat repetat în programele libere să-și îmbunătățească activitatea în cadrul familiei și la servicu, să micșoreze problemele legale și să-și îmbunătățească sănătatea.

Metadona este un opioid cu acțiune lungă care posedă aproape toate proprietățile fiziologice ale heroinei. Dependentul care a fost bine examinat și la care sunt excluse afecțiunile psihiatrice anterioare poate fi menținut pe o doză relativ joasă (de exemplu 30-40 mg/zi); o abordare mai bună este de a utiliza un plan cu doze mai ridicate (100-120 mg/zi), care poate fi mai eficient în blocarea euforiei induse de heroină. Deși rezultatele nu sunt definite, sunt unele dovezi că dozele ridicate de metadonă pot determina urmarea tratamentului mai mult timp, cu niveluri joase de arestări și reîncepere a narcomaniei de stradă. În special prin tratamentul cu doze ridicate, trei pătrimi sau mai mult din dependenți rămân probabil independenți de heroină timp de 6 luni sau mai mult. Metadona este administrată sub formă de lichid, oral, o dată pe zi la centrul de program, cu porții pentru weekend luate de pacient acasă. Analogii cu acțiune lungă, cum ar fi acetatul de methadyl (LAAM), pot fi administrați de 2 până la 3 ori pe săptămână, cu creșterea nivelurilor la mai mult de 80 mg de trei ori pe săptămână, dacă este necesar. După o perioadă de întreținere (de obicei 6 luni până la 1 an sau mai mult) clinicianul trebuie să lucreze strâns cu pacientul pentru a stabili rata scăderii dozei drogului (cu aproximativ 5% pe săptămână).

În trecut, Marea Britanie a folosit heroină pentru întreținere cu obiective similare și urmând reguli similare cu cele folosite în cazul metadonei. Nu există nici o dovadă că întreținerea cu heroină are unele avantaje față de metadonă, dar abordarea cu heroină prezintă riscul că drogul poate fi vândut pe stradă. Acești factori au contribuit la abandonarea virtuală a heroinei în tratamentul de întreținere. Tratamentul cu agoniști-antagoniști micști, cum ar fi buprenorfina a fost propus în special pentru a ajuta indivizii care folosesc și cocaină. Oricum, în prezent acesta trebuie considerat experimental.

ANTAGONIȘTII OPIOIDELOR Antagoniștii opiaceelor (de exemplu, naloxona) sunt competitive cu heroina și alte opiacee pentru receptorii opioizi, reducând efectele agoniștilor. Administrate pe o perioadă lungă de timp pentru a bloca euforia produsă dacă pacientul ia opiacee, aceste medicamente pot fi utile ca parte a unui tratament general care include psihoterapia și sprijin moral. Cel mai larg folosit este naltrexonul care este eficient aproximativ 24 ore, cu puține efecte secundare. O doză de 50 mg de naltrexon pe zi va bloca 15 mg de heroină în 24 ore, iar doze mai mari (125-150 mg) sunt capabile de a bloca efectele a 25 mg heroină i.v. 3 zile. Naltrexonul este fără proprietăți agoniste, nu se cunosc simptome de sevraj la întreruperea medicației, iar efectele secundare par să fie ușoare. Pacienții care încep cu acest antagonist trebuie să nu fi luat opiacee de minimum 5 zile, pentru a evita precipitarea sindromului de sevraj. În plus, ei trebuie să treacă printr-o examinare fizică completă și trebuie făcută o probă de provocare cu 0,4 sau 0,8 mg de naloxonă cu acțiune scurtă pentru a fi siguri că pot tolera antagonistul cu acțiune lungă. Urmând această procedură, se administrează o doză test de 10 mg de naltrexon, așteptând apariția sindromului de sevraj în 1/2 până la 2 ore. Câteva variații ale acestei scheme pot fi folosite cu menținerea metadonei, incluzând o metodă medicală rapidă de supraveghere. Peste 10 zile, doza zilnică trebuie mărită la 100 mg în zilele de luni și miercuri și la 150 mg în zilele de vineri. Din nefericire, în ciuda avantajelor aparente ale acestei scheme de tratament, pacienții demonstrează rezistență mare la tratamentul continuu. Într-un studiu, doar aproximativ 60% din pacienți au finalizat 6 zile de inducție cu naltrexon și doar 10% au ajuns la finele programului de 6 luni.

PROGRAME FĂRĂ MEDICAȚIE Majoritatea centrelor și caselor de recuperare a narcomanilor utilizează terapia de grup. Aceasta este o excepție de la reabilitarea individuală de

scurtă durată în spital, preferată în general, deoarece tratamentul durează până la un an, timp în care pacientul este luat de pe stradă şi i se oferă o viaţă nouă în cadrul grupului. În această situaţie, membrii grupului, inclusiv conducătorii care se află ei înşişi în procesul de refacere, ajută participanţii să se cunoască pe sine şi să găsească un stil de viaţă care să-i ajute să facă faţă problemelor.

Ca în tratamentul tuturor tulburărilor datorate folosirii de droguri, psihoterapia suportivă, tratamentele comportamentale şi tehnicile de psihoterapie simplă contribuie semnificativ la o evoluţie pozitivă. Majoritatea metodelor se centrează pe o mai bună stăpânire a stresului şi înţelegerea tipului de personalitate, îmbunătăţind stilurile cognitive şi metodele de prevenire a recăderilor, adresându-se factorilor ce pot contribui la creşterea nevoii de drog, accesul facil la droguri şi perioadele de motivaţie scăzută. Se pare că o combinare a acestor terapii cu metodele descrise mai sus au dus la cele mai bune rezultate.

În final, este importantă instruirea pentru dezvoltarea prevenirii. Exceptând bolnavul terminal, doctorii au nevoie de o monitorizare atentă a drogurilor opioide utilizate de pacienţii lor, păstrarea dozelor la valori scăzute în practică şi administrarea lor pentru o perioadă scurtă, atât timp cât nu orice durere o justifică, pentru o persoană obişnuită. Medicii trebuie să fie vigilenţi şi să ţină cont de propiul risc pentru abuzul sau dependenţa de opioide, *niciodată* prescriind aceste droguri pentru ei înşişi. Pentru persoanele nemedicale dependente de administrarea i.v. a drogului, tot efortul posibil trebuie să fie în vederea prevenirii SIDA, hepatitelor, endocarditelor bacteriene şi altor afecţiuni datorate acelor contaminate, prin menţinerea metadonei şi prin programul de schimbare a acelor.

BIBLIOGRAFIE

American Psychiatric Association : Practical guidelines for the treatment of substance use disorders. Am J Psychiatry 52(Suppl):1, 1995

Ball J, Ross A: *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatments*. New York, Springer-Verlag, 1991

Bonner A, Waterhouse J: *Addictive Behaviour: Molecules to Mankind; Perspective on the Nature of Addiction*. New York, St. Martin's Press, 1996

Committee On Opportunities In Drug Abuse Research: Pathways of Addiction. Washington DC, National Academy Press, 1995, pp 56-93

Finnegan LP: Neonatal abstinence syndrome: Assessment and pharmacotherapy, in *Neonatal Therapy: An Update*, FF Rubaltelli, B Granati (eds). New York, Elsevier, 1986

Hughes PH et al: Prevalence of substance use among US physicians. JAMA 267:2333, 1992

Keene J et al: Evaluation of syringe-exchange for HIV prevention among injecting drug users in rural and urban areas of Wales. Addiction 88:1063, 1993

Manfredini R et al: Emergency admissions of opioid drug abusers for overdose: A chronobiological study of enhanced risk. Ann Emerg Med 24:615, 1994

Schuckit MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 4th ed. New York, Plenum, 1995

Schuckit MA: *Educating Yourself about Alcohol and Drugs: A People's Primer*. New York, Plenum, 1995

Weiss RD et al: The significance of a coexisting opioid use disorder in cocaine dependence: An empirical study. Am J Drug Alcohol Abuse 22:173, 1996

388

Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

COCAINA ŞI ALTE DROGURI OBIŞNUITE FOLOSITE EXCESIV

Deşi s-a înregistrat o descreştere a problemelor legate de abuzul de droguri, în special la tineri, prevalenţa abuzului de droguri în Statele Unite a rămas la nivel epidemic la mijlocul anilor '90 şi se crede că depăşeşte nivelul atins de alte ţări industrializate. Datele primare de evaluare a extinderii abuzului de droguri în SUA sunt furnizate de High School Senior Survey, The National Household Survey şi The Drug Abuse Warning Network (DAWN), care sunt sprijinite de National Institute on Drug Abuse (NIDA). În timpul anului 1993, National Household Survey on Drog Abuse a dezvăluit că 4,5 milioane de persoane în Statele Unite consumă cocaină. Aproximativ 1,3 milioane de persoane (0,6% din populaţia Americii) au afirmat că-şi administrează cocaină cu o frecvenţă lunară. The Drug Abuse Warning Network a raportat în 1993 că în timpul ultimei perioade a anului 1992 au apărut la Camera de gardă 30.900 cazuri în legătură cu consumul de cocaină. Cazurile din serviciul de urgenţă legate de folosirea cocainei includ afecţiuni gastrointestinale, cardiovasculare şi tulburări cerebrovasculare. Deşi există o tendinţă de încurajare a scăderii abuzului de cocaină la persoanele tinere, National Institute on Drug Abuse în 1995 în raportul *Tendinţe Epidemiologice în Abuzul de Droguri* nota că „în general grupurile cele mai în vârstă cuprind procentul cel mai mare şi cu creşterea cea mai rapidă a fatalităţii la consumul de cocaină". Raportul dezvăluie de asemenea că „pentru naţiune, cocaina rămâne cea mai serioasă problemă legată de droguri". Există de asemenea dovezi în creştere că praful de cocaină este frecvent fumat cu marijuana. Un studiu recent indică drept cauză majoră de deces la adulţii tineri din New York leziunile fatale asociate cu abuzul de cocaină.

Abuzul cronic de droguri poate fi asociat cu un număr de efecte secundare asupra sănătăţii variind de la boli pulmonare până la tulburări de reproducere. Afecţiunile preexistente, cum ar fi hipertensiunea şi afecţiunile cardiace, pot fi accentuate de abuzul de droguri, iar combinarea a două sau mai multe droguri poate accentua complicaţiile medicale asociate cu folosirea unui singur drog. Reacţiile adverse asupra sănătăţii datorate abuzului de droguri sunt mult complicate de SIDA, iar abuzul de droguri măreşte riscul expunerii la HIV. Abuzul de droguri contribuie la epidemia SIDA recentă prin transmiterea infecţiei HIV prin intermediul folosirii aceleiaşi seringi de către utilizatorii de droguri cu administrare intravenoasă şi prin efectele directe imunodepresive şi imunomodulatorii ale drogurilor. În 1993-1994 persoanele care îşi administrau intravenos droguri constituiau cel mai mare grup de persoane infectate cu HIV în câteva importante zone urbane din SUA şi în zone din Scoţia, Italia, Spania, Thailanda şi China. Peste 30 de ţări din Europa, America de Nord şi de Sud, Australia şi Africa au raportat apariţia SIDA sau a infecţiei cu HIV printre utilizatorii de droguri cu administrare intravenoasă.

Iniţierea şi continuarea abuzului de droguri este determinată de interacţiunea complexă a proprietăţilor farmacologice şi posibilitatea de procurare a fiecărui drog, personalitatea şi gradul de expectanţă al utilizatorului şi contextul general în care drogul este utilizat. Abuzul multiplu de droguri, folosirea în acelaşi timp a câtorva droguri cu efecte faramacologice diferite sunt în creştere în toate straturile sociale. S-a înregistrat o creştere alarmantă a unei forme grave de abuz multiplu de droguri, şi anume folosirea combinaţiei de cocaină cu heroină administrată intravenos, denumită „speedballing". Nu există o explicaţie simplă pentru folosirea multiplă a drogurilor. Uneori utilizatorii de droguri intenţionează să atenueze efectul unui drog cu un altul, de exemplu heroina sau alcoolul sunt

folosite pentru a modula extazul indus de cocaină. Alteori, un drog este folosit pentru a crește efectele altui drog, cum ar fi benzodiazepinele cu metadonă sau cocaină plus heroină la pacienții ce urmează un tratament de întreținere cu metadonă. Interacțiunile toxice medicamentoase asociate cu abuzul de droguri multiple contribuie de asemenea la consecințe secundare asupra sănătății ale abuzului de droguri. Acest capitol se ocupă de cocaină, marijuana, două halucinogene [fenciclidina (PCP) și dietilamida acidului lisergic (LSD)] și de abuzul de droguri multiple. → ***Alcoolul și alcoolismul sunt discutate în capitolul 386, iar abuzul de opioide în capitolul 387.***

COCAINA Cocaina este un stimulent și anestezic local cu proprietăți importante vasoconstrictive. Frunzele plantei coca (*Erythroxylon coca*) conțin aproximativ 0,5 până la 1% cocaină. Drogul produce efecte fiziologice și comportamentale atunci când este administrat oral, intranazal, intravenos sau inhalat prin piroliză (fumat). Se recunoaște acum faptul că acest drog are efecte farmacologice puternice asupra dopaminei, norepinefrinei și neuronilor serotoninici din sistemul nervos central. Aceste efecte includ alterarea și blocarea transportului membranar celular și previn recaptarea aminelor biogene. S-a postulat că starea de euforie indusă de cocaină se datorează blocării indusă de cocaină a recaptării dopaminei, dar folosirea cronică a cocainei poate provoca depleția dopaminei și distrugerea căilor dopaminergice din creier.

Prevalența uzului de cocaină Cocaina a devenit mai ușor de procurat în SUA deoarece costul ei a scăzut considerabil. Cocaina nu mai este considerată un drog de elită, deoarece abuzul de cocaină apare în aproape toate straturile sociale și economice ale societății. Prevalența abuzului de cocaină în populația generală a fost de asemenea asociată cu o creștere a abuzului de cocaină la persoanele dependente de heroină, incluzându-le pe cele aflate în program de întreținere cu metadonă. Cocaina administrată intravenos este folosită împreună cu heroina administrată intravenos (speedball) – o combinație care atenuează semnificativ „căderea“ postcocaină și înlocuiește „extazul“ heroinic blocat de metadonă cu un „extaz“ cocainic. Folosirea administrării intravenoase a cocainei plus heroină poate mări riscul infecției cu HIV, atât prin folosirea aceleiași seringi, cât și prin efectele imunodepresive combinate ale ambelor droguri.

Intoxicația acută și cronică cu cocaină Deși cocaina este în mod obișnuit administrată prin inhalare, s-a constatat o creștere dramatică atât a administrării intravenoase, cât și a inhalării materialului pirolizat prin fumat. Ca urmare a administrării intranazale, se percep modificări ale stării de dispoziție și sentimentelor în decurs de 3 până la 5 minute, iar efectul maxim apare la interval de 10-20 minute. Durata efectelor cocainei depășește rareori o oră de la administrarea intranazală. Inhalarea materialelor pirolizate include fumatul pastei de coca, un produs obținut prin extragerea cu solvenți inflamabili, și fumatul de cocaină pură. Pasta coca este frecvent contaminată cu solvenți toxici folosiți la preparare. Cocaina pură, dar și combinația de cocaină pură cu bicarbonat de sodiu (crack) devine extrem de populară din cauza puterii relativ ridicate a compușilor și rapidei instalări a efectului (8 până la 10 secunde după fumat).

Cocaina produce o scurtă stimulare legată de doza administrată, ca și o îmbunătățire a dispoziției și o creștere a frecvenței cardiace și a presiunii sângelui. Temperatura corpului de obicei crește în urma administrării cocainei, iar doze mărite de cocaină pot induce pirexie letală sau hipertensiune. Deoarece cocaina inhibă recaptarea catecolaminelor la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice, drogul potențează activitatea sistemului nervos simpatic. Cocaina are un timp de înjumătățire plasmatică scurt, de aproximativ o oră. La oameni, cocaina este metabolizată în principal de esterazele plasmatice, iar metaboliții cocainei sunt eliminați prin urină. Durata scurtă a efectelor euforizante ale cocainei observate la utilizatorii care abuzează cronic se datorează probabil toleranței acute și cronice. Autoadministrarea

frecventă a drogului (de două, trei ori pe oră) este frecvent raportată de consumatorii care abuzează de cocaină în mod cronic. Alcoolul este folosit pentru modularea „extazului“ cocainic și a disforiei asociate cu dispariția bruscă a efectelor cocainei. Un metabolit al cocainei, etilcocaina, a fost detectat în sângele și urina persoanelor care abuzează în mod curent de alcool și cocaină. Etilcocaina induce modificări în funcționarea cardiovasculară similare cu cele induse de consumul de cocaină simplă, iar consecințele fiziopatologice ale abuzului de alcool și abuzului de cocaină pot fi aditive când se administrează împreună.

Presupunerea că folosirea cocainei este relativ sigură este înlăturată de raportarea de decese prin depresie respiratorie, aritmie cardiacă și convulsii după inhalarea sau administrarea intravenoasă de cocaină. Tulburări ale fluxului sanguin cerebral și ale perfuziei la persoanele dependente de cocaină au fost detectate prin studii de tomografie computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT). Boli pulmonare grave se pot dezvolta la persoanele care fumează pastă coca; acestea sunt atribuite atât efectelor directe ale cocainei, cât și solvenților reziduali care contaminează materialul de fumat. Necroze hepatice au fost raportate la fumătorii de pastă coca. Deși la bărbații și femeile care consumă în mod abuziv cocaină s-a raportat o creștere a libidoului, folosirea cronică a cocainei cauzează o scădere semnificativă a libidoului și afectează funcția de reproducere. S-a observat la bărbații utilizatori de cocaină apariția impotenței și ginecomastiei, aceste anomalii persistând lungi perioade de abstinență la drog. Femeile care abuzează de cocaină au raportat dereglări majore ale ciclului menstrual, galactoree, amenoree și infertilitate. Abuzul cronic de cocaină poate cauza hiperprolactinemie persistentă ca o consecință a tulburărilor de cocaină la nivelul reglării dopaminergice a secreției de prolactina de către hipofiză. Abuzul de cocaină, în mod particular fumarea de crack de către femeia gravidă, este implicat drept cauză a unui risc crescut pentru malformațiile congenitale și boli cardiovasculare și cerebrovasculare la mamă în perioada perinatală. Cu toate acestea, abuzul de cocaină per se probabil nu este singura cauză a acestor afecțiuni perinatale, întrucât multe probleme asociate cu abuzul matern de cocaină, incluzând nutriția săracă și starea de sănătate, la fel ca și abuzul de polidroguri, contribuie de asemenea la apariția riscului bolilor perinatale.

Nenumărate rapoarte clinice datând de la sfârșitul secolului 19 sugerează puternic faptul că abuzul de cocaină poate cauza idei paranoide și halucinații vizuale și auditive, o stare care se aseamănă cu halucinoza alcoolică. Dependența psihologică de cocaină manifestată prin incapacitatea de abținere la folosirea frecventă a drogului a fost de asemenea raportată. Deși apariția sindromului de sevraj implicând agitația psihomotorie și hiperactivitatea autonomă este controversată, depresiile severe („crashing“) care urmează intoxicării cu cocaină pot fi urmarea întreruperii drogului.

Rx TRATAMENT

Tratamentul supradozei de cocaină este o urgență medicală care include resuscitarea într-o unitate de terapie intensivă. Intoxicația cu cocaină produce hipertensiune, tahicardie, convulsii tonico-clonice, dispnee și aritmie ventriculară. Administrarea intravenoasă a diazepamului în doze de 0,5 mg/kg pe o durată de 8 ore s-a dovedit a fi eficientă pentru controlul convulsiilor. Simptomele sistemice concomitente datorate stării hipermetabolice produse de intoxicația cu cocaină împreună cu aritmiile ventriculare concurente au fost tratate cu succes prin administrarea a 0,5-1,0 mg de propranolol intravenos. Deoarece multe cazuri mortale legate de abuzul de cocaină au fost asociate cu folosirea concomitentă

a altor droguri (în special heroina), doctorul trebuie să fie pregătit pentru un tratament de urgență eficient adresat intoxicației cu droguri multiple.

Tratamentul abuzului cronic de cocaină necesită eforturi combinate depuse de medicului de familie, psihiatri și centrele de recuperare psihosocială. În fazele primare de abstinență de la cocaină apar simptome de depresie și vinovăție, insomnie și anorexie, care pot fi la fel de grave ca cele observate în tulburările afective grave. Terapia individuală și de grup, terapia familială și programele de asistență în grup sunt deseori folositoare pentru a induce remisia prelungită. O serie de medicamente disponibile în mod curent pentru tratamentul diferitelor afecțiuni medicale și psihiatrice sunt administrate pentru a reduce durata și severitatea abuzului și dependenței de cocaină. Oricum, rapoartele despre supraviețuire obținute de la medici specializați în astfel de afecțiuni arată că nici un medicament disponibil nu este și sigur și cu eficiență crescută fie în detoxifiere, fie în menținerea abstinenței. Au fost încercate o serie de tratamente psihoterapeutice și comportamentale pentru abuzul de cocaină și, deși unele intervenții psihoterapeutice sunt eficiente ocazional, nici o formă specifică de psihoterapie sau modificare comportamentală nu a fost determinată ca fiind unicul beneficiu pentru mai multe persoane cu abuz sau dependență de cocaină.

MARIJUANA ȘI CANNABIS *Cannabis sativa* conține peste 400 de compuși pe lângă substanța psihoactivă, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Țigările cu marijuana sunt preparate din frunzele și florile de vârf ale plantei, iar o țigară de marijuana tipică conține 0,5-1 g de plantă. Deși concentrația obișnuită de THC variază între 5 și 20 mg, s-au detectat concentrații de până la 100 mg pe țigară. Hașișul este preparat din rășina concentrată de *Cannabis sativa* și are o concentrație de THC de 8-12%. „Uleiul de hașiș", un extract de plantă liposolubil, poate avea o concentrație de 25-60% de THC și poate fi adăugat marijuanei sau hașișului pentru a le mări concentrația de THC. Fumatul este modalitatea cea mai frecventă de autoadministrare a hașișului și marijuanei. În timpul pirolizei, sunt eliberați prin fum peste 150 de compuși, pe lângă THC. Deși majoritatea acestor compuși nu au proprietăți psihoactive, ei duc la efecte fiziologice puternice.

THC este rapid absorbit din plămâni în sânge și apoi rapid sechestrat în țesuturi. În prima fază este metabolizat în ficat, unde este convertit în 11-hidroxi-THC, un compus psihoactiv, și în alți 20 de metaboliți. Majoritatea metaboliților THC se elimină prin fecale la o rată de clearance care este relativ lentă în comparație cu majoritatea drogurilor psihoactive.

Prevalența consumului de marijuana Raportul realizat în 1995 de National Institute on Drug Abuse arată că utilizarea marijuanei, în particular la adolescenți, este în creștere semnificativă în Statele Unite. Departamentul de urgență în legătură cu drogurile admite o creștere importantă peste tot în Statele Unite între 1992 și 1993. Mulți dintre acești pacienți sunt bărbați între 18 și 25 de ani. Internările la serviciul de gardă pentru tinerii de sex masculin între 12-17 ani au crescut cu aproximativ 100% între 1991 și 1993. Țigările cu marijuana care au înlocuit tutunul sunt fumate în număr din ce în ce mai mare de adulții tineri în mediul urban și în unele sate.

Intoxicația acută și cronică cu marijuana Intoxicația acută cu marijuana și cannabis este legată de doza de THC și de calea de administrare. THC este absorbit mult mai rapid dacă marijuana se fumează decât dacă sunt ingerați oral compuși cannabis. Intoxicația acută cu marijuana determină un sentiment de relaxare subiectivă și o euforie slabă, care se aseamănă cu euforia indusă de intoxicația moderată cu alcool. Această stare este de obicei însoțită de alterarea gândirii, a concentrării și a funcțiilor de percepție și psihomotorii. Doze mai mari de cannabis pot duce la manifestări comportamentale asemănătoare cu cele din intoxicația severă cu alcool. Deși efectele intoxicării acute cu marijuana sunt relativ benigne la consumatorii normali, drogul poate agrava tulburările emoționale grave la indivizi care au antecedente psihotice sau nevrotice. Ca și în cazul altor compuși psihoactivi, atât nivelul de așteptare al consumatorului cât și contextul sunt determinanți importanți ai tipului și gravității intoxicării.

Ca și în cazul alcoolicilor, consumatorii cronici de marijuana pot pierde interesul față de țelurile sociale comune și să dedice în mod progresiv din ce în ce mai mult timp achiziționării și consumului de droguri. Oricum, trebuie subliniat că THC nu cauzează un „sindrom amotivațional" specific și unic. Gama de simptome atribuite consumului de marijuana este greu de deosebit de cea din depresiile ușoare și din disfuncțiile de maturizare asociate deseori cu adolescența prelungită. Consumul cronic de marijuana este recunoscut în creșterea probabilității de exacerbare a simptomelor psihotice la indivizii cu antecedente de schizofrenie.

Efecte fizice produse de marijuana Ochii injectați și tahicardia sunt cele mai frecvente efecte fizice imediate ale fumatului de marijuana. Toleranța față de tahicardia indusă de marijuana apare rapid la consumatorii uzuali; angina poate fi agravată la persoanele cu antecedente de insuficiență coronariană. Angina provocată de efortul fizic poate fi crescută după consumul de marijuana într-un grad mai mare decât după fumatul de țigări. Pacienții cu boli cardiace trebuie sfătuiți serios să nu fumeze marijuana sau compuși Cannabis.

Alterări semnificative ale capacității vitale pulmonare se depistează la cei ce fumează zilnic marijuana. Deoarece a fuma marijuana implică de obicei o inhalare profundă și o reținere prelungită a fumului, fumătorii de marijuana pot dezvolta boli pulmonare, cum ar fi iritația bronșică cronică. Scăderea capacității de difuzie a monoxidului de carbon (DL_{CO}) este mai mare la persoanele care fumează atât marijuana, cât și tutun decât la fumătorii de tutun. În ciuda asociației, bine documentate, făcută între fumat și cancerul pulmonar, în prezent nu există evidențe clare că fumatul de marijuana provoacă cancer pulmonar. Oricum, trebuie subliniat că folosirea intensă a marijuanei printre americani este de dată prea recentă pentru a putea permite detectarea acestei probleme.

Deși marijuana a fost de asemenea asociată cu reacții adverse asupra unui număr de alte sisteme, multe din aceste studii așteaptă o replică și confirmare. De exemplu, corelarea dintre consumul de marijuana și nivelul scăzut de testosteron la bărbați nu a fost confirmată. Cantitatea scăzută de spermă, motilitatea și anormalitățile morfologice ale spermatozoizilor în urma consumului de marijuana au fost de asemenea raportate. Administrarea de doze mari de marijuana maimuțelor rhesus femele a dezvăluit o suprimare semnificativă a gonadotropinelor pituitare și steroizilor gonadali. Studii prospective atent desfășurate au demonstrat o corelare importantă între anomaliile de creștere și dezvoltare fetală și consumul abuziv de marijuana în timpul sarcinii. Marijuana este de asemenea implicată în tulburările sistemului imunitar, anomaliile cromozomiale și inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor, dar aceste concluzii nu au fost combinate sau corelate cu efecte fiziologice specifice la oameni. Nici un caz de atrofie craniană indusă de Cannabis la tinerii adulți nu a fost confirmat în studiile făcute cu ajutorul tomografiei asupra bărbaților tineri cu un istoric de fumători înrăiți de marijuana.

Toleranță și dependență fizică Consumatorii obișnuiți de marijuana dezvoltă rapid o toleranță la efectele psihoactive ale marijuanei și deseori fumează mai des și încearcă să-și procure compuși Cannabis mai puternici. Toleranța la efectele fiziologice ale marijuanei se dezvoltă în grade diferite: de ex., toleranța la tahicardia indusă de drog apare rapid, dar toleranța la apariția conjunctivitei este mai slabă. Toleranța la efectele comportamentale și fiziologice descrește rapid odată cu încetarea consumului de marijuana.

Semne și simptome de întrerupere au fost evidențiate la consumatorii cronici de *Cannabis*, cu o severitate a acestora legată de doză și durata de folosire. Acestea includ tremor, nistagmus, transpirații, greață, vărsături, diaree, iritabilitate, anorexie și tulburări ale somnului. Semnele și simptomele de întrerupere observate la consumatorii cronici de marijuana sunt de obicei relativ slabe în comparație cu cele observate la consumatorii înrăiți de opioide sau alcool și rareori necesită intervenție medicală sau farmacologică. Sindroame de abstinență ceva mai grave pot apărea după folosirea susținută a compușilor de Cannabis cu putere mare, perioade îndelungate.

DIETILAMIDA ACIDULUI LISERGIC (LSD) Fericita întâmplare a descoperirii efectelor psihedelice ale LSD în 1947 a culminat cu un abuz de tip epidemic de LSD în cursul anilor ’60. Impunerea unor limitări legale în privința fabricării și distribuirii LSD (clasificat ca o substanță de gradul I de FDA), ca și recunoașterea publică a faptului că experiențele psihedelice induse de LSD reprezentau un pericol pentru sănătate, a dus la o reducere semnificativă a abuzului de LSD. Deși au fost raportate relativ puține cazuri de abuz de LSD, drogul are popularitate printre adolescenți și tineri adulți. Există semnale recente că prevalența consumului de LSD între indivizii tineri a crescut în unele comunități din SUA.

LSD este un drog foarte puternic; doze orale de 20 μg pot induce efecte psihologice și fiziologice profunde. Tahicardia, hipertensiunea, dilatarea pupilară, tremorul și hiperpirexia apar la câteva minute după administrarea orală în doze de 0,5-2 μg/kg. În timp de 1/2 ore de la administrarea LSD apar o varietate de modificări de dispoziție și stări perceptuale conflictuale bizare, incluzând iluzii vizuale, sinestezie și o labilitate extremă a dispoziției. Acțiunea LSD poate persista timp de 12-18 ore, chiar dacă timpul de înjumătățire a drogului este de numai 3 ore.

Toleranța se dezvoltă rapid la schimbările induse de LSD în funcția psihologică atunci când drogul este folosit o dată sau de mai multe ori pe zi timp de 4 zile sau mai mult. Abstinența bruscă după o folosire continuă nu produce semne sau simptome de întrerupere. Până acum nu au fost raportate cazuri clinice mortale cauzate de efectele directe ale LSD.

Cel mai frecvent caz de urgență medicală acută asociat cu folosirea LSD este starea de panică care poate persista până la 24 h („bad trip“). Rezolvarea acestei probleme este cel mai bine realizată prin liniștirea pacientului și, dacă este necesar, administrarea de doze mici de medicamente anxiolitice. Reacțiile adverse ale consumului cronic de LSD includ riscul mărit de psihoze schizofreniforme și tulburări în funcția de memorare, rezolvarea de probleme și gândire abstractă. Tratamentul acestor afecțiuni este cel mai bine realizat în centre psihiatrice.

PHENCICLIDINA (PCP) Phenciclidina, un derivat de ciclohexilamină, este larg folosită în medicina veterinară pentru a imobiliza pe perioade scurte animale mari și este descrisă deseori ca un anestezic disociativ. PCP este sintetizat ușor, iar consumatorii sunt oameni tineri și consumatori de droguri multiple. Adevărata extindere a folosirii PCP nu este cunoscută, dar cercetări naționale recente indică o creștere a frecvenței de utilizare.

Phenciclidina se administrează oral, prin fumat sau prin injecție intravenoasă. Este folosit ca o alternativă în comerțul ilicit de THC, LSD, amfetamine sau cocaină. Cea mai celebră rețetă de stradă, „angel dust“, este o pudră albă granulată care conține 50-100% drog. Doze mici (5 mg) produc agitație, excitație, coordonare motorie alterată, analgezie, dizartrie. Consumatorii pot prezenta nistagmus orizontal sau vertical, febră, diaforeză, hiperacuzie. Tulburările comportamentale includ distorsiuni ale imaginii corporale, dezorganizarea gândirii și sentimente de înstrăinare. Doze mai mari de PCP (5-10 mg) pot produce hipersalivație, vomă, mioclonii, febră, stare de stupor sau comă. PCP în cantități de 10 mg sau mai mult cauzează convulsii, opistototonus și postură decerebrată, care poate fi urmată de o comă prelungită.

Diagnosticul supradozei de PCP este dificil deoarece simptomele inițiale pot sugera o reacție schizofrenică acută. Confirmarea consumului de PCP este posibilă prin determinarea nivelului de PCP în ser sau urină. Analiza PCP este de obicei posibilă în majoritatea centrelor toxicologice. Cantități mari de PCP rămân în urină una până la 1-5 zile în urma administrării unei doze mari de PCP.

Supradoza de PCP necesită măsuri de terapie intensivă, incluzând tratamentul comei, convulsiilor și depresiei respiratorii. Nu există antidot specific sau antagonist pentru PCP. Eliminarea PCP din corp poate fi mărită de acidifierea urinei și lavajul gastric. Moartea printr-o supradoză de PCP poate apărea ca o consecință a unor combinații de hipersecreție faringiană, hipertermie, depresie respiratorie, hipertensiune severă, convulsii, encefalopatie hipertensivă și hemoragie intracerebrală.

Psihoza acută asociată cu consumul de PCP trebuie considerată o urgență psihiatrică deoarece pacienții pot prezenta un risc mărit de sinucidere sau violență extremă față de alții. Fenotiazinele nu trebuie folosite în tratamentul psihozei PCP acute, deoarece potențează efectele anticolinergice ale PCP. Haloperidolul (5 mg intramuscular) a fost administrat din oră în oră pentru a suprima comportamentul psihotic. PCP, ca și LSD și mescalina, produce vasospasme ale arterelor cerebrale în doze relativ joase. Consumul cronic de PCP induce insomnie, anorexie, schimbări severe de comportament social și în unele cazuri schizofrenie cronică.

ABUZUL MULTIPLU DE DROGURI Deși consumatorii de droguri afirmă că au o preferință pentru un anumit drog, cum ar fi alcoolul sau opioidele, folosirea concurentă a altor droguri este obișnuită. Consumul de droguri multiple implică substanțe care au efecte farmacologice diferite față de drogul preferat. Consumul concurent de astfel de compuși deosebiți, cum sunt substanțele stimulante și opioidele sau substanțele stimulante și alcoolul, nu este ceva neobișnuit. Diversitatea de combinații în consumul de droguri sugerează că ceea ce caută persoanele care consumă și abuzează de droguri multiple este mai mult o schimbare perceptibilă de stare decât obținerea unei anumite stări (stimulare sau sedare). Există dovezi că intoxicația cu alcool sau opioide este asociată cu creșterea fumatului de tutun, dar consumul de marijuana nu este asociat în cazul intoxicației cu alcool. În prezent, există relativ puține informații referitoare la interacțiunea drogurilor. Oricum, consumul combinat de cocaină, heroină și alcool mărește riscul efectelor toxice și al consecințelor medicale adverse mult peste riscul asociat cu consumul unui singur drog.

Un determinant practic al consumului de droguri multiple este existența pe piață și costul acestor droguri. Există multe exemple de modele situaționale care au determinat consumul de droguri, incluzând soldații care au devenit dependenți de heroină în Vietnam și care au continuat să folosească heroină după ieșirea din serviciul militar. Există un număr semnificativ de bărbați care au fost dependenți de heroină în Vietnam și au abuzat și de alcool, după care au devenit dependenți de alcool în SUA. Abuzul de alcool, cu complicațiile medicale de rigoare, este una dintre problemele cele mai serioase întâlnite la persoanele care au fost anterior dependente de heroină și au participat la programele de întreținere cu metadonă.

Clinicianul trebuie să admită că perpetuarea abuzului de droguri multiple și dependența de drog nu este în mod necesar un simptom al unei afecțiuni emoționale subiacente. Nici diminuarea anxietății, nici reducerea depresiilor nu sunt motive pentru inițierea sau perpetuarea abuzului de droguri multiple. Depresiile severe sau stările de anxietate grave sunt în aceeași măsură consecințe ale unui abuz de droguri multiple ca și antecedente ale acestui abuz. Există de asemenea dovezi că una dintre cele mai severe consecințe

ale consumului de droguri este intensificarea și continuarea abuzului de droguri multiple.

Tratamentul adecvat al abuzului de droguri multiple, ca și al altor forme de abuz de droguri, necesită programe inovative și selective de intervenție. Primul pas într-un tratament eficient este dezintoxicarea, un proces care poate fi dificil, deoarece pacientul a consumat diferite droguri cu efecte farmacologice diferite (de exemplu alcool, opioide și cocaină). Deoarece este posibil ca pacienții să nu-și amintească sau pot să nege consumul simultan de droguri multiple, diagnosticarea trebuie să includă analiza urinei pentru detectarea calitativă a substanțelor psihoactive și a metaboliților lor. Tratamentul consumului de droguri multiple implică spitalizare în timpul dezintoxicării și o fază inițială de abstinență. Ori de câte ori este posibil, pentru tratamentul persoanelor dependente de substanțe chimice trebuie folosite centre specializate. Dezintoxicarea pacienților dependenți de droguri multiple în afara acestor condiții este ineficientă și poate fi periculoasă.

Ca și în tratamentul abuzului de alcool, s-a demonstrat că nu există o modalitate unic eficientă în inducerea remisiei. Abuzul de droguri multiple este o afecțiune cronică, având un mod neprevăzut de remisie și recrudescență. Managementul terapeutic al afecțiunilor cronice, cum ar fi bolile cardiace sau neoplasmele, trebuie să fie model în ajutarea persoanei care are probleme cu consumul de droguri multiple. Chiar o remisie temporară, însoțită de îmbunătățiri fizice, sociale sau psihologice este preferabilă unei continuări sau accelerări progresive ale consumului de droguri multiple și consecințelor adverse interpersonale și medicale. În abuzul multiplu de droguri, ca în majoritatea afecțiunilor cronice, „vindecări" definitive apar extrem de rar. Practicianul implicat trebuie să continue să supravegheze pacienții care consumă droguri multiple de-a lungul oscilațiilor ciclice ale acestei tulburări complexe de comportament, recunoscând că reluarea consumului de droguri poate constitui mai degrabă regula decât excepția.

BIBLIOGRAFIE

CARROLL KM et al: Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 51:177, 1994
CREGLER LL, MARK H: Medical complications of cocaine abuse. N Engl J Med 315:1495, 1986
DAS G: Cocaine abuse in North America ¾A milestone in history. J Clin Pharmacol 33:296, 1993
FOLTIN RW, FISCHMAN MW: Smoked and intravenous cocaine in humans: Acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. J Pharmacol Exp Ther 257:247, 1991
GAWIN FH: Cocaine addiction: Psychology and neurophysiology. Science 251:1580, 1991
GAWIN FH: Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. N Engl J Med 318:1173, 1988
HALIKAS J et al: 1990-1991 Survey of pharmacotherapies used in the treatment of cocaine abuse. J Addict Dis 12:129, 1993
HOLLANDER JE: The management of cocaine-associated myocardial ischemia. N Engl J Med 333:1267, 1995
HOLMAN BL et al: Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: A study using technetium-99m-HMPAO and ASPECT. J Nucl Med 32:1206, 1991
JOHANSON CE, FISCHMAN MW: The pharmacology of cocaine related to its abuse. Pharmacol Rev 41:3, 1989
JONES RT: The pharmacology of cocaine smoking in humans, in *Research Findings on Smoking of Abused Substances*, NIDA Research Monograph vol. 99, CN Chiang, RL Hawks (eds). Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1990, pp 30-41
LEVIN JM et al: Gender differences in cerebral perfusion in cocaine abuse: Technetium-99m-HMPAO SPECT study of drug-abusing women. J Nucl Med 35:1902, 1994
MARZUK PM et al: Fatal injuries after cocaine use as a leading cause of death among young adults in New York City. N Engl J Med 332:1753, 1995
MCCANCE EF et al: Cocaethylene: Pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. J Pharmacol Exp Ther 274:215, 1995
MENDELSON JH, MELLO NK (eds): *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. New York, McGraw-Hill, 1992
MENDELSON JH, MELLO NK: Management of cocaine abuse and dependence. N Engl J Med 334:965, 1996
MENDELSON JH, MELLO NK et al: Acute effects of cocaine on plasma adrenocorticotropic hormone, luteinizing hormone and prolactin levels in cocaine-dependent men. J Pharmacol Exp Ther 263:505, 1992
MOLITERANO DJ et al: Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. N Engl J Med 330:454, 1994
NAJAVITS LM, WEISS RD: The role of psychotherapy in the treatment of substance-use disorders. Harvard Rev Psychiatry 2:84, 1994
NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE: *Epidemiologic Trends in Drug Abuse*, vol 1: *Highlights and Executive Summary*. NIH Publication 95-3990, 1995
OM A et al: Management of cocaine-induced cardiovascular complications. Am Heart J 125:469, 1993
SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION OFFICE OF APPLIED STUDIES: *The 1993 National Household Survey on Drug Abuse*. US Department of Health and Human Services Public Health Service, 1993
SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION OFFICE OF APPLIED STUDIES: *Preliminary Estimates from the Drug Abuse Warning Network (DAWN)*. Advance Report no. 2, 1993
WOODS JH, WINGER G: Phencyclidine and related substances, in *Drug Abuse and Drug Abuse Research: The Third Triennial Report to Congress from the Secretary, Department of Health and Human Services*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1991, p 145

389

John H. Holbrook

DEPENDENȚA DE NICOTINĂ

Fumatul este principala cauză a bolilor prevenibile, infirmității și a morții premature constatate în SUA. Cu toate acestea, în fiecare an, mai mult de un milion de copii și adolescenți americani încep să fumeze, iar majoritatea fumătorilor au mari dificultăți în a renunța la fumat. Efectele de dependență ale nicotinei sunt responsabile pentru această dilemă de sănătate personală și publică. Recunoașterea consumului de tabac ca o dependență, iar nicotina considerată ca drog ce creează dependență, este eficientă pentru managementul efectiv al suferinței pacientului.

Criteriile primare pentru definirea dependenței de drog sunt: folosirea implusivă, efectele psihoactive și comportament alterat de drog. Consumul de nicotină îndeplinește aceste criterii deoarece produce o nevoie impulsivă de a fuma, furnizează alterări plăcute ale dispoziției și motivează căutarea și consumul de tabac. Toleranța și dependența fizică, manifestate printr-un sindrom de întrerupere mediat de abstinență, contribuie la controlul puternic exercitat de nicotină asupra comportamentului fumătorului.

Fumătorii își reglează doza de nicotină pentru a obține efectele dorite; acestea includ atât efectele pozitive, cum ar fi plăcerea și nivelul de performanță ridicat, cât și evitarea fenomenului de abstinență. Acest sindrom de întrerupere este caracterizat prin dorință aprigă pentru tutun, depresie, insomnie, iritabilitate, anxietate, dificultăți în concentrare, neliniște și o creștere a apetitului. Majoritatea acestor simptome ating un maxim în una până la două zile și revin la linia de bază în trei până la patru săptămâni de la încetarea fumatului; oricum, dorința excesivă pentru produse de tabac și foamea pot persista perioade îndelungate.

Consumul de tabac este un comportament complex, asimilat, care se infiltrează în viața de zi cu zi și care este legat de capacitatea fumătorului de a face față lumii. Diverse activități zilnice, gânduri și emoții sunt motive puternice pentru a fuma. Astfel de legături condiționale se combină cu efectele neuroreglatorii pozitive ale nicotinei pentru a intensifica procesul de dependență. Trăsăturile personale, cum sunt nivelul educa-

ţional, credinţa în capacitatea proprie de a se schimba şi copierea stilului altora sunt determinante ale consumului de tutun. În mod similar, factorii de mediu, cum ar fi acceptarea fumatului în casă, în grupuri de prieteni şi la serviciu, ca şi normele comunitare influenţează comportamentul fumătorului.

PROPRIETĂŢILE FIZICO-CHIMICE ALE FUMULUI DE ŢIGARĂ Fumul de ţigară este un aerosol heterogen produs prin combustia incompletă a frunzei de tutun. Este compus dintr-o fază gazoasă în care sunt dispersate particulele. Fluxul de fum principal este emis în timpul expirului. Fluxul de fum secundar este emis între respiraţii la marginea aprinsă a ţigării. La temperaturi ridicate, unii constituenţi ai tutunului suportă o descompunere termică (piroliză). Substanţele volatile sunt distilate direct în fum. Moleculele instabile se recombină pentru a genera noi compuşi (pirosinteză). Concentrarea compuşilor fumului apare pe măsură ce fumul este filtrat de tutunul nears şi redistilat de capătul care arde. Unele substanţe care se găsesc în tutun trec neschimbate în fumul de ţigară.

Aproximativ 92-95% din greutatea totală a fluxului principal de fum este prezent în fază gazoasă. Azotul, oxigenul şi dioxidul de carbon reprezintă 85% din greutatea fumului. Restul de gaze şi particule sunt substanţe de importanţă medicală (vezi tabelul 389-1). O varietate de aditivi sunt utilizaţi în producţia de ţigarete; influenţa acestor substanţe în compoziţia şi activitatea biologică a fumului de ţigaretă nu este cunoscută.

FARMACOLOGIA FUMULUI DE ŢIGARĂ Peste 4000 de substanţe au fost identificate în fumul de ţigară, incluzând câteva care sunt active farmacologic, antigenice, citotoxice, mutagene şi carcinogene; aceste efecte biologice diverse furnizează un cadru pentru înţelegerea consecinţelor adverse ale fumatului. Un fumător care fumează un pachet de ţigări pe zi, pufăie de mai mult de 70000 de ori pe an şi membranele gurii, nasului, faringelui şi calea traheo-bronşică sunt expuse în mod repetat fumului de ţigară. Unii dintre compuşi acţionează direct asupra membranelor, în timp ce alţii sunt absorbiţi în sânge sau dizolvaţi în salivă şi înghiţiţi.

Răspunsul ţesuturilor şi organelor la inhalarea fumului de ţigară este complex şi multiplu. Majoritatea studiilor asupra oamenilor au implicat expunerea la fumul de ţigară sau la anumiţi compuşi consideraţi a afecta cel mai mult sănătatea umană, cum ar fi nicotina sau monoxidul de carbon. Se cunoaşte relativ puţin cu privire la efectele individuale şi interacţiunile altor compuşi potenţial toxici ai fumului, care sunt prezenţi în concentraţii scăzute.

Nicotina este un alcaloid foarte toxic care este un stimulent şi un sedativ ganglionar. Multe dintre efectele complexe ale nicotinei sunt mediate de eliberarea catecolaminei. S-a demonstrat că nicotina măreşte concentraţia serică de glucoză, cortizol, acizi graşi liberi, vasopresină şi β-endorfină.

Monoxidul de carbon interferă cu transportul şi consumul de oxigen. Deoarece fumul de ţigară conţine 2-6% monoxid de carbon, fumătorii inhalează concentraţii mari, de 400 părţi per milion (ppm) şi dezvoltă niveluri ridicate de carboxihemoglobină (COHb). Nivelul de COHb găsit la fumători este de 2-15%, în timp ce nivelul găsit la nefumători este de 1%. Nivelul mediu de COHb al fumătorilor moderaţi este de 5%. Cronic, nivelurile uşor mărite de COHb datorate fumatului sunt cauza frecventă pentru policitemie uşoară şi pot produce scăderea funcţiilor sistemului nervos central.

Fumul de ţigară şi compuşii lui sunt substanţe carcinogene la câteva specii de animale. Substanţele carcinogene majore identificate în fumul de ţigară sunt hidrocarburile aromatice polinucleare, aminele aromatice şi nitrozaminele (tabelul 389-1). Cocarcinogenele prezente în fumul de ţigară, cum este catecholul, măresc semnificativ efectele carcinogenetice.

Şi iritanţi pulmonari şi ciliotoxine puternice se găsesc în fumul de ţigară (tabelul 393-1). Aceste substanţe măresc secreţia mucoasă bronşică şi mediază scăderea acută şi cronică a funcţiei pulmonare şi muco-ciliare.

EPIDEMIOLOGIE Informaţiile provenite din studii prospective asupra populaţiei din diverse ţări au arătat că fumătorii au o rată mai mare de 70% a mortalităţii decât nefumătorii. Cam jumătate din fumătorii de ţigarete în mod regulat vor deceda eventual datorită fumatului. Efectul asupra mortalităţii este proporţional mai mare în grupele de vârstă mai tânără. Efectul asupra mortalităţii la femeile fumătoare a fost ceva mai mic decât la bărbaţii fumători, dar s-a mărit recent. Fumatul este cel mai mare risc de sănătate în S.U.A. şi este responsabil pentru aproximativ 430 000 de decese premature în fiecare an; acesta este echivalentul a mai mult de unul din cinci morţi. Bolile coronariene (BC) şi cancerul pulmonar sunt principalele cauze ale mortalităţii legate de fumat. În SUA, fumătorii acuză mai multe disfuncţii datorate bolilor cronice şi raportează mai multe zile de absenteism de la serviciu decât nefumătorii. Fumatul cauzează imense pierderi personale şi suferinţă.

Există o relaţie evidentă legată de doză între fumat şi o rată excesivă a mortalităţii în funcţie de vârsta la care a debutat fumatul, de numărul de ţigări fumate, de vechimea ca fumător şi de profunzimea inhalării. Încetarea fumatului este asociată cu o descreştere a mortalităţii. Aceste observaţii, împreună cu studiile clinice experimentale şi patologice, arată că fumatul în sine determină o rată de mortalitate excesivă.

CARACTERISTICI ALE FUMĂTORILOR Studiile demografice, antropometrice, fiziologice şi de laborator care disting fumătorii de nefumători sunt definitorii pentru diferenţierea acestor grupuri şi pentru determinarea efectelor fumatului. Fumătorii consumă mai mult alcool, cafea şi ceai decât nefumătorii. Greutatea şi presiunea sângelui sunt mai reduse, iar ritmul cardiac este mai accelerat decât al nefumătorilor. La femei fumătoare menopauza apare mai devreme decât la cele nefumătoare. Fumătorii au rezistenţa scăzută la efort şi sistem imunitar slăbit în comparaţie cu nefumătorii. O evidentă creştere a numărului macrofagelor alveolare pulmonare este prezentă la fumători, iar funcţia şi metabolismul lor sunt alterate.

Tabelul 389-1

Constituenţi selectivi ai fumului de ţigaretă

Substanţa	**Efecte**
FAZA SOLIDĂ (PARTICULE)	
„Tar“*	Carcinogen
Hidrocarburi aromate polinucleare	Carcinogen
Nicotină	Stimulent şi sedativ neuroendocrin; drog care dă dependenţă
Fenol	Cocarcinogen şi iritant
Cresol	Cocarcinogen şi iritant
β-Naftilamină	Carcinogen
N-Nitrozonornicotină	Carcinogen
Benzo(a)piren	Carcinogen
Urme de metal (de exemplu nichel,arsen, poloniu 210)	Carcinogen
Indol	Accelerator tumoral
Carbazol	Accelerator tumoral
Catecol	Cocarcinogen
FAZA GAZOASĂ	
Monoxid de carbon	Micşorează utilizarea şi transportul oxigenului
Acid hidrocianic	Ciliotoxic şi iritant
Acetaldehidă	Ciliotoxic şi iritant
Acroleină	Ciliotoxic şi iritant
Amoniac	Ciliotoxic şi iritant
Formaldehidă	Ciliotoxic şi iritant
Oxizi de azot	Ciliotoxic şi iritant
Nitrozamină	Carcinogen
Hidrazină	Carcinogen
Clorură de vinil	Carcinogen

* Agregat de particule în fumul de ţigară după deshidratare şi înlăturarea nicotinei.

Atunci când sunt comparați cu nefumătorii, fumătorii prezintă o mărire ușoară a hematocritului, a numărului de leucocite și de trombocite, ca și o scădere a nivelului vitaminei C în leucocite, a acidului uric din ser și a albuminei. La fumători, proporția între lipo-proteinele cu densitate înaltă și cele cu densitate joasă din colesterol este redusă.

CORELAȚII CLINICE Studiile numeroase făcute pe populație au arătat o asociație strânsă între fumat și câteva boli. Ateroscleroza cardiovasculară, cancerul, bolile pulmonare obstructive cronice sunt cauza mortalității și morbidității având drept cauză fumatul.

Riscurile individuale datorate fumatului variază larg. Factorii care influențează aceste riscuri includ durata, intensitatea și tipul de expunere la fumat; susceptibilitatea mediată genetic; expunerea ocupațională sau de mediu; folosirea medicamentelor; asocierea cu alți factori de risc și alte boli.

Boala cardiovasculară Fumatul este o cauză majoră a bolii coronariene (BC). Boala coronariană prematură este una din cele mai importante consecințe medicale (vezi capitolul 244). Aproximativ 20% din cele 500 000 de decese provocate de BC apărute în fiecare an în SUA pot fi atribuite fumatului. Fumatul, hipertensiunea și hipercolesterolemia sunt trei dintre principalii factori de risc ai BC. Fumatul acționează atât independent, cât și sinergic cu ceilalți factori de risc ai BC. Există o relație de cauză-efect între riscul BC și fumat. La bărbați, rata mortalității prin BC este cu 60-70% mai mare la fumători decât la nefumători. Moartea subită poate fi prima manifestare a BC și este de 2-4 ori mai probabil să apară la bărbați tineri fumători decât la nefumători. Femeile fumătoare prezintă de asemenea un risc mărit de dezvoltare a BC față de nefumătoare, iar folosirea concomitentă a țigărilor și a anticoncepționalelor orale mărește riscul de aproximativ zece ori. Printre cei care continuă să fumeze după un infarct miocardic acut mortalitatea prin BC este mai mare decât la cei care au renunțat la fumat. Fumătorii care au suportat un by-pass coronarian prezintă o mortalitate postoperatorie mărită față de nefumători. Fumatul contribuie atât la apariția aterosclerozei coronariene, cât și la evenimentele acute coronariene ischemice, trombotice și aritmice. Fumatul poate interacționa cu eficiența medicației folosită în tratarea BC, cum ar fi propanololul.

Fumatul de țigarete este o cauză importantă a bolilor cerebrovasculare și este răspunzător pentru un procent de 15% din cele 150 000 de decese prin accident vascular cerebral care apar în fiecare an în SUA. Studii largi epidemiologice au arătat la bărbați și femei creșterea riscului de accident vascular la fumători comparativ cu nefumătorii, o relație cauză-efect între fumat și riscul de AVC și o scădere a riscului cu încetarea fumatului. Printre femei, hemoragia subarahnoidiană apare mult mai frecvent la fumătoare și folosirea concomitentă a țigărilor și a contraceptivelor orale mărește semnificativ acest risc.

Fumatul este cel mai important factor de risc pentru ateroscleroza obliterantă și pentru trombangeita obliterantă. De asemenea, agravează ischemia periferică și poate afecta grefele de by-pass periferic. Rata mortalității din anevrismul aterosclerotic de aortă este mai mare la bărbații fumători decât la nefumători.

Fumatul nu este un factor de risc pentru dezvoltarea unei hipertensiuni; cu toate acestea, hipertensivii care fumează prezintă un risc mărit pentru hipertensiune malignă și pot muri din aceasta cauză. Prin asocierea cu boala pulmonară cronică obstructivă, fumatul este un factor important care conduce la boala cardiopulmonară cronică.

Cancer Fumatul este cea mai importantă cauză a mortalității prin cancer în SUA, fiind responsabil de 30% din decese prin cancer. În ciuda relației cauză-efect (bine cunoscută) între fumat și cancerul pulmonar, decedează mai mulți americani prin acest tip de cancer decât din oricare tip de tumoră (vezi capitolul 90). În 1991 au fost estimate un număr de 143 000 decese survenite din cancerul pulmonar în SUA. 85% din aceste morți se datorau fumatului. Riscul dezvoltării cancerului pulmonar este legat cantitativ de expunerea la fum. La bărbații care fumează un pachet pe zi, riscul crește de zece ori în comparație cu nefumătorii. La bărbații care fumează două pachete pe zi, riscul crește mai mult de 25 ori. Muncitorii fumători în industria azbestului prezintă un risc extrem de mare pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. La femei, fumatul a crescut rapid în SUA în ultimii 50 de ani, iar mortalitatea prin cancer pulmonar crește în prezent cu o rată mai mare la femei decât la bărbați. Cancerul pulmonar a devenit cauza principală a mortalității provocată de cancer printre femeile americane.

Fumatul este cauza cancerului de laringe, cavitate bucală, faringe, esofag și vezică atât la femei, cât și la bărbați. Fumatul este un factor important pentru dezvoltarea cancerului pancreatic și renal; este de asemenea asociat cu cancerul gastric și de col uterin și cu leucemie, hepatom, cancerul pielii care nu e melanom și cancer de anus și vulvă.

Boli respiratorii Fumatul este cauza importantă a bolilor pulmonare cronice obstructive (BPCO), adică bronșită cronică și emfizem (vezi capitolul 258). Din 80 000 morți estimate datorită BPCO în SUA în 1991, 82% au fost atribuite fumatului și multe din ele au fost precedate de disfuncții respiratorii prelungite. Există o relație cauză-efect între rata mortalității din BPCO și fumat. Depinzând de gradul de expunere la fum, bărbații fumători prezintă o rată a mortalității de 4-25 ori mai mare decât nefumătorii. Deși rata mortalității din BPCO printre femeile fumătoare este ceva mai redusă decât printre bărbații fumători, ea se mărește mult mai rapid la femei decât la bărbați. Tusea cronică, expectorația și insuficiența respiratorie sunt frecvent întâlnite la fumători. Fumătorii prezintă cu mai mare probabilitate decât nefumătorii anomalii ale testelor pentru funcțiile pulmonare, incluzând măsurarea reculului elastic, pasajul aerului prin căile aeriene mari și mici și capacitatea de difuzie. Obstrucția parțială a pasajului aerului în căile aeriene mici poate fi prezentă chiar și la fumătorii adolescenți.

Fumatul a fost asociat cu o incidență mărită a infecțiilor respiratorii și deceselor cauzate de pneumonie și gripă. Complicațiile respiratorii post-operatorii și pneumotoraxul spontan sunt obișnuite printre fumători. Deoarece fumul de tutun poate mări obstrucția căilor aeriene, astmaticii nu ar trebui să fumeze. Stomatita și laringita cronică apar mult mai frecvent la fumători.

Sarcina Fumatul poate întârzia concepția, iar fumatul în timpul sarcinii poate afecta dezvoltarea fătului. Nou născuții ale căror mame au fumat în timpul sarcinii cântaresc în medie cu 170 g mai puțin decât ceilalți. Acest efect rezultă probabil dintr-o circulație utero-placentară alterată. Mama care fumează în timpul sarcinii mărește riscul de avort spontan, de deces al fătului, de deces neonatal și de apariție a sindromului de moarte infantilă. Acest risc mărit poate fi mult mai mare în sarcinile care prezintă deja un risc datorat altor factori. Fumatul în timpul sarcinii poate de asemenea afecta dezvoltarea fizică și intelectuală pe termen lung a copilului.

Afecțiuni gastrointestinale Boala ulceroasă gastrică și duodenală este mai frecventă la fumători decât la nefumători și cauzează mai multe decese la bărbații fumători decât la nefumători. Fumatul reduce șansa de vindecare spontană sau indusă de medicamente a ulcerului peptic, mărește posibilitatea reapariției ulcerului duodenal, inhibă secreția de bicarbonat a pancreasului și reduce tonusul sfincterelor esofagian și piloric. Prin fumat se împiedică, de asemenea, inhibarea antagonistă a receptorului-2-histaminic a secreției gastrice nocturne.

Alte condiții Fumatul este un factor de risc pentru apariția prematură a ridurilor faciale, a osteoporozei la femei și a disfuncțiilor sexuale la bărbați. Se poate asocia, de asemenea, cu boala Graves, cu cataracte, degenerare maculară, boală de disc degenerativ și tulburări de somn.

Depresia Studii recente indică faptul că fumatul a crescut semnificativ printre cei care prezintă afecțiuni depresive majore. Mai mult, încetarea fumatului este mai rară printre fumătorii depresivi, comparativ cu fumătorii nedepresivi. Care este rolul jucat de antidepresive la acești indivizi care intenționează să înceteze fumatul rămâne de determinat.

Inhalarea involuntară a fumului Atmosfera interioară și alte spații închise sunt deseori contaminate de fum de tutun, care este inhalat involuntar atât de fumători, cât și de nefumători. Majoritatea poluanților atmosferici sunt eliminați de fumul secundar. El conține concentrații mai mari de compuși ai fumului decât fluxul principal, dar deoarece fumul secundar este diluat într-un volum mai mare de aer, expunerea la fum prin inhalare involuntară este mai mică decât cea asociată cu fumatul.

La început, s-a crezut că fumatul involuntar sau pasiv ar cauza, în primul rând, un efect iritant, cum ar fi o arsură oculară. Se cunoaște acum că fumul este cauza cancerului pulmonar la nefumători. Fumatul în familie este asociat cu un risc crescut de boli respiratorii acute, secreții ale urechii medii, simptome respiratorii cronice și disfuncționalități pulmonare la copii. Inhalarea involuntară a fumului poate cauza de asemenea boli coronariene.

Efectele drogului Compușii fumului de tutun induc sistemul enzimatic microzomal hepatic care este important în metabolismul unor medicamente. De exemplu, fumul mărește metabolismul propranololului, propoxifenei și teofilinei. De aici rezultă că schimbări în comportamentul fumătorului pot cauza alterări semnificative ale nivelului de medicamente din ser, ceea ce poate duce la intoxicație medicamentoasă sau la eșecul tratamentului medicamentos.

TIPURI DE FUMAT Țigările cu filtru și cu un conținut mic de gudron sau nicotină reprezintă mai mult de 95% și respectiv 55% din vânzări. Cancerul pulmonar și laringian sunt singurele boli legate de fumat pentru care consumul de țigări cu conținut scăzut de nicotină și gudron a dus la reducerea riscului comparativ cu consumul de țigări cu un conținut mare de gudron și nicotină. Oricum, în comparație cu renunțarea la fumat, beneficiile sunt minime. Consumatorii care aleg țigări cu un conținut redus de gudron și nicotină, dar fumează mai multe țigări sau inhalează mai frecvent sau mai profund pot mări gradul de expunere la substanțele dăunătoare.

Fumătorii de trabuc și pipă de obicei inhalează mai puțin fum decât fumătorii de țigări, probabil deoarece pH-ul alcalin al trabucului și pipei este mult mai iritant pentru tractul respirator; rata mortalității globale și de expunere la fumul fumătorilor de trabuc și pipă în Statele Unite este mai mică decât cea a fumătorilor de țigări; oricum, rata mortalității fumătorilor de țigări, trabuc și pipă este aproximativ egală în cazul carcinomului cavității bucale, de laringe și esofag, locuri unde expunerea la fum este similară. Rata de mortalitate a fumătorilor de trabuc și pipă din cauză de cancer cu alte localizări, BC și BPCO nu este mult mai mare față de rata nefumătorilor, dar fumătorii de trabuc și pipă care inspiră profund pot prezenta efecte adverse asupra sănătății comparabile cu cele ale fumătorilor de țigări.

Mestecatul și prizatul tutunului pot produce niveluri de nicotină în plasmă comparabile cu cele ale fumătorilor de țigări și pot duce la dependența de nicotină. Folosirea în acest fel a produselor cu tabac care nu se fumează măresc riscul cancerului bucal.

ÎNCETAREA FUMATULUI În Statele Unite între 1965-1991 prevalența fumatului la adulți a scăzut de la 52 la 28% la bărbați și de la 34 la 23% la femei. În fiecare an în Statele Unite aproximativ 1,3 milioane de fumători opresc fumatul. În 1991 erau estimați 46,3 milioane de fumători adulți și 43,5 milioane foști fumători. În ultimii ani, prevalența fumatului printre elevii de liceu a scăzut la aproximativ 20%. Rata de declin printre fumătorii mai puțin educați rămâne în urma celorlalte grupuri.

Beneficii Încetarea fumatului produce beneficii imediate și pe termen lung fizice, psihologice și economice. Simțul mirosului și gustului se poate îmbunătăți la câteva zile după renunțare. Există o reducere substanțială a riscului pentru infarctul de miocard, într-un an după întreruperea fumatului. Mortalitatea datorită fumatului scade, devenind asemănătoare cu cea de la nefumători la 15 ani după încetarea fumatului. Atunci când fumatul cronic produce modificări permanente, așa cum o face în cazul emfizemului, beneficiile încetării sunt mult mai modeste și scade rata de declin a funcției pulmonare. Societatea de chirurgie generală din SUA a sintetizat beneficiile majore și imediate ale încetării fumatului, care sunt valabile pentru bărbații și femeile de toate vârstele și pentru cei cu sau fără boli legate de fumat. Foștii fumători trăiesc în medie mai mult decât cei care continuă să fumeze. Oprirea fumatului reduce riscul de cancer legat de tutun, infarct miocardic, afecțiuni cerebro-vasculare și bronhopneumopatie cronică obstructivă. Femeile care renunță la fumat înaintea sarcinii sau în timpul primului trimestru elimină riscul nașterii unui copil cu greutate mică. Beneficiile asupra sănătății datorită încetării fumatului depășesc cu mult riscurile câștigării în greutate (2,3-6,8 kg) sau orice alte efecte adverse psihologice care pot apărea după renunțare.

Procesul de renunțare la fumat Majoritatea fumătorilor americani ar vrea să renunțe, 80% au încercat să înceteze fumatul în timpul vieții și 30% au încetat pentru cel puțin o zi să fumeze în cursul anului anterior. Majoritatea încercărilor de renunțare au un succes temporar. Încetarea fumatului este un proces dinamic, ciclic, care conduce la depășirea unui comportament de adicții. Fumătorii trec printr-o serie de stadii în încercarea de a renunța, cum ar fi gândul de a renunța, decizia de a renunța, tentativa de a renunța și menținerea statutului de fost fumător. Majoritatea celor care au renunțat recidivează și trec din nou prin aceste stadii de 3 sau 4 ori înainte de obținerea unei abstinențe pe termen lung. Mai puțin de 5% dintre fumători trec direct la statutul de fost fumător confirmat fără să experimenteze o recidivă. Factorii care încurajează încetarea pe termen lung a fumatului includ acceptabilitatea socială scăzută a fumatului, grija crescută pentru consecințele asupra sănătății în caz de fumat pasiv sau activ și costurile crescute ale produselor de tutungerie. Factorii care contribuie la recidivă includ dorința acută pentru nicotină, creșterea în greutate, presiunea socială și tentativa de a face față sentimentelor negative și conflictelor personale.

Metode de încetare a fumatului Mai mult de 90% din foștii fumători confirmați renunță fără o asistență medicală. Încetarea bruscă, „cold turkey", este metoda folosită de mai mult de 80% dintre foștii fumători care au reușit să renunțe

Tabelul 389-2

Ghid clinic pentru tratamentul dependenței de nicotină

Evaluare	
1. Istoricul fumatului	3. Starea sănătății
2. Nivelul de dependență la nicotină	4. Experiență în renunțare
	5. Interes față de renunțare
Intervenție	
1. Învățare	3. Selectarea metodei de încetare
a. Beneficiile încetării	a. Autoajutorare
b. Procesul de încetare	b. Metoda asistată de medic
c. Sindromul de sevraj	c. Înlocuirea nicotinei
2. Sfaturi de renunțare	d. Tratament comportamental
a. Mesaje individualizate	e. Terapia de grup
b. Termen de renunțare	4. Implementarea metodei
c. Încetare bruscă („cold turkey")	5. Îndeplinirea unor necesități speciale
Derularea tratamentului	
1. Aprecierea progreselor	4. Considerarea metodelor alternative
2. Asigurarea sprijinului	
3. Prevenirea recidivei	5. Redirecționarea bolnavului

la fumat. Fumătorii înrăiți și cei cu dependență de nicotină pot avea beneficii prin participare la un program special. Programele organizate implică o varietate de abordări, incluzând autoajutorare, sfatul doctorului, folosirea medicamentelor, terapia de grup, terapia comportamentală. Cu astfel de metode, creșterea cu rate de abstinență de 20 până la 30% la un an se raportează în mod obișnuit.

Metaanalizele recente ale celor aproximativ 300 studii clinice controlate arată eficacitatea tratamentului pentru încetarea fumatului. Trei modalități sunt în mod special eficiente și anume: terapia de substituție a nicotinei, suportul social prin măsuri clinice de încurajare și prin asistență și educație pentru a obține și menține încetarea fumatului. Cel mai eficient program oferă multiple modalități de tratament, implică personalul medical și cel nemedical și oferă un mesaj clar pentru a înceta fumatul prezentat în variate forme.

SFATURILE MEDICULUI CURANT Medicii dispun de modalități unice și instrumente eficiente pentru a promova încetarea fumatului. Șaptezeci de procente din fumătorii din America merg la medic cel puțin o dată pe an. Unele din aceste vizite survin când pacientul trece printr-o boală simptomatică. În aceste situații, pacienții pot fi sensibili la mesajele de a înceta fumatul, iar ratele de încetare pot fi substanțial mărite. Chiar scurte mesaje de întrerupere a fumatului prezentate de medic pot dubla ratele de încetare spontană a fumatului. Tratamentul dependenței de nicotină este cel puțin sub raport eficiență-cost la fel ca și tratamentele altor suferințe medicale frecvente, cum ar fi hipertensiunea și hipercolesterolemia.

Dependența de nicotină trebuie privită ca o problemă medicală cronică, care necesită o angajare pe termen lung și o îndemânare profesională deosebită. Trebuie notate într-o listă de probleme toate efectele date de fumat asupra pacientului. Primul scop al fiecărei consultații trebuie să fie ajutarea fumătorului să ajungă cu un pas mai aproape de renunțare. Cele trei faze esențiale pentru tratamentul medical includ stabilirea diagnosticului, intervenția și derularea tratamentului (tabelul 393-2). În timpul fazei de evaluare se strâng informații referitoare la starea de sănătate, dependența de nicotină, experiența în renunțare și interesul față de aceasta. Dacă pacientul nu dorește să înceteze fumatul, doctorul trebuie să treacă în revistă riscurile fumatului, să recomande renunțarea și să întreprindă acțiuni suplimentare până la următoarea vizită. Majoritatea pacienților sunt interesați de renunțare și ajung în faza de intervenții. Fumătorilor li se descriu beneficiile renunțării și procesul ciclic de încetare. Fumătorul este sfătuit să aleagă data renunțării și să folosească metoda bruscă. Atunci când este posibil, recomandarea de renunțare la fumat se corelează cu nevoile specifice și factorii de risc ai pacientului. O metodă de încetare este aleasă și implementată. Doctorul furnizează de obicei un material educațional, sesiuni de sfătuire și terapie de înlocuire a nicotinei. Guma de mestecat cu nicotină și plasturii transdermici îmbunătățesc rata de încetare. Nicotina transdermică dublează ratele de renunțare la fumat la majoritatea fumătorilor; acest efect este independent de intensitatea intervențiilor psihosociale. Folosirea adecvată, contraindicațiile și efectele adverse ale acestor produse trebuie luate în considerare. De exemplu, terapia de înlocuire a nicotinei nu trebuie folosită când pacientul încă fumează. Probabilitatea de succes a oricărei metode de încetare este mărită atunci când doctorul are în vedere grijile individuale, cum ar fi câștigul în greutate, și-l ajută pe fumător să dezvolte strategii practice de evitare a recidivei. Faza finală, urmărirea tratamentului, implică evaluarea progresului, asigurarea de suport și abordarea recidivei. Ultima nu trebuie văzută ca un eșec, ci ca o parte a procesului ciclic care conduce la încetare. Discuțiile trebuie să se focalizeze asupra metodelor alternative de încetare sau redirecționare către un specialist în încetarea fumatului.

Forțele politice, sociale și culturale joacă un rol critic în decizia individuală față de începerea sau oprirea fumatului. Din acest motiv doctorii trebuie să ducă și să sprijine eforturile de creștere a taxelor pentru tutun, de eliminare a reclamelor și activităților promoționale pentru tutun și de interzicere a fumatului în locuri publice.

PROFILAXIE În Statele Unite, mai mult de 90% din cazurile aflate la prima utilizare a tutunului nu au absolvit liceul. Vârsta medie pentru prima țigaretă fumată este 14,5 ani și pentru a deveni fumător zilnic este de 17,7 ani. Aproximativ 40% din adolescenții fumători care au experimentat câteva țigări devin fumători în mod regulat; cu toate că cei mai mulți adolescenți fumători vor să renunțe la fumat, ei sunt incapabili s-o facă datorită dependenței de nicotină. Deoarece unii oameni încep să fumeze după vârsta de 18 ani, profilaxia primară a fumatului în grupurile pediatrice și de adolescenți este un pas esențial în reducerea utilizării tutunului. Populația tânără care este antrenată să reziste la presiunile sociale, care apreciază dificultățile renunțării și care înțelege consecințele fumatului asupra sănătății are șanse reduse de a se apuca de fumat.

BIBLIOGRAFIE

American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. Am J Psychiatry 153:1, 1996

Doll R et al: Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. BMJ 309:901, 1994

Gries JM et al: Chronopharmacokinetics of nicotine. Clin Pharmacol Ther 60:385, 1996

Henningfield JE: Nicotine medications for smoking cessation. N Engl J Med 333:1196, 1995

Kessler DA: Nicotine addiction in young people. N Engl J Med 333:186, 1995

Us Department Of Health And Human Services: *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General.* DHHS (CDC) Publication 88-8406, 1988

Us Department Of Health And Human Services: *Preventing Tobacco Use Among Young People. A Report of the Surgeon General.* DHHS (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1994

Us Department Of Health And Human Services: *Smoking Cessation and Prevention.* Clinical Practice Guideline Number 18, Agency for Health Care Policy and Research Publication No. 96-0692, Public Health Service, DHHS, 1996

FACTORI DE RISC SPECIFICI MEDIULUI ÎNCONJURĂTOR ȘI PROFESIONALI

390 *Howard Hu, Frank E. Speizer*

FACTORI DE RISC DIN MEDIUL ÎNCONJURĂTOR ȘI PROFESIONALI

Nu poate fi subliniat în mod exagerat faptul că un istoric adecvat ambiental sau profesional este o parte esențială a studiului medical al multor boli cronice. Abordarea generală a pacientului, a cărui boală ar putea fi cauzată sau exacerbată de factori de risc din mediu sau profesionali, este detaliată în capitolul 5.

Așa cum este stabilit în capitolul 5, termenul de *factori de risc*, în acest context, este sinonim, în general, cu *toxine* și *expuneri toxice* și cuprinde factori chimici, la fel ca și alți factori de risc legați de mediul fizic și de fenomenul selecției naturale. Acești factori de risc pot exista în mediul înconjurător obișnuit sau la locul de muncă. Și fumatul, ingestia de alcool, factorii nutriționali și agenții infecțioși pot fi considerate, în sens limitat, agresiuni chimice sau de mediu.

Odată ce un risc specific a fost identificat ca factor în patogeneza unei boli sau ca o amenințare iminentă, abordarea clinică trebuie să includă dezvoltarea unei strategii, pentru prevenirea în continuare a expunerii și pentru tratarea manifestărilor specifice ale bolii, utilizând antidoturi și măsuri suportive. În capitolele următoare, sunt evaluați factorii de risc specifici, incluzând intoxicațiile acute și supradozajul medicamentos; intoxicația cu metale grele; afecțiuni cauzate de veninuri, mușcături și înțepături; înecul și preînecul; leziuni electrice; leziuni cauzate de radiații. În capitolul 254, sunt discutate pe scurt efectele poluării atmosferice asupra sănătății, expunerile respiratorii la noxe profesionale, fumatul pasiv și diferiții poluanți atmosferici toxici. Spațiul nu permite o discuție specifică în acest context despre multe alte categorii importante de factori de risc, cum sunt solvenții organici, chimicalele utilizate în industria de mase plastice, textile sintetice și cauciuc și pesticidele. Cititorul ar trebui să consulte alte texte detaliate sau surse electronice de informație pentru datele clinice pe aceste teme. Oricum, în acest volum, atenția este focalizată pe câteva rezultate selectate în lumina recentelor progrese în cercetare, care sporesc înțelegerea noastră în ceea ce privește modul în care acești factori de risc interacționează cu comportamentul uman, supunând consecutiv unor riscuri crescute atât societatea, cât și indivizii.

REZIDUURI TOXICE ȘI CONTAMINAREA PÂNZEI FREATICE Termenul de *reziduuri toxice* cuprinde chimicalele toxice, materialele radioactive și deșeurile biologice sau infecțioase. În multe comunități, reziduurile toxice au ieșit la iveală ca urmare a unei preocupări majore pentru sănătatea publică. În Statele Unite, un număr de 50.000 locuri (definite prin criterii specifice) au fost estimate că ar conține chimicale toxice. 1.000 din acestea au fost incluse ca zone „supracontaminate“ pe Lista Națională de Priorități întocmită de Agenția de Protecție a Mediului (EPA-Enviromental Protection Agency). De asemenea, probabil că există și locuri noi sau necunoscute. Aceste zone pot necesita acțiuni de remediere pe termen lung. Spectrul substanțelor existente în aceste locuri este larg și, în mod teoretic, poate include oricare din cele aproximativ 30.000 chimicale care sunt utilizate frecvent în comerț. Totuși, EPA ține sub observație mai puțin de 200 substanțe chimice, pe o listă specială de substanțe toxice, în funcție de toxicitatea lor, frecvența cu care sunt întâlnite și alți factori. Dificultatea în anticiparea riscurilor asociate zonelor cu reziduuri toxice este prezența, în general, a acestor substanțe în amestecuri a căror compoziție este rareori pe deplin cunoscută. În plus, referitor la toxicitatea lor, chimicalele pot interacționa cu o altă substanță în mod aditiv, protector sau sinergic și există puține cunoștințe pe care se bazează precizările cu privire la interacțiunile acestor amestecuri complexe.

Angajații din locurile cu deșeuri toxice și comunitatea înconjurătoare pot risca expuneri toxice prin inhalarea vaporilor toxici sau a pulberilor emanate în mod direct din zonele cu reziduuri sau din locurile de incinerare; prin ingestia de apă contaminată, datorită scurgerii la suprafață sau datorită infiltrării substanței în timpul îngrășării solului în apa de suprafață sau în pânza freatică; prin ingestia de pește sau alte viețuitoare sălbatice, de plante contaminate, sau prin contact direct. Acest ultim risc este probabil mai ales pentru copii, care pot pătrunde în zone puțin supravegheate. Poate că cea mai mare îngrijorare a locuitorilor comunității a fost contaminarea pânzei freatice cu compuși organici volatili sau solvenți (VOCs – volatile organic compounds or solvent); detectarea pe zone largi a nivelurilor scăzute de VOCs în pânza freatică împreună cu diverse studii sugerând o asociere între contaminarea apreciabilă cu VOCs a apei de băut și cancer, explică probabil prioritatea votului opiniei publice pentru evitarea riscului de cancer. Un studiu din 1983 a găsit că din cele mai frecvente 20 de substanțe chimice detectate pe Lista de Priorități Naționale din zonele cu deșeuri, 11 erau VOCs (tabelul 390-1).

Politica normativă curentă se bazează pe presupunerea că nu există un prag sub care o substanță carcinogenă să nu exercite efect sau să nu aibă risc. Astfel, odată ce o substanță este identificată ca fiind probabil carcinogenă (vezi mai jos), trebuie să se stabilească o concentrație bănuită a fi însoțită de un nivel de risc acceptabil. E limpede că există o mare incertitudine cu privire la metodele utilizate la clasificarea substanțelor carcinogene din apa de băut și la stabilirea riscurilor legate de expunerea la aceste substanțe. Oricum, contaminarea cu VOC a pânzei freatice este probabil în continuare o problemă prioritară pe arena publică.

SUBSTANȚE CARCINOGENE DIN MEDIUL ÎNCONJURĂTOR Bazate pe studii și publicații din literatură obținute prin Agenția Internațională pentru cercetarea cancerului, există destule dovezi pentru a clasifica aproximativ 50 de substanțe

Tabelul 390-1

Cei mai frecvenți compuși organici volatili detectați în 1983 de pe Lista de Prioritate Națională a zonelor cu reziduuri toxice (în ordinea frecvenței și detectării) și (când au fost cunoscute) riscurile de asociere a cancerului

Chimicale	Nivelul de risc*
Tricloretilenă	3,0
Toluen	
Benzen	1,0
Cloroform	0,43
Tetracloretilenă	0,7
1,1,1,-Tricloretan	
Etilbenzen	
Trans-1,2-dicloretan	0,4
Xilen	
Diclormetan	
Clorură de vinil	0,02

* Concentrația în apă (μg/(L)) echivalentă cu riscul de cancer în timpul vieții de $1x10^{-6}$. Estimările riscului utilizate în aceste calcule sunt obținute de la Agenția De Protecție a Mediului a S.U.A. (1990).

și procese ca probabil sau sigur carcinogene la oameni (tabelul 390-2). Unele procese sunt considerate carcinogene pe baza evidențelor epidemiologice, cu toate că agentul specific cauzator nu poate fi întotdeauna clar identificat. Promotorii tumorali nu sunt diferențiați în această listă de inițiatorii tumorali, structurile chimice și modul de acțiune fiind diverse. În jur de 150 de agenți și procese suplimentare au fost desemnate ca posibil carcinogene pe baza studiilor pe bacterii și animale, tot așa de bine ca și pe baza studiilor epidemiologice umane. Evaluarea informațiilor ce pot rezulta prin studiile umane este controversată, dar, cu siguranță, depinde de standarde minime în executarea unor asemenea studii. De exemplu, Interagency Regulatory Liaison Group recomandă ca proba de carcinogene să fie considerată pozitivă dacă testul a fost executat la cel puțin 50 de animale de ambele sexe, la două specii diferite, cu cel puțin trei grupuri de control (martorul și două niveluri de dozare), pe tot timpul vieții animalelor.

BOLI LEGATE DE CONSTRUCȚIE Rapoarte despre disconfortul și simptomele apărute în legătură cu mediul de lucru au apărut în Statele Unite în anii 1970. Cercetarea s-a bazat pe recunoașterea faptului că unele din bolile apărute în legătură cu clădirile aveau o etiologie clară; aceste boli includ afecțiuni de hipersensibilitate, infecții și exacerbări ale astmului datorate iritanților apăruți în aer. Cu toate acestea, majoritatea acestor boli, în mod particular cele cu iritație a membranelor mucoaselor, oboseală și cefalee nu au etiologie clară. Termeni ca *sick-building syndrome* – SBS –, denumit și *tight building syndrome* (sindromul clădirii etanșe), au fost utilizați pentru a desemna această constelație de simptome care a fost găsită în majoritatea investigațiilor efectuate, survenind foarte frecvent în clădirile închise ermetic și cu ventilație mecanică controlată central. În majoritatea cazurilor, caracterizarea inițială a SBS ca boală psihogenă nu a fost confirmată de investigațiile epidemiologice următoare. De când numărul instalațiilor de schimbare a aerului din interiorul camerelor a fost redus brusc în anii 1970, pentru conservarea energiei, ipoteza curentă în ceea ce privește factorii de risc s-a concentrat pe diluția neadecvată a iritanților proveniți din materialul de construcție a clădirilor (ca formaldehida conținută în materialele compozite), din materiale de birotică, ca de exemplu, hârtie de copiat fără carbon și soluție de developat fotocopii, și din produsele pentru îngrijirea personală, ca factori de risc pentru SBS. Se așteaptă cercetări suplimentare în ceea ce privește confirmarea acestei ipoteze și caracterizarea în continuare a SBS.

Tabelul 390-2

Substanțe și procese clasificate ca fiind sigur sau probabil carcinogene de către Agenția internațională de cercetare a cancerului

Aflatoxine	Estrogeni nesteroidieni
Producție de aluminiu	Estrogeni steroidieni
4-Aminobifenil	Munca în industria de mobilier
Amestecuri analgetice cu fenacetin	Exploatări miniere subterane de hematit, cu expunere la radon
Arsenic și compușii săi	Turnătorii de fier și oțel
Azbest	Producția de izopropil alcool, proces puternic acid
Producția de auramină	Producerea de indigo
Azatioprina	Melfalan
Benzen	8-Metoxipsoralen (Metoxalen) plus radiații UV
Tutun de mestecat	Uleiuri minerale netratate și moderat tratate
N, N-bis (2 cloretil)-2-naftilamină (clornafazină)	MOPP (terapie combinată cu azot mustard, vincristină, procarbazină și prednison) și alte chimioterapii combinate ce includ agenți alchilanți
Bis (clormetil) eter și clormetil metil eter (grad tehnic)	Gaz mustard (sulf mustard)
Producția și repararea de încălțăminte	2-Naftalină
1-4-Butandiol dimetansulfonat (Myleran)	Nichel și compușii săi
Clorambucil	Contraceptive orale combinate
1-(2-cloretil)-3-(4-metil-ciclohexil)-1-nitrozuree (metil CCNU)	Contraceptive orale secvențiale
Compuși de crom hexavalent	Industria cauciucului
Gaz de huilă	Uleiuri
Gudron de cărbune	Fumigene
Smoală de cărbune	Fibre azbestiforme conținând talc
Producția de coca	Produse de tabac fără fum
Ciclofosfamida	Fum de țigară
Dietilstilbestrol	Treosulfan
Erionita	Clorură de vinil
Terapia cu estrogeni	

SENSIBILITATEA CHIMICĂ MULTIPLĂ Sindromul sensibilității chimice multiple (SCM) este un diagnostic dat tot mai mult pacienților cu o varietate largă de simptome care au fost atribuite expunerii la niveluri foarte scăzute de chimicale întâlnite în mod frecvent. În general, sindromul începe după un eveniment bine definit din mediul înconjurător, cum ar fi reacția la o doză, în mod clar foarte toxică, a unui solvent organic, pesticid sau iritant respirator. Unele cazuri de SCM încep ca SBS. Persoanele afectate prezintă cel mai frecvent simptome ca fatigabilitate, stare de rău general, cefalee, amețeală, lipsă de concentrare, pierderi de memorie – simptome care se suprapun oarecum cu cele ale altor diagnostice cu etiologie nesigură, cum este, de exemplu, sindromul de fatigabilitate (oboseală) cronică. Patogeneza SCM este obscură și nu există nici o metodă dovedită pentru diagnosticul, evaluarea și tratamentul acestui sindrom. Seria de cazuri sugerând o prevalență crescută a tulburărilor afective indică rolul posibil al factorilor psihologici în cauzarea SCM și/sau în determinarea severității sale; oricum, mărturiile nu susțin SCM ca fiind o boală pur psihogenică. Unii pacienți au simptome debilitante, care sunt precipitate de expunerile accidentale la substanțe la fel de comune ca parfumurile, gazul de eșapament și vaporii emanați de vopsea. În afara excluderii altor boli curabile și a evitării expunerilor exacerbante, nu se poate face încă nici o recomandare specifică pentru tratarea pacienților cu SCM. O adunare recentă a savanților europeni reuniți la World Health Organization recomandă ca denumirea de SCM să fie înlocuită cu termenul de *boală idiopatică legată de mediu (idiopathic enviromental illness – IEI).*

MODIFICĂRI CLIMATICE GLOBALE Un număr crescut de date indică responsabilitatea activităților umane pentru modificările climatice globale, care pot, direct sau indirect, să crească expunerea umană la factorii de risc din mediu. A fost stabilită cu fermitate depleția ozonului stratosferic prin fluorurile de carbon clorinate, având drept consecință creșterea expunerii la radiația ultravioletă. Creșterea riscurilor de cancer cutanat și cataractă este acceptată ca rezultat al acestui fenomen. Mai puțin clar este dacă efectele imunosupresive ale radiațiilor ultraviolete detectate la animale și in vitro au impacte clinice importante asupra rezistenței umane la infecții. Deși incertitudinea în privința modelării climei persistă, o cantitate de informații crescută, dacă nu copleșitoare, indică faptul că producerea gazelor reziduale prin activitatea umană favorizează încălzirea globală (efect de seră). O preocupare proeminentă este dacă încălzirea globală poate declanșa apariția și diseminarea bolilor infecțioase grave, cum sunt infecțiile determinate de țânțari (malaria, denga și encefalita virală), infecțiile declanșate de apa contaminată și boli determinate de toxine (holera, intoxicația cu organisme acvatice cu cochilie). Organizația pentru Sănătatea Planetei (The World Health Organization) a identificat încălzirea globală ca una dintre cele mai mari provocări ale sănătății publice din secolul douăzeci și unu.

BIBLIOGRAFIE

BOURBEAU J et al: Prevalence of sick building syndrome symptoms in office workers before and after being exposed to a building with an improved ventilation system. Occup Environ Med 53:204, 1996

GOLDBERG MS et al: Incidence of cancer among persons living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec. Arch Environ Health 50:416, 1995

JEEVAN A, KRIPKE ML: Ozone depletion and the immune system. Lancet 342:1159, 1993
PATZ JA et al: Global climate change and emerging infectious diseases. JAMA 275:217, 1996
SPARKS PJ et al: Multiple chemical sensitivity syndrome: A clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. II. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. J Occup Med 36:718, 1994

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: *Health Effects Assessment Summary Tables*, first/second quarters, FY-1990. Washington, DC, Office of Solid Waste and Emergency Response, 1990
WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Climate Change and Human Health*. Geneva, World Health Organization, 1996

SECȚIUNEA 1

BOLI DATORATE TOXICELOR, SUPRADOZAJULUI MEDICAMENTOS ȘI VENINURILOR

391

Christopher H. Linden, Frederick H. Lovejoy Jr.

INTOXICAȚIA ȘI SUPRADOZAJUL MEDICAMENTOS

Intoxicația se referă la dezvoltarea efectelor nocive ce urmează expunerii la chimicale. Într-o doză suficientă, substanțe care de obicei sunt inofensive, ca de exemplu, oxigenul și apa, pot determina intoxicație. În schimb, în cantități mici, toxice ca arsenic sau cianură pot fi consumate fără să se producă efecte nocive. Prin urmare, administrarea unei substanțe poate sau nu să fie nocivă, depinzând de condițiile expunerii. *Supradozarea* este expunerea la o cantitate excesivă de substanță, destinată în mod normal consumului, și nu implică în mod necesar intoxicația.

Intoxicațiile pot fi localizate (limitate la ochi, piele, plămâni sau tractul gastrointestinal), sistemice sau mixte, în funcție de doză, absorbție, distribuție, potențial toxic și susceptibilitatea organismului gazdă. Absorbția și distribuția sunt influențate de proprietățile substanței toxice (greutate moleculară, grad de ionizare, lipo- și hidrosolubilitatea, afinitate pentru proteine) și ale barierelor biologice (compoziția membranelor, dimensiunile porilor, sistemele chimice de transport) pe care le traversează.

Efectele locale se datorează reacțiilor chimice nespecifice, cum sunt oxidarea, denaturarea proteinelor, efectul sicativ și acțiunea ca solvent. Severitatea și reversibilitatea efectelor sunt dependente de doză (concentrație), durata contactului, agresivitatea toxicului, tipul și starea regiunii afectate. Natura, extinderea, severitatea și reversibilitatea efectelor sistemice depind de doză, agresivitatea și posibilitatea metabolizării toxicului, de rezervele funcționale ale organismului și de prezența complicațiilor secundare (șoc, hipoxie). Alte variabile care influențează toxicitatea sunt coexistența altor afecțiuni, expuneri la toxice în antecedente (aceasta însemnând inducție sau inhibiție enzimatică, toleranță) și diferențele individuale ale răspunsului biologic, ale concentrațiilor tisulare (farmacodinamica) și/sau ale absorbției, distribuției, metabolizării și eliminării substanțelor (farmacocinetica). *În comparație cu o doză terapeutică, efectele unei supradozări încep mai devreme, ajung la maxim cu întârziere și durează un timp îndelungat.*

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, în fiecare an, expunerile chimice duc la peste 5 milioane de solicitări de tratament sau consiliere medicală. Cele mai întâlnite modalități de expunere la acțiunea toxicelor sunt ingestia (74%), contactul dermic (87%) sau oftalmic (6%), inhalarea (5%), mușcăturile sau înțepăturile (3%) și calea parenterală (0,3%). Substanțele implicate cel mai frecvent includ agenții de curățat, analgezicele, produsele cosmetice, plantele, preparatele antitusive și antigripale, hidrocarburile. Majoritatea expunerilor sunt acute, accidentale, se produc la domiciliu, au consecințe nocive minime sau absente și afectează copiii mai mici de 6 ani. Produsele farmaceutice sunt implicate în 41% din expuneri și în 75% din intoxicațiile severe sau fatale.

Expunerile accidentale pot fi determinate de folosirea inadecvată a substanțelor chimice la locul de muncă sau în timpul jocului, produs greșit etichetat, citirea greșită a etichetei, identificarea greșită a chimicalelor neetichetate, autoadministrarea neinformată a medicamentelor și erori în dozarea acestora de către asistente, părinți, farmaciști, medici și vârstnici. Cu excepția consumului de alcool etilic, tentativele de suicid sunt cele mai frecvente cauze ale expunerii voluntare la acțiunea toxicelor. Intoxicațiile involuntare se pot produce prin folosirea voluntară a medicamentelor pentru efectele lor psihotrope (utilizare abuzivă) sau prin autodozare excesivă (utilizare necorespunzătoare).

În jur de 5% din victimele expunerii la substanțe chimice necesită spitalizare. Ele reprezintă 5-10% din totalul transporturilor cu ambulanța, din vizitele la camera de gardă și internările în secția de terapie intensivă; creșterea la procentul de 30% din internările în secția de psihiatrie este sugerată de tentativa de suicid prin supradozare. Tentativele de suicid sunt responsabile de majoritatea intoxicațiilor severe sau fatale. Cele mai frecvente decese sunt produse de intoxicația cu monoxid de carbon, acestea producându-se înaintea sosirii la spital. Majoritatea efectelor letale legate de medicamente sunt produse de analgezice, antidepresive, sedative-hipnotice, stimulente și droguri, agenți cardiovasculari, medicamente antiastmatice și antihistaminice. Agenții chimici nefarmaceutici implicați în intoxicațiile letale includ substanțe chimice anorganice, alcooli și glicoli, produse autocinetice, chimicale anorganice, agenți cu proprietăți detergente și hidrocarburi.

DIAGNOSTIC

Deși intoxicațiile pot mima diferite afecțiuni, diagnosticul corect se poate stabili de obicei prin anamneză, examen fizic, determinări de laborator uzuale și toxicologice și urmărirea evoluției bolii. *Anamneza* va include timpul, calea, durata și circumstanțele (localizare, evenimente concomitente, dacă actul a fost voluntar) expunerii la toxice; denumirea și cantitatea fiecărui medicament, substanță chimică sau component implicat; debutul, natura și severitatea simptomelor; ce măsuri de prim ajutor s-au aplicat și rapiditatea instituirii acestora; antecedentele personale medicale și psihiatrice.

În multe cazuri, victima este confuză, în comă, nu conștientizează expunerea suferită, este incapabilă sau nu dorește să admită producerea acesteia. Circumstanțele în care se suspectează o intoxicație acută includ debutul inexplicabil al unei afecțiuni la o persoană anterior sănătoasă; antecedente de probleme psihiatrice (mai ales sindrom depresiv); modificări recente ale stării de sănătate, ale stării materiale sau ale relațiilor sociale; debutul unei afecțiuni în timpul manipulării unor substanțe chimice sau al ingestiei alimentelor, băuturilor (mai ales etanol) sau medicamentelor. Pacienții la care boala debutează imediat după sosirea

din străinătate sau după arestarea pentru acte contravenționale trebuie suspectați de prezența drogurilor ilicite în organism (tractul gastrointestinal). Familia, prietenii, personalul paramedical, poliția, farmaciștii, medicii și colegii sau patronii pot furniza informații referitoare la obiceiurile, hobby-urile, modificările comportamentale, medicația accesibilă și evenimentele petrecute anterior. Investigarea locului unde a fost găsită victima și cercetarea îmbrăcămintii poate duce la descoperirea unor mesaje care indică intenția de sinucidere sau a unor recipiente cu medicamente sau substanțe chimice golite. Codul imprimat pe pilule și eticheta ambalajelor pot folosi la identificarea compoziției și a potențialei toxicități a unei substanțe bănuite a fi determinat intoxicația în cauză, cu ajutorul unui material bibliografic scris, al unei baze de date computerizate, al fabricantului sau al centrului regional de informare toxicologică.

Examenul fizic trebuie inițial focalizat asupra evaluării semnelor vitale și a statusului cardio-respirator și neurologic. Statusul fiziologic poate fi caracterizat ca stimulat, deprimat, discordant sau normal, pe baza valorilor pulsului, presiunii sangvine, ratei respiratorii, temperaturii și stării mentale. Poate fi formulat un diagnostic diferențial (tabelul 391-1). Examinarea ochilor (nistagmus, mărimea și reactivitatea pupilară), a abdomenului (peristaltism intestinal și vezica urinară) și a pielii (arsuri, leziuni buloase, culoare, temperatură, umiditate, pliu cutanat, semne de înțepături) poate limita suspiciunile diagnostice la un sindrom particular. Încadrarea severității intoxicației într-un anume grad (tabelul 391-2) este utilă pentru stabilirea evoluției bolii și răspunsului la tratament.

Tabel 391-2

Gradele de severitate ale intoxicațiilor cu efecte stimulatoare/depresoare asupra funcțiilor organismului și ale sindromului de abstinență

Grad de severitate	Semne și simptome
INTOXICAȚII CU EFECTE STIMULATOARE	
Gradul 1	Transpirații, înroșirea feței, hiperreflexie, iritabilitate, midriază, tremor
Gradul 2	Confuzie, febră, hiperactivitate, hipertensiune, tahicardie, tahipnee
Gradul 3	Delir, manifestări maniacale, hiperpirexie, tahiaritmii
Gradul 4	Comă, convulsii, colaps cardiovascular
INTOXICAȚII CU EFECTE DEPRESOARE	
Gradul 1	Stare letargică din care pacientul poate fi trezit; poate răspunde la întrebări și poate executa comenzi
Gradul 2	Stare comatoasă; răspunde la stimuli dureroși; reflexele cu centrii în trunchiul cerebral și cele osteotendinoase sunt nemodificate
Gradul 3	Stare comatoasă; nu răspunde la stimuli dureroși; majoritatea reflexelor sunt absente; depresie respiratorie.
Gradul 4	Stare comatoasă; nu răspunde la stimuli dureroși; reflexe absente; depresie respiratorie și cardiovasculară.

Pacientul trebuie examinat pentru depistarea traumatismelor și a afecțiunilor asociate. Cu excepția monoxidului de carbon, teofilinei și drogurilor care produc hipoxie și hipoglicemie, convulsiile și disfuncționalitățile neurologice produse prin intoxicații nu sunt aproape niciodată de tip focal. Din aceste

Tabel 391-1

Diagnosticul diferențial al intoxicațiilor pe baza statusului fiziologic, prin determinarea semnelor vitale și a activității SNC

Stimulat	Deprimat	Discordant	Normal
Sindrom simpatomimetic	**Sindrom simpatolitic**	**Asfixianți**	**Agenți cu absorbție lentă**
Amfetamine	Blocanți α-adrenergici	Monoxid de carbon	Carbamazepina
Bronhodilatatoare (agoniști β2 adrenergici)	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Cianură	Preparate digitalice
Cofeină	Antiaritmice	Hidrogen sulfurat	Dilantin
Cocaină	Antidepresive (triciclice)	Gaze inerte	Pilule enterosolubile
Decongestionante (agoniști α adrenergici)	Blocanți β-adrenergici	Fumuri iritante, gaze, vapori	Lomotil
Alcaloizi de ergot	Blocanți ai canalelor de calciu	Methemoglobinemie	Salicilați
IMAO	Clonidină	Erbicide nitrofenolice	Preparate cu eliberare susținută
Teofilină	Decongestionante (imidazoline)	**Sindroame ale SNC**	**Agenți cu distribuție lentă**
Hormoni tiroidieni	Digitală	Disulfiram	Preparate digitalice
Sindrom anticolinergic	**Sindrom colinergic**	Distonie/Reacții extrapiramidale	Metale grele
Antidepresive (triciclice)	Betanecol	Izoniazidă	Litiu
Antihistaminice	Insecticide tip carbonat	Sindrom neuroleptic malign	Salicilați
Agenți antiparkinsonieni	Ecotiofat	Sindrom serotoninic	**Agenți activați în funcție de metabolism**
Antispastice (GI, GU)	Medicamente pentru miastenia gravis (de ex., piridostigmina)	Stricnina	Acetaminofen
Alcaloizi de belladonă	Insecticide organofosforice	Inhalarea de hidrocarburi volatile	Cloramfenicol
Ciclobenzaprină	Fizostigmină	**Agenți activi de membrană**	Hidrocarburi clorinate
Midriatice (topice)	Pilocarpină	Amantadină	Etilen glicol
Orfenadrine	Urecolin	Agenți antiaritmici	L-tiroxină
Plante/ciuperci	**Sindrom opioid**	Antidepresive (ciclice)	Metanol
Fenotiazine	Analgezice	Blocanți β-adrenergici	Paraquat
Sindrom halucinogen	Agenți antidiareici	Fluoruri	Unii inductori ai methemoglobinei
LSD și analogii săi	Antispastice (GI)	Metale grele	**Inhibitori de căi metabolice**
Marijuana	Heroină	Litiu	Disulfiram
Mescalină și analogii săi	Opium	Anestezice locale	Inhibitori ai sintezei de hormoni tiroidieni
Fenciclidină	**Sindrom sedativ-hipnotic**	Meperidina	Inhibitori ai monoaminoxidazei
Sindrom de abstinență	Alcooli	Agenți neuroleptici	Salicilați
Antidepresive	Antiepileptice	Propoxifena	**Inhibitori ai sintezei de acizi nucleici**
Blocanți β adrenergici	Barbiturice	Chinine și alți agenți antimalarici	Agenți anticanceroși
Clonidină	Benzodiazepine	**Acidoză metabolică (lactat redus, mare deficit anionic)**	Agenți antivirali
Etanol	Bromură	Cetoacidoză alcoolică	Medicamente imunosupresive
Opioide	γ-Hidroxibutirat	Etilenglicol	Ciuperci/amatoxine
Sedative - hipnotice	Hidrocarburi	Metanol	Podofilină
	Glutetimidă	Metformin/Fenformin	**Expuneri nontoxice**
	Metiprilon	Paraldehidă	**Boală psihogenă**
	Relaxante musculare	Salicilate	
		Sulfuri/sulfat	
		Toluen	

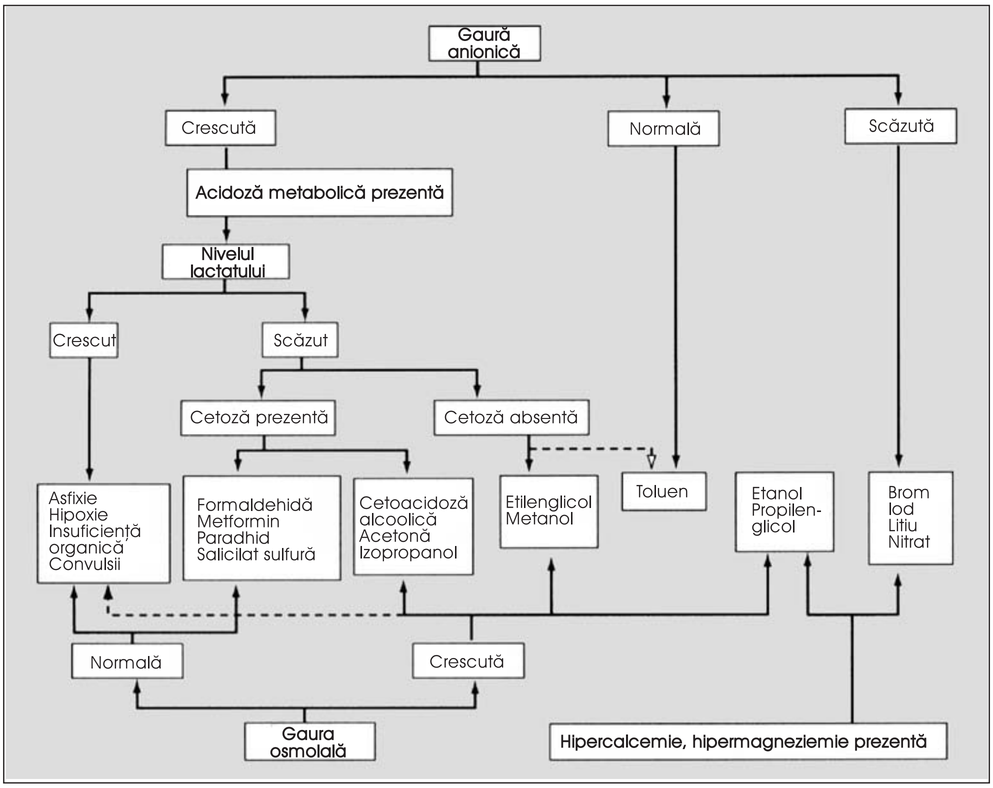


FIGURA 391-1 Diagnostic diferențial al intoxicațiilor bazat pe teste de laborator de rutină. Linia punctată indică posibile căi.

considerente, existența unor manifestări focale trebuie să îndrepte atenția spre depistarea unor leziuni structurale la nivelul sistemului nervos central (SNC). Atunci când anamneza este neclară, toate orificiile trebuie cercetate, pentru depistarea eventualelor arsuri chimice sau a unor droguri. Mirosul aerului respirat sau al vărsăturilor, culoarea unghiilor, pielii sau urinei pot constitui indicii diagnostice.

Evaluarea paraclinică poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial al intoxicației (figura 391-1). Acidoza metabolică cu deficit anionic poate fi cauzată de un număr de substanțe (tabelul 391-1); este caracteristică intoxicației cu metanol, etilen glicol și salicilați, dar se poate întâlni în orice intoxicație care produce hipoxie, hipotensiune sau convulsii. Concentrația lactatului seric este joasă (mai mică decât deficitul anionic) în primele situații menționate și este ridicată (aproape egală cu deficitul anionic) în ultima. Un deficit anionic anormal de scăzut se poate datora intoxicației cu bromură, iod, litiu, nitrat sau hipercalcemiei sau hipermagnezimiei. Dacă deficitul osmolal, adică diferența dintre osmolalitatea serică determinată și osmolalitatea calculată (în funcție de valorile sodiului seric, glucozei și azotului ureic din sânge), este mai mare de 10 mmol/l, trebuie suspectată prezența în organism a unui solvit cu greutate moleculară mică, de tipul alcool, glicol, cetonă sau un electrolit sau glucid nedozat. Un astfel de deficit se poate datora cetoacidozei diabetice sau acidozei lactice. Deficitul osmolal permite o evaluare a cantității de anioni prezentă (tabelul 391-3). Cetoza poate fi datorată acetonei, alcoolului izopropilic și salicilaților. Hipoglicemia se poate datora intoxicației cu blocanți β adrenergici, chinine, etanol, agenți hipoglicemianți orali și salicilați, în timp ce hiperglicemia sugerează intoxicația cu acetonă, agoniști β adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, fier sau teofilină. Hipokalemia poate fi cauzată de bariu, agoniști β adrenergici, diuretice, teofilină sau toluen; hiperkalemia sugerează intoxicația cu agoniști α adrenergici, blocanți β adrenergici, digitale sau fluoruri. Substanțele toxice care produc simptomatologie specifică și modificări de laborator tipice sunt prezentate în bibliografia indicată.

Edemul pulmonar (sindromul de detresă respiratorie a adultului sau ARDS) poate apărea în intoxicațiile cu monoxid de carbon, cianuri, narcotice, paraquat, fenciclidină, sedative-hipnotice și salicilați; în cazul inhalării de gaze iritante, fum sau vapori (amoniac, oxizi metalici, mercur); sau în anoxie prelungită, hipertermie sau șoc. Pneumonia de aspirație este frecvent întâlnită la pacienții comatoși, la cei cu convulsii și care au ingerat produse petroliere distilate. Pe radiografiile abdominale simple se pot observa formațiuni radioopace, consecutiv ingestiei de săruri de calciu, cloralhidrat, hidrocarburi clorurate, capsule enterosolubile, metale grele, pachete cu droguri ilicite, compuși iodați, săruri de potasiu, agenți psihoterapeutici, litiu, fenotiazine și salicilați.

Bradiacardia și blocurile AV majore se întâlnesc la pacienții intoxicați prin ingestia de substanțe antiaritmice, β-blocanți, blocanți ai canalelor de calciu, agenți colinergici (carbamat sau insecticide organofosforice), digitalice, litiu, fenilpropanolamina sau antidepresive triciclice. Intervale QRS și QT prelungite sunt generate de hiperkalemie și agenții de membrană activi (tabelul 391-1). Tahiaritmiile ventriculare se pot întâlni în intoxicațiile cu digitalice, medicamente ce acționează activ asupra membranei, simpatomimetice sau agenți ce potențează efectul catecolaminelor endogene, cum ar fi cloralhidratul și hidrocarburile alifatice sau halogenate.

Examenul urinei și sângelui (la nevoie și al conținutului gastric sau al mostrelor de substanțe toxice) sunt utile în confirmarea sau excluderea unei posibile intoxicații. Interpretarea datelor de laborator necesită cunoașterea testelor folosite pentru screening și confirmare diagnostică (diferite metode de cromatografie lichidă, determinări colorimetrice și fluorometrice, multiplicare enzimatică și probe radioimune (cromatografia gazoasă, spectrometria de masă), sensibilitatea (limita de depistare a substanțelor) și specificitatea lor, cel mai bun tip de probă biologică pentru analiză și momentul optim al recoltării probelor biologice destinate analizelor de laborator. Este esențială colaborarea personală cu laboratorul. Un rezultat negativ poate însemna că substanța toxică nu

Tabelul 391-3

Efectele solviților asupra osmolalității serului

Agent	**Concentrația serică aproximativă (mg/dl) a solviților care vor crește osmolalitatea serului cu 1 mmol/kg**
Alcooli	
Etanol	4,6
Isopropanol	6,0
Metanol	2,6
Glicoli	
Etilenglicol	5,2
Propilenglicol	7,6
Cetone	
Acetonă	5,8
Electroliți	
Calciu	4 (2 mmol/l)
Magneziu	2,4 (2 mol/l)
Zaharuri	
Manitol	18
Sorbitol	18

este detectabilă prin testul folosit sau că aceasta se găsește într-o concentrație mult prea mică în momentul recoltării probei biologice. În ultima situație, se poate obține pozitivarea rezultatelor prin repetarea examinării după un interval de timp.

Deși există unele teste de screening rapide, testele serioase necesită 2-6 ore până la definitivare, și tratamentul de urgență se va baza pe anamneză, examen fizic și testele paraclinice de rutină. Când pacientul este asimptomatic sau când tabloul clinic este concordant cu datele anamnestice, screening-ul calitativ nu este nici util clinic, nici indicat din punctul de vedere al costului. În schimb, acesta este extrem de valoros în cazul pacienților care prezintă semne toxice severe sau de etiologie inexplicabilă, de exemplu, bolnavii comatoși care prezintă convulsii, în caz de instabilitate cardiovasculară, acidoză metabolică sau respiratorie și aritmii cardiace nesinusale. Dozarea cantitativă este utilă în cazul acetaminofenului, acetonei, alcoolului (inclusiv etilenglicolului), antiaritmicelor, antiepilepticelor, barbituricelor, digoxinului, metalelor grele, litiului, salicilaților, teofilinei, precum și în carboxihemoglobinemie și methemoglobinemie. De multe ori, rezultatele sunt disponibile în decurs de o oră.

Răspunsul la administrarea antidoturilor poate fi folosit și în scop diagnostic. Dispariția stării confuzionale și redresarea semnelor vitale la câteva minute după administrarea intravenoasă a dextrozei, naloxonei sau flumazenilului, practic confirmă diagnosticul de hipoglicemie, intoxicație cu narcotice și, respectiv, benzodiazepine. Remiterea promptă a reacțiilor acute distonice (extrapiramidale) consecutiv administrării intravenoase a unei doze de benztropină sau de difenhidramină confirmă implicarea etiologică a drogurilor. Urina colorată asemănător vinului rosé după administrarea unei doze diagnostice de deferoxamină este un argument în favoarea intoxicației cu fier, atunci când dozarea fierului seric și a capacității totale de legare a fierului nu sunt disponibile imediat. Dispariția manifestărilor centrale și periferice consecutive intoxicației cu anticolinergice la administrarea fizostigminei este o confirmare diagnostică, însă fizostigmina poate produce reacții de trezire la pacienții cu depresie a SNC de etiologie diversă.

În absența unui istoric de expunere la substanțe chimice, *evoluția clinică* poate sugera un diagnostic de intoxicație. În mod caracteristic, intoxicațiile se dezvoltă și se rezolvă mai repede decât alte afecțiuni. Semnele și simptomele caracteristice apar într-o oră de la expunerea acută, ating un maxim în câteva ore și se rezolvă în ore până la zile. Oricum, absența semnelor și simptomelor imediat după o supradozare nu exclude existența unei intoxicații.

Rx TRATAMENT

Principii generale Obiectivele terapeutice includ susținerea funcțiilor vitale, oprirea absorbției toxicului, creșterea eliminării acestuia, administrarea antidoturilor specifice și prevenirea unor expuneri ulterioare (tabelul 391-4). Tratamentul depinde de tipul toxicului și modul de expunere la acțiunea acestuia, de cantitatea, de timpul scurs între expunerea și prezentarea la medic și de severitatea intoxicației. Cunoștințele referitoare la farmacodinamica și farmacocinetica toxicului sunt esențiale.

Pentru pacienții care ajung la medic înaintea debutului manifestărilor intoxicației (*în fază pretoxică*), prioritatea principală este decontaminarea, tratamentul bazându-se doar pe anamneză. Întotdeauna se ia în considerare potențialul toxic maxim, consecutiv expunerii maxime. În cazurile în care este indicată efectuarea decontaminării gastrointestinale, în scopul reducerii absorbției și a scăderii toxicității, această manevră trebuie să fie prima măsură terapeutică. Deoarece îndepărtarea toxicului este cu atât mai eficientă cu cât este efectuată mai precoce, anamneza și examenul fizic trebuie efectuate rapid. Este de asemenea indicat abordul venos și monitorizarea cardiacă, mai ales în cazul pacienților cu ingestie toxică potențial severă sau anamneză neclară. Alegerea procedurii de detoxifiere depinde de potențiala toxicitate, de disponibilitatea, eficacitatea și contraindicațiile fiecărei metode și de natura, severitatea și riscul de apariție a complicațiilor. În cazul tratamentului la domiciliu al pacienților cu ingestii accidentale, anamneză sigură și toxicitate medie, se pot provoca vărsături cu sirop de ipeca. La pacienții spitalizați, administrarea cărbunelui activ are eficacitate comparabilă sau superioară, contraindicații și complicații mai reduse și este mai puțin invazivă decât ipeca sau lavajul gastric. Metodele alternative trebuie folosite dacă agentul toxic ingerat nu este absorbit corespunzător pe cărbunele activ. Cu excepția situației în care a avut loc ingestia unei supradoze potențial severe și pacientul e comatos, folosirea unui tub pentru lavaj gastric, cu lumen mare, este rar indicată la un pacient asimptomatic, deoarece se pot produce complicații serioase (aspirație și perforație esofagiană) consecutiv folosirii forțate a unui tub pentru spălături gastrice la un pacient necooperant.

Când nu este posibilă obținerea unei anamneze clare și când se suspectează o intoxicație cu efecte tardive sau o afectare ireversibilă, trebuie trimise probe de sânge și urină pentru examen toxicologic și, dacă este necesar, pentru determinări cantitative. Datorită absorbției și distribuției continue, nivelurile sanguine pot fi superioare celor tisulare și pot să nu fie corelate cu toxicitatea. Totuși, niveluri sanguine ridicate ale unor compuși ai căror metaboliți au acțiune

Tabelul 391-4

Principii fundamentale în tratamentul intoxicațiilor

TERAPIE DE SUSȚINERE	
Menținerea permeabilității căilor respiratorii	Tratamentul convulsiilor
Oxigenare/ventilație	Corectarea anomaliilor termice
Tratamentul aritmiilor	Echilibrare metabolică
Echilibrare hemodinamică	Prevenirea complicațiilor secundare
PREVENIREA CONTINUĂRII ABSORBȚIEI TOXICULUI	
Decontaminare gastro-intestinală	Decontaminarea altor regiuni
Vărsături induse prin sirop de ipeca	Detoxifiere oculară
Lavaj gastric	Detoxifiere cutanată
Cărbune activ	Golirea cavităților organismului
Irigație intestinală totală	
Administrare de purgative	
Diluare	
Îndepărtare endoscopică/chirurgicală	
FAVORIZAREA ELIMINĂRII TOXICULUI	
Doze repetate de cărbune activ	Eliminare extracorporeală
Forțarea diurezei	Dializă peritoneală
Modificarea pH-ului urinar	Hemodializă
Chelare (vezi capitolul 397)	Hemoperfuzie
	Hemofiltrare
	Plasmafereză
	Exsanguinotransfuzie
	Oxigenoterapie hiperbară
ADMINISTRARE DE ANTIDOTURI	
Neutralizare prin anticorpi	Antagonizarea efectelor metabolice
Neutralizare prin legare chimică	Antagoniștii fiziologici
PREVENIREA EXPUNERII ULTERIOARE	
Educarea persoanelor adulte	Înștiințarea agenților specializate
Supravegherea copiilor	Referate psihiatrice

mult mai toxică decât a compușilor originali (acetaminofen, etilenglicol, metanol) indică necesitatea unor manevre terapeutice suplimentare (antidoturi, dializă).

După evaluare și decontaminare, anumiți pacienți pot fi externați, deoarece toxicitatea estimată este minimă sau momentul manifestării toxicității maxime a fost depășit fără incidente. Monitorizarea cel puțin 4-6 ore după decontaminarea gastrointestinală este suficientă pentru a afirma că majoritatea pacienților care au rămas asimptomatici se pot externa fără probleme. Cu toate acestea, pacienții care au ingerat substanțe ce încetinesc evacuarea gastrică și motilitatea intestinală, cu disociere și absorbție lentă sau care tind să formeze în organism metaboliți activi (tabelul 391-1) pot necesita o monitorizare prelungită. La acești pacienți, evidențierea unui scaun cu conținut de cărbune înaintea externării ar trebui să asigure prevenirea absorbției tardive și toxicitatea consecutivă.

În intervalul dintre debutul intoxicației și momentul efectelor maxime (*faza toxică*), tratamentul se bazează în principal pe datele clinice și de laborator. Primele priorități sunt resuscitarea și stabilizarea pacienților. Toți pacienții simptomatici trebuie să beneficieze de acces intravenos, suplimentare cu oxigen, monitorizare cardiacă, supraveghere permanentă și evaluări pe bază de ECG, radiologice și de laborator. Pacienților care prezintă alterarea stării de conștiență, mai ales celor comatoși sau care au convulsii, trebuie să li se administreze intravenos în bolus glucoză, naloxon, tiamină și alte antidoturi indicate. Măsurile de înlăturare a toxicului trebuie inițiate de urgență. Trebuie împiedicată continuarea absorbției, prin administrarea cărbunelui activ. Evacuarea gastrică prin utilizarea siropului de ipeca sau prin lavaj este potrivită pentru agenții care nu sunt absorbiți de cărbune. Deoarece există riscul sindromului de aspirație, siropul de ipeca trebuie administrat cu mari precauții în prezența disfuncțiilor SNC actuale sau probabile. Cărbunele medicinal poate fi administrat per os sau printr-un tub gastric. În cazurile rare în care se produce alterarea stării pacientului după această secvență terapeutică, se va efectua o nouă spălătură gastrică și se va administra o nouă doză de cărbune. Este mult mai eficientă administrarea cărbunelui atât înainte, cât și după lavajul gastric, decât administrarea acestuia doar ulterior spălăturii. La pacienții în stare gravă, se poate administra o doză inițială de cărbune prin intermediul unui tub nazogastric cu lumen mic (nr. 18 French sau mai puțin), concomitent cu instituirea monitorizării și măsurilor de susținere. După ce starea pacientului se stabilizează, se poate efectua lavaj gastric cu un tub oro-gastric cu diametru mai mare, urmat de o a doua doză de cărbune.

Măsurile terapeutice care cresc eliminarea toxicului pot diminua durata expunerii la acțiunea nocivă a acestuia și pot reduce severitatea afectării. Cu toate acestea, trebuie comparate riscurile și beneficiile. De obicei, este necesar un diagnostic de certitudine (în general, confirmare prin determinări de laborator). Dializa intestinală cu cărbune activ, în doze repetate, este inofensivă și eficace în accelerarea eliminării unui număr mare de substanțe toxice. Diureza și terapia chelatoare sunt eficace în cazul unui număr relativ redus de substanțe nocive, folosirea lor asociindu-se cu potențiale complicații. Metodele extracorporale sunt eficace în îndepărtarea multor toxice, dar costul crescut și riscurile le restrâng utilizarea doar în cazul pacienților la care alte soluții terapeutice sunt ineficiente.

Pacienții cu intoxicații severe (comă, depresie respiratorie, hipotensiune, anomalii cardiace de conducere, hipo- sau hipertermie, convulsii), cei care necesită o monitorizare permanentă, administrare de antidoturi sau terapie pentru accelerarea eliminării toxicului, cei care prezintă o agravare progresivă a stării clinice și cei cu serioase afecțiuni medicale supraadăugate vor fi internați în cadrul secțiilor de terapie intensivă. Pacienții cu intoxicații medii sau moderate pot fi tratați în cadrul unui serviciu de medicină generală sau în departamentul de monitorizare al serviciilor de urgență, în funcție de durata și calitatea monitorizării necesare (observare clinică intermitentă versus monitorizare continuă clinică, cardiacă și respiratorie). Persoanele care au avut tentative de sinucidere necesită supraveghere continuă, până când starea lor denotă, cel puțin aparent, că nu vor mai recurge la o altă tentativă.

Terapia de susținere va continua în perioada dintre punctul maxim al toxicității și restabilirea completă (*faza de rezoluție* a intoxicației), până în momentul în care pacientul devine alert și anomaliile ECG sau de laborator dispar. Administrarea repetată a cărbunelui medicinal poate preveni rebound-ul toxic ce poate apărea în momentul în care se restabilește funcționalitatea tractului gastrointestinal și toxicul încă prezent în intestin este absorbit sau se generează suplimentar metaboliți activi. Deoarece toxicul este eliminat din sânge înainte de epurarea tisulară, nivelurile sanguine sunt în general mai mici decât cele din țesuturi în timpul fazei de remisiune și, din nou, nu sunt corelabile cu toxicitatea reală. Acest fapt este valabil în special în cazul decontaminării prin procedee extracorporale. Din cauza redistribuirii substanței toxice, se poate produce creșterea concentrației sanguine a acesteia și rebound-ul simptomatologiei clinice la finalul procedurilor de acest tip. Atunci când efectele toxice sunt produse prin acțiunea unor metaboliți, poate fi necesară continuarea terapiei pacienților asimptomatici, datorită nivelurilor sanguine toxice ulterioare (acetaminofen, etilenglicol și metanol).

Terapia de susținere Scopul terapiei suportive este menținerea homeostaziei fiziologice până în momentul în care se realizează detoxifierea, precum și prevenirea și tratamentul unor complicații secundare, cum sunt aspirația, escarele de decubit, edemul cerebral și pulmonar, pneumonia, rabdomioliza, septicemia, insuficiența renală, boala trombembolică și afectarea generalizată a organismului prin hipoxie prelungită sau șoc.

Supravegherea respirației este o componentă importantă a terapiei de susținere. Pe lângă pacienții care necesită intubație endotraheală pentru ventilație mecanică, mulți au nevoie de această manevră terapeutică pentru împiedicarea aspirației conținutului gastrointestinal sau chiar a toxicului în căile aeriene. Reflexul de vomă nu este indicator sigur al necesității intubației. Deoarece există situații în care pacientul își poate menține permeabilitatea căilor respiratorii când este stimulat, dar nu și atunci când este nesupravegheat, se va efectua intubație profilactică în toate cazurile în care bolnavul nu este capabil să înghită lichide fără ajutor. Pacienții extrem de agitați pot necesita intubație pentru protejarea căilor respiratorii (datorită existenței sau riscului de producere a convulsiilor) și sedare, pentru a controla agitația și a preveni hipertermia, acidoza și rabdomioliza. Deoarece evaluarea clinică a necesității oxigenoterapiei și a ventilației este deseori inadecvată, cel mai indicat este efectuarea oximetriei și determinărilor gazelor sanguine arteriale.

Edemul pulmonar indus prin diferite substanțe chimice este de obicei noncardiac. În schimb, dacă există depresii SNC și anomalii de conducere cardiacă, etiologia cardiogenă este foarte probabilă. Determinarea presiunii în artera pulmonară poate fi necesară pentru a stabili etiologia și terapia adecvată. Oxigenarea membranară extracorporeală poate fi potrivită pentru insuficiența respiratorie severă, dar reversibilă.

Manifestările *cardiovasculare* includ aritmii produse direct prin acțiune cardiotoxică, prin reflexe cardiovasculare patologice sau prin tulburări ale echilibrului metabolic. Tahicardiile supraventriculare asociate cu hipertensiune și

excitarea SNC sunt aproape întotdeauna datorate agenților ce cauzează exitație generală (vezi tabelul 391-1). Majoritatea cazurilor prezintă severitate medie sau moderată și necesită doar supraveghere sau sedare nespecifică cu benzodiazepine. Dacă gravitatea este mare, ori se asociază instabilitate hemodinamică, dureri precordiale sau ischemie, evidențiată ECG, este indicată terapia specifică. Hipoxia, hipoglicemia și alte cauze metabolice ale stimulării simpatice trebuie, de asemenea, incluse în diagnosticul diferențial. La pacienții cu hiperactivitate simpatică, se preferă tratamentul cu o combinație de α și β blocanți (labetalol), blocanți ai canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem) sau o combinație de β blocanți cu vasodilatatoare (esmolol și nitroprusiat). Pentru intoxicațiile anticolinergice, se preferă fizostigmina. Tahicardia supraventriculară fără hipertensiune este în general secundară vasodilatației sau hipovolemiei și răspunde la administrarea de lichide.

Administrarea xilinei și fenitoinului se poate face în general fără probleme în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare, dar cea a β blocanților poate fi riscantă dacă etiologia aritmiei nu este sigur hiperactivitatea de tip simpatic. În intoxicația cu antidepresive triciclice (și probabil cu alți agenți membranari activi), chinidina și procainamida sunt contraindicate (datorită efectelor electrofiziologice similare), dar bicarbonatul de sodiu poate fi benefic. Administrarea sulfatului de magneziu și stimularea tip overdrive (prin izoproterenol sau un pacemaker) poate fi utilă la pacienții cu torsada vârfurilor și interval QT prelungit. La pacienții cu intoxicație digitalică severă se folosesc magneziul și anticorpii antidigoxinici. Înregistrările ECG invazive (esofagiene sau intracardiace) pot fi necesare uneori, pentru a stabili originea (ventriculară sau supraventriculară) a tahiaritmiilor cu complexe largi (vezi capitolul 231). Dacă pacientul este stabil hemodinamic, este totuși mai prudentă o atitudine de monitorizare expectativă, decât administrarea unui agent antiaritmic cu potențial nociv. Aritmiile pot fi rezistente la terapia medicamentoasă atâta timp cât există modificări acido-bazice și electrolitice, hipoxie și hipotermie necorectate.

Bradiaritmiile asociate cu hipotensiune vor fi tratate în general după modul prezentat în capitolul 230. În cazul intoxicației cu β blocanți sau blocanți ai canalelor de calciu, este eficientă administrarea glucagonului, respectiv a calciului. Terapia cu anticorpi specifici poate fi necesară în intoxicația digitalică. Abordarea terapeutică a hipotensiuniii a fost prezentată în capitolul 38. Dacă aceasta nu răspunde la expansiunea volemică, sunt indicate norepinefrina sau dopamina în doze mari. Susținerea circulatorie prin pompe de contrapulsație cu balon intra-aortic sau prin by-pass cardiopulmonar total ar putea fi luată în considerație pentru insuficiența cardiacă severă, dar reversibilă.

Manifestările SNC sunt o componentă importantă a intoxicațiilor. Convulsiile induse medicamentos pot fi rezultatul stimulării directe sau indirecte a neuroreceptorilor SNC (sau al inhibării acestora), al destabilizării membranei neuronale, ischemiei, edemului sau anomaliilor metabolice. Convulsiile consecutive stimulării excesive a receptorilor catecolaminergici (intoxicație simpatomimetică sau halucinogenă și sindromul de abstinență) sau scăderii activității acidului γ amino-butiric (GABA) (intoxicația cu izoniazidă) sau a glicinei (intoxicația cu stricnină) sunt cel mai bine tratate cu agoniști GABA, de tipul benzodiazepinelor sau barbituricelor. Deoarece benzodiazepinele și barbituricele acționează prin mecanisme ușor diferite (primele cresc frecvența și ultimele durata deschiderii canalelor de cloruri, ca răspuns la GABA), terapia cu amândouă poate fi eficientă, în timp ce nici una din substanțe nu e eficientă singură. Convulsiile produse de izoniazidă, care inhibă sinteza GABA, este posibil să nu răspundă la agoniștii acestuia, până nu se restabilește sinteza GABA, aceasta pentru că agoniștii nu acționează în absența GABA. Pentru încetarea acestui tip de convulsii, adeseori se impune administrarea dozelor mari de piridoxină, necesară în sinteza GABA. Pentru substanțele care au efecte dopaminergice centrale (fenciclidină), poate fi utilă administrarea unui agent antagonist de tipul haloperidolului. Convulsiile care se produc prin destabilizare membranară (în intoxicații cu β blocanți, antidepresive ciclice) pot necesita administrarea unui agent activ membranar de genul fenitoinului sau a agoniștilor GABA. În situații rare (intoxicație cu anticolinergice sau cianuri), este indicată administrarea antidoturilor.

Tratamentul convulsiilor secundare ischemiei, edemului sau anomaliilor metabolice trebuie să includă corectarea cauzei subiacente. Deoarece convulsiile prelungite pot duce la rabdomioliză și acidoză severă, în cazurile refractare la terapia uzuală este indicată paralizia neuromusculară. Monitorizarea prin EEG și continuarea tratamentului anticonvulsivant sunt necesare pentru a preveni instalarea unor sechele neurologice permanente.

Se vor trata corespunzător hipo- și hipertermia, anomaliile funcționale metabolice, hepatice, renale și complicațiile secundare.

Împiedicarea absorbției toxicului *DECONTAMINAREA GASTROINTESTINALĂ* *Cărbunele activat*, sub formă de suspensie apoasă sau cu adaos de purgative, se administrează per os, prin biberon (la sugari), cu cana sau prin tuburi nazogastrice cu lumen mic (la pacienții necooperanți). Doza recomandată este de 1-2 g/kg corp, folosind 8 ml de lichid de diluție pentru fiecare gram de cărbune, aceasta în cazul în care nu este disponibilă o suspensie gata preparată. Gustul poate fi îmbunătățit prin adăugarea unui îndulcitor (sorbitol) sau a unei arome (de cireșe, ciocolată sau cola). Cărbunele adsoarbe pe suprafața sa toxicul prezent în lumenul intestinal, complexul format fiind evacuat pe cale fecală. Complexul cărbune-toxic poate fi de asemenea eliminat din stomac prin inducerea vărsăturilor sau prin spălături. In vitro, cărbunele adsoarbe 90% sau mai mult din majoritatea substanțelor toxice, când este administrat într-o cantitate de 10 ori mai mare decât toxicul. Cărbunele nu absoarbe bine substanțele chimice încărcate electric (ionizate), așa cum sunt acizii minerali, alcalii, cianurile înalt disociate, fluorurile, fierul, litiul și alte substanțe anorganice. Experimental s-a arătat că adsorbția substanțelor chimice este diminuată prin administrare de cărbune în medie cu 73% atunci când administrarea are loc în primele 5 minute, cu 51% în primele 30 de minute și cu 36% în primele 60 de minute. Cărbunele are o eficiență egală sau superioară siropului de ipeca sau lavajului gastric. Spălătura gastrică, urmată de administrarea de cărbune, este mai eficientă decât cărbunele singur, iar folosirea acestuia înainte și după lavajul gastric are rezultate superioare față de folosirea doar a cărbunelui sau față de administrarea de cărbune numai după spălătură. În general, rezultatele clinice după tratamentul doar cu cărbune medicinal sunt mai favorabile față de cazurile tratate cu ipeca și apoi cărbune sau prin lavaj urmat de administrarea de cărbune medicinal. Efectele adverse ale cărbunelui medicinal constau în greață, vărsături și diaree sau constipație. De asemenea, cărbunele poate împiedica absorbția agenților terapeutici administrați per os. Complicațiile includ obstrucția mecanică a căilor aeriene, aspirație, vărsături și obstrucție intestinală și infecție, prin colmatarea cărbunelui. Cărbunele medicinal este contraindicat la pacienții cu ingestie de substanțe corozive, deoarece este opac la vizualizarea prin endoscopie.

Spălătura gastrică se efectuează folosind un tub orogastric nr. 28 French și nr. 40 la adulți; se administrează un volum de lichid de aproximativ 5 ml/kg corp. Cu excepția sugarilor, apa potabilă este o soluție acceptată. Pacientul va fi plasat în poziție Trendelenburg și decubit lateral stâng, pentru a preveni aspirația (chiar în cazul intubației endotraheale). Experimental s-a demonstrat că lavajul gastric scade absorbția

toxicului în medie cu 52% dacă se efectuează în primele 5 minute de la ingestie, cu 26% dacă se practică în primele 30 min și cu 16% în primele 60 de minute. Eficacitatea este similară cu cea a administrării de ipeca. La o zecime dintre pacienți, sunt recuperate cantități semnificative din drogurile ingerate. Ca și în cazul administrării de ipeca, efectele lavajului asupra evoluției clinice a intoxicaților sunt necunoscute. Aspirația se întâlnește frecvent (până la 10% din cazuri), mai ales atunci când spălăturile sunt incorect efectuate. Complicațiile serioase (introducerea tubului intratraheal, perforații gastrice și esofagiene) se produc la aproximativ 1% din pacienți. Din această cauză, tubul de spălătură trebuie introdus doar de către medic, iar pacientul trebuie imobilizat în timpul manevrei (chiar prin sedare farmacologică dacă este nevoie). Spălătura gastrică este contraindicată la pacienții cu ingestie de substanțe corozive și hidrocarburi provenite din distilarea petrolului, datorită riscului de inducere a unei pneumonii de aspirație (prin hidrocarburi) și de perforație gastroesofagiană.

Siropul de ipeca se administrează per os, în doze de 30 ml la adulți, 15 ml la copii și 10 ml la sugari. Se vor administra și lichide. Ipeca irită mucoasa gastrică și stimulează zona trigger chemoreceptoare centrală. Vărsăturile se produc de obicei la aproximativ 22 minute după administrarea siropului de ipeca. Doza se poate repeta, dacă nu apar vărsăturile. Experimental s-a demonstrat că ipeca reduce absorbția chimică în medie cu 60% dacă se administrează în primele 5 minute de la ingestie și cu 32% dacă este ingerat în prima jumătate de oră și 30% dacă e administrat în prima oră. Deoarece nu s-au putut stabili grupuri de referință adecvate, nu se cunoaște eficacitatea sa la pacienții care au ingerat o supradoză. Efectele adverse includ letargia la copii (12%) și vărsăturile incoercibile (8-17%). Folosirea cronică a siropului de ipeca (de către cei cu anorexia nervoasă sau bulimici) poate produce anomalii hidroelectrolitice, efecte toxice asupra cordului și miopatie. Cu excepția aspirației, complicațiile serioase sunt practic inexistente. Au fost raportate însă cazuri izolate de rupturi și perforații gastrice și esofagiene, și chiar stări de șoc. Ipeca este contraindicată la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale gastrointestinale, la cei cu depresie a SNC și convulsii sau care au ingerat substanțe toxice corozive și cu acțiune rapidă asupra SNC (camfor, cianuri, antidepresive triciclice, propoxifen, stricnină).

Irigația intestinală totală se efectuează prin administrarea unei soluții de curățare intestinală care conține electroliți și polietilen glicol (Golytely, Colyte) per os sau prin tubaj gastric, cu o viteză de 0,5 l/oră la copii și 2 l/oră la adulți, până când efluxul rectal devine clar. Pacientul trebuie să fie plasat în poziție șezândă. Deși datele statistice disponibile sunt limitate, irigația intestinală totală este posibil să fie mai eficientă decât metodele prezentate anterior, mai ales în cazul pacienților ce au ingerat corpi străini, pachete cu droguri ilicite sau medicamente cu eliberare lentă și agenți slab absorbiți de cărbune.

Sărurile purgative (fosfatul disodic, citratul și sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu) sau *zaharurile* (manitol, sorbitol) stimulează evacuarea pe cale rectală a conținutului gastrointestinal. Cel mai eficient purgativ este sorbitolul, în doză de 1-2 g/kg corp. Administrate singure, purgativele nu împiedică absorbția toxicului. Scopul primar al utilizării purgativelor este prevenirea constipației consecutive administrării de cărbune medicinal. Colicile abdominale, greața și uneori vărsăturile sunt efecte secundare ale administrării purgativelor. Complicațiile administrării repetate includ hipermagnezemia și diareea excesivă. Sunt contraindicate la pacienții care au ingerat substanțe corozive și la cei cu diaree preexistentă. Purgativele care conțin magneziu vor fi evitate la pacienții cu insuficiență renală.

Diluarea se realizează prin ingestia de către pacient a 5 ml/kg corp de apă sau alte lichide, cât mai curând după ingestia substanțelor corozive (acizi, baze). Diluția poate avea efect adjuvant la administrarea siropului de ipeca. În alte circumstanțe nu este indicată, deoarece crește rata disocierii (dizolvării) și a absorbției capsulelor, tabletelor și altor solide.

Îndepărtarea endoscopică sau chirurgicală a toxicelor este utilă în situațiile rare de genul ingestiei unui corp străin potențial toxic, care nu tranzitează tractul gastrointestinal, în cazul prezenței unei cantități potențial letale de metale grele (arsen, fier, mercur, taliu) sau a unor concrețiuni formate din comprimate (barbiturice, glutetimide, metale grele, litiu, meprobamat, preparate cu eliberare susținută). Pacienții care au ingerat pachete de cocaină, devenite toxice prin fisurare sau ruptură, necesită intervenție chirurgicală de urgență.

DECONTAMINAREA ALTOR REGIUNI ALE ORGANISMULUI Tratamentul expunerilor topice (mai ales la acțiunea corozivilor și solvenților) se face prin spălare abundentă cu apă, soluții saline sau alte lichide hipo- și izotone disponibile. Soluțiile saline se preferă pentru irigarea oculară. Pentru decontaminarea tegumentelor este eficientă o triplă spălare, cu apă, săpun și apoi din nou cu apă. În caz de inhalare a toxicelor, se va recurge inițial la expunerea la aer curat sau oxigenoterapie. Îndepărtarea lichidelor toxice din organele cavitare, de exemplu, vagin sau rect, se realizează cel mai bine prin irigații/clisme. Toxicele solide (pachete cu droguri, comprimate) vor fi îndepărtate manual, sub control vizual.

Accelerarea eliminării substanțelor toxice Deși eliminarea majorității toxicelor poate fi accelerată prin intervenții terapeutice, eficacitatea farmacocinetică (îndepărtarea drogului cu o viteză mai mare decât cea a eliminării intrinseci) și beneficiile clinice (scurtarea duratei toxicității, ameliorarea evoluției) sunt deseori pur teoretice. De aici rezultă o concluzie practică, aceea că decizia de folosire a unor asemenea procedee trebuie să se bazeze pe toxicitatea existentă sau preconizată, precum și pe eficacitatea potențială, costul și riscul acestor măsuri terapeutice.

DOZE REPETATE DE CĂRBUNE MEDICINAL Administrarea repetată, per os, a cărbunelui (cu adaos de sorbitol pentru stimularea motilității intestinale) crește eliminarea anumitor substanțe toxice. Se recomandă, în general, administrarea unei doze de 1 g/kg corp la fiecare 2-4 ore, eventual mai scăzută la pacienții care au motilitate gastrointestinală redusă, pentru a evita regurgitarea. Experimental, acest tratament accelerează eliminarea majorității medicamentelor sau substanțelor chimice testate (carbamazepină, dapsonă, diazepam, digoxin, glutetimid, meprobamat, metotrexat, fenobarbital, fenitoin, salicilați, teofilină, acid valproic). Eficacitatea este aproape similară hemodializei în cazul unor substanțe (teofilina, de exemplu). Administrarea unor doze repetate de cărbune medicinal nu are însă efect în accelerarea eliminării clorpropamidei, imipraminei sau a altor substanțe care sunt slab adsorbite pe cărbunele activat.

DIUREZA FORȚATĂ ȘI MODIFICAREA PH-ULUI URINAR Stimularea diurezei și captarea ionică prin modificarea pH-ului urinar pot preveni reabsorbția renală a toxicelor care sunt excretate prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Deoarece membranele sunt mai permeabile față de moleculele neionizate decât față de cele ionizate, toxicele acide (pK_a redus) sunt ionizate și eliminate împreună cu o urină alcalină, iar toxicele bazice sunt „captate“, prin ionizare, în urina acidifiată. Diureza salină poate accelera excreția renală de alcool, bromură, calciu, fluorură, litiu, meprobamat, potasiu și izoniazidă. Prin diureză alcalină (pH urinar de 7,5 sau mai mare și un debit urinar de 3-6 ml/kg corp/oră) se grăbește eliminarea erbicidelor acide clorfenoxiacetice, a clorpropamidei, a diflunisalului, fluorurilor, metotrexatului, fenobarbitalului (și probabil și a altor barbiturice cu acțiune de lungă durată)

și a salicilaților. Contraindicațiile sunt reprezentate de insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală și edemul cerebral. Parametrii acido-bazici și hidro-electrolitici trebuie atent monitorizați. Diureza salină poate accelera excreția bromurilor, calciului, fluorurilor, litiului, meprobamatului, potasiului și izoniazidei. Diureza acidă crește eliminarea renală a amfetaminelor, clorochinei, cocainei, anestezicelor locale, fenciclidinei, chinidinei, chininei, simpatomimeticelor, stricninei, antidepresivelor triciclice și tocainidului. Riscurile metodei au determinat abandonarea utilizării pe scară largă, deoarece eficacitatea clinică nu este exact cunoscută.

ÎNDEPĂRTAREA TOXICULUI PRIN METODE EXTRACORPORALE Dializa peritoneală, hemodializa și trecerea sângelui printr-o coloană de cărbune sau rășini fixatoare, hemofiltrarea, plasmafereza și exsanguinotransfuzia pot îndepărta orice substanță toxică din sistemul circulator. Compușii toxici care sunt eliminați cel mai bine prin dializă sunt substanțele cu greutate moleculară mică (<500 Da), cu hidrosolubilitate ridicată, cu afinitate redusă pentru proteine, volum de distribuție mic (<1 l/kg corp), cu timp de înjumătățire (și deci eliminare) mare și clearance de dializă ridicat comparativ cu clearance-ul corporal total. Eficacitatea celorlalte procedee incluse în această categorie nu este limitată de greutatea moleculară, hidrosolubilitate sau combinarea cu proteine.

Dializa trebuie luată în considerare în intoxicațiile severe cu barbiturice, bromuri, cloralhidrat, etanol, etilenglicol, alcool izopropilic, litiu, metanol, procainamidă, teofilină, salicilați și probabil cu metale grele. Deși hemoperfuzia poate avea eficacitate superioară în îndepărtarea unora dintre aceste toxice, ea nu corectează dezechilibrele acidobazice și electrolitice asociate. Hemoperfuzia trebuie luată în calcul în intoxicațiile severe cu cloramfenicol, dizopiramidă și sedativ-hipnotice (barbiturice, eticlorvinol, glutetimid, meprobamat, metaqualone), fenitoin, procainamidă și teofilină. Ambele procedee descrise necesită însă acces venos central și administrarea anticoagulantelor sistemice, producând deseori hipotensiune tranzitorie. Hemoperfuzia poate produce și hemoliză, hipocalcemie, trombocitopenie. Dializa peritoneală și exsanguinotransfuzia sunt mai puțin eficiente, dar pot fi folosite atunci când alte metode nu sunt disponibile, sunt contraindicate sau sunt dificil de realizat din punct de vedere tehnic (la sugari, de exemplu). Exsanguinotransfuzia îndepărtează toxicele care afecteză hematiile (de exemplu, în methemoglobinemie sau în hemoliza indusă de arsen). Eficacitatea celorlalte metode de îndepărtare extracorporală nu este încă bine definită.

Candidații la aceste proceduri terapeutice invazive sunt reprezentați de pacienții cu intoxicații severe, a căror stare se deteriorează în ciuda terapiei suportive intensive, cei cu toxicitate potențial prelungită, ireversibilă sau fatală, cei care au niveluri sanguine extrem de mari ale toxicelor, cei cărora le lipsește capacitatea de autodetoxifiere, datorită insuficienței hepatice sau renale, și cei care au afecțiuni medicale serioase, capabile să influențeze negativ evoluția intoxicațiilor.

ALTE METODE Eliminarea metalelor grele poate fi favorizată prin chelare și prin excreția urinară a complexelor metal-substanță chelatoare, iar îndepărtarea monoxidului de carbon se poate accelera prin oxigenoterapie hiperbară (vezi secțiunea de prezentare a intoxicațiilor specifice).

Administrarea antidoturilor Antidoturile contracarează efectul substanțelor toxice prin neutralizarea acestora (prin reacții antigen-anticorp, chelare, legare chimică) sau prin antagonizarea efectelor lor fiziologice (stimularea activității antagoniste a sistemului nervos, furnizarea unor substraturi metabolice sau a unor receptori competitivi). Antidoturile pot reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea, dar majoritatea sunt potențial toxice. Substanțele toxice sau situațiile care se pretează la administrarea antidoturilor includ acetaminofenul, agenții anticolinergici, anticoagulantele, benzoadiazepinele, β blocanții, blocanții canalelor de calciu, monoxidul de carbon, substanțele colinergice, cianurile, digitalicele, medicamentele care produc reacții distonice, etilenglicolul, fluorurile, metalele grele, hidrogenul sulfurat, hipoglicemiantele, izoniazida, methemoglobinemia, narcoticele, simpatomimeticele și Vacor. Deoarece folosirea fără riscuri a antidoturilor necesită identificarea corectă a substanței toxice sau a sindromului existent, terapia cu antidoturi este prezentată alături de substanțele toxice cel mai frecvent incriminate în intoxicații.

Profilaxia expunerilor ulterioare Intoxicațiile sunt afecțiuni care pot fi prevenite. Din nefericire, există adulți sau copii care au predispoziție spre utilizarea toxicelor și la care recurențele sunt frecvente. Adulții supuși expunerilor accidentale trebuie educați asupra precauțiilor necesare în folosirea medicamentelor și a substanțelor chimice (în conformitate cu instrucțiunile de pe etichete). Pacienții dezorientați pot necesita asistență în administrarea medicației. Eforturi speciale trebuie depuse și pentru evitarea erorilor făcute de către persoanele care îngrijesc bolnavul. Pacienții trebuie sfătuiți să evite circumstanțele care duc la expunerea la acțiunea substanțelor chimice sau la intoxicații. Vor fi înștiințate instituțiile specializate, în toate situațiile de expunere la factori de risc din mediu sau profesionali. În cazul copiilor și al persoanelor care au prezentat intoxicații prin supradozaj voluntar, cea mai eficientă metodă este limitarea accesului la substanțele toxice. În încăperile în care locuiesc sau care sunt frecventate de copii, produse ca băuturi alcoolice, medicamente, produse toxice care există la domiciliu (produse auto, de curățat, combustibili, produse destinate animalelor, produse de toaletă etc.), plantele necomestibile și vitaminele trebuie păstrate departe de copii, în locuri bine încuiate sau inaccesibile. Pacienții care suferă de depresie sau psihoză necesită evaluare psihiatrică, crearea unei bune dispoziții și urmărire îndeaproape. Ei vor primi rețete pentru o cantitate limitată de medicamente. Toți pacienții vor fi monitorizați pentru complianța și răspunsul la terapie.

SUBSTANȚE TOXICE

Toxicele prezentate în acest subcapitol se întâlnesc frecvent, au potențial letal sau necesită intervenții terapeutice speciale. Cele care au fost omise sunt descrise în bibliografia indicată.
→ Alcoolul, cocaina, halucinogenele și opioidele sunt abordate în capitolul 386-388 și intoxicația cu metale grele în capitolul 397.

ACETAMINOFENUL Administrat în doze terapeutice, acetaminofenul este metabolizat la sulfați și conjugați glucuronici, iar produșii rezultați sunt excretați urinar. Cantități minime sunt excretate nemodificate sau sub formă de acid mercapturic, consecutiv conjugării hepatice cu glutation. Administrarea unei supradoze de 140 mg/kg corp (sau mai mare) produce suprasolicitarea și blocarea prin suprasaturare a căilor de glucuronoconjugare și sulfoconjugare, ceea ce duce la o fracție crescută de acetaminofen metabolizat la acid mercapturic. După ce glutationul hepatic se epuizează, se formează metaboliți reactivi, care se leagă covalent de hepatocite și produc citoliză. Acetaminofenul este absorbit rapid la nivel gastric și intestinal și are un volum de distribuție de 1 l/kg corp. Concentrațiile plasmatice variază între 160 și 660 μmol/l (0,5-2,0 mg/dl) după ingestia unei doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 2-4 ore, dar poate crește dacă apare hepatotoxicitatea.

Toxicitate clinică Manifestările precoce ale intoxicației sunt nespecifice și nu au valoare predictivă pentru toxicitatea hepatică consecutivă. La 2-4 ore după ingestie apar greața, vărsăturile, transpirațiile și paloarea. Depresia SNC este absentă

dacă nu a fost ingerat și un agent depresor. În cursul a 24-48 h, apare hepatotoxicitatea, care se evidențiază prin durere la palparea hipocondrului drept și hepatomegalie medie. Funcția renală poate fi și ea afectată. Determinarea paraclinică a toxicității hepatice se realizează prin evidențierea timpului de protrombină prelungit și creșterea bilirubinei serice și a concentrațiilor transaminazelor serice (AST, ALT). În intoxicațiile severe, poate apare insuficiență hepatică. O dublare a timpului de protrombină și/sau o bilirubină serică mai mare de 68 μmol/l (4 mg/dl) în zilele 3-5 de la ingestie indică prezența hepatotoxicității. Histologic, leziunile hepatice variază mult, de la citoliză la necroză centrolobulară. La pacienții care își revin, funcția hepatică se restabilește în decurs de 1 săptămână, iar modificările histologice dispar în decurs de 3 luni.

Diagnostic Se va determina nivelul seric al acetaminofenului în intervalul cuprins între 4 și 24 ore de la ingestie și va fi comparat cu nomograma Rumack-Matthew (figura 391-2). Un nivel peste linia care indică limita inferioară a riscului pe nomogramă indică o posibilă hepatotoxicitate și necesitatea terapiei cu antidot.

TRATAMENT

La pacienții care ajung la medic în mai puțin de 4 ore de la ingestie, tratamentul inițial constă în decontaminarea gastrointestinală. Se va administra cărbune medicinal (cărbunele nu interacționează semnificativ cu acetilcisteina). La pacienții cu un nivel total al acetaminofenulului potențial toxic, se va administra acetilcisteină, o doză de atac de 140 mg/kg corp, urmată de doze de întreținere de 70 mg/kg corp, administrate la 4 ore (până la 17 doze). Tratamentul are eficacitate maximă dacă este instituit în primele 8-10 ore. Efectele secundare includ greața, vărsăturile și disconfortul epigastric. Dacă terapia a fost instituită înainte de a cunoaște nivelul seric și dacă acesta s-a dovedit ulterior a fi inferior limitei toxice, tratamentul va fi oprit.

ACIZI ȘI BAZE Substanțele alcaline obișnuite includ înălbitorii industriali, substanțele pentru curățat instalațiile sanitare (hidroxid de sodiu), cele pentru curățat suprafețe (amoniac, fosfați), detergenții de haine sau pentru veselă (fosfați, carbonați), acumulatorii, soluțiile pentru curățat dantura (borați, fosfați, carbonați) și tabletele Clinitest (hidroxid de sodiu). Acizii sunt folosiți pentru igienizarea toaletelor (acid fluorhidric, fosforic, sulfuric), în armată (acid clorhidric), ca și componenți ai soluțiilor antirugină (acid fluorhidric și oxalic), în acumulatorii automobilelor (acid sulfuric) și pentru curățarea plăcilor de ardezie (acid fluorhidric și acid nitric).

Substanțele alcaline produc necroză de lichefiere, cu arsuri chimice tisulare rapid progresive, penetrante, generând un risc mai mare de perforație a esofagului și a stomacului decât acizii. Acizii produc necroză de coagulare. Ambele tipuri de substanțe produc arsuri ale cavității bucale, esofagiene și gastrice. Lipsa afectării cavității bucale nu exclude existența unor leziuni la nivelul esofagului sau stomacului. Formele lichide tind să producă arsuri superficiale, adeseori circumscrise, pe o arie extinsă, în timp ce formele solide și comprimatele produc arsuri profunde, localizate. Severitatea arsurilor este condiționată de durata contactului, cantitatea ingerată și pH-ul (mai ales <2, >12) produsului ingerat. Alți corozivi decât acizii și bazele, care produc toxicitate similară, includ substanțe casnice de albit (hipocloritul de sodiu), peroxid de hidrogen, hidrazine și fenoli.

Toxicitate clinică Arsurile cavității bucale produc sialoree, durere, disfonie și disfagie. Examenul local evidențiază eritem, edem, ulcerații și necroză. Arsurile profunde pot distruge terminațiile nervoase de la nivelul mucoasei și în consecință produc anestezie. Simptomatologia esofagiană include durere la deglutiție, durere retrosternală și sensibilitate la palparea regiunii gâtului. Se pot produce vărsături cu sânge sau mucus.

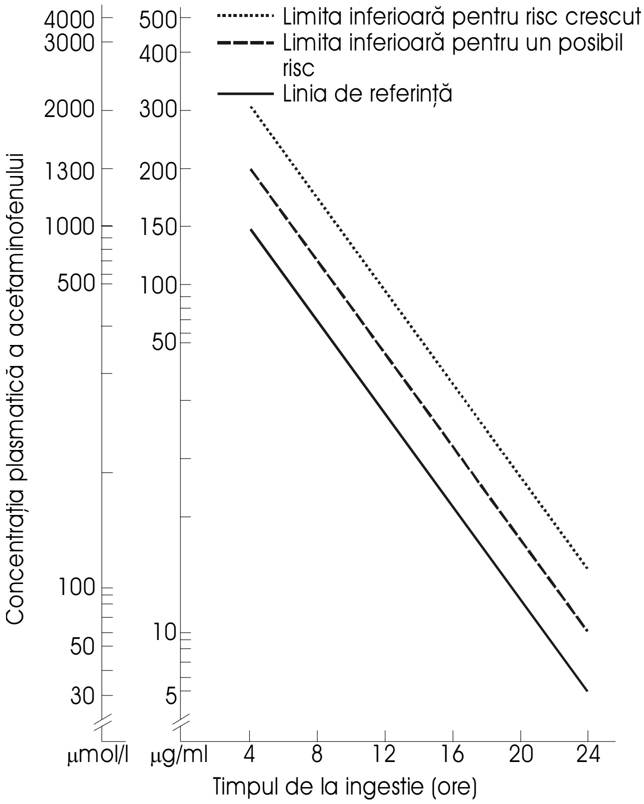


FIGURA 391-2 Nomogramă pentru stabilirea gradului de risc al intoxicației cu acetaminofen, în funcție de concentrația plasmatică inițială a acestuia. (*După BH Rumack, H Matthew, Pedriatrics 55:871, 1975.*)

Perforația esofagului consecutivă ingestiei de substanțe alcaline este sugerată de creșterea intensității durerii toracice, deseori asociată cu tulburări respiratorii. Durerea epigastrică, vărsăturile și sensibilitatea la palpare pot fi consecințele arsurilor gastrice. Aspirarea acizilor sau a bazelor poate produce traheită și bronhopneumonie fulminante. În cazurile severe apar hipotensiune, șoc, acidoză metabolică, disfuncție hepatică și renală, hemoliză și coagulare intravasculară diseminantă. Arsurile profunde, mai ales cele extensive sau circumferențiale, pot fi urmate de fibrozare, cu stricturi consecutive și obstrucție esofagiană (în cazul substanțelor alcaline) sau de stenoză pilorică (în cazul substanțelor acide).

Diagnostic Simptomele, o anamneză amănunțită și semnele fizice vor indica ingestia unor baze sau acizi. Endoscopia, optim în 12-24 h de la ingestie, la toți pacienții simptomatici, va evidenția localizarea anatomică a leziunii și deseori severitatea acesteia, dar nu și profunzimea ei. Se vor efectua de rutină examene radiologice ale toracelui și abdomenului, precum și determinări uzuale de laborator pentru a aprecia posibila existență a aspirației, perforației și disfuncțiilor diferitelor organe. Efectele reziduale ale ingestiei pot fi evaluate prin examen baritat.

TRATAMENT

Tratamentul constă din diluția rapidă cu lapte sau apă. Soluțiile de acizi slabi sau baze slabe nu trebuie folosite, deoarece căldura degajată prin reacțiile de neutralizare produce arsuri termice și accentuează leziunile tisulare. Glucocorticoizii au fost folosiți în mod clasic în arsurile cu baze, pentru a preveni formarea stricturilor. Studiile clinice nu au demonstrat însă eficacitatea. Studiile pe animale sugerează că terapia ar trebui inițiată imediat după diagnosticare. Dacă este folositor, se va administra o doză de prednison de 1-2 mg/kg, la 4-6

ore, timp de cel puțin două săptămâni. Folosirea profilactică a antibioterapiei cu spectru larg este recomandată. Glucocorticoizii sunt ineficienți în arsurile chimice cu acizi. Antiacidele se vor folosi pentru arsurile gastrice. Strictura esofagiană sau pilorică poate necesita dilatații consecutive, utilizând dispozitive canulate sau reconstrucție chirurgicală.

MEDICAMENTE ANTIARITMICE Sunt discutați doar blocanții canalelor de Na de la nivelul membranei celulei miocardice. Acești agenți pot fi împărțiți în trei subclase: clasa IA (disopiramidă, procainamidă, chinidină), clasa IB (xilină, mexiletin, fenitoin și tocainid) și clasa IC (encainid, moricizina, propafenonă, flecainid). Farmacologia acestora este prezentată în capitolul 231. Datorită toxicității lor, anumiți agenți antiaritmici au fost retrași de pe piață. Antiaritmicele sunt rapid absorbite (cu excepția disopiramidei și a formelor retard), au volume de distribuție care variază între 1 și 10 l/kg, au timp de înjumătățire de 3-16 ore și sunt eliminate predominant prin metabolizare hepatică.

Toxicitate clinică Ingestia acută a mai mult decât dublul dozei zilnice este potențial toxică. Debutul intoxicației are loc în decurs de 1 oră, iar efectele maxime se instalează în câteva ore. Toxicitatea se poate manifesta și în cazul administrării timp îndelungat a antiaritmicelor. Simptomatologia include greață, vărsături, diaree, urmate de letargie, confuzie, ataxie, bradicardie, hipotensiune și colaps cardiovascular. Efectele anticolinergice (vedere neclară, uscăciunea mucoaselor) se pot întâlni în intoxicația cu disopiramidă. Chinidina și agenții din clasa IB pot produce agitație, disforie și convulsii. Manifestările ECG nespecifice includ bradicardia cu bloc AV și prelungirea intervalului QRS. Tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară (inclusiv forma polimorfă, torsada vârfurilor) și prelungirea intervalului QT sunt caracteristice intoxicării cu antiaritmicele din clasa IA și IC. Deprimarea contractilității miocardice și aritmiile pot duce la scăderea debitului cardiac și edem pulmonar. Hipoglicemia sau hipopotasemia medie se pot întâlni în intoxicațiile cu disopiramidă, respectiv chinidină.

Diagnostic Screeningul toxicologic identifică majoritatea acestor substanțe. Determinarea concentrațiilor serice poate confirma ingestia unei supradoze și indică necesitatea monitorizării.

℞ TRATAMENT

Tratamentul constă în decontaminarea tractului gastrointestinal și terapie de susținere. Hipotensiunea, bradiaritmiile și convulsiile se tratează prin măsurile standard. Pacienții cu hipotensiune persistentă și bradicardie necesită monitorizarea presiunii arteriale pulmonare. Pot fi necesare instalarea unui pacemaker, folosirea unei pompe de contrapulsație intraaortică sau bypass cardiopulmonar. Tahiaritmiile ventriculare care produc instabilitate hemodinamică vor fi tratate cu lidocaină și bretiliu. Lactatul sau bicarbonatul de sodiu (1 mmol/kg în bolus iv.) poate fi eficient în tahiaritmiile produse de antiaritmicele din clasa IA și IC. Hipopotasemia medie poate avea efect protector, iar nivelurile potasiului care nu scad sub 3 mmol/l sunt tratate cel mai bine sub monitorizare permanentă. În torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară polimorfă sau atipică) sunt eficiente administrarea sulfatului de magneziu (4 g sau 40 ml soluție 10% administrată iv. ca doză de atac) și stimularea tip overdrive (cu izoproterenol sau electric). Hemodializa și hemoperfuzia pot accelera eliminarea disopiramidei, a metabolitului activ al procainamidei (*N*-acetil-procainamida) și probabil a altor antiaritmice.

AGENȚII ANTICOLINERGICI Agenții cu proprietăți anticolinergice includ antihistaminice (blocanții receptorilor H1 și hipnotice uzuale), alcaloizi de beladona și agenți înrudiți (atropină, glicopirolat, homatropină, hioscin, ipratropium, scopolamină), droguri pentru boala Parkinson (benztropină, biperiden, trihexifenidil), midriatice (ciclopentolat, tropicamidă), fenotiazine, relaxante ale musculaturii scheletale (ciclobenzaprină, orfenadrină), relaxante ale musculaturii netede (clinidium, diciclomină, isometepten, oxibutinin), antidepresive triciclice și o varietate de plante (cum sunt *Datura stramonium*) și ciuperci. Pe bună dreptate numiți *antimuscarinici*, acești agenți sunt inhibitori competitivi de acetilcolină numai la nivelul neuroreceptorilor muscarinici postganglionari parasimpatici și la nivelul SNC. Sunt absorbiți în mod eficient, dar absorbția poate fi împiedicată în urma unei supradoze. Antihistaminicele, agenții de beladonă, medicamentele antiparkinsoniene și relaxantele musculaturii netede sunt baze slabe (pka 8-9), se leagă în mod variabil de proteinele plasmatice (18-19%) și au volume moderate de distribuție (2-6 l/mg). Se elimină în principal prin metabolism hepatic și au timp de înjumătățire de 2-12 h.

Toxicitate clinică În general, manifestările clinice încep în prima oră după supradozarea acută și în 1-3 zile după începerea tratamentului în cazul intoxicației cronice. Dozele toxice sunt doar cu puțin mai mari decât cele terapeutice. Manifestările SNC cuprind agitație, ataxie, confuzie, delir, halucinații și mișcări dezordonate (mișcări coreoatetoide). Pot apare letargia, depresia respiratorie și comă. Afecțiunile sistemului nervos periferic includ reducerea sau absența zgomotelor intestinale, pupile dilatate, uscarea pielii și a mucoaselor, retenție urinară și creșterea ratei pulsului, a presiunii sangvine, a ratei respiratorii și a temperaturii. Blocanți H1 de generația întâi (difenidramina și probabil alții) pot cauza de asemenea cardiotoxicitate de tip antidepresive triciclice și convulsii, iar blocanții H2 de a doua generație (astemizol, terfenadin) pot cauza prelungirea intervalului QT cu tahiaritmii ventriculare secundare, în special torsadă de vârfuri.

Diagnostic Diagnosticul este sugerat prin manifestările clinice caracteristice și susținute prin demonstrarea prezenței agenților în urină. Determinarea serică nu este disponibilă în mod obișnuit. Diagnosticul poate fi confirmat prin demonstrarea rezolvării toxicității anticolinergice ca răspuns la fizostigmină.

℞ TRATAMENT

Tratamentul implică decontaminarea gastrointestinală, măsuri de susținere și, în cazuri severe, terapie cu fizostigmină. Cărbunele activat absoarbe în mod eficient acești agenți. Agitația poate răspunde la benzodiazepine, iar pacienții comatoși pot necesita intubație și ventilație mecanică. Toxicitatea cardiovasculară și aritmiile pot fi tratate așa cum este descris la antiaritmice, fenotiazine sau antidepresive triciclice. Fizostigmina, un inhibitor de acetilcolinesterază, anulează toxicitatea anticolinergică. Este indicată în special pentru agitația necontrolată și pentru halucinații. Doza este de 1-2 mg intravenos în 2 minute; doza se poate repeta dacă există un răspuns incomplet sau o toxicitate recurentă. Dacă apar semne de intoxicație colinergică (vezi „Insecticide organofosforice și carbonice"), se administrează atropină la jumătate din cantitatea de fizostigmină dată. Fizostigmina nu se administrează pentru convulsii sau comă; efectele sunt nespecifice și nu pot fi utilizate în scop diagnostic. Fizostigmina este contraindicată în prezența defectelor de conducere cardiacă sau în prezența aritmiilor ventriculare, deoarece poate cauza asistolie la asemenea pacienți.

BARBITURICELE Barbituricele se leagă de receptorii GABA și prelungesc deschiderea canalelor de clor ca răspuns la GABA, astfel inhibând celulele excitabile din SNC și alte țesuturi. Barbituricele cu acțiune îndelungată sunt eficace pentru 6-12 ore și cuprind mefobarbital, barbital, fenobarbital și primidona. Agenții cu acțiune intermediară (3-6 h), scurtă

(1-3 h) și foarte scurtă a acțiunii (< 30 min), includ amobarbitalul, aprobarbitalul, butabarbitalul, butalbitalul; hexobarbitalul, pentobarbitalul și secobarbitalul; și, respectiv, metohexital, tiamilal și tiopental.

Barbituricele sunt bine absorbite la nivel gastric și intestinal. Vârful concentrației plasmatice se instalează de obicei, în cazul dozelor terapeutice, în 1-4 ore, agenții cu acțiune scurtă atingând maximul mai repede decât cei cu durată lungă de acțiune. Barbituricele sunt acizi slabi, cu pK_a între 7,2 și 8,5; volumul de distribuție este de 0,8-1,5 l/kg corp, iar legarea de proteinele plasmatice este de 45-70%. Majoritatea barbituricelor se elimină predominant prin metabolizare hepatică. Anumite barbiturice care au acțiune de lungă durată sunt convertite la metaboliți activi: mefobarbitalul la barbital și primidona la fenobarbital și feniletilmalonamidă (PEMA). Spre deosebire de agenții cu timp scurt de acțiune, cei cu acțiune lungă suferă o excreție renală semnificativă: 95% barbitalul, 25-33% fenobarbitalul, 15-42% primidona și 95% PEMA. Timpul de înjumătățire variază între 1 h pentru agenții cu acțiune foarte scurtă și 6 zile pentru cei cu acțiune îndelungată.

Toxicitate clinică Barbituricele determină depresia SNC, care se manifestă clinic de la confuzie și letargie, până la comă profundă. Hipotermia, hipotensiunea, edemul pulmonar și stopul cardiac se pot întâlni în cazurile severe. De obicei, există mioză, dar pupilele pot deveni midriatice în fazele finale. În coma prelungită, pot apărea escare de decubit și leziuni tegumentare buloase. Toxicitatea maximă survine la 4-6 ore de la ingestia agenților cu acțiune scurtă, dar se poate instala după 10 ore sau mai mult în cazul unei supradoze cu barbiturice cu acțiune lungă.

Diagnostic Semnele de toxicitate apar de obicei când concentrațiile serice ale barbituricelor cu durată lungă de acțiune depășesc 170 μmol/l (4 mg/dl), iar cele cu durată scurtă de acțiune depășesc 88 μmol/l (2 mg/dl). Datorită toleranței, gradul de depresie a SNC corelat cu doza ingerată depinde de expunerea anterioară la drog.

Rx TRATAMENT

Inițial se efectuează decontaminarea gastrointestinală de urgență. Barbituricele se adsorb bine pe cărbunele medicinal. În cazul intoxicației cu orice fel de barbiturice, o atenție specială se va acorda susținerii hemodinamice și respiratorii, corectării temperaturii și a dezechilibrelor hidroelectrolitice. Deoarece barbituricele cu acțiune scurtă sunt metabolizate predominant hepatic, inducerea diurezei este ineficientă. Eliminarea renală a fenobarbitalului (și probabil a altor agenți cu acțiune prelungită) este semnificativ crescută prin alcalinizarea urinei la un pH = 8 (prin administrarea intravenoasă a bicarbonatului de sodiu) și prin diureză salină. Eliminarea poate fi de asemenea crescută prin administrarea repetată a dozelor de cărbune activat. Hemodializa și hemoperfuzia sunt eficiente în îndepărtarea ambelor tipuri de barbiturice, folosirea lor fiind rareori necesară.

BENZODIAZEPINELE Benzodiazepinele potențează efectul inhibitor asupra neuronilor SNC de către GABA, prin legarea de receptorii GABA și creșterea frecvenței de deschidere a canalelor de cloruri ca răspuns la stimularea GABA.

Benzodiazepinele cu acțiune prelungită includ diazepamul, clordiazepoxidul, clonazepamul, flurazepamul, clorazepatul, quazepamul și prazepamul. În categoria benzodiazepinelor cu acțiune scurtă se încadrează alprazolamul, lorazepamul și oxazepamul; agenți cu acțiune foarte scurtă sunt estazolamul, midazolamul, temazepamul și triazolamul. Toate benzodiazepinele se absorb bine gastrointestinal, sunt legate în proporție de 85-99% de proteinele plasmatice, sunt liposolubile și au un volum aparent de distribuție de 0,3-2 l/kg corp. Sunt acizi slabi (pK_a variază între 1,3 și 6,2). Benzodiazepinele sunt eliminate în principal prin metabolizare hepatică, unele dintre ele generând metaboliți activi farmacologic. Metaboliții sunt în general excretați urinar; prin urină sunt excretate doar cantități minime din compușii de bază administrați, nemodificați. Timpul de înjumătățire variază de la 2 h pentru agenții cu acțiune scurtă, la 8 zile pentru cei cu acțiune prelungită.

Toxicitate clinică Efectele sunt vizibile la 30 de minute de la ingestia unei supradoze și includ slăbiciune, ataxie, somnolență. Coma și depresia respiratorie sunt rare, dar pot apare la acțiunea agenților cu acțiune ultrascurtă și când benzodiazepinele se combină cu alte depresive ale SNC. În fazele inițiale se poate întâlni o stare de excitație paradoxală.

Diagnostic Uneori diagnosticul poate fi confirmat prin identificarea metaboliților urinari. Totuși, testele screening de rutină nu detectează multe benzodiazepine, deci un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. Răspunsul la flumazenil este un test mai sensibil.

Rx TRATAMENT

Inițial se practică decontaminarea gastrointestinală de urgență. Este indicată administrarea de cărbune medicinal atât în doză unică, cât și în doze repetate. Susținerea respirației este necesară uneori. Flumazenilul, un antagonist competitor al benzodiazepinelor pe receptorul specific, poate înlătura depresia respiratorie și a SNC și poate face astfel inutilă intubația endotraheală. Acesta se administrează intravenos, în doze crescătoare de 0,2, 0,3 și 0,5 mg, la interval de un minut, până la obținerea efectelor scontate sau până la doza totală de 3-5 mg. Deoarece flumazenilul are o durată de acțiune relativ scurtă, pacienții vor fi monitorizați atent, pentru observarea unei posibile recăderi. În cazul în care aceasta se produce, tratamentul va fi repetat (la intervale de 20 de minute, cu o doză maximă de 3 mg/oră). Lipsa răspunsului la această terapie sugerează că intoxicația nu se datorează benzodiazepinelor. Flumazenilul poate produce convulsii la pacienții care au ingerat concomitent și alte substanțe stimulatoare și antidepresive triciclice, de aceea nu trebuie folosit în aceste condiții. De asemenea, poate produce convulsii (sindrom de abstinență) la pacienții care sunt fizic dependenți de benzodiazepine ca urmare a administrării de lungă durată a dozelor crescute. O doză de început de 0,1 mg ar putea fi utilizată la pacienții cu risc pentru abstinență. Îndepărtarea extracorporeală a drogului nu are beneficiu clinic.

AGENȚI BETA BLOCANȚI ADRENERGICI Aceștia includ acebutololul, atenololul, betaxololul, bisoprololul, carteololul, esmololul, labetalolul, metoprololul, nadololul, penbutololul, pindololul, propranololul, sotalolul, timololul. Ei acționează prin blocarea competitivă a receptorilor neuroumorali β-adrenergici. În doze terapeutice, anumiți β-blocanți acționează predominant pe receptorii $beta_1$ și sunt „cardioselectivi" (acebutololul, atenololul, betaxololul, metoprololul), unii au parțial activitate simpatomimetică intrinsecă sau agonistă acesteia (acebutololul, carteololul, pindololul, timololul și posibil penbutololul), iar alții au acțiune chinidin-like antiaritmică (acebutololul, metoprololul, pindololul, propranololul, sotalolul și posibil betaxololul). Efectele antiaritmice sunt consecința reducerii influxului de sodiu și de calciu în timpul depolarizării membranare (faza 0), ca urmare a scăderii producției de AMP ciclic prin acțiunea adenilatciclazei. Această acțiune este definitorie pentru încadrarea β-blocanților în clasa II a antiaritmicelor. β-blocanții scad contractilitatea cardiacă prin inhibarea directă a eliberării calciului din reticulul sarcoplasmic.

Beta-blocantele sunt absorbite rapid, se leagă într-o proporție variabilă de proteine (5-93%), au hidrosolubilitate redusă și un volum de distribuție de asemenea variabil (0,23-10,0 l/kg corp). Majoritatea β-blocanților se elimină în special prin

metabolizare hepatică; atenololul, carteololul, nadololul, sotalolul sunt însă eliminați mai ales pe cale renală, iar esmololul este metabolizat de către esterazele serice.

Toxicitate clinică Efectele se instalează de obicei în cursul a 30 min de la ingestia unei supradoze și devin maxime după 2 ore. Simptomatologia uzuală include greața, vărsăturile și diareea, urmate de bradicardie, hipotensiune și depresie a SNC. Totuși, agenții cu activitate simpatomimetică intrinsecă pot produce hipertensiune și tahicardie. Efectele asupra SNC variază de la letargie și confuzie, la comă și convulsii și tind să fie mai pronunțate în cazul implicării agenților intens lipofili (acebutolol, metoprolol, pindolol, propranolol și timolol). Tegumentele sunt deseori palide și reci. Bronhospasmul și edemul pulmonar sunt manifestări neobișnuite în absența unor antecedente de astm bronșic, boală pulmonară obstructivă cronică sau insuficiență cardiacă congestivă. Anomaliile metabolice includ hiperpotasemia, hipoglicemia (consecințe directe ale blocării receptorilor β-adrenergici) și acidoza metabolică (datorată convulsiilor, șocului sau depresiei respiratorii). Manifestările ECG constau în prezența blocurilor AV de toate gradele, a blocurilor de ramură, prelungirea intervalului QRS și asistolă. Intoxicația cu sotalol produce și prelungirea intervalului QT cu tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor. Pacienții cu forme medii de intoxicație se recuperează de obicei în 6-12 ore, în timp ce pacienții cu intoxicații severe pot fi simptomatici timp de 24-48 de ore.

Diagnostic Diagnosticul se pune pe baza istoricului și prezentării clinice. Screening-ul toxicologic poate identifica prezența β-blocanților, dar determinarea concentrației sanguine a acestora nici nu se poate efectua de rutină, dar nici nu este utilă din punctul de vedere al conducerii terapiei.

Rx TRATAMENT

Constă în decontaminare gastrointestinală, măsuri suportive nespecifice și administrare de calciu și glucagon. Deoarece procedeele de spălătură gastrică pot produce stimulare vagală și pot exacerba bradiaritmiile, înainte de efectuarea acestora se va institui monitorizarea cardiacă. Tratamentul bradicardiei și a hipotensiunii va începe cu administrarea atropinei, izoproterenolului sau a vasopresoarelor (dopamina, dobutamina, epinefrina și norepinefina fiind folosite cu rezultate variabile, singure sau asociate). În cazurile serioase de intoxicare, folosirea acestor medicamente poate fi ineficientă, de unde necesitatea utilizării glucagonului, calciului, stimulării cardiace (externe sau interne) și a balonului de contrapulsație intraaortică. Glucagonul stimulează adenilatciclaza printr-un mecanism nonadrenergic; el va fi administrat într-o doză inițială de 5-10 mg la adulți. Pacienții cu reacție favorabilă vor primi apoi 1-5 mg/oră, în perfuzie endovenoasă. Calciul, care poate anihila efectele inotrop negative nonadrenergice inițiale, va fi administrat în aceleași doze ca și în cazul intoxicației cu blocanți ai canalelor de calciu. Persoanele care prezintă modificarea conștienței sau anomalii ale semnelor vitale vor primi glucoză în bolus intravenos. Bronhospasmul se va trata prin administrarea pe cale inhalatorie a β agoniștilor, prin injectarea subcutanată a epinefrinei sau prin administrarea intravenoasă de aminofilină. În tahiaritmiile ventriculare produse de sotalol se vor folosi xilina, magneziul (în dozele menționate la intoxicațiile cu antiaritmice) și stimularea tip overdrive. Procedeele de epurare extracorporeală sunt probabil neeficiente, cu excepția (probabilă) a atenololului, carteololului, metoprololului, nadololului și a sotalolului.

BLOCANȚII CANALELOR DE CALCIU Aceștia includ amlodipina, bepridilul, felodipina, flunarizina, isradipina, diltiazemul, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina și verapamilul. Aceste substanțe acționează prin scăderea influxului de calciu la nivelul canalelor membranare lente de calciu din structura miocardului și a musculaturii netede vasculare, în cursul fazelor 2 (platou) și 4 (depolarizare spontană) a potențialului de acțiune. Efectele electrofiziologice sunt scăderea contractilității cardiace, a ritmului de descărcare a nodulului sinoatrial (NSA), a conducerii AV. Aceste acțiuni definesc blocantele canalelor de calciu, adică clasa IV de antiaritmice. La doze terapeutice, ditiazemul și verapamilul au efecte importante asupra conducerii și contractilității cardiace. Bepridilul are și activitate antiaritmică similară cu agenții antiaritmici incluși în clasa I. Toți blocanții canalelor de calciu produc vasodilatație.

Blocanții canalelor de calciu sunt absorbiți rapid, sunt legați în proporție mare de proteinele plasmatice (80-99%) și au volume mari de distribuție (1-8 l/kg corp). Sunt eliminați predominant prin metabolizarea hepatică și timpul lor de înjumătățire variază între 1 și 24 ore.

Toxicitate clinică Efectele se instalează în 1/2-1 oră de la ingestia unor cantități de 5-10 ori mai mari decât dozele terapeutice uzuale. Efectele toxice se pot instala și după o perioadă de latență de la ingestie, în cazul supradozelor de preparate cu eliberare prelungită. Manifestările clinice includ bradicardia, hipotensiunea și deprimarea SNC. Monitorizarea invazivă arată aproape invariabil o rezistență vasculară periferică scăzută și debit cardiac normal sau crescut. Starea psihică variază de la confuzie și somnolență până la comă și convulsii, manifestările neuropsihice fiind consecința efectului direct membranar și a hipoperfuziei cerebrale. Hipotensiunea poate precipita ischemia miocardică, iar depresia funcției miocardice poate produce edem pulmonar. Modificările ECG constau în blocuri AV de diferite grade, prelungirea intervalelor QRS și QT (în special verapamilul), evidențierea ischemiei sau modificărilor de infarct și asistolie. Acidoza metabolică (secundară șocului) și hiperglicemia (produsă de blocarea secreției de insulină) pot fi întâlnite. Nivelul calcemiei este nemodificat.

Diagnostic Diagnosticul se bazează în principal pe tabloul clinic. Acești agenți pot fi detectați prin screeninguri specifice. Nivelurile serice nu sunt de obicei utilizabile, dar pot fi utile în confirmarea supradozării, când anamneza este neconcludentă.

Rx TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală trebuie realizată de urgență. Bradicardia simptomatică va fi tratată cu atropină, calciu, izoproterenol, glucagon și stimulare electrică (internă sau externă). Calciul, sub formă de gluconat sau clorură în soluție 10%, se administrează în doză de 0,2 ml/kg corp (până la 10 ml), intravenos, în 5 minute. Doza se poate repeta până la 4 ori la pacienții cu răspuns parțial, tranzitor sau absent, în situația în care nivelul calciului seric este monitorizat atent. O perfuzie continuă cu calciu (0,2 ml/kg/h până la maxim 10 ml/h) poate fi necesară când apare recăderea după un bolus inițial. Deși stimularea electrică este necesară deseori, glucagonul, în doză identică cu cea din intoxicația cu β blocante, va fi administrat înaintea acesteia. Hipotensiunea persistentă în pofida dispariției bradicardiei va fi tratată prin administrarea fluidelor și vasopresoarelor. Amrinona, dopamina, dobutamina, glucagonul și norepinefrina, singure sau în asociere, au fost utilizate în aceste situații. Restabilirea perfuziei tisulare este benefică și importantă mai ales la pacienții cu ischemie organică. Dacă măsurile enunțate nu sunt eficiente, se va folosi balonul de contrapulsație intraaortică. Pacienții cu toxicitate moderată își revin, de obicei, în decursul câtorva ore, în timp ce în cazurile de toxicitate severă sau în supradozajul preparatelor cu eliberare prelungită, simptomatologia poate persista 24 de ore sau mai mult. Tehnicile de epurare extracorporală sunt probabil puțin eficiente.

MONOXIDUL DE CARBON Monoxidul de carbon se produce în cantități mari industrial, precum și prin folosirea

motoarelor cu combustie internă şi a instalaţiilor casnice şi prin combustia incompletă a lemnului, gazelor naturale şi a tutunului. În plus, clorura de metilen, un solvent prezent în soluţiile care îndepărtează vopseaua, este metabolizat la monoxid de carbon.

Monoxidul de carbon este absorbit rapid la nivel pulmonar şi se leagă de hemoglobină (generând carboxihemoglobină) cu o afinitate mai mare decât cea a oxigenului de 210 ori. Aceasta limitează transportul oxigenului prin hemoglobină şi scade eliberarea tisulară a oxigenului (curba de disociere a oxigenului se deplasează la stânga). Monoxidul de carbon se combină şi cu mioglobina, scăzând capacitatea acesteia de a se cupla cu oxigenul, precum şi cu citocrom oxidaza mitocondrială, inhibând astfel respiraţia celulară. Efectul net este reprezentat de hipoxie tisulară severă, metabolism anaerob şi acidoză lactică. În momentul când expunerea la monoxid de carbon este oprită, se produce disocierea complexelor hemoglobină-monoxid de carbon, acesta din urmă fiind excretat pulmonar. În aerul din încăperi, monoxidul de carbon are un timp de înjumătăţire de 4-6 ore; acesta scade la 40-80 de minute prin respiraţia de oxigen 100% şi la 15-30 minute prin oxigenoterapie hiperbară. Timpul de înjumătăţire aparent după expunerea la clorură de metilen este în mod considerabil mai lung.

Toxicitate clinică Manifestările intoxicaţiei cu monoxid carbon includ respiraţii scurte, dispnee, tahipnee, cefalee, labilitate emoţională, confuzie, afectarea raţionamentelor, neîndemânare şi sincopă. Se pot întâlni şi greaţa, vărsăturile şi diareea. În intoxicaţiile severe se produc edem cerebral, comă, deprimarea respiraţiei şi edem pulmonar. Manifestările cardiovasculare includ dureri ischemice precordiale, aritmii, insuficienţă cardiacă şi hipotensiune. La pacienţii comatoşi, în punctele supuse presiunii pot apărea pustule sau vezicule (bule). Mioglobinuria secundară necrozei musculare poate produce insuficienţă renală. Culoarea „roşie ca cireaşa“ a tegumentelor şi mucoaselor se întâlneşte rar, de obicei fiind prezentă cianoza. Se pot produce modificarea câmpului vizual, orbire şi turgescenţă venoasă cu edem papilar sau atrofie optică. Determinarea gazelor sanguine evidenţiază acidoză metabolică, PO_2 normală, scăderea saturaţiei în oxigen (determinată mai degrabă prin măsurare oximetrică directă a CO, decât prin calcul sau pulsoximetrie), şi Pco_2 variabilă.

După expuneri de durată scurtă, valori ale fracţiei de carboxihemoglobină de 15-20% sunt asociate cu simptomatologie uşoară, 20-40% cu simptome moderate, la 40-50% există manifestări severe, iar nivelurile mai mari de 60% sunt deseori fatale. Prin prelungirea expunerii, toxicitatea apare la procentaje mai scăzute. Creatinifosfokinaza şi lactic dehidrogenaza din ser pot avea valori crescute.

Pacienţii cu pierderea conştienţei au risc de sechele neuropsihice persistente, care se evidenţiază la 1-3 săptămâni după accident. Manifestările acestora sunt variate, de la modificări minime ale personalităţii şi afectarea activităţii intelectuale, până la deficite neurologice majore cum sunt orbirea, surditatea, lipsa coordonării şi parkinsonism.

Diagnostic Diagnosticul este confirmat prin determinarea fracţiei de carboxihemoglobină. Dacă aceasta nu poate fi măsurată, se poate utiliza pentru estimarea sa diferenţa între saturaţia de oxigen calculată cu pO_2 şi cea măsurată prin co-oximetrie.

℞ TRATAMENT

Pacienţii vor fi scoşi din mediul în care s-a produs accidentul. Pacienţii conştienţi vor primi oxigen prin mască unisens, cu un debit de 10 ml/min, până când nivelul monoxidului de carbon este mai mic de 10% şi toate simptomele au dispărut. Sugarii şi femeile gravide necesită prelungirea tratamentului timp de mai multe ore, deoarece hemoglobina fetală are o afinitate mare pentru monoxidul de carbon. Intubaţia endotraheală şi ventilaţia mecanică cu oxigen 100% sunt indicate la pacienţii cu comă, disfuncţie semnificativă a SNC sau instabilitate cardiovasculară. Aritmiile şi hipotensiunea sunt tratate în modul obişnuit. Pacienţii cu comă, sincopă, convulsii sau cei cu semne disfuncţionale neurologice sau cardiovasculare care nu cedează la administrarea oxigenului şi la terapia de susţinere, sunt candidaţi pentru oxigenoterapia hiperbară. Aceasta reduce durata toxicităţii şi poate preveni dezvoltarea sechelelor tardive.

CIANURILE Cianura de hidrogen este folosit în deratizări (rodenticid) şi în industria chimică. Sărurile sale se utilizează în prelucrarea foto, în metalurgie, electroliză industrială, curăţarea metalelor şi în prelucrarea minereurilor. Compuşii organici care conţin cianuri sunt folosiţi în industria maselor plastice, ca deratizante etc. Glicozidele cu conţinut de cianuri se găsesc în seminţele cireşelor, prunelor, piersicilor, caiselor, perelor, merelor şi în cele de fasole.

Cianurile inhibă citocromoxidaza din mitocondrii şi în consecinţă blochează transportul electronilor, producând scăderea utilizării oxigenului şi reducerea metabolismului oxidativ. Acidoza lactică apare ca o consecinţă a metabolismului anaerob. Cianurile sunt absorbite rapid din stomac, plămâni şi de pe suprafeţele mucoase sau tegumentele fără soluţii de continuitate. În stomac reacţionează cu acidul clorhidric, rezultând acidul cianhidric, care se absoarbe sub forma ionului de cianură (CN^-). Cianura se leagă în proporţie de 60% de proteine, se concentrează în hematii şi are un volum de distribuţie de 1,5 l/kg cop. Este metabolizată de către o enzimă mitocondrială (rodanază), care mediază transferul sulfului de pe tiosulfat pe ionul de cianură, producând tiocianat, excretat urinar.

Manifestări clinice Doza potenţial letală de cianură de potasiu sau de sodiu este de 200-300 mg, iar cea de acid cianhidric de 50 mg. Efectele benigne se instalează în câteva secunde după inhalare şi la aproximativ 30 de minute de la ingestie. Manifestările iniţiale constau în cefalee, leşin, vertij, stare de excitaţie, nelinişte, senzaţie de arsură la nivel bucal şi faringian, dispnee. Semnele cardiovasculare sunt tahicardia şi hipertensiunea. Greaţa, vărsăturile şi transpiraţiile sunt frecvente. Poate fi detectată o aromă de migdale în respiraţie. Efectele tardive includ coma, convulsiile, opistotonosul, trismusul, paralizia, depresia respiraţiei, edemul pulmonar, aritmiile, bradicardia şi hipotensiunea. Corelaţia dintre nivelul sanguin al cianurilor şi simptomatologie este variabilă: valori sub 8 µmol/l (0,02 mg/l) nu generează nici un fel de manifestări clinice, un nivel de 20-40 µmol/l (0,05-0,1 mg/dl) produce înroşirea feţei şi tahicardie, valori de 40-100 µmol/l (0,1-0,25 mg/dl) au drept consecinţă obnubilarea, la 100-200 µmol/l (0,25-0,3 mg/dl) se produce comă şi depresie respiratorie, iar valori mai mari de 120 µmol/l (0,3 mg/dl) sunt letale. Alte modificări paraclinice în intoxicaţia severă constau în acidoză lactică şi scăderea diferenţei între saturaţia cu oxigen arterială şi cea venoasă. Anomaliile ECG includ tahiaritmii şi bradiaritmii, cum este ritmul nodal sau idioventricular, disocierea AV şi reducerea progresivă a ritmului cardiac.

Diagnostic Deşi măsurarea nivelului total de cianură serică va confirma diagnosticul, determinarea cianurii nu este realizată de rutină. Diagnosticul şi decizia de tratament trebuie, pentru aceasta, să se bazeze pe constatările clinice.

℞ TRATAMENT

Se va efectua de urgenţă decontaminarea gastrointestinală şi se va institui terapia de susţinere a funcţiilor vitale. Deoarece dozările sanguine ale cianurilor sunt greu de realizat, se va efectua terapie cu antidoturi (kit-ul de antidoturi anticianuri Lilly), care constă în administrarea nitritului de amil, nitritului

de sodiu și tiosulfatului de sodiu, concomitent cu oxigenoterapia în doze mari pentru pacienții care prezintă alterarea statusului mental, semne vitale anormale și acidoză metabolică. Logica administrării antidoturilor este următoarea: nitriții induc methemoglobinemie; methemoglobina are o afinitate mai mare pentru cianuri decât citocromoxidaza, producând disocierea cianurilor de pe enzima respectivă; tiosulfatul reacționează cu cianurile, care sunt eliberate lent din cian-methemoglobină, generând tiocianatul relativ netoxic, care se excretă urinar. Oxigenul modifică legarea cianurilor de situsurile citocrocromoxidazei și crește eficacitatea nitritului și tiosulfatului de sodiu, servind și drept substrat metabolic.

Nitritul de amil se administrează timp de 30 de secunde în fiecare minut. Fiola se sparge între două bucăți de pansament și se plasează la nivelul căilor aeriene, pacientul inspirând spontan substanța sau aceasta fiind vehiculată prin ventilație pe mască. O nouă fiolă se va folosi la fiecare 3 minute. Această procedură va continua până când nitritul de sodiu devine disponibil, ea putând fi omisă în cazurile în care s-a efectuat intubația endotraheală. Nitritul de sodiu se administrează intravenos sub formă de soluție de 3%, cu o viteză de 2,5-5 ml/minut, până la o doză totală de 10-15 ml (300-450 mg). Tiosulfatul de sodiu va fi administrat consecutiv, intravenos, sub forma unei soluții 25%, în cantitate de 50 ml (12,5 g), timp de 1-2 minute. În cazul simptomelor recurente sau persistente, se vor administra doze integrale sau reduse la jumătate din nitrit de sodiu și tiosulfat de sodiu. Valoarea terapiei cu oxigen hiperbar trebuie avută în vedere la pacienții care nu răspund la terapia cu antidot.

DIGOXINUL Intoxicația digitalică (cu glicozizi cardiaci) se produce cel mai frecvent prin supradozare în cursul tratamentului, în cadrul tentativelor de suicid și prin ingestia accidentală a plantei din care se extrage (oleandru). Glicozidele cardiace acționează prin inhibiția ATP-azei sodice-potasice, ducând astfel la creșterea intracelulară a Na^+ și Ca^{2+} și la scăderea K^+. Digoxinul se absoarbe și se distribuie lent. Nivelul seric este posibil să nu fie proporțional cu efectele farmacologice în primele 8 ore după ingestia unei doze terapeutice. Digoxinul se leagă în proporție de 25-30% de proteinele plasmatice, are un volum larg de distribuție (5-6 l/ kg corp) și se fixează în musculatura scheletică, ficat, cord. Eliminarea este predominant renală. Timpul de înjumătățire variază între 36 și 45 ore, este crescut în insuficiența hepatică și cea renală și poate fi redus în cazul ingestiei unor supradoze. Aproximativ 60% dintr-o priză este eliminată ca atare, renal, restul fiind metabolizată hepatic până la metaboliți inactivi. Concentrația serică terapeutică medie este 0,6-2,5 nmol/l (0,5-2 ng/ml).

Manifestări clinice Simptomele intoxicației cuprind vărsături, confuzie, delir și ocazional halucinații, afectarea acuității vizuale, fotofobie, scotoame și tulburări în percepția culorilor. La nivel cardiac se produce aritmie sinusală, bradicardie sinusală și toate gradele de bloc atrioventricular. Contracțiile ventriculare premature, bigeminismul, tahicardia ventriculară și fibrilația pot fi manifestări ale toxicității digitalice. Combinația tahiaritmie supraventriculară și bloc AV este foarte sugestivă pentru intoxicația digitalică. În timp ce bradiaritmiile și hipokalemia sunt frecvente în intoxicația cronică, tahiaritmiile și hiperkalemia se întâlnesc în general în intoxicațiile acute. Similar, nivelul seric al digoxinului poate fi crescut nesemnificativ sau chiar corespunzător valorii terapeutice în intoxicația cronică, în timp ce în supradozarea acută concentrația sa serică este semnificativ crescută. Toxicitatea se manifestă clinic când concentrația serică a digoxinului depășește 3,8-6,4 nmol (3-5 ng/ml), valori de 64-77 nmol/l (50-60 ng/ml) fiind întâlnite în supradozări acute.

Diagnostic Diagnosticul este confirmat prin depistarea unui nivel seric crescut de digoxin. Deoarece screeningurile toxicologice nu determină glicoizii cardiaci, un nivel cantitativ al medicamentelor trebuie să fie de regulă cerut în mod specific.

℞ TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală se va efectua cât mai curând posibil. Deoarece inducerea vărsăturilor și tubajul gastric pot produce stimulare vagală, agravând astfel blocul de conducere deja existent, se preferă administrarea cărbunelui medicinal. Deoarece acesta crește și eliminarea metaboliților activi ai digoxinului, se vor administra doze regulate. Diureza, hemodializa și hemoperfuzia sunt ineficiente. Vor fi corectate anomaliile potasice, calcice și magneziemice. Stimularea electrică poate fi necesară atunci când bradicardia sinusală și blocul de grad II sau III produc hipotensiune și nu există răspuns la atropină, izoproterenol sau terapie cu anticorpi. Pentru tratarea tahiaritmiei ventriculare se pot folosi sulfatul de magneziu (în doza menționată la intoxicațiile cu antiaritmice), fenitoinul sau xilina. Anticorpii specifici (fragmente Fab antidigoxin) pot fi folosiți pentru tratamentul intoxicațiilor potențial letale, care nu răspund la măsurile enumerate mai sus. Consecutiv administrării lor, aritmiile cardiace și hiperpotasemia se remit în decurs de o oră; anticorpii se administrează intravenos timp de 30 minute dacă nu a apărut stopul cardiac, situație în care se vor injecta un bolus. Complexul medicament-anticorp se excretă urinar și are un timp de înjumătățire de 16-20 ore. La pacienții cu insuficiență renală, complexele formate se metabolizează și se elimină într-o perioadă variabilă, de zile până la săptămâni. Deși nivelul digoxinuluii liber scade rapid la zero după administrarea anticorpilor specifici, dozările uzuale nu diferențiază digoxinul liber de cel legat de anticorpi și, drept urmare, asemenea determinări nu sunt corelabile cu toxicitatea reziduală după o asemenea terapie. Anticorpii prezintă reactivitate încrucișată cu alte glicozide cardiace (în afara digoxinului), dar în aceste situații sunt necesare doze mai mari.

Fiecare 40 mg de asemenea soluție neutralizează 0,6 mg digoxin. Producătorul medicamentului pune la dispoziție formule și tabele cu ajutorul cărora se poate calcula doza de anticorpi necesară, în funcție de greutatea corporală și de concentrația serică (postdistribuție) sau de cantitatea de digoxin ingerată. Din păcate, toxicitatea poate deveni manifestă înainte de distribuția completă a drogului sau înainte ca nivelurile sale serice să fie disponibile. Cantitatea ingerată prin supradozare este posibil să nu fie cunoscută, preparatul de anticorpi este scump și dozele calculate sunt deseori mai mari decât cantitatea necesară. Din aceste considerente se sugerează următoarea abordare terapeutică. La pacienții cu intoxicație digitalică cronică, la care încărcarea corporală totală cu digoxin nu depășește cu mult pe cea terapeutică și la care digoxinul este indispensabil din punctul de vedere al efectelor sale inotrop pozitive, se va începe terapia cu 1-2 fiole din soluție cu anticorpi specifici. În supradozarea acută, nivelurile digitalelor sunt mult mai mari și se începe cu 5-10 fiole. Aceste doze se pot repeta la nevoie.

ETILENGLICOLUL Etilenglicolul este un lichid incolor, inodor, cu gust dulce, hidrosolubil, care se folosește ca dizolvant pentru vopsele, mase plastice și substanțe farmaceutice, precum și pentru fabricarea explozivelor, extinctoarelor, spumantelor, fluidelor hidraulice, substanțelor pentru curățat parbrize, antigelului și a preparatelor decongelante.

Etilenglicolul se absoarbe rapid. Concentrația maximă este atinsă după aproximativ 2 ore de la ingestie. Are un volum de distribuție de 0,6-0,8 l/kg corp. Este oxidat de alcooldehidrogenază la glicoaldehidă, care apoi este metabolizată la acid glicolic, acid glioxilic și acid oxalic. Un procent de 20% este eliminat nemetabolizat prin urină. Timpul de înjumătățire variază între 3 și 8 ore. Deoarece alcooldehidrogenaza are o afinitate mai mare pentru etanol decât pentru etilenglicol,

atunci când sunt prezente ambele substanțe, etanolul este metabolizat preferențial. Etanolul inhibă metabolizarea etilenglicolului și prelungește timpul de înjumătățire la 17 ore.

Etilenglicolul și metaboliții săi produc depresia SNC. Etilenglicolul are din acest punct de vedere efecte mai toxice decât etanolul. Metabolitul acidului glicolic este chiar mai toxic decât etilenglicolul. Acidul glicolic produce scăderea bicarbonatului seric, acidoză metabolică, deficit anionic crescut, precum și leziuni interstițiale și tubulare renale. Acidul glioxilic este mult mai toxic decât cel glicolic, dar pentru că este metabolizat foarte rapid la acid oxalic, are o contribuție minimă la toxicitatea de organ. Acidul oxalic poate precipita sub formă de cristale de oxalat de calciu la nivel cerebral, renal, cardiac, pulmonar, pancreatic și urinar și poate produce hipocalcemie.

Simptomatologie clinică O cantitate extrem de redusă – de exemplu 120 mg/kg corp sau 0,1 ml/ kg corp (o înghițitură) – de etilenglicol pur poate avea drept consecință o concentrație sanguină potențial toxică de 3 mmol/l (20 mg/dl). Efectele nocive debutează la 30 minute de la ingestie și constau în greață, vărsături, îngreunarea vorbirii, ataxie, nistagmus și letargie. Se poate identifica o aromă slabă, dulceagă la nivelul respirației. Coma, convulsiile, depresia respiratorie, colapsul cardiovascular și decesul pot constitui manifestări ale toxicității. Efectele produse de către metaboliți încep după 4-12 de la ingestie. În această fază, pacientul pare a fi mai mult suferind decât intoxicat. Se întâlnește tahipnee, hipotensiune, agitație, confuzie, letargie, comă și convulsii. Hipocalcemia se poate produce la 1/3 din pacienți. Majoritatea prezintă leucocitoză. În cazurile severe se întâlnesc SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului), cianoză, edem pulmonar și cardiomegalie. În acest stadiu, diagnosticul este sugerat de acidoza metabolică cu deficit anionic mare (bicarbonat și cloruri reduse) și de anomalii urinare (cristalurie). La pacienții care supraviețuiesc fazelor inițiale apare necroză tubulară acută, manifestată prin proteinurie, oligurie, anurie, la un interval de 12-24 ore după ingestie. Insuficiența renală poate fi permanentă, dar de obicei durează zile-săptămâni.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit prin măsurarea nivelurilor de etilenglicol și acid glicolic. În absența unui istoric al expunerii la toxic, diagnosticul este sugerat prin găsirea semnelor unei intoxicații etanol-like, cu o creștere timpurie a osmolalității serice și o creștere a acidozei metabolice cu deficit anionic și a cristalelor de oxalat în urină, târzie în evoluție. În absența etanolului, semnele intoxicației apar la niveluri de etilenglicol > 8 mmol/l (50 mg/dl).

Rx TRATAMENT

Se va efectua lavaj gastrointestinal și se va administra cărbune medicinal. Măsurile suportive constau în menținerea deschisă a căilor aerine, ventilație și susținerea cardiocirculatorie și anticonvulsivante în cazul apariției convulsiilor. Hipocalcemia se tratează prin săruri de calciu intravenos. Acidoza metabolică necesită corecție prin bicarbonat de sodiu. Deseori sunt necesare doze mari. Alcalinizarea urinei crește excreția metaboliților acizi. Administrarea de fluide și diuretice poate restabili diureza, dar nu stimulează eliminarea etilenglicolului. Indicațiile terapiei cu etanol includ un deficit osmolal crescut sau o creștere a deficitului anionic la un pacient simptomatic, o anamneză sugestivă sau suspectarea serioasă a ingestiei de etilenglicol, un nivel de etanol scăzut sau nedetectabil, o concentrație a etilenglicolului mai mare de 3 mmol/l (20 mg/dl) și persistența acidozei, oricare ar fi concentrația etilenglicolului. Pentru a se produce inhibarea alcool dehidrogenazei, este nevoie de o concentrație serică a etanolului de minim 20 mmol/l (100 mg/dl) (pot fi necesare concentrații mai mari la valori serice foarte ridicate ale etilenglicolului). Doza de atac pentru etanol este 10 ml/kg la 10% etanol intravenos sau 1 ml/kg la 95% etanol per oral; doza de întreținere este de 1,5 ml/kg/h la 10% etanol intravenos în timpul hemodializei. Concentrațiile serice ale etanolului și ale etilenglicolului vor fi monitorizate frecvent. Terapia trebuie continuată până când nivelul de etilenglicol din sânge scade sub 1,5 mmol/l/10 mg/dl. Deoarece sunt cofactori în calea de metabolizare a etilenglicolului, administrarea de folat (50 mg qid), piridoxină (50 mg qid) și tiamină (100 mg qid) poate fi benefică. Hemodializa accelerează eliminarea etilenglicolului și a metaboliților toxici. Indicațiile de hemodializă sunt acidoza metabolică care nu se remite la bicarbonat și etanol, lipsa răspunsului clinic la terapie, concentrații ale etilenglicolului mai mari de 8 mmol/l (50 mg/dl) sau orice nivel de etilenglicol detectabil seric asociat cu insuficiența renală.

HIDROCARBURILE Se prezintă sub diverse forme, cum sunt hidrocarburile aromatice (de exemplu, xilenul și toluenul), cele halogenate (de exemplu, tetraclorura de carbon și tricloretanul) sau cele obținute prin distilarea petrolului (benzina, diluanții, uleiurile minerale, kerosenul și combustibilii ușori).

Toate hidrocarburile deprimă SNC și sunt iritanți la nivel gastrointestinal și pulmonar. Ele se absorb rapid după inhalare sau aspirație pulmonară. Cele aromatice și halogenate se absorb și consecutiv ingestiei, fiind toxice pentru cord, ficat și rinichi. Hidrocarburile aromatice pot inhiba măduva osoasă și pot afecta musculatura scheletică. Hidrocarburile obținute prin distilare sunt slab absorbite consecutiv ingestiei.

Manifestări toxice Hidrocarburile produc simptome de excitație a SNC în doze reduse și deprimarea SNC în doze mari. Rareori se produc comă și convulsii. Inhalarea cronică poate duce la psihoză, atrofie cerebrală și cerebeloasă, encefalopatie și neuropatie periferică. Alte efecte constau în greață, vărsături, durere abdominală, hepatită, acidoză tubulară renală, insuficiență renală sau hepatică acută, rabdomioliză. Inhalarea hidrocarburilor poate produce moarte subită, prin afectarea miocardului, și fibrilație ventriculară. După ingestie produc arsuri ale cavității bucale și ale faringelui și esofagului, care duc la greață, vărsături, diaree. Aspirația în plămâni poate apare cu ingestia sau ca rezultat al vărsăturilor și cauzează pneumonie de aspirație. Dacă există aspirație, examenul radiologic toracic evidențiază infiltrate, atelectazii, revărsate lichidiene, pneumotorax și pneumatocele. Acidoza tubulară renală cu scăderea serică a bicarbonatului, calciului, fosforului și potasiului poate fi consecința inhalării de hidrocarburi aromatice, în mod cronic.

Diagnostic Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic. Diagnosticul de laborator al intoxicațiilor cu hidrocarburi aromate, halogenate sau distilate petroliere nu este disponibil în prezent.

Rx TRATAMENT

Ingestia hidrocarburilor aromatice și halogenate necesită lavaj gastric de urgență. Este contraindicată inducerea vărsăturilor prin ipeca, iar cărbunele medicinal este controversat. Deoarece ingestia altor tipuri de hidrocarburi este improbabilă în determinarea toxicității sistemice și deoarece riscul aspirației în timpul decontaminării gastrice este mai mare decât beneficiul potențial, decontaminarea este contraindicată pentru aceste ingestii de substanțe. Terapia de susținere include administrarea oxigenului, suport respirator, monitorizare hepatică, renală și cardiacă. Anomaliile metabolice trebuie corectate și pacienții cu pneumonii de aspirație ar trebui monitorizați pentru o posibilă suprainfecție bacteriană. Glucocorticoizii sunt ineficienți.

HIDROGENUL SULFURAT Este un gaz cu acțiune rapidă, cu miros neplăcut („ouă stricate“), incolor și iritant.

Se folosește în industria petrolieră și minieră, în tăbăcitul pieilor, în vulcanizare, în fabricarea produselor sintetice, în rafinarea metalelor, în producția apei grele destinate reactoarelor nucleare și în fabricarea lipiciului și pâslei. Se întâlnește și în sistemele de canalizare, izvoarele sulfuroase, sistemele de ancorare a vaselor de pescuit și ca un produs secundar al depozitării îngrășămintelor.

Anionul de sulfură de hidrogen inhibă transportul electronilor în cadrul sistemului citocromoxidazei, inhibând astfel metabolismul aerob și producând anoxie celulară și acidoză lactică. Hidrogenul sulfurat este detoxifiat prin transformare în sulfați care sunt excretați în principal urinar.

Manifestări clinice Hidrogenul sulfurat este foarte iritant, producând rinite, conjunctivite și faringite în cazul expunerii la concentrații mici. Inhalarea unor cantități mari cauzează cefalee, vertij, greață, vărsături, confuzie, convulsii și comă. Produce și hipoventilație, hipoxie, cianoză, acidoză metabolică, pneumonie și edem pulmonar.

Diagnostic Diagnosticul este bazat pe trăsături clinice caracteristice, incluzând mirosul respirației, prezentare clinică și debutul rapid.

Rx TRATAMENT

Terapia începe prin scoaterea de urgență a victimei din mediul toxic. Se va asigura permeabilitatea căilor aeriene, se va institui la nevoie ventilație asistată și se va administra oxigen 100%. Când pacienții nu răspund repede la oxigen, trebuie luată în considerare utilizarea nitriților de amil și sodiu. Nitriții (vezi „Cianurile" prezentate anterior) promovează disocierea ionilor de sulf de pe citocromoxidază, furnizând un loc alternativ de legare (methemoglobina). Ei accelerează detoxifierea, acționând ca un catalizator al oxidării sulfurii. Exceptând stopul cardiac, nu există pentru administrarea nitriților nici o contraindicație certă. Pentru o eficacitate maximă, ei trebuie folosiți imediat la pacienții simptomatici (oxidarea sulfurii este atât de rapidă, încât cantitatea de sulfură legată de citocromi este minimă în momentul în care pacientul se prezintă la medic pentru terapie). Schema de dozare este identică cu cea din intoxicațiile cu cianuri (tiosulfatul nu este necesar.). Oxigenoterapia hiperbară va fi luată în considerare la pacienții care nu răspund la măsurile precedente.

FIERUL Preparatele cu fier conțin săruri feroase care au un conținut variabil de fier elementar (20% sărurile de sulfat de fier, 33% cele de fumarat, 12% gluconat și 35% succinat). Ingestia a mai mult de 20 mg/kg corp fier elementar produce efecte toxice la nivel gastrointestinal, iar ingestia a mai mult de 60 mg/kg duce la toxicitate sistemică.

Ionul feros se absoarbe în celulele mucoase ale duodenului și jejunului și este oxidat la forma ferică, care este legat de feritină. Este eliberat lent în plasmă, unde se leagă de transferină, o globulină transportatoare specifică, și ajunge apoi la nivel tisular. Nivelurile fierului seric ating în general un maxim la 4 - 6 h după supradozare (mai târziu pentru formele cu eliberare lentă). Fierul cuplat cu transferină nu este toxic. Fierul liber, care este rezultatul depășirii capacității de legare pe transferină, precum și nivelurile mari ale feritinei, sunt toxice pentru țesuturi și duc la eliberarea unor substanțe vasoactive de tipul serotoninei și histaminei. Creșterea permeabilității capilare, vasodilatația și pierderile lichidiene produc hipotensiune și acidoză metabolică. Fierul liber lezează mitocondriile, produce peroxidarea lipidelor și duce la necroză tubulară renală și hepatică și la afectare miocardică și pulmonară.

Toxicitate clinică Manifestările de debut constau în vărsături și diaree (frecvent sanguinolentă). Examenul radiologic poate evidenția comprimatele de fier la nivelul stomacului sau al intestinului subțire. Un examen radiologic pozitiv, febră mai mare de 38,5°C, hiperglicemie peste 8,5 mmol/l (150 mg/dl) și leucocitoză (mai mare de 15000 celule/mm^3) se asociază cu concentrații serice ale fierului de peste 50 μmol/l (300 μg/dl) și cu toxicitate sistemică potențială. Efectele sistemice apar mai târziu și constau în letargie, hipotensiune, acidoză metabolică și, în intoxicațiile severe, convulsii, comă, edem pulmonar și colaps vascular. Icterul, enzimele hepatice crescute, creșterea timpului de protrombină și hiperamonemia sunt indicatorii lezării hepatice. Afectarea renală se evidențiază prin prezența proteinuriei și celularității urinare. În cazul supradozării severe se întâlnesc edemul pulmonar și hemoragia. În timpul convalescenței, ulcerațiile și cicatricele gastrice pot produce obstrucție pilorică. Multiplicarea excesivă a *Yersiniei enterocolitica,* cu sepsis, este o complicație rară a supraîncărcării organismului cu fier.

Diagnostic O concentrație serică a fierului peste capacitatea organismului de a-l depozita – o concentrație serică în general mai mare decât 50 μmol/l (300 μg/dl) – este potențial toxică. Intoxicația severă se asociază în general cu niveluri peste 80 μmol/l (500 μg/dl). Un rezultat urinar pozitiv la testul de provocare cu deferoxamină (colorație *vin rosé*) certifică diagnosticul.

Rx TRATAMENT

Îndepărtarea fierului ingerat din organism este realizată cel mai bine fie prin vărsături induse prin ipeca, fie printr-un tub orogastric cu lumen mare. Examenul radiologic consecutiv lavajului va demonstra dacă decontaminarea a avut succes. În cazul existenței concrețiunilor sau al ingestiei unor cantități foarte mari, pot fi necesare irigația intestinală totală, îndepărtarea endoscopică sau prin gastrostomie. Cărbunele medicinal este ineficient. Lavajul cu bicarbonat a fost recomandat în încercarea de a se genera săruri insolubile de carbonat feros pentru a fi îndepărtate, dar s-a dovedit ineficace. Deferoxamina per os se administrează în scopul de a lega fierul restant gastric sub forma unui compus mai puțin toxic (ferioxamina). Această alternativă terapeutică se folosește rar, deoarece sunt necesare cantități mari de deferoxamină și absorbția fierului este rapidă. Se va administra bicarbonat de sodiu iv, pentru a corecta acidoza metabolică. Hipotensiunea se poate remite la expansiunea volumică. Coagulopatiile vor fi tratate prin administrare de vitamina K sau produse de sânge.

Când nivelul fierului seric sau semnele clinice indică o posibilă toxicitate sistemică sau depășirea capacității de fixare a fierului, se va administra deferoxamină parenteral. Dacă nu pot fi determinate concentrațiile fierului sau dacă pacientul are simptomatologie medie, deferoxamina se poate administra intramuscular, în doză de atac de 50 mg/kg până la 2 grame. Colorația vin rosé a urinei indică prezența ferioxaminei și certifică prezența în circulație a fierului liber. La pacienții care prezintă test de provocare pozitiv sau cu toxicitate semnificativă clinic, se va perfuza deferoxamină în cantitate de 10-15 mg/kg/oră. Când nivelul fierului depășește 180 μmol/l (1000 μg/dl), se pot administra doze mai mari de deferoxamina (până la 30 mg/kg/h). Odată ce pacientul devine asimptomatic sau starea lui se îmbunătățește, terapia cu deferoxamină trebuie întreruptă. Exsanguinotransfuzia sau plasmafereza în scopul îndepărtării complexului fier-desferal (ferioxamină) este rezervată pacienților cu insuficiență renală sau celor care nu răspund la terapia menționată.

IZONIAZIDA Dozele toxice de izoniazidă scad sinteza neurotransmițătorului SNC cu rol inhibitor GABA prin competiție cu piridoxal-5-fosfat, un cofactor pentru decarboxilaza acidului glutamic. Scăderea GABA are ca rezultat convulsii și în consecință creșterea producției de lactat în mușchi. Deoarece izoniazida inhibă metabolismul lactatului la piruvat, poate

apare acidoza lactică refractară. Izoniazida se absoarbe rapid, în principal din intestinul subțire. Vârful maxim al concentrației serice se atinge în 1-2 ore. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,6 l/kg corp. Legarea de proteinele serice este redusă. Izoniazida este eliminată în principal prin acetilare (acetil-izoniazidă) și apoi prin hidroliză la acid izonicotinic. Aproximativ 15% dintr-o doză de izoniazidă administrată per os se elimină ca atare, prin rinichi. Timpul de înjumătățire seric al unei supradoze de izoniazidă este de aproximativ 1-4 ore.

Toxicitate clinică Efectele se instalează la 30 de minute după ingestia unei doze mai mari de 20 mg/kg corp. Simptomele includ greață, vărsături, amețeli, îngreunarea vorbirii, letargie și confuzie. Manifestările majore includ coma, depresia respiratorie, convulsii generalizate și acidoză lactică. Convulsiile sunt prelungite și relativ refractare la terapia anticonvulsivantă standard. Acidoza nu se produce dacă sunt stăpânite convulsiile.

Diagnostic Diagnosticul se certifică prin măsurarea izoniazidei în sânge; probele trebuie ordonate specific, deoarece screeningul de rutină nu detectează substanța. Toxicitatea se produce la concentrații reduse, de până la 15 μmol/l (2 mg/l). Simptome semnificative se întâlnesc la concentrații mai mari de 30-35 μmol/l (4-5 mg/l).

Rx TRATAMENT

Terapia inițială constă în decontaminarea de urgență a tractului gastrointestinal și în măsuri de susținere. Trebuie evitată inducerea vărsăturilor prin sirop de ipeca, datorită incidenței mari a convulsiilor. Izoniazida se absoarbe bine și pe cărbunele activat. Convulsiile răspund uneori la benzodiazepine și barbiturice. Piridoxina (vitamina B6) este un cofactor al sintezei GABA, ameliorează inhibarea enzimatică indusă de izoniazidă și este eficientă în prevenirea și tratamentul convulsiilor. Diazepamul are acțiune sinergică cu piridoxina. Bicarbonatul este uneori necesar pentru corectarea acidozei. Piridoxina se va administra intravenos lent, în cantitate egală cu doza de izoniazidă ingerată. Atunci când aceasta nu se cunoaște, se vor administra 5 grame de piridoxină. Timpul de administrare este de 5 minute la pacienții cu convulsii și de 30 minute la cei fără. Cuparea convulsiilor și corectarea acidozei metabolice sunt prompte, dar pacientul poate să nu se trezească timp de câteva ore. Doza se poate repeta dacă răspunsul este parțial sau dacă există recurențe. Diureza salină crește excreția medicamentului, iar izoniazida este îndepărtată eficient prin hemodializă, dar aceasta este rareori necesară, datorită eficacității piridoxinei.

ALCOOLUL IZOPROPILIC Intră în compoziția alcoolului pentru frecții, solvenților, loțiunilor after-shave, antigelului și a substanțelor pentru curățat geamuri. Metabolitul său, acetona, se găsește în solvenți, substanțe pentru curățat și dizolvanți pentru unghii. Alcoolul izopropilic se absoarbe rapid din stomac și plămâni, dar minim prin piele. Se distribuie în apa organismului și are un volum de distribuție de 0,6 l/kg corp. Timpul său de înjumătățire variază între 3 și 6 ore. Este metabolizat hepatic de către alcool dehidrogenază în acetonă, care este excretată renal și pulmonar și are un timp de înjumătățire de 20-30 ore. Până la 20% este excretat nemodificat, urinar. Alcoolul izopropilic și acetona au afecte depresoare SNC de 2 ori mai mari decât etanolul.

Simptomatologie clinică Efectele se instalează la 30 de minute de la ingestie și constau în vărsături, disconfort abdominal și hematemeză uneori. Se poate identifica un miros caracteristic de alcool pentru frecții. Manifestările SNC includ cefalee, amețeli, confuzie și excitație. În intoxicațiile severe se pot întâlni obnubilarea, coma, depresia respiratorie, hipotermia și hipotensiunea. Se poate produce hipoglicemie. Alcoolul izopropilic poate produce o falsă creștere a creatininei serice. O acidoză cu deficit anionic mediu se poate întâlni în intoxicația

cu alcool izopropilic, cetonemie, dar și o creștere a osmolalității serice poate fi prezentă.

Diagnostic Măsurarea nivelului seric trebuie ordonată specific, deoarece screeningurile de rutină nu detectează alcoolul izopropilic sau acetona. Concentrații de 8-17 mmol/l (50-100 mg/dl) produc letargii,concentrații mai mari de 25-33 mmol/l (150-200 mg/dl) se asociază cu comă, iar cele mai mari de 66-84 mmol/l (400-500 mg/dl) sunt potențial letale.

Rx TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală trebuie instituită de urgență. Cărbunele medicinal este ineficient pentru absorbția semnificativă a toxicului. Spălătura gastrică poate fi de ajuns. Măsurile de susținere constau din reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, în scopul corectării deshidratării, șocului și acidozei. Alcoolul izopropilic și acetona sunt îndepărtați eficient din organism prin hemodializă. Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu niveluri situate în zona potențial letală sau la cei cu evoluție nesatisfăcătoare prin tratament conservativ.

LITIUL Este cel mai adesea disponibil sub formă de săruri, carbonat sau citrat. Litiul se poate substitui cationilor celulari (K^+ și Na^+), interferând cu activarea adenilatciclazei, inhibând eliberarea neurotransmițătorilor (norepinefrină) și reducând activitatea ATP-azei Na^+-K^+.

Medicamentul se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal și atinge nivelul maxim după 2-4 ore de la ingestie (mai târziu în cazul supradozării și al preparatelor cu eliberare prelungită). Se leagă nesemnificativ de proteinele plasmatice și are un volum de distribuție de aproximativ 0,6 l/kg corp. Eliminarea se face în principal (95%) prin filtrare glomerulară, urmată de o reabsorbție tubulară semnificativă (80%) la nivelul tubilor proximali. Clearance-ul litiului este accentuat prin alcalinizarea urinei și este diminuat prin hipovolemie și hiponatremie. Timpul de înjumătățire serică este de 18-36 ore; nivelul terapeutic este de 0,6-1,2 mmol/l.

Manifestări clinice Efectele intoxicației se evidențiază la 1-4 ore după ingestie acută, dar debutul poate fi insidios în intoxicația cronică. Semnele gastrointestinale includ greața, vărsăturile și diareea, efectele neuromusculare sunt slăbiciunea, fasciculațiile și mișcările musculare spasmodice; manifestările SNC includ ataxia, tremorul, miocloniile, coreoatetoza, convulsiile și coma; manifestările cardiovasculare sunt aritmiile și hipotensiunea. Se poate produce hipertermie. Anomaliile de laborator sunt leucocitoza, hiperglicemia, albuminuria, glicozuria și diabetul insipid nefrogen. Modificările ECG constau în tahicardie sinusală sau bradicardie, unde T aplatizate sau inversate, bloc atrioventricular și prelungirea intervalului QT. În intoxicațiile cronice, semnele și simptomele se manifestă la concentrații serice mai mici față de cele din intoxicația acută.

Diagnostic Litiul nu este detectat prin teste de rutină, deci măsurarea nivelului seric trebuie solicitată în mod specific. În intoxicația cronică, concentrații între 3 și 4 mmol/l se pot asocia cu manifestări toxice severe. În accidentele acute, nivelul seric poate depăși 8 mmol/l, în pofida simptomatologiei minime. Nivelurile serice ar trebui măsurate în serie, deoarece absorbția poate fi prelungită, ca urmare a supradozării.

Rx TRATAMENT

În decursul a 2-4 ore de la ingestie va fi efectuată decontaminarea gastrointestinală. Litiul este slab adsorbit pe suprafața cărbunelui medicinal. Deoarece majoritatea pacienților prezintă în mod spontan vărsături, spălătura și irigația intestinală sunt metodele de tratament alese în special pentru formele cu eliberare susținută. Terapia de susținere include

tratamentul standard al convulsiilor, depresiei SNC, hipotensiunii și aritmiilor. Pacienții simptomatici care au concentrații serice mai mari de 2 mmol/l necesită perfuzare de ser fiziologic, pentru a corecta deshidratarea și a asigura un debit urinar fiziologic. Diureza și alcalinizarea urinară sunt recomandate pentru accelerarea eliminării renale a litiului. Hemodializa este indicată în intoxicații severe, cu niveluri serice mai mari de 3 mmol/l. Poate fi necesară repetarea sau prelungirea ei, datorită rebound-ului concentrațiilor serice după oprirea hemodializei.

METANOLUL Metanolul intră în compoziția lacurilor, solvenților pentru vopsele, soluțiilor pentru curățat parbrize și a lichidelor din copiatoare. Este de asemenea o substanță denaturantă, care face etanolul impropriu pentru consum. Metanolul are un efect depresor SNC ușor mai redus decât etanolul, dar consecutiv metabolizării la formaldehidă și acid formic produce acidoză metabolică și leziuni retiniene.

Metanolul se absoarbe rapid și complet gastrointestinal, nivelul maxim atingându-se la 1-2 ore după ingestie. Se distribuie în apa organismului într-un volum de 0,7 l/kg corp. Legarea sa de proteine este neglijabilă. Eliminarea este predominant prin metabolizare hepatică, până la 10% fiind excretat ca atare prin urină și plămâni. Eliminarea se face după o cinetică de ordinul I, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 3 ore la concentrații serice joase (mai mici de 15 mmol/l sau 50 mg/dl), care trece la o cinetică de ordinul zero cu o rată a eliminării de 3 mmol/l/oră (10,5 mg/dl pe oră) la concentrații mai mari. Viteza eliminării unor supradoze reduse este de aproximativ 14-20 ore, iar cea corespunzătoare supradozării masive de 24-30 ore. Inhibiția competitivă a alcooldehidrogenazei de către etanol crește durata eliminării la 30-35 ore.

Manifestări clinice Debutul este variabil și poate fi tardiv. Absența semnelor și simptomelor imediat după ingestie nu este echivalentă cu absența toxicității. Manifestările precoce sunt produse de metanol, iar cele tardive se datorează metabolitului său, acidul formic. Metanolul produce greață, vărsături, dureri abdominale, cefalee, vertij și semne de intoxicație etanol-like. Poate fi prezentă o creștere a deficitului osmolal. Manifestările tardive includ comă, convulsii și un deficit anionic crescut, acidoză metabolică și lezare retiniană. Manifestările oftalmologice se produc la 15-19 ore după ingestie și constau în voalarea și diminuarea vederii, puncte luminoase, mișcătoare, pupile dilatate sau fixate, hiperemia papilei nervului optic, edem retinian și orbire. Aceste modificări sunt potențial reversibile dacă terapia este instituită cu promptitudine. În intoxicațiile severe se pot produce scăderea funcției miocardice, bradicardie și șoc.

Diagnostic Diagnosticul precoce este sugerat de semnele unei intoxicații etanol-like și de o hiperosmolalitate serică, fiind confirmat prin determinarea metanolului seric – de obicei mai mare de 6 mmol/l (20 mg/dl). Mai târziu, diagnosticul este sugerat de acidoza metabolică cu un deficit anionic mare, de bicarbonatul seric redus și un nivel sanguin crescut al metanolului sau formatului.

Rx TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală se recomandă precoce după ingestie. Aspirația gastrică este tratamentul ales. Măsurile de susținere includ refacerea volumică, menținerea respirației și tratarea convulsiilor. Acidoza ar trebui corectată cu bicarbonat de sodiu; poate fi necesară o cantitate mare. Alcalinizarea urinii crește eliminarea acidului formic. Adaosul de tiamină și folat, care cresc metabolismul acidului formic, este recomandată în aceleași doze ca la intoxicația cu etilen glicol. Administrarea etanolului este indicată la pacienții simptomatici sau la cei cu deficit osmolal crescut, acidoză metabolică cu deficit anionic crescut, sau o concentrație în exces de metanol, peste 6 mmol/l (20 mg/dl) și o concentrație scăzută sau nedetectabilă a etanolului. Dozele de atac și de întreținere ale etanolului sunt aceleași ca la etilenglicol. Nivelurile de etanol trebuie monitorizate frecvent, pentru a fi susținute în limite terapeutice 20-30 mmol/l (100 - 150 mg/dl). Terapia se va continua până când nivelul seric al metanolului scade sub 3 mmol/l (20 mg/dl) și toate semnele de toxicitate dispar. Hemodializa crește eliminarea metanolului și acidului formic și este indicată când concentrația metanolului depășește 15 mmol/l (50 mg/dl), la pacienții cu semne de afectare retiniană și niveluri crescute de acid formic, în cazurile în care anomaliile clinice și metabolice nu răspund la terapia precedentă.

METHEMOGLOBINEMIA Este rezultatul expunerii la acțiunea substanțelor chimice care oxidează fierul hemoglobinic din forma feroasă (Fe^{2+}) la cea ferică (Fe^{3+}). Oxidarea concomitentă a proteinei hemoglobinice poate duce la precipitarea sa (corpi Heinz) și la anemie hemolitică (cu resturi celulare vizibile pe frotiul sanguin periferic). Agenții oxidanți includ anilina și derivații săi, aminofenolii, aminofenonele, clorații, dapsona, anestezice locale cum sunt benzocainele, nitriții, nitrații, naftalina, nitrobenzenul și substanțele înrudite, oxizi ai nitrogenului, sulfonamidele, fenazopiridinele, primachina și antimalaricele înrudite.

Methemoglobina (hemoglobina ferică) nu are capacitate de transport al oxigenului și, când este în exces, produce anemie funcțională și deplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxigenului, limitând astfel eliberarea acestuia la nivel tisular. Simptomele se datorează hipoxiei și metabolismului anaerob.

Multiple sisteme acționează în mod normal pentru a menține methemoglobinemia la concentrații fiziologice (1% din totalul hemoglobinei). Sistemele de neutralizare a oxidării utilizează acidul ascorbic și agenții cu grupări sulfhidril de tipul glutationului. Mecanismele care reduc methemoglobina la oxihemoglobină includ NADH-methemoglobin reductaza (responsabilă de 95% din activitatea de acest tip), NADPH-methemoglobin reductaza, acidul ascorbic, glutationul redus. Când intervine albastrul de metilen, un cofactor, capacitatea NADPH-ului hemoglobin reductazei este mult crescută. Deoarece această enzimă este dependentă de NADPH, indivizii cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază prezintă o profundă deteriorare a capacității de reducere a methemoglobinei după expunerea oxidantă.

Manifestări clinice ale intoxicației La concentrații ale methemoglobinei mai mari de 15% (15g/l sau 1,5 g/dl în valori absolute) se produce cianoza, refractară la oxigenoterapie, cu posibilă tentă gri-maronie. Pacienții rămân asimptomatici, până când nivelul methemoglobinei ajunge la 20-30%, moment în care apar fatigabilitatea, cefaleea, tahicardia, amețeala și slăbiciunea. La valori mai mari de 45% se pot produce dispnee, bradicardie, hipoxie, acidoză, convulsii, comă și aritmii cardiace. Un procent peste 70% este rapid fatal. Anemia hemolitică poate produce hiperpotasemie și insuficiență renală.

Diagnostic Diagnosticul este confirmat prin măsurarea nivelului de methemoglobină cu co-oximetrul, un analizor al unor gaze sangvine arteriale. Dacă nu este de folos acestă metodă, nivelurile de methemoglobină pot fi estimate ca diferența între saturația în oxigen calculată prin pO2 și cea măsurată direct. Saturația în oxigen determinată prin puls-oximetrie poate avea valori fals normale. Sângele care conține o cantitate mare de methemoglobină are o culoare ciocolatie atunci când este pus pe o hârtie de filtru și este comparat cu cel normal. Culoarea ciocolatie nu redevine roz atunci când se barbotează oxigen printr-un tub cu sânge, dar se normalizează prin adăugarea cianurii de potasiu 10%. În sfârșit, screening-ul toxicologic al sângelui și al urinei poate identifica substanța chimică sau medicamentul care au acționat ca agent oxidant.

℞ TRATAMENT

Dacă substanța toxică a fost ingerată recent, va fi îndepărtată prin decontaminare gastrointestinală. Majoritatea agenților oxidanți sunt metabolizați rapid, făcând diureza ineficientă. Ar putea fi administrat oxigen suplimentar. În funcție de compusul specific, dializa poate sau nu să fie eficientă. Albastrul de metilen este indicat la o methemoglobinemie mai mare de 30 g/l (doar cianoza singură nu este un factor care indică necesitatea administrării albastrului de metilen). La pacienții cu anemie sau afectare cardiovasculară, albastrul de metilen se poate administra la niveluri mai scăzute ale methemoglobinemiei, datorită unui risc mai mare de hipoxie tisulară. Albastrul de metilen se administrează în doze de 1-2 mg/kg corp, sub formă de soluție 1%, în 5 minute. Dacă nu se observă o reacție pozitivă în decurs de 1 oră, doza se poate repeta. Un nivel al methemoglobinei de 40 g/l scade la jumătate în 1-2 ore. Atâta timp cât agentul oxidant persistă în organism, el va genera methemoglobină și vor fi necesare doze suplimentare de albastru de metilen. Efectele adverse ale acestuia sunt durere precordială, dispnee, neliniște, tremor; o colorație albastră tranzitorie a tegumentelor și urinei; creșterea valorilor methemoglobinei la administrarea unor doze crescute (mai mari de 7 mg/kg corp). Albastrul de metilen este contraindicat la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, deoarece poate cauza hemoliză. Dacă valoarea methemoglobinei este foarte mare, dacă pacientul este refractar la albastru de metilen sau dacă pacientul are deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, se poate efectua exsanguinotransfuzia.

INHIBITORII DE MONOAMINOXIDAZĂ (IMAO) IMAO includ furazolidonul, nialamida, pargilina, procarbazina, tranilcipromina, fenelzina și izocarboxazida. Acești agenți blochează monoaminoxidaza, inhibând astfel o cale majoră a catabolismului unor neurotransmițători cum sunt: dopamina, norepinefrina și serotonina. Toxicitatea este consecința acumulării neurotransmițătorilor și de aici a potențării acțiunii lor.

IMAO se absorb bine gastrointestinal. Volumul de distribuție nu este cunoscut, dar este probabil mare. Medicamentele se elimină predominant prin metabolizare hepatică, mai puțin de 5% fiind excretate nemodificate prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică a fenelzinei și tranilcipromineі, la doze terapeutice, este de 24 de ore.

Simptomatologie clinică Efectele se pot instala la 6-12 ore de la ingestie și pot să nu atingă nivelul maxim decât la 24 de ore după aceasta. Efectele inițiale sunt midriaza, hiperpirexia, tahicardia, hipertensiunea și tahipneea. Se pot produce greață și vărsături. Agitația, hiperactivitatea și confuzia se pot asocia cu fasciculații, spasme, tremor și rigiditate. Colapsul cardiovascular și depresia SNC sunt efecte tardive ale intoxicațiilor severe.

Diagnostic Diagnosticul se pune pe baza semnelor clinice. Nivelurile toxice ale IMAO nu au fost stabilite și nu sunt disponibile în mod curent.

℞ TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală trebuie efectuată cât mai curând posibil. Benzodiazepinele pot fi administrate pentru hiperactivitatea neuromusculară. În hipertermie se va efectua scăderea febrei prin metode externe și sedare, iar în cazurile severe prin paralizie neuromusculară. Hipertensiunea severă și tahicardia pot necesita tratament cu nitroprusiat și respectiv propranolol. Hipotensiunea va fi corectată prin expandare volemică; terapia vasopresoare va fi administrată cu precauție, în doze inițiale mai reduse decât cele obișnuite, datorită posibilității apariției unui răspuns exacerbat. De fapt, înaintea de folosirea oricărui medicament, se vor cerceta posibilele interacțiuni nocive cu IMAO. Aritmiile se vor trata prin metode uzuale. Diureza, hemodializa și hemoperfuzia sunt ineficiente. Nu există antidot specific. Datorită persistenței efectelor IMAO, terapia medicamentoasă și dieta vor fi monitorizate atent timp de 7-10 zile de la oprirea ingestiei medicamentoase.

MIORELAXANTELE Acestea includ orfenadrina, metocarbamolul, baclofenul, clorfenesinul, ciclobenzaprina, clorzoxazona și carisoprodolul. Relaxantele musculare au o oarecare acțiune musculară directă, dar acționează predominant ca depresante SNC. Deprimă și reflexele sinaptice spinale, prelungesc timpul de recuperare sinaptică și reduc descărcările repetitive. Baclofenul este un agonist GABA, iar ciclobenzoprina și orfenadrina au activitate anticolinergică. Miorelaxantele sunt rapid și complet absorbite, iar nivelul maxim sanguin se produce la 1-2 ore după ingestie. Timpul de înjumătățire este variabil, la majoritatea miorelaxantelor fiind de 2-6 ore. Majoritatea sunt metabolizate hepatic în derivați de obicei inactivi, care se excretă urinar. Excepția este baclofenul, care este substanțial eliminat nemodificat prin urină.

Manifestări toxice Efectele carisoprodolului, clorfenesinului, clorzoxazonei și metocarbamolului sunt greață, vărsături, amețeli, cefalee, nistagmus, hipotonie și deprimarea SNC. Ciclobenzaprina și orfenadrina pot produce agitații, halucinații, tahicardie, midriază, hipertermie și uscare tegumentară și a mucoaselor. Orfenadrina poate cauza de asemenea și tahiaritmii ventriculare. Baclofenul produce depresie SNC, hipotermie, excitabilitate, delir, mioclonii, convulsii, anomalii de conducere cardiacă, tahicardie, bradicardie și hipotensiune.

Diagnostic Medicamentele pot fi identificate în sânge sau urină prin screening toxicologic. Măsurările cantitative ale nivelurilor serice nu sunt de rutină.

℞ TRATAMENT

Terapia inițială constă în decontaminare gastrointestinală de urgență. Miorelaxantele sunt bine adsorbite pe o doză unică de cărbune activat. Administrarea repetată a acestuia poate fi utilă în cazul baclofenului. Inducerea diurezei este ineficientă. Eficacitatea hemodializei sau a hemoperfuziei nu a fost stabilită. Fizostigmina (1-2 mg intravenos în 2-5 minute) va aboli efectele anticolinergice ale orfenadrinei și ciclobenzaprinei, dar administrarea ei este rezervată pacienților cu halucinații și hiperactivitate severe.

ANTIINFLAMATOARELE NONSTEROIDIENE Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) includ diclofenacul, diflunisalul, etodolacul, fenoprofenul, flurbiprofenul, ibuprofenul, indometacinul, ketoprofenul, keterolacul, acidul mefenamic, meclofenamatul, naproxenul, oxaprozinul, fenilbutazona, piroxicamul, sulindacul și tolmetinul. AINS inhibă sinteza prostaglandinelor prin blocarea ciclooxigenazei. Se absorb rapid, ating concentrația maximă în 1-2 ore după ingestie. Sunt fixate de proteinele plasmatice în cantitate mare (mai mult de 90%) și au volume de distribuție mai mici de 1 l/kg corp; pK_a variază între 3,5 și 6,3. Sunt metabolizate în principal prin conjugare, oxidare și hidroxilare. O proporție redusă (1-15%) este eliminată nemodificată prin rinichi. Timpul de înjumătățire variază între 1 și 16 ore, cu excepția fenilbutazonei, la care este de 2-4 zile.

Manifestări toxice Efectele intoxicației sunt de obicei moderate și includ greață, vărsături, dureri abdominale, somnolență, cefalee, glicozurie, hematurie și proteinurie. Insuficiența renală acută și hepatita sunt rare. Diflunisalul poate produce hiperventilație, tahicardie și transpirație. Ibuprofenul poate uneori genera acidoză metabolică, comă și convulsii. Convulsiile sunt relativ frecvent întâlnite în intoxicația cu acid mefenamic sau fenilbutazonă, dar sunt rare în cea cu ketoprofen sau naproxen. Acidul mefanamic și fenilbutazona pot cauza colaps

cardiovascular sau stop cardiac, comă, depresie respiratorie. Acidoza metabolică se întâlnește deseori în intoxicația cu fenilbutazonă și rar în cea cu naproxen.

Diagnostic Testarea toxicologică va identifica aceste medicamente în urină, dar analiza cantitativă este inutilă.

TRATAMENT

Terapia intoxicației cu AINS include decontaminarea gastrointestinală și susținerea funcțiilor organismului. Dozele repetate de cărbune medicinal pot fi folositoare în intoxicația cu indometacin, fenilbutazonă și piroxicam. Excreția renală nu este accelerată prin diureză, iar legarea de proteinele plasmatice limitează eficacitatea hemodializei. Deși nu există o experiență de durată, hemoperfuzia poate fi utilă în cazul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală și toxicitate clinică serioasă.

INSECTICIDE ORGANOFOSFORICE ȘI CARBAMICE Insecticidele organofosforice includ clorpirifos, acid fosforotioic (Diazinon), diclorvos, fention, malation și paration; și insecticidele carbamice includ aldicarb, propoxur (Baygon), carbaril și bendiocarb (Ficam) (sunt utilizabile și numeroase altele). Ambenoniumul, neostigmina, fizostigmina și piridostigmina sunt substanțe carbamice terapeutice, iar gazul sarin nervos este un organofosfat. Insecticidele organofosforice inhibă ireversibil acetilcolinesteraza și produc acumularea consecutivă a acetilcolinei la nivelul sinapselor muscarinice și nicotinice și în SNC. Carbamații inhibă reversibil acetilcolinesteraza. Organofosfații se absorb cutanat, pulmonar și gastrointestinal, se distribuie larg la nivel tisular și sunt eliminate lent prin metabolizare hepatică. Metaboliții produși prin oxidarea parationului și malationului (paraoxon, malaoxon) sunt activi. Hidroliza consecutivă îi inactivează. Carbamații sunt eliminați rapid prin ser și enzimele hepatice.

Manifestări toxice Timpul dintre expunere și debutul simptomelor de intoxicație variază de la minute la ore, dar de obicei este între 30 minute-2 ore. Efectele muscarinice includ greață, vărsături, crampe abdominale, incontinență urinară și fecală, hipersecreție bronșică, tuse, wheezing, dispnee, transpirație, sialoree, mioză, vedere încețoșată, lăcrimare, polakiurie. Mioza este prezentă obișnuit; se poate întâlni și afectarea acuității vizuale. În intoxicațiile severe se produc bradicardie, blocuri de conducere, hipotensiune și edem pulmonar. Manifestările de tip nicotinic sunt spasmele, fasciculațiile, slăbiciunea, hipertensiunea, tahicardia și, în cazurile grave, paralizia cu insuficiență respiratorie. Efectele SNC sunt anxietate, agitație, tremor, convulsii, confuzie, slăbiciune, comă. Toxicitatea produsă de carbamați are o durată mai scurtă și este de obicei mai puțin severă decât cea din intoxicațiile cu organofosfați. Majoritatea pacienților își revin în 24-48 de ore, dar organofosfații liposolubili pot produce simptome care persistă săptămâni sau luni. Decesul este cel mai frecvent consecința toxicității pulmonare.

Diagnostic În intoxicația acută, activitatea colinesterazei plasmatice și eritrocitare este scăzută sub 50% din normal. O reducere a activității colinesterazei eritrocitare este modificarea cea mai specifică, dar mai puțin accesibilă în urgență, iar anumiți organofosfați pot inhiba doar un tip dintre colinesteraze. În cazul insecticidelor carbamice, reducerea concentrațiilor serice sau eritrocitare ale colinesterazei este tranzitorie, datorită reversibilității rapide a fenomenelor de inhibiție. Deoarece dozarea colinesterazelor nu se efectuează uzual și nu este rapid disponibilă, diagnosticul în fazele inițiale este clinic. Insecticidele se pot izola în urină prin screening toxicologic specific.

TRATAMENT

Se vor îndepărta hainele contaminate, iar pielea va fi spălată cu apă și săpun. Pacientul va fi scos din mediul în care s-a produs expunerea prin inhalare; în cazul ingestiei se va efectua decontaminare gastrointestinală, inclusiv prin administrarea cărbunelui medicinal. Măsurile de susținere includ administrarea de oxigen, asistarea ventilației și tratamentul convulsiilor. Atropina (antagonist pe receptorii muscarinici) se va administra pentru atenuarea simptomatologiei muscarinice. Se administrează 0,5-2 mg atropină intravenos la fiecare 15 minute, până la o atropinizare corespunzătoare (uscarea mucoaselor). Dimensiunile pupilare și frecvența cardiacă nu se pot folosi ca indicatori finali. Dozele repetate sau o perfuzie continuă de atropină pot fi necesare mai multe zile. Pralidoxima (2-PAM), o oximă care reactivează colinesteraza, este indicată pentru tratamentul simptomatologiei nicotinice date de intoxicația cu organofosforice. Doza este de 1-2 g intravenos timp de 5-20 minute. Doza se poate repeta la fiecare 4-6 ore, până la dispariția manifestărilor nicotinice. Nici atropina, nici pralidoxima nu sunt eficiente pentru reversibilitatea efectelor asupra SNC. Folosirea pralidoximei în intoxicațiile cu carbamați este controversată. Nu este în general necesară, dar utilizarea sa este sigură, în special dacă este admistrată împreună cu atropina.

FENOTIAZINELE Fenotiazinele includ clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, perfenazina, proclorperazina, promazina, prometazina, tioridazina și derivați de trifluoperazină. Haloperidolul, loxapina, pimozidul și tiotixenul au structură diferită, dar acțiunea farmacologică este similară. Principalul mecanism de acțiune al acestor agenți este în relație cu inhibiția neurotransmisiei dopaminergice la nivelul SNC, dar ei blochează și unele acțiuni alfa-adrenergice, histaminergice, muscarinice și serotoninergice. Anumite fenotiazine au efect chinidin-like asupra cordului. Aceste substanțe sunt absorbite bine gastrointestinal, se leagă în proporție de 90-95% de proteinele plasmatice și au un volum aparent de distribuție mare (10-40 l/kg corp). Se elimină lent prin metabolizare hepatică și au timp de înjumătățire de 20-40 ore. Doar 1% se elimină nemodificate prin urină. Majoritatea metaboliților sunt inactivi.

Manifestări clinice Efectele se instalează la 30-60 minute după ingestie și constau în letargie, obnubilare, depresie respiratorie, hipotensiune, hipotermie și comă. Există frecvent mioză, tegumentele sunt de obicei calde și uscate. Alte efecte anticolinergice pot fi evidente (vezi „Agenți anticolinergici“). Efectele cardiace includ tahicardie supraventriculară, bloc atrioventricular și aritmii atriale sau ventriculare. Se pot întâlni torsada vârfurilor, intervale PR, QRS și QT prelungite, anomalii ale undelor U și T, mai ales în cazul tioridazinului și al metabolitului său, mezoridazinul. Sindromul neuroleptic malign (vezi capitolul 18) apare excepțional, consecutiv unei supradozări acute. În reacțiile distonice acute se produc contracții musculare susținute care duc la posturi anormale oculare, faciale, linguale, mandibulare, ale gâtului, spatelui, abdomenului și pelvisului, dar pacientul rămâne conștient. Aceste reacții sunt mai degrabă idiosincrazice decât condiționate de doza ingerată.

Diagnostic Diagnosticul se certifică prin determinarea prezenței acestor agenți prin screening toxicologic urinar. Dozările cantitative nu sunt utile.

TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală se va efectua de urgență. Terapia este de susținere. Inducerea diurezei și dializa sunt ineficiente. Convulsiile se vor trata prin anticonvulsivante, iar hipotensiunea cu soluții macromoleculare (expandori plasmatici) și agenți presori. Aritmiile se tratează prin terapia standard antiaritmică. Totuși, se va evita folosirea chinidinei și a procainamidei. Bicarbonatul de sodiu și magneziul pot fi

utile în tahiaritmiile ventriculare asociate cu conducere anormală intraventriculară și respectiv prelungirea intervalului QT.

Uneori fizostigmina este utilă pentru toxicitatea anticolinergică (vezi „Agenți anticolinergici“).

Reacțiile distonice acute răspund rapid la difenhidramină (1 mg/kg corp), administrate intravenos timp de 2 minute, sau la benztropină (1-2 mg). Dozele se pot repeta la 20 minute dacă răspunsul a fost doar parțial. În general, terapia se continuă per os, timp de 2-3 zile, pentru prevenirea recurenței simptomelor.

SALICILAȚII Toți salicilații au activitate farmacologică similară cu a AINS, iar aspirina inhibă și agregarea plachetară. Ca urmare a supradozării, salicilații cresc sensibilitatea centrilor respiratori cerebrali la variațiile Po_2 și Pco_2, ducând la creșterea frecvenței și amplitudinii respirațiilor în cursul fazelor precoce ale intoxicației. În evoluție, salicilații produc decuplarea fosforilării oxidative, ducând la accelerarea metabolismului, a consumului de oxigen, a utilizării glucozei și a producției de căldură. Inhibă de asemenea și ciclul Krebs (al acizilor tricarboxilici) și blochează metabolizarea glucidelor și lipidelor, cu cetoacidoză consecutivă. Salicilații inhibă sinteza factorilor coagulării la nivelul ficatului și determină prelungirea timpului de protrombină.

Salicilații se absorb bine atât din stomac, cât și din intestin, absorbția putând persista timp de 24 ore sau mai mult după ingestia unei supradoze. Nivelurile sanguine terapeutice sunt cuprinse între 0,7 și 1,4 mmol/l (10-20 mg/dl). În plasmă, 50-80% se leagă de albumină. Deoarece sunt acizi slabi, cu pK_a=3, fracțiunea plasmatică nelegată se află predominant în formă ionizată. Au un volum de distribuție redus (0,2 l/kg corp), care crește în intoxicațiile cronice și în cazul unor doze mari. Acidoza crește fracțiunea neionizată și favorizează distribuția salicilaților la nivel cerebral, hepatic și în alte țesuturi. Salicilații sunt eliminați prin metabolizare hepatică și prin excreție renală. Timpul de înjumătățire este de 2-3 ore după o doză terapeutică unică. Saturarea căilor de metabolizare hepatică prin supradozare duce la un timp de înjumătățire prelungit (20-36 ore). Prin alcalinizarea urinei la un pH de 8, salicilații rămân în stare ionizată la nivelul tubilor renali, nu pot fi reabsorbiți și sunt excretați.

Toxicitate clinică Manifestările încep la 3-6 ore după supradoză și constau în vărsături, transpirații, tahicardie, hiperpnee, febră, tinitus, letargie, confuzie, alcaloză respiratorie și pH urinar > 6. În formele severe se produc convulsii, comă și insuficiență cardiorespiratorie. Vărsăturile, transpirațiile abundente și hiperventilația pot duce la deshidratare severă și insuficiență renală acută. Se poate dezvolta acidoza metabolică cu deficit anionic mare și pH urinar < 6. Alte complicații sunt edemul cerebral și pulmonar și insuficiența miocardică. Se poate produce creșterea hematocritului, a numărului leucocitelor și plachetelor sanguine, hipernatremie, hiperpotasemie și hipoglicemie și prelungirea posibilă a timpului de protrombină. Dezechilibrele acidobazice includ alcaloza respiratorie cuplată cu acidoza metabolică (40-50%), dar se pot întâlni alcaloză respiratorie (20%), acidoză metabolică (20%) și acidoză mixtă metabolică și respiratorie (5-10%). Acidul lactic sau alți acizi organici sunt răspunzători de deficitul anionic crescut.

Diagnostic Salicilații sunt identificați printr-un test cu clorură ferică pozitiv urinar. Testul este în general inclus în screeningurile de rutină. Dacă nu, trebuie cerută măsurarea serică specifică. În cazul ingestiei acute a unei doze unice, un nivel maxim sub 3 mmol/l (40 mg/dl) nu produce simptome, la 3-7 mmol/l (40-100 mg/dl) există simptome ușoare-medii, iar o concentrație mai mare de 7 mmol/l (100 mg/dl) se asociază cu o toxicitate severă. Datorită absorbției întârziate și prelungite, nivelurile se testează seriat. În intoxicațiile cronice, simptomatologia devine manifestă la niveluri care depășesc cu puțin concentrația terapeutică.

Rx TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală este indicată dacă doza ingerată este mai mare de 150 mg/kg corp. Din cauza unei absorbții prelungite, decontaminarea poate fi eficientă timp de 12-24 ore după ingestie. Dacă nivelurile serice de salicilați cresc, irigația intestinală totală și/sau îndepărtarea endoscopică a concrețiunilor se poate lua în considerare. Eliminarea poate fi accelerată prin administrarea repetată a cărbunelui medicinal. Se vor administra fluide parenteral, pentru a înlocui pierderile lichidiene și pentru a stimula diureza. Se vor suplimenta terapia cu glucoză și oxigen. Dezechilibrele hidroelecrolitice și metabolice vor fi prompt corectate. În cazul unui timp de protrombină prelungit, se va administra intravenos vitamina K. Dacă există convulsii, se vor trata prin benzodiazepine sau barbiturice. Insuficiența miocardică va fi tratată specific. La pacienții simptomatici, terapia va consta din diureză salină și alcalinizare urinară până la un pH de 8, pentru a stimula eliminarea pe cale urinară a salicilaților. În funcție de gravitate, una-trei fiole (44-131 mmoli) de bicarbonat și 20-60 mmol de potasiu vor fi adăugați la 1 l din perfuzia de dextroză și se vor administra într-un ritm de 2-6 ml/kg/oră. În timpul terapiei se vor monitoriza electroliții, calciul, echilibrul acido-bazic, hidric și pH-ul urinar. Când este prezentă acidoza, bicarbonatul crește pH seric și limitează preluarea salicilaților de către țesuturi. Dacă există edem pulmonar sau cerebral, alcalinizarea este contraindicată. Salicilații sunt îndepărtați eficient din organism prin hemodializă, care se va lua în considerare în cazurile unor supradozări severe, în edemul cerebral, eșecul terapiei convenționale sau când funcționalitatea hepatică sau renală este compromisă.

EXCITANTELE SISTEMULUI NERVOS Din această categorie fac parte amfetaminele, bronhodilatatoarele de tipul albuterolului și metaproterenolului, decongestionantele cum sunt efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina și fenilpropanolamina. Amfetaminele stimulează atât receptorii α adrenergici, cât și pe cei β adrenergici, în timp ce bronhodilatatoarele sunt în principal beta agoniști, iar decongestionantele, alfa agoniști. Aceste substanțe se absorb rapid din tractul gastrointestinal, ating nivelul maxim la 1-2 ore consecutiv ingestiei. Ele sunt baze slabe, cu valori ale pK_a cuprinse între 8 și 10 și cu un volum de distribuție de 2-6 l/kg corp. Acești agenți se elimină atât prin metabolizare hepatică, cât și prin excreția urinară a substanțelor ca atare. Excreția este accentuată în cazul urinelor acide și este lentă dacă urina este alcalină. Timpul de înjumătățire variază de la 2-8 ore până la 6-34 ore, în funcție de debitul urinar și pH.

Toxicitate clinică Efectele se instalează la 30-60 minute de la ingestie și includ greața, vărsăturile, diareea și colicile abdominale. În mod obișnuit, pacienții vorbesc mult, sunt iritabili, confuzi, există delir, cefalee, halucinații auditive și vizuale, tremor, tahicardie, palpitații, hipertensiune și hiperreflexie. Alte semne sunt midriaza, uscăciunea gurii, paloarea, tahipneea. În intoxicațiile severe, există hiperpirexie, convulsii, rabdomioliză, crize hipertensive, hemoragii intracraniene, aritmii cardiace și colaps cardiovascular. Bronhodilatatoarele produc hipotensiune, ca urmare a vasodilatației mediate prin receptorii β, iar decongestionantele pot produce bradicardie reflexă, secundară hipotensiunii mediate α adrenergic.

Diagnostic Aceste substanțe se pot identifica în urină prin screening toxicologic, dar dozările cantitative sunt inutile.

Rx TRATAMENT

Decontaminarea gastrointestinală se va efectua de urgență. Tratamentul de susținere include tratamentul agitației și convulsiilor cu benzodiazepine sau barbiturice; tratarea

hipertensiunii cu labetalol, nifedipin sau fentolamină; hiperpirexia se va rezolva prin împachetări reci, iar agitația prin sedative și, la nevoie, prin paralizie musculară. Xilina și propranololul sunt preferate în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare. Deși teoretic este eficace în creșterea eliminării substanței, diureza acidă nu se recomandă, datorită lipsei studiilor privind eficacitatea sa și riscurile, de exemplu, agravarea acidozei și precipitarea insuficienței renale prin mioglobinurie.

TEOFILINA Teofilina produce eliberarea catecolaminelor endogene și prelungește efectele lor prin inhibarea degradării AMP ciclic de către fosfodiesterază. Teofilina se absoarbe rapid din stomac și partea superioară a intestinului subțire. După supradozare, nivelul seric maxim se atinge la 1-2 ore de la ingestia preparatelor lichide, la 2-4 ore în cazul comprimatelor și la 6-24 ore în cazul preparatelor retard. Teofilina se leagă în proporție de 60% de albumină și are un volum redus de distribuție (0,6/l/kg corp). Concentrațiile serice terapeutice sunt 55-110 μmol/l (10-20 mg/l). Teofilina este eliminată în principal prin metabolizare hepatică, care este depășită la concentrații terapeutice situate la limita superioară. Timpul de înjumătățire serică, în mod normal 4-6 ore, este prelungit în supradozări. Doar 5% din teofilină se excretă nemodificată prin urină. Eliminarea teofilinei este redusă și în afectarea funcției hepatice, în insuficiența cardiacă congestivă, infecții virale și în administrarea concomitentă a unor medicamente ca cimetidina, eritromicina și antibioticele chinolonice.

Manifestări clinice Efectele se instalează în 30 minute-2 ore după supradozare și sunt reprezentate de greață, vărsături, neliniște, iritabilitate, agitație, tahipnee, tahicardie și tremor muscular. Coma, hipotensiunea, depresia respiratorie, convulsiile tonico-clonice generalizate sau focale, rabdomioliza sunt manifestări ale intoxicațiilor severe. Convulsiile sunt deseori prelungite, repetitive și rezistente la terapie. Simptomele cardiace sunt aritmiile atriale, contracțiile ventriculare multifocale premature, ritmurile idioventriculare, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară. Anomaliile metabolice includ cetonemia, acidoza metabolică, creșterea amilazelor serice, hiperglicemie, hipopotasemie, hipocalcemie și hipofosfatemie. Toxicitatea în intoxicațiile cronice se manifestă clinic la concentrații mai mici decât cele din intoxicațiile acute și rata mortalității este mai crescută după ingestia cronică.

Diagnostic Teofilina nu este detectată prin screeninguri de rutină; măsurarea nivelului seric trebuie cerut în mod specific. Aritmiile cardiace și convulsiile consecutive ingestiei cronice se produc la concentrații serice de 200-300 μmol/l (40-60 mg/l). Manifestări similare, la care se adaugă hipotensiune, hipopotasemie și anomalii metabolice, se întâlnesc în general la concentrații peste 400-500 μmol/l (80-100 mg/l) din cadrul supradozărilor acute. Se vor efectua dozări repetate, pentru a surprinde momentul concentrației maxime, deoarece după supradozare, absorbția este prelungită și întârziată.

TRATAMENT

Terapia de urgență include decontaminare gastrointestinală. Teofilina se adsoarbe bine pe cărbunele activ. În cazul preparatelor retard, această manevră va fi efectuată până la 12-24 ore după ingestie. Dozele repetate de cărbune scurtează timpul de înjumătățire serică cu aproximativ 50%. Pentru stăpânirea vărsăturilor produse de teofilină este indicat metoclopramidul și ondansetronul. Tahicardia extremă se va trata cu propranolol sau esmolol, iar hipotensiunea prin expansiune volemică; este eficient și propranololul. În convulsii și agitații sunt folosite benzodiazepinele și barbituricele. Fenitoinul nu are efect. Tratamentul tahiaritmiilor ventriculare va include propranololul, dar și antiaritmicele standard. Inducerea diurezei este ineficientă în eliminarea teofilinei. Hemodializa și hemoperfuzia sunt eficiente în îndepărtarea teofilinei din organism și sunt indicate la pacienții cu intoxicații severe sau la care există o ingestie acută cu o concentrație serică mai mare de 500 μmol/l (100 mg/l). În intoxicațiile cronice, este indicată hemodializa sau hemoperfuzia dacă nivelul seric este mai mare de 300 μmol/l (60 mg/l).

ANTIDEPRESIVELE TRICICLICE Preparatele de acest gen uzuale sunt amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, doxepinul, nortriptilina, protriptilina și trimipramina. Amoxapina, bupropionul, maprotilina și trazodonul sunt compuși înrudiți. Acești agenți terapeutici împiedică recaptarea sinaptică a unor neurotransmițători de la acest nivel, de exemplu noradrenalina, dopamina și serotonina, în cadrul SNC. În plus, ei au activitate anticolinergică, activitate α-blocantă și efecte chinidin-like asupra cordului. Antidepresivele care au selectivitate, inhibând doar recaptarea serotoninei (fluoxetinul, paraxetinul, sertralinul) sau norepinefrinei și serotoninei (venlafaxine), nu cauzează toxicitate similară cu cea produsă de triciclice; depresia SNC este ușoară și cardiotoxicitatea este de fapt neexistentă.

Triciclicele sunt bine absorbite din tractul gastrointestinal, nivelul maxim al concentrației fiind atins la 2-6 ore de la supradozare. În cazuri rare, efectele anticolinergice sunt predominante, ducând la prelungirea absorbției și întârzierea atingerii maximului de concentrație (6-12 ore după ingestie). Substanțele triciclice se leagă în cantitate mare de proteinele plasmatice. Ele au volume de distribuție crescute, cuprinse între 20 și 40 l/kg corp. Eliminarea se face predominant prin metabolizare hepatică, suferind inițial o demetilare, care duce uneori la formarea unor metaboliți activi farmacologic. În continuarea metabolizării se produce creșterea polarizării metaboliților, care sunt apoi eliminați renal. Mai puțin de 5% din substanța inițială este excretată ca atare prin urină. Timpul de înjumătățire al antidepresivelor triciclice și al metaboliților lor demetilați variază între 25 și 30 ore, dar poate fi prelungit în supradozări.

Manifestări clinice ale toxicității Efectele apar în general la 30 minute dupa supradozare și ating maximul în 2-6 ore. În supradozările ușoare, predomină efectele anticolinergice (vezi „Agenții anticolinergici"). În supradozările severe, deprimarea severă a SNC se cuplează cu cardiotoxicitate, convulsii și hipotensiune. Tahiaritmiile ventriculare, blocurile atrioventriculare, conducerea intraventriculară aberantă, bradicardiile terminale și scăderea debitului cardiac caracterizează de asemenea intoxicațile severe. Pot apărea pneumonie de aspirație și edem pulmonar. Decesul se produce de obicei în primele 6 ore de la ingestie sau mai târziu pentru insuficiența multiplă de organ sau în cazul complicațiilor pulmonare. Lărgirea complexului QRS (mai mult de 100 ms) în intoxicațiile severe este o trăsătură caracteristică și se corelează cu creșterea riscului de apariție a aritmiilor cardiace și a convulsiilor. Deviația terminală la dreapta a axei QRS și undă R mai mare decât undă S în conducerea AVR pe EKG este un indicator sensibil de cardiotoxicitate.

Diagnostic Diagnosticul se bazează pe prezența acestor droguri în urină la screeningurile de rutină. Concentrația serică certifică diagnosticul și în general este proporțională cu severitatea manifestărilor. În estimarea concentrației serice totale se va ține cont atât de compușii triciclici, cât și de metaboliții lor. Concentrațiile mai mici de 1000 nmol/l (300 ng/ml) se încadrează în limite terapeutice. Cele peste 3300 nmol/l (1000 ng/l) indică o intoxicație severă.

TRATAMENT

Vărsăturile induse prin ipeca sunt contraindicate în ingestia de antidepresive triciclice. Lavajul gastric este indicat la pacienții comatoși cu ingestie recentă. Se vor administra doze unice sau repetate de cărbune medicinal. Terapia include

și susținerea respirației și expansiune volemică, precum și administrarea norepinefrinei sau a dopaminei în doze mari pentru controlul hipotensiunii. Convulsiile se vor controla cu benzodiazepine și barbiturice. Fenitoinul nu are beneficiu cert. Acidoza înrăutățește probabil aritmiile și trebuie corectată. Bicarbonatul de sodiu trebuie administrat în bolus dacă sunt prezente convulsii și în perfuzie pentru menținerea unui pH seric între 7,4-7,5 la pacienții cu prelungirea QRS. Tahiaritmiile ventriculare se vor trata cu bicarbonat de sodiu (0,5-1 mmol/kg corp), xilină și bretilium. Fenitoina este deseori recomandată, dar eficacitatea sa nu este stabilită. Blocanții β adrenergici și antiaritmicele din clasa IA (chinidină, procainamida și disopiramida) trebuie evitați. Stimularea cardiacă și suportul hemodinamic invaziv pot fi necesare la pacienții cu depresie miocardică severă și bardicardie. Fizostigmina (vezi „Agenții anticolinergici“) poate remite efectele anticolinergice din intoxicațiile cu doze mici și poate fi administrată în cazurile cu gravitate ușoară dacă EKG este normal și deteriorarea a fost exclusă, după o perioadă adecvată de monitorizare.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

AMDUR MO et al (eds): *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996

EPIDEMIOLOGIE

LITOVITZ TL et al: 1994 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 13:551, 1995

DIAGNOSTIC

AABAKKEN et al: Osmollal and anion gaps in patients admitted to an emergency medical department. Hum Exp Toxicol 13:131, 1994

BRADBERRY SM, VALE JA: Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. Clin Toxicol 33:295, 1995

BRETT AS: Implication of discordance between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose. Arch Intern Med 148:437, 1988

COUNCIL OF SCIENTIFIC AFFAIRS, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION: Scientific issues in drug testing. JAMA 257:3110, 1987

HEPLER BR et al: Role of the toxicology lab in the treatment of acute poisoning. Med Toxicol 1:61, 1986

HOFFMAN RS, GOLDFRANK LR: The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of the "coma cocktail." JAMA 274:562, 1995

KELLERMANN AL et al: Impact of drug screening in suspected overdose. Ann Emerg Med 16:1206, 1987

OLSON KR et al: Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. Med Toxicol 2:52, 1987

OSTER JR et al: Use of the anion gap in clinical medicine. South Med J 81:229, 1988

TRATAMENT

ALBERTSON TE et al: Superiority of activated charcoal alone compared with ipecac and activated charcoal in the treatment of acute toxic ingestions. Ann Emerg Med 18:56, 1989

BRETT AS et al: Predicting the clinical course of intentional drug overdose: Implications for utilization of the intensive care unit. Arch Intern Med 147:133, 1987

COOMEY DO: *Activated Charcoal in Medical Applications*. New York, Marcel Dekker, 1995

CURTIS RA et al: Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic: Prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. Arch Intern Med 144:48, 1984

GARRETTSON LK, GELLER RJ: Acid and alkaline diuresis: When are they of value in the treatment of poisoning? Drug Safety 5:220, 1990

GOLDBERG MJ et al: An approach to the management of the poisoned patient. Arch Intern Med 146:1381, 1986

KING WD: Syrup of ipecac: A drug review. Clin Toxicol 17:353, 1980

KORNBERG AE, DOLGIN J: Pediatric ingestions: Charcoal alone versus ipecac and charcoal. Ann Emerg Med 20:648, 1991

KRENZELOK EP et al: Gastrointestinal transit times of cathartics combined with charcoal. Ann Emerg Med 14:1152, 1985

KULIG K et al: Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. Ann Emerg Med 14:562, 1985

LITOVITZ TL: The anecdotal antidotes. Emerg Med Clin North Am 2:145, 1984

MANNO BR, MANNO JE: Toxicology of ipecac: A review. Clin Toxicol 10:221, 1977

MCCARRON MM, WOOD JD: The cocaine "body packer" syndrome: Diagnosis and treatment. JAMA 250:1417, 1983

MERRIGIAN KS et al: Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. Am J Emerg Med 8:479, 1990

MINOCHA A, SPYKER DA: Acute overdose with sustained-release drug formulations: Perspectives in treatment. Med Toxicol 1:300, 1986

NEUVONEN PJ: Clinical pharmacokinetics of oral activated charcoal in acute intoxications. Clin Pharmacokinet 7:465, 1982

NEUVONEN PJ: Oral activated charcoal in the treatment of intoxications: Role of single and repeated doses. Med Toxicol 3:33, 1988

PARK GD et al: Expanded role of charcoal in the poisoned and overdosed patient. Arch Intern Med 146:969, 1986

PETERSON RG, PETERSON LN: Cleansing the blood: Hemodialysis, peritoneal dialysis, exchange transfusion, charcoal hemoperfusion, forced diuresis. Pediatr Clin North Am 33:675, 1986

POND SM: Diuresis, dialysis and hemoperfusion: Indications and benefits. Emerg Med Clin North Am 2:29, 1984

ROSENBERG J et al: Pharmacokinetics of drug overdose. Clin Pharmacokinet 6:161, 1981

SHANNON M et al: Carthartics and laxatives: Do they still have a place in management of the poisoned patient? Med Toxicol 1:247, 1986

SPYKER DA, MINOCHA A: Toxicodynamic approach to the management of the poisoned patient. J Emerg Med 6:117, 1988

STEAD AH, MOFFAT AC: A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentrations in man. Hum Toxicol 3:437, 1983

STEWART JJ: Effects of emetic and cathartic agents on the gastrointestinal tract and the treatment of toxic ingestion. Clin Toxicol 20:199, 1983

TENEBEIN M: Whole bowel irrigation as a gastrointestinal decontamination procedure after acute poisoning. Med Toxicol 3:77, 1988

TENEBEIN M et al: Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. Ann Emerg Med 16:838, 1987

WHEELER-USHER DH et al: Gastric emptying: Risk versus benefit in the treatment of acute poisoning. Med Toxicol 1:142, 1986

ZACCARA G et al: Clinical features, pathogenesis, and management of drug-induced seizures. Drug Safety 5:109, 1990

LUCRĂRI DE REFERINȚĂ

BASENT RC, CRAVEY RH: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 4th ed. Foster City, CA, Chemical Toxicity Institute, 1995

BLOCK JB: *The Signs and Symptoms of Chemical Exposure*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1980

CLAYTON GD, CLAYTON FE (eds): *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed. New York, Wiley, 1993

DANGAARD J: *Symptoms and Signs in Occupational Disease: A Practical Guide*, Copenhagen, Year Book Medical Publishers, 1978

ELLENHORN MJ, BARCELOUX DG: *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, Elsevier, 1988

GOLDFRANK LR et al (eds): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 5th ed. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1994

GOSSELIN RE: *Clinical Toxicology of Commercial Products: Acute Poisoning*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984

HADDAD LM, WINCHESTER JF: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose* 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1990

HAYES WJ, LAW ER: *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego, Academic Press, 1991

LAMPE KF, MCCANN MA (eds): *AMA Handbook of Poisonous and Injurious Plants*. Chicago, American Medical Association, 1985

RUMACK BH (eds): *Poisindex Information System* (updated quarterly). Denver, Micromedex

SULLIVAN JB, KRIEGER GR: *Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992

SUBSTANȚE TOXICE

ACETAMINOFEN

FLANAGAN RJ: The role of acetylcysteine in clinical toxicology. Med Toxicol 2:93, 1987

PRESCOTT LF: Paracetamol overdose. Drugs 25:290, 1983

SMILKSTEIN MJ et al: Efficacy of oral *N*-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. N Engl J Med 319:1558, 1988

ACIZI ȘI BAZE

ANDERSON KD et al: Controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. N Engl J Med 323:637, 1990

FRIEDMAN EM, LOVEJOY FH JR: The emergency management of caustic ingestions. Emerg Med Clin North Am 2:77, 1984

HOWELL JM et al: Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: A statistical analysis of past studies. Am J Emerg Med 10:421, 1992

WASON S: The emergency management of caustic ingestions. J Emerg Med 2:175, 1984

ANTIARITMICE

DUNBAR DN, PENTEL PR: Antiarrhythmic drug toxicity, in *Intensive Care Medicine*, 3d ed, JM Rippe et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995

FREEDMAN MD et al: Extracorporeal pump assistance ¾a novel treatment for acute lidocaine poisoning. Eur J Clin Pharmacol 22:129, 1982

HRUBY K, MISSLIVETZ J: Poisoning with oral antiarrhythmic drugs. Int J Clin Pharmacol 23:253, 1985

STRATMAN HG, KENNEDY HL: Torsade de pointes associated with drugs and toxins: Recognition and management. Am Heart J 113:1470, 1987

BARBITURICE

BOLDY DAR et al: Treatment of phenobarbitone poisoning with repeat oral administration of activated charcoal. Q J Med 235:997, 1986

MATTHEW H: Barbiturates. Clin Toxicol 8(5):495, 1975

MCCARRON MM et al: Short-acting barbiturate overdosage: Correlation of intoxication score with serum barbiturate concentration. JAMA 248:55, 1982

BENZODIAZEPINE

HOJER J et al: Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: A double-blind, randomized controlled study. BMJ 301:1308, 1990

KULKA PJ, LAUVEN PM: Benzodiazepine antagonists: An update of their role in the emergency care of overdose patients. Drug Safety 7:381, 1992

THE FLUMAZENIL IN BENZODIAZEPINE INTOXICATION STUDY GROUP (Bayer MJ et al): Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. Clin Ther 14:978, 1992

BETA BLOCANTE

CRITCHLEY JA, UNGAR A: The management of acute poisoning due to beta-adrenoreceptor antagonists. Med Tox Adverse Drug Exp 4:32, 1989

HEATH A: β-Adrenoceptor blocker toxicity: Clinical features and therapy. Am J Emerg Med 2:518, 1984

WEINSTEIN RS: Recognition and management of poisoning with beta-adrenergic blocking agents. Ann Emerg Med 13:1123, 1984

BLOCANȚII CANALELOR DE CALCIU

HERRINGTON DM et al: Nifedipine overdose. Am J Cardiol 81:344, 1986

MCMILLAN R: Management of acute severe verapamil intoxication. J Emerg Med 6:193, 1988

SNOVER SW, BOCCHINO V: Massive diltiazem overdose. Ann Emerg Med 15:1221, 1986

MONOXIDUL DE CARBON

DOLAN MC: Carbon monoxide poisoning. Can Med Assoc J 133:392, 1985; Symposium–carbon monoxide poisoning–mechanism of damage, late sequelae and therapy. Clin Toxicol 23:247, 1985

MOFENSON HC et al: Carbon monoxide poisoning. Am J Emerg Med 2:254, 1984

TIBBLES PM, PERROTTA PL: Treatment of carbon monoxide poisoning: A critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 24:269, 1994

CIANURI

CARAVETI M, LITOVITZ T: Pediatric cyanide intoxication and death from acetonitrile-containing cosmetic. JAMA 260:3740, 1988

GRAHAM DL et al: Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. Arch Intern Med 137:1051, 1977

HALL AH et al: Clinical toxicology of cyanide: North American clinical experiences, in *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*, B Ballantyne, TC Marrs (eds). Bristol, Wright, 1987, p 312

DIGOXIN

SMITH TW et al: Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. Prog Cardiovasc Dis 26:413, 1984 (part I); 26:495, 1984 (part II); 27:26, 1984 (part III)

TABOULET P et al: Clinical features and management of digitalis poisoning–rationale for immunotherapy. Clin Toxicol 31:247, 1993

WENGER TL et al: Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. J Am Coll Cardiol 5:118A, 1985

ETILENGLICOL

GABOW PA et al: Organic acids in ethylene glycol intoxication. Ann Intern Med 105:16, 1986

JACOBSEN D, MCMARTIN KE: Methanol and ethylene glycol poisonings: Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med Toxicol 1:309, 1986

PARRY MF, WALLACH R: Ethylene glycol poisoning. Am J Med 57:143, 1974

HIDROCARBURI

ANAS N et al: Criteria for hospitalizing children who have ingested products containing hydrocarbons. JAMA 246:840, 1981

STREICHEN M et al: Syndromes of solvent sniffing in adults. Ann Intern Med 94:785, 1981

TRUEMPIER E et al: Clinical characteristics, pathophysiology and management of hydrocarbon ingestion: Case report and review of the literature. Pediatr Emerg Care 3:187, 1987

HIDROGEN SULFURAT

HOIDAL CR et al: Hydrogen sulfide poisoning from toxic inhalations of roofing fumes. Ann Emerg Med 15:826, 1986

SMITH RP: Management of acute sulfide poisoning. Arch Environ Health 31:166, 1976

WHITECRAFT DD et al: Hydrogen sulfide poisoning treated with hyperbaric oxygen. J Emerg Med 3:23, 1985

FIER

BANNER W et al: Iron poisoning. Pediatr Clin North Am 33:393, 1986

PROUDFOOT AT et al: Management of acute iron poisoning. Med Toxicol 1:83, 1986

TENEBEIN M et al: Myocardial failure and shock in iron poisoning. Hum Toxicol 7:281, 1988

ISONIAZIDA

ORLOWSKI JP et al: Treatment of potentially lethal dose isoniazid ingestion. Ann Emerg Med 17:73, 1988

WASON S et al: Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose. JAMA 246:1102, 1981

YARBROUGH B, WOOD J: Isoniazid overdose treated with high-dose pyridoxine. Ann Emerg Med 12:303, 1983

ALCOOL ISOPROPILIC

LACOUTURE PG et al: A review of acute isopropyl alcohol intoxication: Diagnosis and management. Am J Med 75:680, 1983

NATOWICZ M et al: Pharmacokinetic analysis of a case of isopropyl intoxication. Clin Chem 31:326, 1985

LITIU

AMDISEN A: Clinical features and management of lithium poisoning. Med Toxicol 3:18, 1988

DYSON EH et al: Self-poisoning and therapeutic intoxication with lithium. Human Toxicol 6:326, 1987

IMAO

KAPLAN RF et al: Phenelzine overdose treated with dantrolene sodium. JAMA 255:642, 1986

LINDEN CH: Monoamine oxidase inhibitor overdose. Ann Emerg Med 13:1137, 1984

METANOL

JACOBSEN D, MCMARTIN KE: Methanol and ethylene glycol poisoning: Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med Toxicol 1:309, 1986

OSTERLOH JD et al: Serum formate concentrations in methanol intoxication as a criterion for hemodialysis. Ann Intern Med 104:200, 1986

SWARTZ RD et al: Epidemic methanol poisoning: Clinical and biochemical analysis of a recent episode. Medicine 60:373, 1981

METHEMOGLOBINEMIA

CURRY S: Methemoglobinemia. Ann Emerg Med 11:214, 1982

HALL AH et al: Drug and chemical-induced methaemoglobinaemia. Med Toxicol 1:253, 1986

HARVEY JW, KEITT AS: Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinaemia. Br J Haematol 53:29, 1983

MIORELAXANTE

BAILEY DN: Meprobamate ingestion: A five-year review of cases with serum concentrations and clinical findings. Am J Clin Pathol 75:102, 1981

COHEN MD et al: Atropine in the treatment of baclofen overdose. Am J Emerg Med 4:552, 1986

ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

COURT H, VOLANS GN: Poisoning after overdose with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev 3:1, 1984

HALL AH et al: Ibuprofen overdose: 126 cases. Ann Emerg Med 15:1308, 1986

VALE JA, MEREDITH TJ: Acute poisoning due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Clinical features and management. Med Toxicol 1:11, 1986

INSECTICIDE ORGANOFOSFORICE ŞI CARBAMICE
MINTON NA, MURRAY VSG: A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol 3:350, 1988
NAMBA T et al: Poisoning due to organophosphate insecticides. Am J Med 50:475, 1971
SENANAYAKE N, KARALLIEDDE L: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: An intermediate syndrome. N Engl J Med 316:761, 1987

FENOTIAZINE
BARRY D et al: Phenothiazine poisoning: A review of 48 cases. Calif Med 118:1, 1983
BENOWITZ NL et al: Cardiopulmonary catastrophes in drug-overdosed patients. Med Clin North Am 63:267, 1979
BORYS DJ et al: Acute fluoxetine overdose: A report of 234 cases. Am J Emerg Med 10:115, 1992
LEE A: Treatment of drug-induced dystonic reactions. J Am Coll Emerg Phys 8:453, 1979

SALICILAŢI
BRENNER BE, SIMON RR: Management of salicylate intoxication. Drugs 24:335, 1987
GAUDREAULT P et al: The relative severity of acute vs chronic salicylate poisoning in children: A clinical comparison. Pediatrics 70:566, 1982
TEMPLE AR: Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. Arch Intern Med 141:364, 1981
THISTED B et al: Acute salicylate poisoning in 177 consecutive patients treated in an ICU. Acta Anaesthesiol Scand 31:312, 1987

EXCITANŢI AI SN
AARON CK: Sympathomimetics. Emerg Med Clin North Am 8:513, 1990
LINDEN CH et al: Amphetamines. Top Emerg Med 7:18, 1985
PENTEL P: Toxicity of over-the-counter stimulants. JAMA 252:1898, 1984

TEOFILINA
GAUDREAULT P, GUAY J: Theophylline poisoning. Med Toxicol 1:169, 1986
OLSON KR et al: Theophylline overdose: Acute single ingestion versus chronic repeated overmedication. Am J Emerg Med 3:386, 1985
PARK GD et al: Use of hemoperfusion for treatment of theophylline intoxication. Am J Med 74:961, 1983
SHANNON MW, LOVEJOY FH JR: The influence of age versus peak concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication. Arch Intern Med 150:2045, 1990

ANTIDEPRESIVE TRICICLICE
BOEHNERT MT, LOVEJOY FH JR: Value of QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. N Engl J Med 313:474, 1985
CROME P: Poisoning due to tricyclic antidepressant overdose. Med Toxicol 1:261, 1986
FROMMER DA et al: Tricyclic antidepressant overdose: A review. JAMA 257:521, 1987
LIEBETT EL et al: ECG lead a VR versus QRS in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 26:195, 1995

392

Robert L. Norris, Scott Oslund, Paul S. Auerbach

AFECŢIUNI CAUZATE DE MUŞCĂTURI DE REPTILE ŞI INOCULAREA DE VENIN DE CĂTRE VIETĂŢI MARINE

Puţine teme din medicină sunt atât de controversate sau de influenţate de tradiţie cum este îngrijirea muşcăturilor şi înţepăturilor de animale veninoase. Datorită faptului că incidenţa muşcăturilor şi înţepăturilor grave este relativ scăzută în ţările dezvoltate, există puţine cercetări clinice şi de literatură relevante, iar metodele terapeutice sunt adeseori bazate pe informaţii empirice. În plus, răspunsurile diferite ale speciilor la diverse toxine fac dificilă extrapolarea datelor obţinute prin studiile pe animale în practica clinică. Acest capitol subliniază principiile generale de evaluare şi îngrijire a victimelor afectate de veninul unor reptile şi vietăţi marine şi prezintă o abordare clinică a acestor urgenţe.

MUŞCĂTURILE DE ŞERPI VENINOŞI

EPIDEMIOLOGIE Şerpii veninoşi din lume sunt clasificaţi în tabelul 392-1. Anumiţi şerpi din familia Calubridac (în mod tradiţional consideraţi inofensivi) pot fi periculoşi pentru om, datorită secreţiilor salivare toxice. Incidenţa muşcăturilor de şerpi veninoşi este scăzută în majoritatea ţărilor dezvoltate, dar în acele regiuni ale lumii în care oamenii practică agricultura manuală, adesea cu membrele inferioare expuse, rata atacurilor este mai mare. În fiecare an mor aproximativ 30.000-40.000 de persoane prin muşcături de şerpi veninoşi. Faptul că în regiunile subdezvoltate rapoartele sunt incomplete, face ca această valoare să fie subestimată.

ANATOMIA În mod obişnuit, aparatul producător de venin al şerpilor este alcătuit dintr-o pereche de glande secretoare de venin – câte una de fiecare parte a capului, inferior şi posterior de ochi – legate prin ducturi de dinţii maxilari anteriori, care au canal intern. La viperide, aceşti dinţi sunt colţi mari, mobili, care se retrag spre cerul gurii când animalul este în repaus. La elapide şi la şerpii de mare, colţii sunt doar puţin mai mari şi sunt fixaţi în poziţie erectă. Din motive care nu sunt clare, dar care probabil sunt în directă legătură cu aparatul producător de venin, şerpii veninoşi pot să muşte fară a injecta venin. Aproximativ 20% din muşcăturile penetrante produse de viperă şi chiar un procent mai mare dintre muşcăturile cauzate de alte familii de şerpi (până la 75% pentru şerpii de mare) sunt „uscate“.

Deosebirea dintre speciile de şerpi veninoşi faţă de cei neveninoşi poate să fie dificilă pentru cei ce nu sunt familiarizaţi cu fauna locală. Viperidele au capete oarecum triunghiulare (trăsătură care apare şi la mulţi şerpi inofensivi); pupilele eliptice (trăsătură întâlnită la şerpii neveninoşi boa şi pitoni, ca şi la unele colubride); colţi maxilari dezvoltaţi; un desen subcaudal scalar care acoperă toată lăţimea suprafeţei ventrale a cozii pe câteva rânduri, chiar distal de zona anală (spre deosebire de cele două desene scalare în fiecare rând subcaudal la majoritatea şerpilor neveninoşi); şi, în cazul viperelor cu gropiţe, orificiile termosensibile (organele foveale) care le conferă numele, localizate uşor inferior şi anterior de ochi, de fiecare parte. Coloritul este complet nefolositor în identificarea majorităţii şerpilor veninoşi, cu excepţia şerpilor coral, ale căror alte caracteristici corporale sunt similare celor ale colubridelor inofensive. Şarpele coral american poate fi identificat datorită benzilor de culoare roşie, galbenă (sau albă) şi neagră, care îi înconjură complet corpul; câteva specii au doar benzi roşii şi albe. La nord de Mexico City, contiguitatea imediată a benzilor roşii şi galbene este un indiciu sigur care deosebeşte un şarpe coral de un şarpe colubrid mimetic inofensiv. Spre sud, deosebirea pe baza coloritului nu mai constituie un indiciu atât de sigur.

S-au dezvoltat tehnici imunodiagnostice pentru identificarea şerpilor care produc muşcături. Pentru a identifica un venin specific în sângele, aspiratul din rană sau urina unei victime, poate fi utilizat un test ELISA, şi această metodă şi-a găsit utilitatea în toată lumea. Totuşi, nici un chit ELISA comercial nu este disponibil în mod curent în Statele Unite.

VENINURI ŞI MANIFESTĂRI CLINICE Veninurile de şarpe sunt amestecuri complexe de enzime, polipeptide cu greutate moleculară mică, glicoproteine şi ioni metalici. Enzimele şi polipeptidele afectează corpul uman într-o manieră multisistemică. Printre componentele dăunătoare se numără hemoragine, care fac pereţii vasculari permeabili şi astfel cauzează sângerări locale şi sistemice; diferite enzime proteolitice

care determină necroză tisulară locală, afectează procesul coagulării în diferite etape sau deregleză funcționarea unor organe; factori depresanți miocardici care scad debitul cardiac și neurotoxine care acționează fie pre-, fie postsinaptic, inhibând impulsurile nervoase periferice. Majoritatea veninurilor de șarpe pot să afecteze multiple organe.

TRATAMENT

Primul ajutor Primele măsuri ce trebuie luate pentru îngrijirea mușcăturilor de șarpe veninos trebuie să conveargă spre a transporta victima pentru a primi îngrijiri medicale definitive cât mai rapid posibil; victima trebuie să fie cât mai puțin mobilizată, pentru a limita difuziunea sistemică a veninului. Dincolo de aceasta, orice măsură trebuie cel puțin să nu facă mai mult rău.

După mușcăturile de viperă, sucțiunea mecanică locală poate fi utilă dacă se aplică plăgilor înțepate în primele 3-5 minute. Un dispozitiv folositor este extractorul (produs Sawyer, Safety Harbor, Florida), care produce o presiune negativă de -1 atmosfere asupra plăgii. Sucțiunea trebuie continuată cel puțin 30 de minute. Sucțiunea orală trebuie evitată, deoarece poate inocula în rană floră orală și teoretic poate, de asemenea, să conducă la absorbția veninului de către cel care practică sucțiunea prin leziunile tractului digestiv superior. Un garou proximal, care produce ocluzie limfatică, poate limita difuziunea veninului dacă este aplicat în primele 30 de minute. Totuși, pentru a evita o cauză suplimentară de necroză tisulară, garoul nu trebuie lăsat să întrerupă fluxul arterial. O extremitate mușcată trebuie imobilizată, dacă este posibil, și poziționată aproximativ la nivelul inimii. Niciodată nu trebuie efectuate incizii la sediul mușcăturii și nici o formă de răcire sau șoc electric nu prezintă avantaje.

Pentru mușcăturile elapidelor sau șerpilor de mare este foarte utilă tehnica australiană presiune-imobilizare, în care întreaga extremitate mușcată trebuie înfășurată cu un bandaj elastic sau cauciucat și apoi imobilizat. Bandajul trebuie aplicat la fel de strâns ca pentru a trata o luxație de gleznă. Această tehnică restrânge în mare parte absorbția și circulația veninului de la locul mușcăturii. Totuși, o evaluare a utilității potențiale a acestei metode în mușcăturile de viperă necesită cercetări ulterioare, deoarece poate adăuga leziuni tisulare locale după aceste mușcături.

Tratamentul la spital Odată ajunsă la spital, victima trebuie monitorizată îndeaproape (funcții vitale, ritm cardiac și saturație de oxigen), în timp ce se realizează rapid anamneza și o examinare fizică scurtă, dar integrală. Nivelul eritemului/inflamației unei extremități mușcate trebuie marcat și circumferința trebuie măsurată în câteva locuri la fiecare 15 minute, până când inflamația se stabilizează. Trebuie obținut abord intravenos larg la nivelul extremităților neafectate, pentru eventualitatea în care ar apărea hipotensiune. Hipotensiunea precoce se datorează transvazării sângelui în paturile vasculare pulmonar și splanhnic; câteva ore mai târziu, hemoliza și piederea de volum intravascular în țesuturile moi poate juca un rol important. Pentru starea de șoc trebuie să fie inițiată administrarea de lichide, cum ar fi serul fiziologic sau Ringer lactat. Dacă răspunsul tensiunii arteriale nu este cel scontat după administrarea de 20-40 ml/kg corp, se încearcă administrarea de soluție de albumină 5% (10-20 ml/kg). Dacă reechilibrarea volemiei nu reușește să amelioreze perfuzia tisulară, trebuie administrate substanțe vasopresoare (de exemplu, dopamina). Monitorizarea hemodinamică invazivă (presiunile venoase centrală și/sau arterială pulmonară) poate fi utilă în astfel de cazuri. Dacă este evidentă coagulopatia, accesul venos central trebuie obținut cu mare grijă.

Cât mai curând posibil trebuie recoltat sânge pentru analize de laborator (inclusiv determinarea grupului sanguin și a compatibilității), înainte ca efectele veninului circulant să interfereze cu determinarea grupei sanguine. De asemenea, are importanță realizarea hemogramei complete pentru a evalua gradul hemoragiei sau hemolizei, determinarea probelor renale și hepatice, coagulogramei, în special identificarea semnelor de coagulopatie de consum și testarea urinei pentru hematii și mioglobină. În cazurile severe sau în prezența comorbidității semnificative, pot fi necesare determinarea gazelor în sângele arterial, electrocardiograma și radiografia toracică.

Eforturile de a localiza o sursă de ser antivenin adecvat trebuie să înceapă precoce, în toate cazurile de mușcături de șerpi veninoși, indiferent de simptome. Dacă apar semne și simptome, acestea pot progresa rapid, făcând ca orice întârziere în administrarea de antivenin să fie periculoasă pentru victimă. Antiveninurile rareori oferă protecție încrucișată împotriva veninului altei specii, decât cea utilizată în producția lor, în afară de situația în care speciile sunt strâns înrudite. Un exemplu de protecție încrucișată bună este cea a utilizării antiveninului obținut de la șarpele-tigru australian (*Notechis Scutatus*) pentru mușcăturile șarpelui de mare (vezi mai jos). Pentru informațiile privind spectrul de acoperire trebuie consultat prospectul care însoțește un antivenin particular. În Statele Unite, ajutorul în găsirea unui antivenin poate fi obținut timp de 24 de ore pe zi de la Centrul de Informare privind Otrăvurile și Medicamentele de la Universitatea din Arizona (University of Arizona Poison and Drug Information Center (520-626-6016)).

Semnele locale severe și rapid progresive (inflamația țesuturilor moi, echimozele, peteșiile etc.) sau manifestările de toxicitate sistemică (semne și simptome sau anomalii de laborator) contituie indicații pentru administrarea de antivenin intravenos. Prospectul alăturat evidențiază tehnicile pentru reconstituirea antiveninului (atunci când este necesar), procedurile testării cutanate (pentru eventualitatea reacțiilor alergice) și dozele inițiale adecvate. Majoritatea antiveninurilor sunt de origine ecvină și poartă riscul de reacții anafilactice, anafilactoide și de hipersensibilitate întârziată. Testele cutanate nu sunt totdeauna de încredere în a stabili care pacienți vor avea o reacție alergică la antiveninul ecvin; un test cutanat poate fi fals negativ sau fals pozitiv. Înaintea administrării de antivenin, pacientul trebuie să primească doze de încărcare

Tabelul 392-1

Șerpi veninoși de pe glob

Familia	Subfamilia	Specii reprezentative	Comentarii
Viperidae	Crotalinae	Șerpii cu clopoței (speciile *Crotalus* și *Sistrurus*), specia *Agkistrodon* și *Trigonocephalus contortrix*, viperide din specia *Bothrops*	Vipere cu gropițe din America și Asia
	Viperinae	Vipera Russell (*Vipera russelli*), *Echis curinatus*, *Bitis arietans*	Vipere din Europa, Asia, Africa
Elapidae		Cobre (specia *Naja*), specia *Dendroaspis, Oxyuranus scutellatus*	Zona temperată și tropicală; toți șerpii veninoși de uscat din Australia
Hydrophiidae		Șarpele marin (*Pelamis platurus*)	Oceanul Pacific și cel Indian
Atractaspididae		Burrowing asps (specia *Atractaspis)*	Africa, Orientul Mijlociu
Colubridae		*Dispholidus typus, Thelotornis kirtlandii*	Șerpi cu colți rari cu secreții salivare toxice

adecvate de antihistaminice intravenoase (de exemplu, difenhidramina, 1 mg/kg până la maximum 100 mg; cimetidina, 5-10 mg/kg până la maximum 300 mg) în efortul de a limita reacțiile acute. Creșterea volumului intravascular cu soluții cristaloide poate să fie, de asemenea, utilă în această privință (dacă nu cumva este contraindicată de statusul cardiac al pacientului). Trebuie să fie disponibilă epinefrina, iar doza de antivenin de administrat trebuie diluată (de exemplu, în 1000 ml de ser fiziologic, Ringer lactat sau glucoză 5% pentru adulți sau în 20 ml/kg pentru copii). Acest volum poate să fie redus dacă este necesar pentru tratamentul pacienților cu rezervă cardiovasculară compromisă. Perfuzia cu antivenin trebuie începută lent, cu medicul alături, pentru a interveni în eventualitatea unei reacții acute. Rata perfuziei trebuie crescută gradat, în absența fenomenelor alergice, până la administrarea dozei totale inițiale (pe o perioadă de 1-4 ore). Doze suplimentare de antivenin pot fi necesare dacă starea clinică se degradează. Analizele de laborator trebuie recoltate la fiecare oră, mai ales dacă sunt anormale, până se asigură stabilitatea clinică.

Îngrijirea mușcăturii de șarpe veninos amenințătoare de viață la o victimă cu alergie aparentă la antivenin necesită o experiență semnificativă. Se recomandă consultarea unui specialist în otrăvuri, a unui specialist în terapie intensivă sau a unui alergolog. Adesea, antiveninul poate fi totuși administrat în asemenea situații sub control strict și cu premedicație intensivă (de exemplu, cu epinefrină, antihistaminice și steroizi).

Îngrijirea plăgii mușcate trebuie să includă aplicarea unui pansament steril uscat și imobilizarea extremității cu atelă și vătuire între degete. Datorită riscului de difuziune centrală a veninului, extremitatea trebuie ridicată doar atunci când antiveninul este disponibil. Imunizarea antitetanică trebuie adusă la zi în mod adecvat. Utilizarea profilactică a antibioticelor este controversată, deoarece incidența infecțiilor secundare, care pot apărea ca urmare a mușcăturilor de șerpi veninoși, pare să fie scăzută. Totuși, multe autorități prescriu un antibiotic cu spectru larg (cum ar fi ampicilina sau o cefalosporină) în primele câteva zile.

Dacă inflamația extremității mușcate atinge niveluri astfel încât edemul muscular subfascial poate să împiedice perfuzia tisulară (sindromul de compartiment muscular), trebuie măsurate presiunile intracompartimentale printr-o tehnică minim invazivă (de exemplu, cateter cu fitil). Dacă presiunile sunt înalte, trebuie solicitat prompt un consult chirurgical, pentru o posibilă fasciotomie, în timp ce administrarea de antivenin continuă. Totuși, sindroamele de compartiment sunt destul de rare după mușcăturile de șerpi.

Indiferent dacă serul antivenin se administrează sau nu, orice pacient cu semne de otrăvire cu venin trebuie internat în spital spre a fi ținut sub observație cel puțin 24 de ore. Un pacient cu o mușcătură aparent „uscată" trebuie supravegheat cel puțin 6-8 ore înainte de externare. Ocazional, mușcăturile „uscate" de viperă progresează spre toxicitate semnificativă după o întârziere de câteva ore, iar după mușcăturile câtorva elapide (în special șarpele coral) și ale șerpilor de mare debutul simptomelor sistemice este întârziat cu câteva ore. Pacienții mușcați de aceste reptile trebuie urmăriți în spital timp de 24 de ore.

MORBIDITATE ȘI MORTALITATE Ratele mortalității globale prin mușcături de șerpi veninoși sunt scăzute în acele zone ale lumii cu acces rapid la îngrijiri medicale și ser antivenin adecvat. În Statele Unite, spre exemplu, rata mortalității este < 1% pentru victimele care primesc antivenin. Șerpii cu spate de diamant din vest și din est (*Crotalus adamanteus* și respectiv *Crotalus atrox*) sunt responsabili de cele mai multe decese prin mușcături de șerpi din Statele Unite. În alte părți ale lumii, șerpii responsabili de un mare număr de decese includ cobrele (specia *Naja*) din Asia și Africa, specia *Echis* din Orientul Mijlociu și Africa, vipera Rusell (*Vipera russelli*) din Orientul Mijlociu și Asia, viperele africane mari (specia *Bitis*) și viperele cu gropițe și specia *Bothrops* din America Centrală și de Sud.

Incidența morbidității în termenii pierderii permanente a funcției unei extremități mușcate este dificil de estimat, dar este probabil substanțială. O asemenea pierdere se poate datora leziunii musculare, nervoase sau vasculare sau contracturii cicatriceale. În Statele Unite, o asemenea pierdere datorată mușcăturilor de șarpe tinde să fie mai frecventă și mai severă după mușcăturile severe ale șerpilor cu clopoței decât după mușcăturile șerpilor cu cap de cupru și mocasinilor de apă.

MUȘCĂTURI DE ȘOPÂRLE

Mușcăturile celor două specii de șopârle veninoase (*Heloderma suspectum* din sud-vestul Statelor Unite și șopârla mexicană cu mărgele, *Heloderma horridum*) sunt rare și de obicei se produc pe parcursul tentativelor de a captura sau manipula aceste viețăți. Rănile sunt caracterizate prin traumatisme ale țesuturilor moi, cu edem în jur și ocazional cu cianoză locală și echimoze. În aceste plăgi pot fi găsiți dinți rupți îngropați. Veninul conține proteaze și fosfolipaze, iar efectele sistemice pot include hipotensiune, slăbiciune, amețeli și diaforeză.

Măsurile de prim-ajutor pentru aceste mușcături urmează cel mai bine indicațiile enunțate anterior pentru mușcăturile de viperă. Dacă șopârla care a mușcat este încă atașată de victimă, poate fi necesară desfacerea mecanică a fălcilor sale pentru îndepărtarea ei.

Cantitatea redusă de informații asupra efectelor fizio-patologice ale veninului helodermatidelor nu a permis formularea unor recomandări specifice privind analizele de laborator, dar analizele de rutină (hemograma, coagulograma, electroliții, grupul de sânge și compatibilitatea, analiza urinii și electrocardiograma) trebuie interpretate cu prudență în orice situație care nu se încadrează în categoria intoxicațiilor banale cu venin. Plăgile trebuie curățate integral și spălate atunci când este posibil. Imunizarea antitetanică trebuie adusă la zi în mod adecvat. Radiografia de părți moi la sediul mușcăturii și inspecția sterilă a plăgii sub anestezie locală poate identifica dinții rămași în țesut. O extremitate trebuie imobilizată cu atelă și ridicată, dar tratamentul antibiotic nu este de obicei necesar. Tratamentul sistemic este suportiv (spre exemplu utilizarea intravenoasă de ser fiziologic sau soluție Ringer lactat pentru hipotensiune). Nu există antivenin comercializat. Durerea datorată efectelor locale ale veninului și traumei mecanice poate fi tratată cu opiacee și prin blocarea regională a nervilor. Rata mortalității este extrem de redusă.

INTOXICAȚIA CU VENIN PROVENIND DE LA VIEȚĂȚI MARINE

Îngrijirea intoxicațiilor cu venin provenind de la viețăți marine este similară celei pentru mușcături de șerpi veninoși prin faptul că cea mai mare parte a tratamentului administrat este de natură suportivă. Doar câteva seruri antivenin specific marine pot fi utilizate în mod adecvat.

NEVERTEBRATE Polipii de mare, coralul roșu, meduzele, corabia portugheză *(Physalia physalis)* și dedițeii de mare posedă celule urzicătoare specializate denumite nematociști. Veninurile de la aceste organisme sunt mixturi de proteine, glucide și alte componente. Sindromul clinic consecutiv înveninării de către oricare din aceste specii este similar, dar variabil în severitate. Victimele acuză, de regulă imediat, senzație de înțepătură sau arsură, prurit, parestezii și senzație de vibrație dureroasă, cu iradiere. Sunt descrise o mulțime de simptome neurologice, cardiovasculare, respiratorii, reumatologice, gastrointestinale, renale și oculare. Victimele aflate într-o situație instabilă, cu hipotensiune sau tulburări respiratorii, trebuie tratate suportiv.

Pe parcursul stabilizării, pielea trebuie imediat decontaminată cu un jet puternic de oțet (acid acetic 5%) sau alcool pentru frecții (izopropil alcool 40-70%), care inactivează nematociștii. Pentru meduza veninoasă *Chironex fleckeri* trebuie utilizat oțetul. Parfumurile, loțiunile după bărbierit sau alcoolul etilic cu concentrație înaltă sunt mai puțin eficace și de fapt pot să fie chiar dăunătoare. Raderea pielii ajută la îndepărtarea nematociștilor restanți. Irigarea cu jet de apă și frecția conduc la înțeparea suplimentară de către nematociștii aderenți și de aceea trebuie evitată. După decontaminare, poate fi utilă aplicarea de unguente anestezice (lidocaină, benzocaină), creme antihistaminice (difenhidramina) sau loțiuni cu corticosteroizi (hidrocortizon). Durerea persistentă după decontaminare poate fi tratată cu morfină sau meperidină. Spasmele musculare pot răspunde la calciu gluconic 10% (5-10 ml) sau diazepam (5-10 mg) administrat intravenos. Este disponibil un ser antivenin produs în laboratoarele de seruri ale Pieței Comune (vezi ultima secțiune a acestui capitol) pentru înțepăturile meduzei veninoase *Chironex fleckeri*, care se găsește în apele australiene.

Atingerea unui burete de mare poate cauza dermatită. În cazul contactului cu acesta, pielea trebuie uscată cu grijă și acoperită cu bandă adezivă pentru a îndepărta spiculii inoculați. Oțetul trebuie aplicat imediat și ulterior câte 10-30 de minute de 3-4 ori pe zi. Dacă oțetul nu este disponibil, poate fi utilizat alcool de frecție. După îndepărtarea spiculilor și decontaminarea pielii, poate fi aplicată o cremă cu un corticoid sau un antihistaminic. Veziculația severă trebuie tratată cu o cură de 2 săptămâni de glucocorticoizi sistemici.

Viermii din încrengătura Annelida posedă rânduri de spini moi dispuși ca și la cactus, capabil de a produce înțepături dureroase. Contactele generează simptome similare celor produse de nematociști. Fără tratament, durerea cedează de regulă în câteva ore, dar inflamația poate să persiste timp de până la o săptămână. Victimele trebuie să reziste tentației de a se scărpina, deoarece aceasta poate fractura spinii care altfel ar putea fi extrași. Spinii vizibili trebuie îndepărtați cu forcepsul sau cu bandă adezivă, o mască facială comercială sau un strat subțire de soluție de cauciuc. Utilizarea oțetului, a alcoolului de frecție, a soluției de amoniac diluate sau a unei scurte aplicații cu rol în liza țesutului conjunctiv animal (papaina) poate să aducă beneficii suplimentare. Inflamația locală trebuie tratată cu glucocorticoizi topici sau sistemici.

Aricii de mare posedă fie spini cu o cavitate internă umplută cu venin, calcificați sau pedicele globuloase cu glande cu venin. Veninul lor conține câteva componente toxice, incluzând glucosteroizi, hemolizine, proteaze, serotonină și substanțe colinergice. Contactul cu oricare dintre aceste aparate producătoare de venin cauzează imediat senzație de înțepătură dureroasă intensă. Partea afectată trebuie imediat scufundată în apă fierbinte (vezi mai jos). Spinii inoculați accesibili trebuie îndepărtați, dar se pot rupe și pot rămâne înfipți în victimă. Substanța reziduală de pe suprafața spinilor, care rămâne după îndepărtarea acestora, poate mima reținerea spinilor, dar altfel nu are nici o consecință. Radiografia de părți moi sau rezonanța magnetică nucleară poate confirma prezența spinilor reținuți; această descoperire indică tratamentul chirurgical pentru îndepărtarea spinilor, dacă aceștia sunt localizați lângă structuri vitale (spre exemplu articulații, pachete neurovasculare). Spinii reținuți pot cauza formarea de granuloame, care se pretează exciziei sau injecției intralezionale cu triamcinolon hexacetonid (5 mg/ml).

Există anumite moluște prădătoare, carnivore, cu cochilie conică. Cele mai periculoase dintre aceste viețăți se găsesc în oceanele Indian și Pacific. Aceste viețăți produc un venin neurotoxic conținând mai multe peptide, care este eliberat prin ace asemănătoare cu niște harpoane, lansate dintr-o trompă extensibilă. Clinic, înțepătura este asemănătoare cu cea de albină. Victima poate acuza parestezii localizate la nivelul rănii, perioral sau generalizate. Disfuncția bulbară și paralizia musculară sistemică indică intoxicație severă cu venin. Înțepătura de *Conus geographus* poate cauza edem cerebral, comă și deces datorat insuficienței respiratorii sau cardiace. Imediat după inocularea veninului, trebuie aplicat un tampon de tifon măsurând 7 x 7 cm, cu grosime de aproximativ 2 cm, direct peste locul înțepăturii, iar pe deasupra un bandaj de 15 cm lățime care să exercite o presiune circumferențială. Aceasta trebuie să limiteze întoarcerea venoasă și limfatică, dar cu păstrarea pulsului arterelor distale. Odată victima transportată la cel mai apropiat punct medical, bandajul poate fi desfăcut. Trebuie asigurat suportul cardiovascular și respirator.

Intoxicații severe cu venin, precum și decesele, survin după mușcătura caracatițelor australiene cu inele albastre (*Octopus maculosus* și *Octopus lunulata*). Deși aceste animale rareori depășesc 20 de cm în lungime, veninul lor conține o neurotoxină potentă (maculotoxină), care inhibă transmiterea nervoasă periferică prin blocarea canalelor de sodiu. În câteva minute de la inocularea unei cantități considerabile de venin apare amorțeală orală și facială și ulterior progresează rapid spre paralizie totală flască, incluzând insuficiența mușchilor respiratori. Dacă respirația este asistată, victima poate rămâne trează, deși complet paralizată. Deoarece nu există antidot, tratamentul este suportiv. Imediat după inocularea veninului, trebuie făcute manevre care să limiteze dispersia acestuia, prin aplicarea unei presiuni de imobilizare sau prin garou venos și limfatic. Imersia în apă fierbinte și crioterapia sunt ineficiente. Trebuie asigurată ventilația mecanică. Chiar cu inocularea unei cantități considerabile de venin, adesea în 4-10 ore victima își revine. Alte sechele în afara celor datorate hipoxiei sunt rare.

VERTEBRATE Anumite vertebrate marine, incluzând anumite specii de calcan, pești din familia *Scorpaenidae*, pisica de mare, peștele doctor și dragonul de mare sunt capabile să inoculeze venin la om. Îngrijirea majorității acestor înțepături este similară.

Leziunea produsă de speciile veninoase de calcani se datorează atât traumatismului, cât și inoculării de venin. Veninul, care conține serotonină, 5'-nucleotidază și fosfodiesterază, cauzează imediat durere intensă, care poate să dureze până la 48 de ore. Efectele sistemice includ astenie, diaforeză, greață, vomă, diaree, aritmii, sincopă, hipotensiune, crampe musculare, fasciculații, paralizie și (în cazuri rare) moarte.

Familia scorpaenidae include nu numai peștele scorpion, ci și peștele leu și peștele piatră. Aceștia eliberează un venin complex, cu toxicitate neuromusculară prin 12-13 spini dorsali, 2 pelvieni și 3 anali. Spinii pectorali nu conțin venin. Severitatea inoculării depinde de specie, de numărul înțepăturilor și de cantitatea de venin eliberată. În general, înțepătura peștelui piatră este privită ca fiind cea mai periculoasă (severă până la amenințătoare de viață); cea a peștelui scorpion este intermediară ca severitate;cea a peștelui leu este cea mai puțin periculoasă. La fel ca și cea a speciilor de calcani veninoși, înțepătura peștelui scorpion provoacă imediat durere intensă. Durerea provocată de inocularea de venin de către peștele piatră poate dura zile în șir. Manifestările sistemice sunt similare celei de la înțepătura de calcan, dar pot fi mai pronunțate, în special în cazul înțepăturii peștelui piatră. Rarele decese urmând înțepăturii peștelui piatră survin de regulă în 6-8 ore.

Două specii de pisică de mare, *Plotosus lineatus* (pisica de mare orientală) și *Galeichthys felis* (pisica de mare comună), ca și unele specii înrudite de apă dulce sunt capabile să înțepe oamenii. Acestea eliberează veninul printr-un spin dorsal unic și prin doi spini pectorali. Clinic, înțepătura pisicii de mare este comparabilă cu cea a speciilor de calcani veninoși, deși intoxicarea de către speciile marine este, în general, mai severă decât cea produsă de rudele lor de apă dulce. Peștele doctor, dragonul de mare și rechinul cu corn veninos sunt, de asemenea, implicați în vătămarea prin înțepături veninoase a oamenilor.

Înțepăturile speciilor veninoase de calcan, ale scorpenidelor (peștele leu, peștele scorpion și peștele piatră), ale pisicii de

mare, ale dragonului de mare, ale rechinilor cu corn veninos și ale peștelui doctor se tratează în mod similar. Nu există antivenin disponibil decât pentru înțepăturile produse de peștele piatră și cele serioase produse de peștele scorpion. Partea afectată trebuie cufundată imediat în apă caldă (45°C) timp de 30 până la 90 de minute sau până apare o ameliorare semnificativă a durerii. Această măsură ajută, de asemenea, la inactivarea componentelor termolabile ale veninurilor. Recurența durerii poate să răspundă la repetarea tratamentului cu apă caldă. Crioterapia este contraindicată. Opiaceele ajută la ameliorarea durerii, la fel ca și infiltrarea locală în rană și blocarea regională a nervilor cu o mixtură cu lidocaină 1%, bupivacaină 0,5% și bicarbonat de sodiu, în concentrații 5:5:1. După înmuiere și anestezie, plaga trebuie explorată și debridată. Radiografia poate fi de ajutor în identificarea și localizarea corpilor străini. După explorare și debridare, plaga trebuie irigată abundent cu apă caldă sterilă, soluție salină sau soluție iodată 1%. Cu excepția cazurilor în care sutura plăgii este necesară imediat pentru hemostază, plăgile trebuie lăsate deschise pentru a se vindeca cu sutură secundară sau cu sutură primară întârziată. Imunizarea antitetanică trebuie adusă la zi. Tratamentul antibiotic trebuie luat în considerare pentru plăgile serioase și pentru inocularea gazdelor imunocompromise. Antibioticele administrate inițial trebuie să acopere speciile de *stafilococ* și *streptococ*. Dacă victima este imunocompromisă sau dacă apare infecția, spectrul de acoperire antibiotică trebuie lărgit pentru a include și speciile de *vibrio*.

SURSE DE ANTIVENINURI ȘI ALTE MIJLOACE DE AJUTOR Un antivenin pentru înțepăturile peștelui piatră (și peștelui scorpion – înțepăturile severe) preparat în Australia de către Commonwealth Serum Laboratories (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; 61-3-389-1911; fax 61-3-389-1434) este disponibil în Statele Unite prin farmaciile Departamentului de Urgențe al spitalului Sharp Cabrillo, San Diego, CA, (619) 221-3429 și Departamentul de Urgențe din Community Hospital of Monterey Peninsula (CHOMP), Monterey, CA, (408) 625-4900.

Antiveninul polivalent pentru mușcătura șarpelui marin este disponibil prin CSL sau CHOMP. Dacă nu este disponibil antiveninul pentru șarpele de mare, trebuie folosit antiveninul pentru șarpele tigru *(N. Scutatus)*.

Divers Alert Network, o organizație nonprofit destinată să ajute la îngrijirea diferitelor tipuri de vătămări, poate de asemenea să ajute la tratamentul vătămărilor marine. Rețeaua poate fi apelată 24 ore pe zi la (919)684-8111 sau pe adresa Internet http://www.dan.ycg.org

BIBLIOGRAFIE

ȘERPI ȘI ȘOPÂRLE

DART RC et al: Validation of a severity score for the assessment of crotalid snakebite. Ann Emerg Med 27:321, 1996

KUNKEL DB et al: Reptile envenomations. J Toxicol Clin Toxicol 21:503, 1983-1984

MINTON SA, NORRIS RL: Non-North American venomous reptile bites, in *Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies,* 3d ed, PS Auerbach (ed). St. Louis, Mosby, 1995, pp 710-730

RUSSELL FE: *Snake Venom Poisoning.* New York, Scholium International, 1983

SULLIVAN JB et al: North American venomous reptile bites, in *Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies,* 3d ed, PS Auerbach (ed). St. Louis, Mosby, 1995, pp 680-709

SWAROOP S, GRAB B: Snakebite mortality in the world. Bull World Health Org 10:35, 1954

VIETĂȚI MARINE

AUERBACH PS: Marine envenomation, in *Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies,* 3d ed, PS Auerbach (ed). St. Louis, Mosby, 1995, pp 1327-1374

AUERBACH PS: Marine envenomations. N Engl J Med 325:486, 1991

BROWN CK, SHEPHERD SM: Marine trauma, envenomations, and intoxications. Emerg Med Clin North Am 10:385, 1992

HALSTEAD BW, AUERBACH PS: *Dangerous Aquatic Animals of the World: A Color Atlas: With Prevention, First Aid, and Emergency Treatment Procedures.* Princeton, Darwin Press, 1992, 29-124, 241-252

MEIER J, WHITE J (eds): *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons.* Boca Raton, FL, CRC Press, 1996, pp 89-176

393

James H. Maguire, Andrew Spielman

INFESTĂRI CU ECTOPARAZIȚI ȘI MUȘCĂTURILE ȘI ÎNȚEPĂTURILE DE ARTROPODE

Ectoparaziții sunt artropode sau helminți care *infestează* tegumentul altor animale, pe seama cărora trăiesc. Ectoparaziții pot penetra sub tegumentul gazdei sau se pot atașa superficial prin intermediul părților lor bucale. Aceste organisme lezează gazdele în mod direct, prin producerea unei reacții de hipersensibilitate sau prin inocularea de toxine sau de germeni patogeni. Principalii ectoparaziți importanți din punct de vedere medical sunt arahnidele (cuprinzând acarienii și căpușele), insectele (care cuprind păduchii, puricii și muștele), pentastomele (viermii cu limbă) și lipitorile. Artropodele pot, de asemenea, să lezeze omul în cursul unui contact scurt, pe parcursul căruia iau o masă de sânge sau încearcă să se apere prin mușcare, înțepare sau inoculare de venin. În această manieră produc leziuni diferite arahnide (păianjeni, scorpioni), insecte (incluzând albine, viespi, bărzăuni, furnici, muște, ploșnițe, omizi și gândaci), miriapode și cârcăiaci. În Statele Unite, în fiecare an mor mai mulți oameni prin înțepături de insecte decât prin mușcături de șerpi veninoși.

INFESTĂRI CU ECTOPARAZIȚI

SCABIA Acarianul care produce prurit la om, *Sarcoptes scabie*, infestează peste 300 milioane de persoane în fiecare an și este una din cele mai frecvente cauze de dermatoză pruriginoasă pe tot cuprinsul globului. Femelele gestante, care măsoară 0,3-0,4 mm lungime, sapă timp de o lună un tunel dedesubtul stratului cornos al epidermului, unde depun între două și trei ouă pe zi. Larvele ieșite din aceste ouă se maturizează în decurs de aproximativ 2 săptămâni, printr-o serie de năpârliri și apoi apar, ca adulți, pe suprafața tegumentului, unde se împerechează și invadează ulterior tegumentul aceleiași gazde sau al unei alte gazde. Transferul femelelor de acarieni nou fertilizate de la o persoană la alta are loc prin contact personal intim și este facilitat de aglomerație, murdărie și promiscuitate sexuală. Personalul medical este în mod special expus riscului infestării. Transmiterea prin intermediul lenjeriei de pat sau al veșmintelor contaminate este întâlnită doar rareori, deoarece acești paraziți nu pot supraviețui mai mult de o zi în lipsa contactului cu gazda. În Statele Unite, scabia este motivul a 2-5% din consultațiile dermatologice, în mod special interesând copiii, emigranții din țările în curs de dezvoltare și persoanele ce locuiesc împreună. Focare apar în sanatorii, instituții de îngrijire a bolnavilor psihici și în spitale.

Pruritul și rash-ul asociat scabiei sunt rezultatul unei reacții de sensibilizare orientată împotriva excrementelor pe care acarianul le depozitează în tunelul său. Din acest motiv, infestarea inițială rămâne asimptomatică timp de 4-6 săptămâni, iar reinfestarea produce fără întârziere o reacție de hipersensibilitate. În general, scărpinatul distruge acarianul care sapă tunelul,

dar simptomele rămân chiar și în absența acestuia. Tunelele devin înconjurate de infiltrate eozinofilice, limfocitare și histocitare, mai târziu dezvoltându-se un rash generalizat de hipersensibilitate în zone distante. Prin distrugerea acestor patogeni, imunitatea și scărpinarea asociate limitează majoritatea infestațiilor la mai puțin de 15 acarieni pe persoană. Hiperinfestările cu mii sau milioane de acarieni, o condiție cunoscută sub denumirea de *scabia crustoasă* (sau *norvegiană*), poate fi rezultatul corticoterapiei, bolilor imunodeficitare, inclusiv SIDA, și afecțiunilor neurologice sau psihiatrice care interferează cu pruritul și scărpinatul.

Pacienții cu scabie acuză prurit intens, care se agravează noaptea și după un duș cald. Galeriile tipice pot fi dificil de găsit, deoarece acestea sunt reduse ca număr și pot fi mascate de escoriații. Galeriile apar sub forma unor linii închise la culoare, cu traiect sinuos în epiderm, măsurând 3-15 mm, care se termină printr-o veziculă mică perlată, acesta fiind locul în care se află femela. La majoritatea pacienților, leziunile se întâlnesc pe fețele volare ale pumnilor, interdigital, la nivelul coatelor și pe penis. Papule și vezicule mici, deseori însoțite de placarde eczematoase, pustule sau noduli, au o distribuție simetrică în aceste locuri, în pliurile cutanate submamare și din jurul ombilicului, în pliurile axilare, la nivelul taliei, pe fese, în regiunea superioară a coapselor și pe scrot. Cu excepția copiilor, fața, scalpul, gâtul, palmele și plantele sunt cruțate. Tunelele și celelalte leziuni tipice pot fi rare la persoanele care se spală frecvent, iar corticosteroizii topici și suprainfecțiile bacteriene pot modifica aspectul rash-ului. Suprainfecția cu tulpini nefritigene de streptococi determină glomerulonefrită acută. Scabia crustoasă seamănă cu psoriazisul, din cauza eritemului tipic diseminat, crustelor keratoase groase, descuamărilor și unghiilor distrofice. Tunelele caracteristice nu sunt observate, iar pacienții de obicei nu au prurit, cu toate că sunt foarte contagioși și determină izbucnirea focarelor de scabie clasică în spitale. La pacienții cu SIDA, având scabie crustoasă și fisuri proeminente, frecvent apare bacteriemie. Persoanele cu infestare masivă, ocazional se prezintă cu prurit difuz și papule generalizate sau cu semne cutanate minime sau absente.

Diagnosticul de scabie trebuie avut în vedere la pacienții cu prurit și leziuni cutanate polimorfe, simetrice, în zone caracteristice, în mod special dacă aceștia prezintă un istoric de contact în gospodărie. Tunelele trebuie căutate și descoperite cu un ac steril sau cu o lamă de bisturiu, iar produsul de raclare trebuie examinat la microscop pentru prezența acarianului, a ouălor sale sau a dejectelor sale fecale. O picătură de ulei mineral facilitează prelevarea eșantionului. Biopsiile sau raclările din leziunile papuloveziculare pot fi de asemenea diagnostice. În absența acarianului sau a produselor sale, diagnosticul se bazează pe manifestările clinice și pe anamneză. La adulții cu scabie, trebuie excluse și alte boli cu transmitere sexuală.

Crema de permetrină 5% este tratamentul de elecție pentru scabie, fiind mai puțin toxică decât preparatele frecvent folosite de lindan 1% și eficientă în cazul infestațiilor cu toleranță față de lindan. Ambele substanțe scabicide sunt aplicate în straturi subțiri, dar continuu, după urechi și de la gât în jos după îmbăiere și sunt îndepărtate cu apă și săpun 8 ore mai târziu. Lindanul este absorbit prin piele, iar folosirea sa în exces poate provoca convulsii și anemie aplastică. Acesta nu trebuie aplicat la femeile gravide sau la copiii mici. Alternativele cuprind crema de crotamiton, benzoatul de benzil și unguentele cu sulf. Tratarea cu succes a scabiei crustoase necesită aplicarea, mai întâi, a unui agent keratolitic, cum ar fi acidul salicilic 6% (pentru a favoriza penetrarea scabicidului) și apoi a scabicidului pe scalp, față și urechi (cu grijă pentru a evita ochii). Pot fi necesare tratamente repetate sau utilizarea secvențială a câtorva agenți. O singură doză orală de ivermectin (200 mg/kg) tratează eficient scabia la persoanele fără alte afecțiuni. Pacienții cu scabie crustoasă pot necesita două sau mai multe doze de ivermectin.

Cu toate că infestațiile cu scabie eficient tratate devin neinfecțioase în decurs de o zi, mâncărimea și rash-ul datorat hipersensibilității persistă frecvent timp de săptămâni sau luni. Retratamentul nu este necesar la astfel de pacienți, putând provoca o dermatită de contact. Antihistaminicele, salicilații și loțiunile calmante ameliorează mâncărimea din cursul tratamentului, iar glucocorticoizii topici sunt folositori în pruritul restant după tratamentul eficace. O antibioterapie orală poate fi necesară în cazul suprainfecțiilor bacteriene care nu se remit sub tratament scabicid. Pentru a preveni reinfestările, lenjeria de pat și veșmintele trebuie spălate în apă fierbinte, iar contacții apropiați, chiar și asimptomatici, trebuie tratați simultan.

RÂIA SARCOPTICĂ (SCABIA ANIMALĂ) Persoanele care au contacte apropiate cu câini și mai puțin cu pisici și cai pot fi tranzitor infestați cu acarienii responsabili de scabia zoonotică. Astfel de acarieni nu se pot propaga pe gazda umană și nu pot produce galerii întinse, rash-ul papulovezical pruriginos caracteristic fiind autolimitat.

INFESTAȚII CU ACARIENI Larvele unor acarieni din familia Trombiculidae, care în mod normal se hrănesc pe șoarecii din locurile cu iarbă sau acoperite de mușchi din regiunile tropicale, subtropicale și (mai puțin frecvent) în ariile temperate în anotimpurile calde, așteaptă gazdele pe vegetația joasă și se atașează de animalele sau de oamenii aflați în trecere, după care larva penetrează pielea gazdei sale și etalează o structură tubulară în derm prin care aspiră fluidele limfatice și tisulare. Acest „stilostom“ este înalt antigenic și servește ca focar pentru apariția unor papule extrem de pruriginoase, care pot avea 2 cm în diametru și care se dezvoltă în decurs de câteva ore de la fixare la persoanele sensibilizate anterior la antigenul acarianului. Scărpinatul în mod invariabil distruge corpul parazitului care s-a prins de persoană. Aceste leziuni în general veziculează și dezvoltă o bază hemoragică. Senzațiile de prurit și arsură persistă timp de săptămâni. Rash-ul este cel mai frecvent la nivelul gleznelor sau în zonele acoperite de veșminte strâns lipite de corp, care obstruează mișcările acarianului. Aceste larve sunt vectorii febrei orientale în zonele tropicale și subtropicale ale Asiei; substanțele repelante sunt utile pentru a preveni mușcătura acestor acarieni.

Anumiți acarieni mezostigmatidici, care infestează cuiburile păsărilor și vizuinele șoarecilor, se hrănesc de la oameni atunci când gazdele lor normale au fost mutate. Spre exemplu, se pot întâlni episoade intense de dermatită însoțite de prurit după înlăturarea gunoiului din casele oamenilor sau după plecarea porumbeilor care și-au făcut cuibul într-un aparat de aer condiționat montat pe fereastră. Alți acarieni, care infestează semințele, paiele, brânza sau alte produse animaliere, produc uneori episoade similare. Acarienii care parazitează șoarecele sunt vectori ai rickettsiozei variceliforme în orașele din nord-estul Statelor Unite. Deși măsurile sanitare previn în mod eficient rickettsioza variceliformă, înlăturarea gunoiului acumulat poate genera creșterea riscului de îmbolnăvire pe o perioadă tranzitorie.

Diagnosticul dermatitelor produse de acarieni este puternic bazat pe prezența unui istoric de expunere la o sursă de acarieni, deoarece artropodul de dimensiuni reduse poate scăpa neobservat sau poate fi deja căzut sau îndepărtat din leziuni prin scărpinare. Antihistaminicele și steroizii topici sunt eficienți în reducerea pruritului produs de acarieni.

Specia *Demvodex* trăiește în foliculii piloși și glandele sebacee ale feței și urechilor. Acești acarieni, cu aspect asemănător viermilor, măsoară până la 0,4 mm în lungime și, căutați cu grijă, pot fi găsiți aproape la toate persoanele. Par să nu cauzeze nici o afecțiune, deși densitatea lor este mare la persoanele cu acnee rozacee. Acarienii din praful de

casă din genul *Dermatophagoides* infestează casele din toată lumea, trăind pe mobile şi covoare şi hrănindu-se cu epiteliile descuamate de la om. Expunerea la antigenii lor cauzează astm, rinită, conjunctivită şi eczeme la persoanele cu alergie la praful de casă. Tratamentul constă în imunoterapie cu extracte de acarieni şi intervenţii ambientale, cum ar fi a da cu aspiratorul frecvent şi eliminarea covoarelor din dormitoare, pentru a reduce densitatea acarienilor.

INFESTĂRILE CU CĂPUŞE ŞI PARALIZIA DATĂ DE CĂPUŞE În Statele Unite, căpuşele mari (Ixodidae) au devenit din ce în mai frecvente începând cu anii '50, devenind cel mai comun purtător al afecţiunilor transmise prin vectori. Căpuşele căprioarelor, din genul *Ixodes*, transmit agenţii patogeni ai bolii Lyme, babesiozei şi erlichiozei granulocitice umane. Alte căpuşe, cum ar fi *Dermacentor variabilis* (căpuşa câinelui), *Dermacentor andersoni* (căpuşa de lemn) şi *Amblyomma americanum* (căpuşa de Lone Star) sunt vectori ai tularemiei, ai febrei pătate a Munţilor Stâncoşi, ai febrei căpuşii de Colorado şi ai erlichiozei monocitice umane. Chiar şi în afara Statelor Unite, căpuşele mari transmit, de asemenea, ricketsii şi arbovirusuri patogene. Căpuşele mici (Argasidae) din genul *Ornithodoros* transmit febra recurentă de căpuşă (vezi capitolul 177). Cu excepţia unor zone din Africa, căpuşele mici rareori atacă omul şi febra recurentă apare doar sporadic în Statele Unite,

Căpuşele se fixează şi se hrănesc fără a provoca durere. Sângele este singura lor substanţă nutritivă. Totuşi, secreţiile acestora produc reacţii locale, o boală febrilă sau paralizie. Reacţiile locale la muşcătura căpuşelor variază de la papule pruriginoase de dimensiuni mici, la noduli cronici sau „granuloame de căpuşe", care ating câţiva centimetri în diametru şi pot necesita excizie chirurgicală. Febra produsă de căpuşe, asociată cu cefalee, greaţă şi stare de rău, de regulă se remite în decurs de 24-36 de ore după îndepărtarea căpuşei. Paralizia produsă de căpuşă este o paralizie flască ascendentă, care se consideră a fi produsă de o toxină din saliva căpuşei, care determină un blocaj neuromuscular şi diminuarea conducerii nervoase. În toată lumea, această complicaţie rară a survenit după muşcătura unui număr de 40 de specii de căpuşe – cel mai frecvent căpuşa câinelui şi cea de lemn, în S.U.A.. Copiii, în special fetele cu părul lung, sunt cel mai adesea afectate. Slăbiciunea musculară începe la nivelul extremităţilor inferioare la 5-6 zile după ce căpuşa s-a fixat şi avansează simetric în sus, în decurs de câteva zile, având ca rezultat paralizia completă a extremităţilor şi a nervilor cranieni. Reflexele tendinoase sunt diminuate sau absente, dar examenul senzorial şi rezultatele puncţiei lombare sunt în mod tipic normale. Îndepărtarea căpuşei are ca rezultat ameliorarea simptomatologiei în decurs de câteva ore şi, de regulă, vindecarea completă în decurs de câteva zile. Insuccesul îndepărtării căpuşei poate avea ca rezultat decesul prin aspiraţie sau prin paralizie respiratorie. Diagnosticul depinde de găsirea căpuşei, care deseori se ascunde în păr. Un antiser faţă de saliva de *Ixodes holocyclus*, cauza obişnuită a paraliziei date de căpuşe în Australia, remite în mod eficient paralizia dată de aceste căpuşe. Căpuşele trebuie îndepărtate printr-o tracţiune fermă cu un forceps amplasat lângă punctul lor de fixare. Punctul de fixare trebuie dezinfectat (spre exemplu cu tinctură de iod). Îndepărtarea căpuşelor în primele 48 de ore după fixare previne transmiterea agenţilor bolii Lyme şi babesiozei. Manipularea atentă, pentru a evita ruptura căpuşelor, şi utilizarea mănuşilor împiedică contaminarea accidentală cu lichidele căpuşei, care conţin agenţi patogeni. Măsurile de protecţie împotriva căpuşelor constau în evitarea vegetaţiei abundente, utilizarea de haine protectoare stropite cu soluţie de permetrin 0,5% şi aplicarea de substanţe repelante care conţin *N*, *N*-diethyl-*m*-toluamidă (DEET). Manşetele pantalonilor trebuie introduse în şosete.

PEDICULOZA (INFESTAREA CU PĂDUCHI) Toate cele trei specii de păduchi care parazitează omul se hrănesc cel puţin o dată pe zi din sângele omului. *Pediculus humanus* varianta *capitis* infestează capul, *P. humanus* varianta *corporis* infestează veşmintele, iar *Pthirus pubis* în principal părul pubian. Femelele îşi cimentează ferm ouăle lor pe firul de păr sau pe veşminte. La persoanele sensibilizate, saliva păduchilor produce un rash maculopapular intens iritativ sau un rash urticarian.

Păduchii capului sunt transmişi direct de la om la om şi uneori prin pălării, podoabe de cap şi diverse instrumente de pieptănat. Prevalenţa cea mai mare se întâlneşte în rândul fetelor de vârstă şcolară care au părul lung. Copiii de culoare sunt mai puţin frecvent infestaţi decât ceilalţi copii. Escoriaţiile leziunilor pruriginoase de la nivelul scalpului, gâtului şi umerilor se transformă în leziuni zemuinde, crustoase, cu îmbibarea părului, infecţii bacteriene şi limfadenopatie regională.

Păduchii corpului rămân pe veşminte, cu excepţia momentului în care se hrănesc, nefiind capabili să supravieţuiască mai mult de câteva ore departe de gazda umană. Prin urmare, rezultă că *P. humanus* varianta *corporis* infestează în principal victimele dezastrelor sau persoanele sărace care nu îşi schimbă hainele. Transmiterea prin contact direct sau prin punerea în comun a veşmintelor şi a lenjeriei de pat este sporită în situaţiile de suprapopulare. Păduchii corpului părăsesc indivizii febrili sau cadavrele odată cu scăderea temperaturii acestora, facilitând astfel transmiterea tifosului, a febrei recurente transmise de păduchi şi a febrei de tranşee (vezi capitolul179). Leziunile pruriginoase sunt frecvent întâlnite în mod special în jurul gâtului. Infestarea cronică are ca rezultat hiperpigmentarea postinflamatorie şi îngroşarea cutanată, fiind cunoscută sub denumirea *boala vagabonzilor*.

Păduchele pubian, sau păduchele lat, este transmis, în principal, prin contact sexual, dar poate infesta genele, părul axilar şi părul din alte regiuni, la fel ca şi părul pubian. La locul muşcăturilor se dezvoltă regiuni intens pruriginoase şi macule albăstrui (maculae cerulae) de 2-3 mm. Blefarita însoţeşte frecvent infestaţia genelor.

Suspiciunea diagnostică de pediculoză este confirmată prin punerea în evidenţă a ouălor de păduche sau a păduchilor adulţi pe firul de păr sau pe veşminte. Tratamentul preferat este crema cu permetrină (1%), care distruge atât ouăle, cât şi păduchii şi se eliberează fără prescripţie medicală. Ca o alternativă, malationul 0,5% necesită prescripţie medicală şi poate să nu fie la fel de eficient. Agenţi alternativi, cum ar fi lindanul 1%, care este mai toxic, şi piretrinele cu piperonil butoxid, nu sunt ovicide şi necesită o a doua aplicare o săptămână mai târziu, pentru a distruge nimfele incubate. Lindinele moarte sau eclozate, care rămân ataşate de firele de păr, pot sugera în mod fals o infecţie activă. A fost raportată prezenţa păduchilor de cap rezistenţi la lindan. După tratamentul cu insecticide a infestaţiilor cu păduchi, părul trebuie pieptănat cu un pieptene cu dinţi deşi pentru a îndepărta ouăle de păduchi. Pieptenele şi periile trebuie dezinfectate în apă caldă la 65°C timp de 5 minute sau înmuiate în insecticid timp de 1 oră. Păduchele corpului poate fi îndepărtat prin îmbăiere şi prin aplicarea din cap până în picioare a pediculicidelor topice. Veşmintele şi lejeria de pat sunt deparazitate prin sterilizare termică într-un uscător la 65°C timp de 30 de minute sau prin fumigare. Infestarea cu păduchi pubieni este tratată prin aplicarea pediculocidelor topice, cu excepţia infestării genelor (*phthirians palpebrum*), care răspunde la aplicarea timp de 3-4 zile a unui strat de petrol lampant sau de unguent cu oxid galben de mercur 1%, de 4 ori pe zi timp de 2 săptămâni.

INFESTAŢIILE CU PURICI ŞI TUNGIAZA Puricii sunt insecte fără aripi, de 2-4 mm lungime, care se hrănesc cu sângele oamenilor şi al unor animale cu sânge cald. Puricii care înţeapă în mod frecvent specia umană cuprind puricii câinelui şi ai pisicii (specii de *Ctenocephalides*) şi puricele şobolanului (*Xenopsylla cheopis*), care trăiesc în cuiburile şi locurile de odihnă ale gazdelor lor. Larvele de purici se hrănesc cu granulele de sânge uscat al gazdei, pe care puricii

adulți îl elimină din orificile lor anale în timpul hrănirii. Adulții, care sar foarte sus, atacă oamenii sau alte animale cu sânge cald, atunci când gazda obișnuită își abandonează cuibul, pleacă sau este alungată din culcușul său. Puricele uman (*Pulex irritans*) infestează lenjeria de pat a omului și mobila, în principal în clădirile cu umiditate relativ crescută, care nu au încălzire centrală. Persoanele sensibilizate dezvoltă papule pruriginoase și eritematoase, urticarie și uneori vezicule și suprainfecții bacteriene la locul înțepăturii. Tratamentul constă din antihistaminice și antipruriginoase.

Puricii transmit ciuma, tifosul murin și infecțiile cu viermi lați ai șobolanului și ai câinelui și posibil *Bartonella henselae*. Infestațiile date de purici sunt eliminate prin spălarea frecventă a locurilor de culcuș ale gazdelor sau prin pulverizarea ori pudrarea judicioasă cu insecticide, cum ar fi piretrina, DDT-ul sau malationul.

Infestația omului cu *Tunga penetrans* sau puricele de nisip are loc în regiunile tropicale din Africa și din cele două Americi. Adulții trăiesc pe solul nisipos și sapă la nivelul pielii între degetele de la picioare, sub unghii sau pe plantele piciorului gol. Puricii se hrănesc cu sânge și cresc de la dimensiunea unui ac de gămălie la dimensiunea unui bob de mazăre în decurs de două săptămâni. Leziunile sunt asemănătoare cu o pustulă albicioasă, cu o depresiune centrală neagră, putând fi pruriginoase sau dureroase. Complicațiile ocazionale cuprind tetanosul, infecțiile bacteriene și autoamputarea degetelor de la picioare. Tungiaza este tratată prin îndepărtarea puricelui intact cu un ac steril sau cu o lamă de bisturiu.

MIAZA *Miaza* desemnează infestațiile date de larvele de insecte, în special de către larvele tăunilor, muște de culoare verde-metalic aflate în căutarea viermilor. Larvele acestor insecte invadează țesuturile viabile ori necrotice sau cavitățile organismului și produc diverse sindroame clinice, în funcție de specia insectei.

Miaza furunculară În regiunile împădurite ale Americii Centrale și de Sud, larvele de *Dermatobia hominis* (tăunul uman) produc noduli subcutanați asemănători furunculelor, de 2-3 cm în diametru. Femela adultă capturează un țânțar sau altă insectă hematofagă și își depune ouăle dedesubtul abdomenului acesteia. Atunci când insecta purtătoare atacă un om sau o gazdă bovină, câteva zile mai târziu, căldura și umiditatea de la nivelul suprafeței gazdei stimulează larvele să eclozeze și să penetreze tegumentul. După 6-12 săptămâni, larvele se maturează și cad pe iarbă, unde se transformă în pupe. Musca tumbu africană *Cordylobia anthropophaga* produce leziuni similare. Ouăle sunt depozitate pe nisip sau pe hainele contaminate cu urină sau cu transpirație. Larvele eclozează în contact cu corpul, penetrează tegumentul și produc furuncule din care ies 8-9 zile mai târziu. Diagnosticul miazei furunculare este sugerat de leziunile jenante cu un por central care emite bule la submersia în apă. Larvele muștei tumbu pot fi îndepărtate prin exprimare manuală, după ce porul este acoperit cu petrol pentru a sufoca larvele și a le determina să iasă. Larvele de *Dermatobium* necesită deseori excizie chirurgicală.

Miaza dermală migratorie Larvele tăunului calului, *Gasterophilus intestinalis*, nu se maturează după ce au penetrat pielea omului, dar migrează în epiderm timp de săptămâni. Erupția pruriginoasă și sinuoasă consecutivă se aseamănă cu larva migrans cutanată produsă de *Ancylostoma braziliense*. Persoanele care călăresc caii se infectează atunci când ouăle depuse pe flancurile calului se cuibăresc pe picioarele dezvelite ale călărețului. Se poate identifica coloana spinală a larvelor după ce se picură ulei mineral deasupra leziunii. Larvele sunt îndepărtate cu un ac. Larvele tăunului bovinelor (specii de *Hypoderma*) produc o invazie mai profundă, cu tumefacții asemănătoare furunculelor.

Miazele rănilor și ale cavităților naturale ale corpului Unele muște sunt atrase de sânge și puroi, iar larvele lor nou eclozate pătrund în răni sau prin tegumentul afectat. Anumite larve, din specii cum ar fi *Phaenicia sericata*, rămân superficiale și limitate la țesuturile necrotice și au fost folosite în trecut la debridarea rănilor purulente. Alte specii, incluzând muștele care caută viermi (*Chrysomyia bezziana* din Asia și Africa și *Cochliomyia hominivorax* în America Latină) și musca de carne vie (*Wohlfahrtia vigil*) din cele două Americi, invadează țesuturile viabile mai profund, producând leziuni mari, supurative. Larvele care infestează rănile pot de asemenea infesta și cavități ale corpului, cum ar fi gura, nasul, urechile, sinusurile, anusul, vaginul și tractul urinar inferior, în special la pacienții aflați în stare de inconștiență sau debilitați. Consecințele variază de la colonizarea fără nici o afectare, până la distrugerea nasului, meningită și surditate. Tratamentul constă în îndepărtarea larvelor insectelor și debridarea țesutului.

Alte forme de miază Larvele insectelor responsabile de miaza frurunculară și miaza rănilor pot produce și miază oftalmică. Sechelele cuprind noduli la nivelul pleoapei, dezlipirea retiniană și distrugerea globului ocular. În plus, forma adultă a tăunului oilor, *Oestrus ovis*, poate depune larvele la nivelul ochilor persoanelor care îngrijesc oi și capre, producând o infestare conjunctivală și conjunctivită acută. Miaza intestinală adevărată survine atunci când ouăle sau larvele muștelor *Eristalis tenax* sunt ingerate cu produse alimentare contaminate, se maturează în intestin și produc enterită. De cele mai multe ori, atunci când larvele au fost găsite în materiile fecale ale oamenilor, aceasta este rezultatul depozitării de larve de către muștele de carne vie pe materiile fecale recent eliminate.

PENTASTOMIAZA Pentastomidele, sau viermii cu limbă, sunt paraziți cu caracteristici atât ale helminților, cât și ale artropodelor, fiind clasificați într-o categorie aparte. Adulții, asemănători viermilor, populează căile respiratorii ale reptilelor și mamiferelor carnivore. Infestările umane cu *Linguatula serrata* sunt frecvente în Orientul Mijlociu, fiind întâlnite și în Sudan și se produc consecutiv ingestiei stadiilor larvare închistate în ficatul crud sau în ganglionii limfatici ai oilor și caprelor, gazde intermediare. Larvele migrează în nazofaringe și produc un sindrom acut autolimitat cunoscut sub denumirea de *halzun* (*Marrara* în Sudan), care este caracterizat prin durere și mâncărime a gâtului și a urechilor, tuse, răgușeală, disfagie și dispnee. Edemul sever poate produce obstrucție, necesitând traheostomie, fiind descrisă și invazia oculară. Larvele – diagnostic – măsoară 5 -10 mm în lungime și sunt puse în evidență în secrețiile nazale abundente sau în lichidul de vărsătură. Oamenii se infestează cu *Armillifer armillatus* prin ingestia ouălor din băuturile sau produsele alimentare contaminate sau prin manipularea gazdei definitive, pitonul african. Larvele se închistează în diverse organe, producând rareori simptome, cu excepția cazurilor în care acestea comprimă structuri vitale sau perforează un organ în timpul migrării. Chisturile necesită adesea îndepărtarea lor chirurgicală, odată cu creșterea acestora în dimensiuni, dar de regulă sunt întâlnite întâmplător la autopsie. Au fost raportate sindroame de larva migrans cutanată produse de alte pentastome (specii de *Reighardia* și *Sebekia*) în sud-estul Asiei și în America Centrală.

INFESTĂRILE CU LIPITORI Lipitorile importante din punct de vedere medical sunt viermi anelizi, care se prind de gazdele lor prin fălci tăietoare chitinoase și extrag sângele cu ventuze musculare. Lipitoarea medicală, *Hirudo medicinalis*, este încă folosită pentru reducerea congestiei venoase din jurul lambourilor cutanate chirurgicale sau din unele părți ale organismului care au fost reimplantate. Această tehnică este complicată de infecția plăgilor, mionecroză și septicemia provocată de *Aeromonas hydrophila*, care colonizează gulerașele lipitorilor disponibile comercial.

Lipitorile acvatice ubicuitare care parazitează peștii, broaștele și broaștele țestoase se atașează imediat de tegumentul ființelor umane și sug cu aviditate sângele. Mai cunoscute sunt lipitorile de pământ (*Haemadipsa*), care trăiesc în vegetația umedă din pădurile tropicale. Atașarea este de regulă nedureroasă.

Hirudina, un anticoagulant puternic secretat de către lipitoare, produce o sângerare continuă după ce lipitoarea s-a desprins. Vindecarea leziunii este lentă, iar infecţiile bacteriene nu sunt rare. Mai multe specii de lipitori acvatice din Africa, Asia şi sudul Europei pot ajunge în cavitatea bucală, nas şi tractul urogenital, fixându-se de suprafeţele mucoase până la nivelul esofagului şi traheei. Hemoragia poate fi intensă. Lipitorile care se ataşează pe suprafeţele externe sunt îndepărtate prin tracţiune uşoară, continuă, care este grăbită prin aplicare de alcool, sare, oţet sau prin arderea la flacără. Lipitorile ataşate pe suprafeţele interne pot fi desprinse prin expunerea la gargare saline sau prin utilizarea forcepsului.

INFESTĂRILE ILUZORII Convingerea nefondată a unor pacienţi că sunt infestaţi cu artropode sau alţi paraziţi este o afecţiune extrem de dificil de tratat şi, din păcate, nu este rară. Pacienţii acuză infestarea pielii, a hainelor sau a casei şi descriu senzaţia că se mişcă ceva în sau pe pielea lor. Acuzele de prurit şi muşcături de insecte se însoţesc adeseori de escoriaţii. Pacienţii aduc drept dovadă a infestării specimene care sunt identificate microscopic ca artropode care se hrănesc cu vegetale sau peridomestice, fragmente de tegument, materii vegetale sau obiecte neanimate. În cazuri dubioase, este imperios necesar să fie excluse infestările reale sau neuropatiile, iritanţii ambientali, cum ar fi fragmentele de fibre de sticlă şi alte cauze de furnicături şi înţepături. În tratarea acestei afecţiuni, administrarea de pimozid, care blochează receptorii dopaminergici, este mai eficientă decât psihoterapia.

MUŞCĂTURILE ŞI ÎNŢEPĂTURILE DE ARTROPODE

MUŞCĂTURILE DE PĂIANJEN Din cele peste 30.000 de specii cunoscute de păianjeni, doar aproximativ 100 se apără în mod agresiv şi au colţi suficient de lungi pentru a penetra tegumentul uman. Veninul utilizat de păianjeni pentru a-şi imobiliza şi digera prada poate cauza necroză, tegumentară şi toxicitate sistemică. În timp ce muşcăturile majorităţii păianjenilor sunt dureroase, dar nu periculoase, otrăvirea cu veninul păianjenilor bruni sau vioară (specia *Loxosceles*), văduva neagră (specia *Latrodectus*) şi a altor specii pot fi ameninţătoare de viaţă. Trebuie încercată identificarea păianjenului agresor, pentru că există tratamente specifice pentru muşcăturile păianjenului văduva neagră şi păianjenului brun şi pentru că leziunile atribuite păianjenilor sunt frecvent datorate altor cauze.

Muşcăturile de păianjeni solitari şi arahnoidismul necrotic După muşcătura păianjenului brun solitar *Loxosceles riclusa* şi cel puţin a altor patru specii de *Loxosceles* din sudul şi vestul mijlociu al Statelor Unite, apare necroză severă a tegumentului şi ţesutului subcutanat. Alţi păianjeni care produc ulceraţii necrotice includ păianjenul holbo (*Tegeneria agrestis*) în nord-vestul Pacificului, păianjenul cu sac (specia *Chiracanthium*) în Statele Unite şi, în străinătate, păianjenul brun sud-american *Loxosceles laeta* în America Centrală şi de Sud şi alte specii *Loxosceles* în Africa şi Orientul Mijlociu. Toţi aceşti păianjeni măsoară 7-15 mm în lungimea corpului şi între 2 şi 4 cm în deschiderea picioarelor. Păianjenii solitari sunt bruni şi prezintă o pată în formă de vioară, de culoare neagră, pe suprafaţa dorsală; păianjenii hobo sunt bruni cu pete gri şi păianjenii cu sac pot fi galben-pai, verzi sau bruni.

Aceşti păianjeni nu sunt agresivi împotriva fiinţelor umane şi muşcă doar dacă sunt ameninţaţi sau presaţi de tegument. Se ascund sub pietre şi buturugi sau în peşteri şi vizuini de animale de unde ies noaptea pentru a vâna alţi păianjeni şi insecte. Invadează casele în special toamna şi caută ascunzişuri întunecate şi retrase în closete, cutele hainelor, sub mobilă, în depozite, garaje şi mansarde. Adesea muşcă în timp ce victima se îmbracă şi sediul muşcăturii este mai ales pe braţe, gât sau etajul abdominal inferior.

Veninul clar, vâscos al acestor păianjeni conţine o esterază, fosfatază alcalină, proteaze şi alte enzime care produc necroză tisulară şi hemoliză. Sfingomielinaza B, cel mai important factor dermonecrotic, se leagă de membranele celulare şi stimulează chemotactismul neutrofilelor, conducând la tromboză vasculară şi reacţii de tip Arthus. Iniţial, muşcătura nu este dureroasă sau produce o senzaţie de înţepătură. În următoarele câteva ore, locul devine dureros şi pruriginos, cu o zonă de induraţie centrală, înconjurată de o zonă palidă de ischemie şi o zonă de eritem. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă fără tratament în 2-3 zile. În cazurile severe, eritemul difuzează şi centrul leziunii devine hemoragic şi necrotic, cu o bulă supraiacentă. Se formează o escară neagră, care se desprinde câteva săptămâni mai târziu, lăsând un ulcer care poate avea mai mult de 2,5 cm în diametru şi eventual o cicatrice deprimată. Vindecarea se produce în 3-6 luni, dar poate dura chiar până la 3 ani dacă este interesat ţesutul adipos. Complicaţiile locale includ lezarea nervilor şi infecţia secundară. În 72 de ore de la muşcătură pot apărea febră, frisoane, astenie, cefalee, greaţă, vărsături, mialgii, artralgii, rash maculopapular şi leucocitoză. În cazuri rare, complicaţiile acute ca anemia hemolitică, hemoglobinurie şi insuficienţa renală sunt fatale.

Tratamentul iniţial include toaleta locală, aplicarea unui pansament steril şi comprese reci şi ridicarea şi imobilizarea liberă a membrului afectat. Dacă sunt indicate, trebuie să se administreze analgezice, antihistaminice, antibiotice şi profilaxie antitetanos. În primele 48-72 de ore, administrarea dapsonei, un inhibitor leucocitar, poate opri progresia leziunii spre necroză. Dapsona se administrează oral, în doze de 50-100 mg de două ori pe zi, după ce s-a exclus deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Eficacitatea glucocorticoizilor locali sau sistemici nu a fost dovedită şi antiveninul specific pentru *Loxoscales*, potenţial util, nu a fost aprobat pentru administrare în Statele Unite. După ce semnele de inflamaţie acută cedează, pot fi necesare debridarea şi mai târziu, grefarea de piele, dar excizia chirurgicală imediată a plăgii este dăunătoare. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de hemoliză, insuficienţă renală şi alte complicaţii sistemice.

Muşcătura păianjenilor văduva Muşcătura femelei de păianjen văduva este notorie prin efectul neurotoxinei sale puternice. *Latradectus mactans,* văduva neagră, a fost descoperit în fiecare stat din Statele Unite, cu excepţia Alaskăi, şi este mai abundent în sud-est. Măsoară până la 1 cm în lungimea corpului şi 5 cm în deschiderea picioarelor, este negru strălucitor şi are un desen în formă de clepsidră roşie pe abdomen. Alte specii periculoase nord-americane de *Latradectus* includ *L. geometricus* (văduva brună), *L. bishopi* (văduva roşie), *L. varidus* şi *L. hesperus* şi există specii înrudite în alte regiuni temperate şi subtropicale ale globului.

Păianjenii văduva îşi ţes pânzele sub pietre, buturugi, plante sau grămezi de pietre sau în locurile întunecoase din hambare, garaje şi alte dependinţe. Muşcăturile sunt mai frecvente vara şi toamna timpuriu şi se produc când pânza este afectată sau când păianjenul este prins sau provocat. Coapsele şi organele genitale sunt sediile în care omul este muşcat în timp ce stă într-o latrină.

Muşcătura iniţială trece neobservată sau este percepută ca o înţepătură usturătoare. La locul de intrare al colţilor apar două pete mici roşii, eritem uşor şi edem. Veninul uleios, de culoare galbenă, care este injectat nu produce necroză locală şi unele persoane nu dezvoltă alte simptome. Totuşi, α-latrotoxina, cea mai activă componentă a veninului, se leagă ireversibil de nervi şi determină eliberarea şi eventual depleţia de acetilcolină, noradrenalină şi alţi neurotransmiţători din terminaţiile presinaptice. În 30-60 de minute, la sediul muşcăturii apar crampe dureroase, care apoi se generalizează, cuprinzând muşchii mari ai extremităţilor şi ai trunchiului. Rigiditatea extremă a musculaturii abdominale şi durerea intensă pot sugera peritonita, dar abdomenul nu e sensibil la palpare.

Alte aspecte includ hipersalivație, diaforeză, vomă, hipertensiune, tahicardie, dispnee, anxietate, cefalee, astenie, fasciculații, parestezii, hiperreflexie, retenție urinară, travaliu prematur. Se raportează rabdomioliză și insuficiență renală, iar stopul respirator, hemoragia cerebrală și insuficiența cardiacă pot fi fatale, în special la indivizii foarte tineri, la vârstnici sau la debilitați. Durerea începe să cedeze în primele 12 ore, dar poate recidiva în câteva zile sau săptămâni înainte de vindecarea spontană.

Tratamentul constă în toaletă locală, aplicații de gheață și profilaxie antitetanică. Hipertensiunea nu răspunde la analgezice și antispastice, cum ar fi benzodiazepinele și metocarbamolul, necesitând medicație antihipertensivă specifică. Administrarea intravenoasă a 1-2 fiole de antivenin ecvin, larg disponibil, duce la cedarea durerii și poate salva viața. Datorită riscului de anafilaxie și de boală a serului, antiveninul trebuie rezervat cazurilor severe care implică stop respirator, hipertensiune necontrolabilă, convulsii sau în sarcină.

Intoxicația cu venin de Tarantula și alți păianjeni Tarantulele sunt păianjeni longevivi, păroși, dintre care 30 de specii se găsesc în Statele Unite, mai ales în sud-vest. Tarantulele, care au devenit „animale de casă“ populare, sunt în general specii importate, colorate viu și cu o deschidere a picioarelor de până la 25 de cm. Tarantulele mușcă doar când sunt amenințate și nu cauzează leziuni mai severe decât cele prin înțepătura unei albine, dar veninul lor, ocazional, provoacă durere profundă și inflamație. Unele specii sunt acoperite de fire de păr iritante, care se desprind cu miile când un păianjen amenințat își freacă picioarele posterioare de abdomenul dorsal. Aceste fire de păr pătrund prin tegumentul uman și produc papule pruriginoase care durează timp de câteva săptămâni. Tratamentul mușcăturilor constă în toaletă locală și ridicarea zonei mușcate, profilaxie antitetanică și administrarea de analgezice. Antihistaminicele și glucocorticoizii topici sau sistemici se administrează pentru expunerea la părul iritant.

Atrax robustus, păianjenul cu pânză conică din Sydney, Australia și speciile *Phoneutria*, păianjenii sud-americani de bananier sunt printre cei mai periculoși păianjeni din lume, datorită comportamentului lor agresiv și a neurotoxinelor lor puternice. Otrăvirea de către *A. robustus* cauzează un sindrom neuromotor rapid progresiv, care poate fi fatal în 2 ore. Mușcătura păianjenilor de bananier provoacă durere locală severă, urmată de simptome sistemice profunde și paralizie respiratorie, care poate duce la deces în 2-6 ore. Sunt disponibile antiveninuri specifice pentru mușcătura fiecăruia dintre acești păianjeni. Specia *Lycosa* (păianjenul-lup) se găsește în toată lumea și poate produce mușcături dureroase și inflamații locale tranzitorii.

ÎNȚEPĂTURILE DE SCORPION Scorpionii sunt arahnide asemănătoare crabilor, care se hrănesc cu artropodele care trăiesc pe sol și cu șopârle mici pe care le prind cu o pereche de clești frontali și le paralizează injectându-le venin cu un ac din vârful cozii. Înțepăturile dureroase, dar relativ nepericuloase, ale scorpionilor trebuie deosebite de otrăvirile potențial letale produse de către 30 din cele aproximativ 1.000 de specii cunoscute care cauzează mai mult de 5.000 de decese pe an pe întregul glob. Scorpionii se hrănesc noaptea și rămân ascunși pe parcursul zilei în crăpături sau găuri, sub lemne, scoarțe de copac sau pietre de pe sol. Ei caută locuri răcoroase sub clădiri și intră adesea în case, unde se ascund în pantofi, haine sau așternuturi sau intră în instalațiile sanitare în căutare de apă. Scorpionii înțeapă ființele umane doar atunci când sunt provocați.

Scorpionii din Statele Unite Din cele aproximativ 40 de specii de scorpioni din Statele Unite, doar scorpionul de scoarță (*Centrurvides sculpturatus* sau *Centrurvides exilicanda*) produce un venin care poate fi letal. Înțepăturile altor specii, cum ar fi scorpionul comun vărgat *Centruvoides vittatus* și marele *Hadrunus arizonensis,* provoacă imediat durere locală pătrunzătoare, urmată de edem, echimoză și senzație de arsură. Aceste simptome, în mod tipic, se remit în câteva ore și pielea nu se descuamează. Uneori apar reacții alergice la venin.

Scorpionul mortal *C. sculpturatus* din sud-vestul Statelor Unite și nordul Mexicului măsoară aproape 7 cm lungime și este colorat galben-brun. Veninul său conține neurotoxine care determină canalele de sodiu să rămână deschise și neuronii să se descarce repetitiv. În contrast cu înțepătura speciilor neletale, intoxicațiile cu venin de *C. sculpturatus* se însoțesc de regulă de inflamație redusă, dar de durere proeminentă și parestezii, iar hiperesteazia poate fi accentuată prin lovituri ușoare asupra zonei afectate (testul de lovire). Aceste simptome difuzează curând spre alte localizări. În câteva ore, apar disfuncții ale nervilor cranieni și hiperexcitabilitatea mușchilor scheletici. Pacientul se prezintă cu neliniște, vedere încețoșată, mișcări anormale ale ochilor, salivație profuză, lăcrimare, rinoree, vorbire îngreunată, incoordonare sfincteriană, diaforeză, greață și vărsături. Spasmele musculare, mișcările sacadate și tremurăturile pot fi confundate cu convulsiile. Complicațiile care apar includ tahicardie, aritmii, hipertensiune, hipertermie, rabdomioliză și acidoză. Simptomele ating severitatea maximă în aproximativ 5 ore și cedează în decurs de o zi sau două, deși durerea și paresteziile pot persista timp de săptămâni. Stopul respirator fatal este mai frecvent la copiii mici și la vârstnici.

Alți scorpioni periculoși Intoxicațiile cu venin de la *Leiurus quinquestriatus* din Orientul Mijlociu și Africa de Nord, de la *Mesobuthus tamulus* din India și de la speciile de *Androctonus* de-a lungul litoralului mediteranean din Africa de Nord și Orientul Mijlociu și de la *Tityus serrulatus* din Brazilia provoacă eliberare masivă de catecolamine endogene, cu crize hipertensive, aritmii, edem pulmonar și leziuni miocardice. Consecutiv înțepăturii de *Tityus trinitatis* în Trinidad apare pancreatită acută, iar înțepăturile de scorpioni *Parabuthus* și *Buthotus* din Africa de Sud se complică cu toxicitate a sistemului nervos central. Înțepăturile de *Hemiscorpius lepturus* din Iran pot fi urmate de necroză tisulară și hemoliză.

℞ TRATAMENT

Identificarea scorpionilor agresori este utilă în planificarea tratamentului. Înțepăturile de specii neletale necesită cel mult aplicații cu gheață, analgezice sau antihistaminice. Datorită faptului că majoritatea victimelor intoxicațiilor periculoase (cum ar fi cele produse de *C. sculpturatus*) suferă doar un disconfort local, pot fi îngrijite la domiciliu, cu indicația de a reveni în serviciul de urgență dacă apar semne de disfuncție a nervilor cranieni sau de disfuncție neuromusculară. Terapia suportivă agresivă și utilizarea judicioasă a antiveninului pot reduce sau elimina mortalitatea în intoxicațiile mai severe. Menținând pacientul în repaus și aplicând pansamente compresive și împachetări reci la sediul înțepăturii, se micșorează absorbția veninului. Deși narcoticele și sedativele pot controla agitația și hipertensiunea, acești agenți interferă cu reflexele protectoare ale căilor aeriene și nu trebuie administrate la pacienți cu simptome neuromusculare dacă nu se are în vedere intubația endotraheală. Hipertensiunea și edemul pulmonar răspund la nifedipină, nitroprusiat, hidralazină sau prazosin, iar bradiaritmiile pot fi controlate cu atropină.

Preparatele comerciale de antiveninuri sunt disponibile în câteva țări pentru unele din cele mai periculoase specii. Un antivenin[1] preparat pe capre pentru *C. sculpturatus* este disponibil ca medicamnet de cercetare doar în Arizona. Datorită riscului de anafilaxie și boală a serului consecutivă administrării de ser de capră, utilizarea antiveninului este controversată. Administrarea intravenoasă de antivenin ameliorează rapid disfuncția nervilor cranieni și simptomele musculare, dar nu influențează durerea și paresteziile.

[1] Acest antidot nu a fost aprobat de Food and Drug Administration până în momentul publicării acestei lucrări.

Profilaxie În zonele infestate cu scorpioni, pantofii, hainele, lenjeria de pat și prosoapele trebuie scuturate și inspectate înainte de utilizare. Îndepărtarea lemnelor, pietrelor și molozului din curți și campinguri elimină locurile în care s-ar putea ascunde scorpionii, iar utilizarea spray-urilor insecticide în case poate să diminue sursele lor de hrană.

ÎNȚEPĂTURILE DE HYMENOPTERE Insectele care înțeapă pentru a-și apăra coloniile sau pentru a-și stăpâni prada aparțin ordinului Hymenoptera, care include apidele (albinele și bondarii), vespidele (viespile, bărzăunii și viespile galbene) și furnicile. Veninul lor conține o gamă largă de amine, peptide și enzime responsabile de reacțiile locale și sistemice. Deși efectul toxic al înțepăturilor multiple poate fi fatal, aproape toate cele peste 50 de decese datorate înțepăturilor de hymenoptere în Statele Unite în fiecare an sunt rezultatul reacțiilor alergice.

Înțepăturile de albine și viespi Albinele își pierd aparatul producător de venin în timpul înțepăturii și ulterior mor, în timp ce viespile pot să înțepe de mai multe ori succesiv. Albinele obișnuite producătoare de miere (*Apis mellifera*) și bondarii (*Bombus* și alte genuri) atacă doar când colonia este deranjată, dar albinele africane, care sunt extrem de agresive, răspund la cea mai mică provocare rapid și în număr mare. După introducerea lor în Brazilia în 1957, aceste „albine ucigașe" s-au răspândit prin America de Sud și Centrală și în sudul Statelor Unite.

Viespile obișnuite din Statele Unite includ viespile galbene, remarcabile prin dungile galbene și negre de pe abdomen, viespile pleșuve cu corp negru și fața albă, viespea brună, măsurând 2,5-3,5 cm în lungime și viespile de hârtie, care au corpuri alungite variat colorate. Vespidele înțeapă pentru a-și apăra cuiburile pe care le construiesc adesea lângă locuințele oamenilor, suspendate de streașină sau căpriori, lipite de pereți sau săpate în lemn sau sol. Viespile galbene se hrănesc cu substanțe zaharoase și carne în putrefacție și sunt supărător de abundente în locurile de agrement sau în jurul locurilor de depozitare a gunoiului menajer, în special vara târzie și toamna.

Veninul este produs în glandele situate la capătul posterior al abdomenului și este expulzat rapid prin contracția mușchilor săculeților cu venin, care au o capacitate de până la 0,1 ml la insectele mari. Veninurile diferitelor specii de hymenoptere sunt distincte din punct de vedere biochimic și imunologic. Efectele toxice directe sunt mediate de amestecuri de compuși cu greutate moleculară joasă, cum ar fi serotonina, histamina și acetilcolina și câteva kinine. Toxinele polipeptidice în veninul albinei melifore includ melitina, care lezează membranele celulare, proteine care produc degranularea mastocitară, cauzând eliberarea histaminei, apamina, o neurotoxină, și adolapina, care are efect antiinflamator. Enzimele din venin includ hialuronidaza, care permite difuzarea altor compuși ai veninului, și fosfolipazele, care pot să constituie alergenii majori ai veninului. Pare să existe o slabă sensibilizare încrucișată între veninurile de albină și de viespe.

Înțepăturile necomplicate produc imediat durere și o reacție eritemato-papuloasă, edem local și inflamație care cedează în câteva ore. Înțepăturile insectelor înghițite accidental pot induce edem al căilor aeriene superioare, ce poate amenința viața. Înțepăturile multiple pot cauza vomă, diaree, edem generalizat, dispnee, hipotensiune și colaps. Rabdomioliza și hemoliza intravasculară pot cauza insuficiență renală. Decesul datorat efectelor directe ale veninului se produce după 300-500 înțepături de albină.

Reacțiile locale importante care difuzează la mai mult de 10 cm în jurul sediului înțepăturii în 24-48 de ore nu sunt neobișnuite. Aceste reacții pot semăna cu celulita, dar sunt cauzate mai degrabă de hipersensibilitate decât de infecție secundară. Astfel de reacții tind să recidiveze la o expunere ulterioară, dar uneori se însoțesc de anafilaxie și nu sunt prevenite de imunoterapia cu venin.

Un procent estimat de 0,4-4% din populația Statelor Unite prezintă reacții de hipersensibilitate imediată la înțepăturile de insecte și 15% pot avea sensibilitate asimptomatică, manifestată prin teste cutanate pozitive. Persoanele care suferă reacții alergice severe prezintă probabil reacții similare după înțepăturile ulterioare; ocazional, adulții care au avut reacții ușoare, ulterior pot prezenta reacții severe. Reacțiile anafilactice ușoare consecutive înțepăturilor de insecte, ca și altor cauze, constau în greață, crampe abdominale, urticarie generalizată, flushing și angioedem. Reacțiile severe, incluzând edem al căilor aeriene superioare, bronhospasm, hipotensiune și șoc, pot să fie rapid fatale. Reacțiile severe, de regulă, încep în 10 minute de la înțepătură și doar rareori se dezvoltă după 5 ore. Complicațiile neobișnuite, incluzând boala serului, vasculită, nervită și encefalită, se dezvoltă la câteva zile sau săptămâni după înțepătură.

Rx TRATAMENT

Acele îngropate în piele trebuie raclate sau periate cu o lamă sau cu unghia, dar nu trebuie îndepărtate cu forcepsul, care poate stoarce mai mult venin din săculețul cu venin. Sediul înțepăturii trebuie curățat și dezinfectat și trebuie aplicată gheață, pentru a încetini difuzarea veninului. Ridicarea sediului afectat și administrarea de analgezice, antihistaminice orale și loțiune topică cu calamină ameliorează simptomele; aplicarea de substanțe fibrolitice conținând papaină nu s-a dovedit utilă. Reacțiile locale importante pot necesita o cură scurtă de terapie orală cu glucocorticoizi. Pacienții cu numeroase înțepături trebuie monitorizați 24 de ore pentru semne de insuficiență renală sau coagulopatie.

Anafilaxia se tratează prin injectarea subcutanată a 0,3-0,5 ml epinefrină clorhidrică în diluție 1:1.000; tratamentul se repetă la fiecare 20-30 de minute dacă este necesar. Epinefrina intravenoasă (2-5 ml din soluție 1:10.000 administrată lent) este indicată pentru șocul profund. Un garou poate încetini difuziunea veninului. Pot fi necesare antihistaminice parenteral, reechilibrarea hidroelectrolitică, bronhodilatatoare, oxigen, intubare și vasopresoare. Pacienții trebuie urmăriți timp de 24 de ore pentru recurența anafilaxiei.

Profilaxie Persoanele cu istoric de alergie la înțepăturile de insecte trebuie să poarte asupra lor o seringă încărcată cu epinefrină, pentru a și-o administra în caz de înțepătură. Acești pacienți trebuie să solicite consult medical imediat după utilizarea epinefrinei. Pentru a evita înțepăturile atunci când se află în aer liber, indivizii pot purta pantofi și haine protectoare și pot evita atragerea insectelor prin alimente dulci, haine viu colorate, parfumuri și cosmetice.

Imunoterapia cu venin Injectarea repetată de venin purificat produce anticorpi de tip IgG blocanți ca răspuns la venin și reduce incidența anafilaxiei recurente de la 50-60% la mai puțin de 5%. Veninurile de albine, viespi, viespi galbene și mixte sunt disponibile în comerț pentru desensibilizare și testare cutanată. Adulții cu istoric de anafilaxie trebuie supuși desensibilizării. Rezultatele testelor cutanate și a unui test specific radioalergosorbent sunt utile în selecția pacienților pentru imunoterapie și ghidarea pentru desemnarea unui asemenea tratament. O cură de 3-5 ani de imunoterapie de regulă elimină riscul de anafilaxie.

Înțepăturile de furnici roșii și alte furnici Toate furnicile care sunt suficient de mari pot mușca omul și unele pot secreta substanțe respingătoare atunci când sunt manipulate. Furnicile roșii înțepătoare constituie o importantă problemă medicală în Statele Unite. Furnicile roșii importate, *Solenopsis richteri* și *Solenopsis invicta,* au fost introduse din America de Sud în Alabama în 1918 și actualmente infestează zonele urbane și rurale din statele sudice, din Texas până în Carolina de Nord unde anual ele înțeapă până la 60% dintre locuitorii unor orașe. Ele sapă în terenuri deschise și curți pentru a-și construi mușuroaie

înalte, care pot găzdui 200.000 de furnici lucrătoare. O minimă perturbare a mușuroaielor provoacă o invazie masivă de furnici și până la 10.000 de înțepături unei singure persoane. Furnicile transportate de apă mușcă în perioada inundațiilor.

Furnicile roșu-brun sau brun închis se atașează de tegumentul uman prin mandibule puternice și își rotesc corpul în jurul capului în timp ce injectează repetat venin printr-un ac situat posterior. Veninul alcaloid constă din piperidine citotoxice și hemolitice și câteva proteine cu activitate enzimatică. Reacția inițială eritemato-papuloasă, însoțită de senzație de arsură și prurit, cedează în aproximativ 30 de minute și în 24 de ore apare o pustulă sterilă. Pustulele ulcerează în următoarele 48 de ore și ulterior se vindecă într-o săptămână sau 10 zile dacă nu se infectează secundar. Zone întinse de eritem și edem cu durată de câteva zile nu sunt neobișnuite și, în cazuri extreme, pot comprima nervi și vase de sânge. Anafilaxia apare la 1-2 dintre indivizi și s-au raportat și convulsii și mononevrită. Înțepăturile se tratează cu aplicații de gheață, glucocorticoizi topici și antihistaminice orale. Infecțiile bacteriene pot fi prevenite acoperind pustulele cu bandaje și unguente cu antibiotice. Pentru reacțiile anafilactice sunt indicate epinefrina și măsurile suportive. Extractele din întregul corp al furnicii sunt disponibile pentru testare cutanată și imunoterapie, care pare să micșoreze rata reacțiilor anafilactice.

Vestul Statelor Unite este reședința furnicilor de recoltă (speciile *Pogonomyrmex*), precum și a unor furnici roșii mai puțin agresive, care nu au fost încă înlocuite de speciile nou introduse. Reacția locală dureroasă care urmează înțepăturii furnicilor de recoltă se extinde adesea la ganglionii limfatici și se poate însoți de anafilaxie. Furnicile bulldog australiene și furnicile *Paranopera* agresive din America de Sud produc înțepături extrem de dureroase și pot cauza simptome sistemice. Furnicile de catifea care locuiesc plajele nisipoase din Statele Unite și care înțeapă picioarele goale ale persoanelor care se îmbăiază sunt, de fapt, femele ale viespilor fără aripi din genul *Dasymutilla*.

MUȘCĂTURI ȘI INOCULĂRI DE VENIN DE CĂTRE ALTE ARTROPODE **Mușcăturile dipterelor (muștelor)** În procesul hrănirii cu sânge de vertebrate, adulții unor specii de muște produc mușcături dureroase, cu reacții locale alergice sau transmit boli infecțioase. Spre deosebire de înțepătura altor insecte, mușcătura acestora rareori produce anafilaxie. Țânțarii sunt paraziți ubicuitari și constituie vectori ai malariei, filariozei, febrei galbene, febrei denga și ai encefalitelor virale. Mușcătura lor produce, în mod tipic, o papulă pruriginoasă. În Statele Unite o reacție similară apare după înțepătura unor musculițe mici dar agresive cunoscute sub numele de „no-see-ums", care atacă în roiuri în timpul lunilor calde sau a altor specii *Culicoides* care transmit filaria „nepatogenă" în regiunile tropicale. Mușcătura micii musculițe negre cu cocoașă din genul *Simulium* lasă o gaură largă care sângerează și o rană dureroasă și pruriginoasă care se vindecă lent; uneori urmează limfadenopatie regională, febră sau anafilaxie. Muștele negre sunt necazul comun din timpul verii din Statele Unite și Canada și constituie vectori ai oncocercozei în Africa și America Latină. Tabanidele, larg răspândite, incluzând muștele cerbului (specia *Chrysops*) și muștele calului (specia *Tabanus*) sunt muște mari măsurând 10-25 mm în lungime, care atacă în timpul zilei și produc înțepături mari și dureroase și sângerânde. Muștele cerbilor transmit looza (filarioza Loa-Loa) în pădurile africane ecuatoriale și tularemia în Statele Unite și în alte zone ale globului. Musca tse-tse din genul *Glossina* transmite tripanosomiaza africană în Africa subsahariană. Micile muște de nisip, flebotomii, sunt vectorii leishmaniozei, bartonellozei (boala Carrión), bolii muștei-de-nisip și ai altor infecții cu arbovirusuri în zonele cu climă caldă. *Stomaxys calcitrans*, musca de grajd care seamănă cu o muscă de casă mare, este o mușcătoare înverșunată a ființelor umane și a animalelor domestice și constituie o calamitate pentru zonele de pe malul mării.

Tratamentul mușcăturilor de muște este simptomatic. Aplicarea topică de agenți antipruriginoși, glucocorticoizi sau loțiuni antiseptice poate ameliora pruritul și durerea. Reacțiile alergice pot necesita antihistaminice orale. Antibioticele pot fi necesare pentru plăgile mari care se infectează secundar. Măsurile de protecție personală împotriva mușcăturilor de muște includ evitarea ariilor infestate, aplicarea de substanțe repelante conținând DEET pe tegumentele expuse și utilizarea de haine protectoare și plase pentru paturi, tratate cu permetrină.

Mușcăturile de hemiptere (ploșnițe adevărate) O serie de ploșnițe adevărate din familia Reduviidae produc mușcături urmate de reacții alergice; aceste mușcături uneori sunt dureroase. Ploșnița de pat cosmopolită (specia *Cimex*) se ascunde în timpul zilei în saltele, în lemnăria patului și sub tapetul desprins de perete, iar noaptea își ia masa de sânge. Mușcătura sa nu este dureroasă, dar persoanele sensibilizate dezvoltă eritem, prurit și papule în jurul unui punct central hemoragic. Ploșnițele nas-conic, denumite astfel datorită capetelor lor alungite, includ ploșnițele asasin și ploșnițele roată, care se hrănesc cu alte insecte și înțeapă ființele umane numai pentru a se apăra, și ploșnița care sărută, care de regulă se hrănește cu sânge de vertebrate. Ploșnițele asasin și ploșnițele roată locuiesc în multe regiuni ale globului, incluzând sudul și sud-vestul Statelor Unite, unde sunt notorii pentru mușcăturile lor dureroase. Mușcăturile ploșnițelor nocturne care sărută sunt nedureroase și apar, în grup, pe față și pe alte regiuni expuse ale corpului. Reacția la asemenea mușcături depinde de sensibilizarea precedentă și include papule sensibile și pruriginoase, leziuni veziculare și buloase, urticarie gigantă, febră, limfadenopatie și anafilaxie. *Triatoma infestans* și alte specii de ploșnițe care sărută sunt vectorii parazitului *Trypanosoma cruzi* în America Centrală și de Sud și în Mexic, dar transmiterea *T. cruzi* la om de către specii indigene din Statele Unite este extrem de rară. Înțepăturile de ploșnițe se tratează cu substanțe antipruriginoase topice sau cu antihistaminice orale. Persoanele cu reacții anafilactice la mușcăturile de reduviide trebuie să aibă un kit cu epinefrină disponibil.

Mușcătura de cârcâiac și dermatita produsă de miriapode Colții cârcâiacilor din genul *Scolopendra* pot să penetreze tegumentul uman și să elibereze un venin care produce durere intensă cu caracter de arsură, inflamație, eritem și limfangită. Ocazional s-au descris amețeli, greață și anxietate și s-au raportat rabdomioliză și insuficiență renală. Tratamentul include toaleta locală, aplicarea de comprese reci, analgezice orale sau infiltrații locale cu lidocaină și profilaxia antitetanos. Specii de *Scolopendra* măsurând până la 25 cm sunt larg răspândite în sudul Statelor Unite și în alte regiuni cu climă caldă de pe glob. *Scutigera coleopatrata*, mică și trăind și în case, comună în Statele Unite, este inofensivă.

Miriapodele, spre deosebire de cârcâiaci, nu mușcă ci mai degrabă secretă și, în anumite cazuri, proiectează lichide cu rol defensiv care ard și produc modificări ale culorii pielii omului. Tegumentul afectat devine brun peste noapte și poate prezenta vezicule sau se poate exfolia. Secrețiile în ochi pot cauza durere intensă și inflamație care poate duce la ulcerația corneii și la orbire. Tratamentul constă în spălarea cu mari cantități de apă sau ser fiziologic, în utilizarea de analgezice și îngrijirea locală a tegumentului denudat. Miriapodele se găsesc în toată lumea, în straturile de frunze uscate și sub pietre.

Înțepăturile și dermatita produsă de omizi Suprafața omizilor câtorva specii de fluturi este acoperită cu perișori sau spini care produc iritare mecanică și pot conține sau pot fi acoperite cu venin. Contactul cu astfel de omizi produce imediat senzație de arsură, urmată de inflamație locală și eritem și, ocazional, limfadenopatie regională, greață, vărsături și cefalee; șocul, convulsiile și coagulopatiile sunt complicații rare. În Statele Unite înțepăturile sunt cel mai frecvent produse de larvele fluturilor io precum și de omizile fluturilor pisică, fluturilor șa și fluturilor cu coadă brună care se agață de frunze și ramuri. Contactul chiar și numai cu perișorii detașați de

pe corpul altor omizi, cum ar fi larva fluturelui țigan (*Lymantris dispar*) în nord-estul Statelor Unite, poate produce un rash pruriginos urticarian sau papular câteva ore mai târziu. Spinii pot fi depozitați pe trunchiul arborilor sau în noroiul uscat sau pot fi purtați de vânt, cauzând iritarea ochilor și a căilor aeriene superioare. Tratamentul înțepăturilor de omizi constă în aplicarea repetată de bandă adezivă sau celofan pentru a îndepărta perișorii, care ulterior pot fi identificați la microscop. Aplicațiile locale cu gheață, steroizii topici și antihistaminicele orale reduc simptomele.

Vezicarea produsă de gândaci Atunci când sunt provocate, cantaridele elimină cantaridina, o toxină cu greutate moleculară mică, care produce vezicule cu perete subțire măsurând până la 5 cm în diametru la 2-5 ore după contactul cu insecta. Veziculele nu sunt dureroase sau pruriginoase dacă nu sunt sparte și se remit fără tratament în 7-10 zile. Consecutiv expunerii neobișnuite la doze mari de cantaridină poate să apară nefrita. În sudul Statelor Unite ,cantaridele din câteva specii de *Epicanta* sunt abundente în lunile de vară. Contactul se produce când oamenii stau pe sol, muncesc în grădină sau mânuiesc în mod deliberat aceste insecte. În alte țări, diferite specii de gândaci produc diferite substanțe vezicatoare. Nu este necesar nici un tratament, deși veziculele rupte trebuie păstrate curate și bandajate până la vindecarea completă.

BIBLIOGRAFIE

Auerbach PS (ed): *Wilderness Medicine*, 3d ed. St. Louis, Mosby, 1995

Beaucher WN, Farnham JE: Gypsy-moth-caterpillar dermatitis. N Engl J Med 306:1301, 1982

Burgess I: *Sarcoptes scabiei* and scabies. Adv Parasitol 33:235, 1994

Centers For Disease Control And Prevention : Necrotic arachnidism ¾Pacific Northwest, 1988-1996. Morb Mort Week Rep 45:433, 1996

Clark RF et al: Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: A review of 163 cases. Ann Emerg Med 21:782, 1992

Deshazo RD et al: Reactions to the stings of the imported fire ant. N Engl J Med 323:462, 1990

Drabick JJ: Pentastomiasis. Rev Infect Dis 9:1087, 1987

Goddard J: *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993

Hall M, WALL R: Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 35:257, 1995

Meinking TL et al: The treatment of scabies with ivermectin. N Engl J Med 333:26, 1995

Millikan LE: Mite infestations other than scabies. Semin Dermatol 12:22, 1993

Peters W: *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. London, Wolfe, 1992

Reisman RE: Insect stings. N Engl J Med 331:523, 1994

Tan BB et al: Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet 347:15, 1996

Williams ST et al: Severe intravascular hemolysis associated with brown recluse spider envenomation. A report of two cases and review of the literature. Am J Clin Pathol 104:463, 1995

SECȚIUNEA 2

PERICOLE SPECIFICE DIN MEDIUL AMBIANT ȘI OCUPAȚIONALE

394 *Jerome H. Modell*

ÎNECUL ȘI IMINENȚA DE ÎNEC

Este un eveniment tragic neașteptat când o persoană anterior sănătoasă decedează sau este expusă la hipoxie cerebrală severă cu afectarea permanentă a creierului. Timp de mulți ani, înecul a fost considerat ca „o luptă pentru supraviețuire“: persoana care nu știe să înoate lovește apa cu mâinile, strigă după ajutor, se zbate să rămână la suprafața apei pentru a fi în siguranță. Totuși, această situație este rareori raportată de persoanele martore la scenele de urgență acvatică. În plus, nu există un singur set de circumstanțe care să cuprindă înecul sau iminența de înec. Evenimentul poate fi secundar unei afecțiuni primare, precum traumatismul cerebral sau spinal, starea de inconștiență consecutivă hipoxiei sau unei boli cardiovasculare preexistente, moartea subită cardiacă sau infarctul miocardic. Oricum, evenimentul aflat la origine este de obicei necunoscut, de aceea, victima înecului sau iminenței de înec trebuie tratată pe baza efectelor fiziologice probabile ce apar în iminența de înec. Dacă are loc supraviețuirea cu activitate cerebrală normală, se impune descifrarea mecanismului fiziopatologic al înecului și instituirea unui tratament adecvat.

FIZIOPATOLOGIA ÎNECULUI Aproximativ 90% dintre victimele înecate aspiră lichid în plămâni. La cei care nu aspiră lichid, hipoxemia rezultă pur și simplu prin apnee. La cei care aspiră, volumul și compoziția lichidului determină bazele fiziologice ale hipoxemiei. Aspirația apei proaspete alterează proprietățile tensioactive ale surfactantului din plămân și face ca alveolele să devină instabile, determinând scăderea raportului ventilație/perfuzie. Unele alveole se colabează și devin atelectatice, ceea ce produce un șunt intrapulmonar veritabil sau absolut, în timp ce altele sunt slab ventilate și produc un șunt relativ; în ambele cazuri apare un amestec semnificativ al apei cu sângele venos pulmonar. Apa proaspătă din alveole este hipotonă și se absoarbe rapid, răspândindu-se în tot corpul. În timp ce unii au propus ideea că apa continuă să pătrundă în plămâni după deces, la autopsia persoanelor ce au murit în apă, plămânii conțin de obicei puțină apă. Aceste constatări vin să susțină premisa că volumul de apă aspirat este determinat de respirația activă.

Apa de mare, care este hipertonă, împinge lichidul să treacă din plasmă în plămâni și astfel alveolele sunt pline cu lichid, dar perfuzate, determinând amestecul substanțial al sângelui venos pulmonar. Cu ambele tipuri de apă poate apărea edemul pulmonar secundar unor evenimente cum ar fi schimbul de fluide, modificări în permeabilitatea capilară sau hipoxia cerebrală, care cauzează edem pulmonar neurogen. Indiferent de cauză, edemul pulmonar alterează suplimentar raportul ventilație/perfuzie.

Apa puternic contaminată cu bacterii sau care conține particule poate complica tabloul clinic. Particulele pot obtura bronhiile mici și bronhiolele respiratorii. Apa puternic contaminată crește riscul apariției infecției pulmonare severe. Totuși, nici una din aceste probleme nu apare suficient de des pentru a se justifica recomandarea unei terapii specifice de rutină aplicată tuturor victimelor.

Se crede că cel puțin 85% din victimele cu iminență de înec aspiră 22 ml/kg de apă sau mai puțin, ceea ce nu afectează semnificativ volumul sanguin și concentrația electroliților serici. După resuscitare, la analiza sanguină, concentrația electroliților serici este normală sau aproape normală. Modificări semnificative sunt confirmate doar la aproximativ 15% din victimele neresuscitabile și doar rareori la cele resuscitate. Aceasta sugerează fie faptul că s-a aspirat un volum mic de apă, fie că fluidul s-a redistribuit rapid, fie ambele. Ca urmare, tulburările electrolitice necesită rareori măsuri terapeutice.

Când este aspirată o mare cantitate de apă, apa de mare produce hipovolemie, cu creșterea concentrației extracelulare a electroliților, iar apa dulce produce hipervolemie acută. Dacă este aspirată o cantitate suficientă de apă pentru ca plasma să devină puternic hipotonă și pacientul este hipoxemic, se poate rupe membrana eritrocitelor, nivelul plasmatic al hemoglobinei și concentrația potasiului seric crescând semnificativ. Totuși, acest fenomen a fost raportat rareori. Prin redistribuția rapidă a lichidului și apariția edemului pulmonar, chiar și victimele înecate cu apă dulce au prezentat deseori hipovolemie până în momentul internării în spital.

Hipercapnia asociată apneei și/sau hipoventilației este mult mai rar dovedită la analiza gazelor sanguine decât hipoxemia. În timp ce hipoxemia consecutivă amestecului venos pulmonar persistă la toți pacienții cu iminență de înec care au aspirat apă, hipercapnia este corectată mai rapid prin ventilație artificială mecanică și ameliorarea ventilației, astfel încât este raportată la un procent mic din victimele evaluate la spital. Pe lângă hipoxemie, la majoritatea pacienților persistă acidoza metabolică. Activitatea cardiovasculară anormală, atribuită de obicei hipoxemiei, este de scurtă durată dacă tratamentul este eficace și instituit la timp. Anomaliile funcționale renale nu sunt caracteristice, dar când apar sunt, de asemenea, secundare hipoxemiei, alterării perfuziei renale sau, în cazuri foarte rare, hemoglobinuriei semnificative.

TRATAMENTUL IMINENȚEI DE ÎNEC Prima măsură este scoaterea victimei din apă și, dacă este nevoie, respirație artificială și masaj cardiac. American Heart Association recomandă ca lovitura abdominală să nu fie o măsură de rutină la victimele submersiei. Această recomandare a fost susținută de un comitet special al Institutului de Medicină reunit în 1994 chiar pentru a evalua eficacitatea loviturii abdominale în tratamentul iminenței de înec. La acești pacienți, lovitura abdominală poate duce la regurgitare și aspirare pulmonară de conținut gastric și poate întârzia resuscitarea pulmonară și circulatorie. Deci, lovitura abdominală trebuie utilizată numai la cei cu obstrucția căilor aeriene superioare printr-un corp străin sau la cei care nu răspund ventilației gură la gură.

Deoarece serviciile de urgență și de terapie intensivă cardiovasculară și pulmonară s-au îmbunătățit în ultimele două decenii, acum principala problemă o reprezintă depresia sistemului nervos central. Procentul de supraviețuitori cu funcții normale cerebrale variază considerabil în studiile retrospective. Printre factorii care influențează negativ supraviețuirea se numără submersia prelungită, întârzierea inițierii resuscitării cardiopulmonare eficiente, acidoza metabolică severă (pH < 7,1), asistolia până la inițierea actului terapeutic, midriază fixă și scorul pe scara Glasgow de evaluare a comei sub 5. Nici unul din acești factori predictivi nu este însă absolut, raportându-se supraviețuitori normali chiar în cazurile în care s-au identificat semnele de mai sus. Absența potențialelor corticale evocate indică ireversibilitatea leziunilor cerebrale prin hipoxie; totuși, acest test nu se poate face la locul accidentului pentru a ghida salvatorii. Prin compararea rezultatelor obținute de o instituție care a utilizat tehnici de conservare cerebrală alături de tratamentul intensiv cardiopulmonar cu cele obținute de o instituție care nu a folosit tehnici de conservare cerebrală, datele obținute nu au fost semnificativ diferite.

Hipotermia pare a avea un rol protector, dar numai dacă survine precoce în momentul accidentului. Aceasta oferă victimei o șansă mai mare de salvare a funcției cerebrale după o perioadă mai îndelungată de hipoxie acută și stop cardiac decât în cazul celor normotermici. Dacă hipotermia prelungește toleranța la hipoxie, de asemenea, poate precipita aritmii cardiace fatale, astfel apariția ei poate fi pe de o parte de ajutor, iar pe de altă parte dăunătoare. Reflexul de scufundare determină bradicardie, reținerea respirației și redistribuție circulatorie la imersia feței în apă rece. Totuși, efectul lui protector în

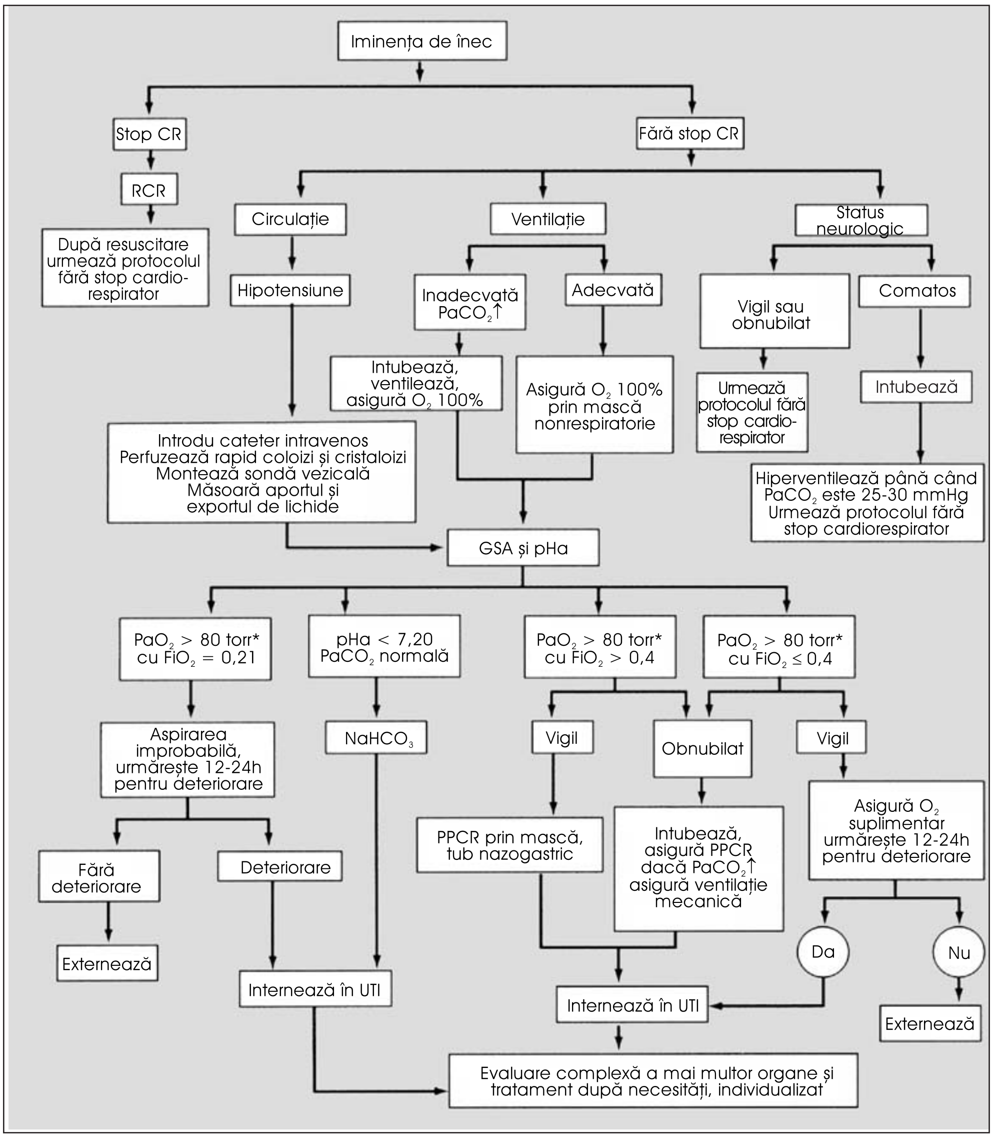


FIGURA 394-1 Tratamentul unei victime cu iminență de înec trebuie să urmeze o secvență de priorități. * Doar orientativ; se presupune că victima avea valori normale ale presiunii gazelor din sângele arterial (GSA) înainte de iminența de înec. Abrevieri/definiții: PPCR - presiune pozitivă continuă respiratorie; RCR - resuscitare cardiorespiratorie; FiO_2 - fracțiunea oxigenului inspirat; intubează: intubare endotraheală; UTI - unitate de terapie intensivă; $NaHCO_3$ - bicarbonat; PaO_2/$PaCO_4$ - presiunea oxigenului/dioxidului de carbon arterial; pHa - pH arterial (*Modificat după Granes și Layon*)

explicarea recuperării funcțiilor cerebrale după imersie prelungită nu a fost demonstrat specific.

Amestecul sângelui venos pulmonar persistă de obicei chiar și după o resuscitare reușită; de aceea, se va administra suplimentar oxigen, până când analiza gazelor sanguine confirmă faptul că administrarea oxigenului nu mai este necesară. Cât mai rapid posibil se va stabili o cale de acces intravenos. Intubația endotraheală se va face când se cere menținerea permeabilității căilor aeriene sau pentru a ușura suportul ventilator mecanic. Monitorizarea electrocardiografică va facilita tratamentul prompt al aritmiilor cardiace.

Victimele trebuie transportate la spital, unde li se pot testa oportunitatea ventilației și schimbul gazelor sanguine, activitatea cardiacă și volumul circulator sanguin efectiv. Analiza altor parametri, precum concentrația serică a electroliților, funcția renală și starea sistemului nervos central se va efectua conform indicațiilor.

Singurul și cel mai eficient tratament al hipoxemiei, indiferent de cauză, este ventilația mecanică, inclusiv cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (PPCR). După aspirarea de apă dulce, îmbunătățirea raportului ventilație/perfuzie se realizează mai ușor când PPCR se combină cu umplerea mecanică a plămânilor, decât cu respirația spontană. Hotărârea de a utiliza PPCR cu respirație spontană sau în combinație cu ventilația mecanică trebuie să fie determinată din capacitatea pacientului de a realiza efortul respirator, de a elimina corespunzător dioxidul de carbon și de a avea un raport adecvat ventilație/perfuzie. Presiunea pozitivă respiratorie se va elimina gradat pe măsura stabilizării pulmonare și a revenirii la normal a raportului ventilație/perfuzie.

pH-ul victimelor cu iminență de înec este de obicei intens acid, ceea ce poate avea drept consecință deprimarea funcțiilor cardiace. Componenta metabolică a acidozei, dacă determină pH<7,2 trebuie corectată medicamentos, deși asupra acestui punct există dezacorduri. În caz de instabilitate cardiovasculară se indică cateterismul arterei pulmonare cu un cateter Swan Ganz sau evaluarea prin ecocardiografie transesofagiană. Mulți pacienți sunt hipovolemici prin pierdere de lichid prin plămâni sub formă de edem pulmonar sau prin întoarcere venoasă redusă consecutiv presiunii intratoracice crescute din timpul ventilației mecanice.

Deoarece s-au raportat cazuri de recuperare după timp îndelungat de imersie în apă rece, înaintea deciziei de întrerupere a tratamentului trebuie luată în considerare temperatura corpului. Temperatura corpului victimei depinde nu numai de temperatura apei din care aceasta este scoasă, ci și de gradul de izolare furnizat de îmbrăcăminte. De asemenea, important este și volumul de apă aspirat, deoarece un volum mare, dacă ajunge să fie distribuit înainte de stopul cardiac, poate produce răcire centrală rapidă. Astfel, apa rece poate avea rol protector când produce hipotermie totală corporală, care scade necesitățile metabolice de oxigen. Pe de altă parte, apa rece poate și ea contribui la accident când hipotermia se produce înaintea imersiei totale, prin aritmie cardiacă severă, chiar fatală. Au fost indicate mai multe metode de reîncălzire a victimelor hipotermice; trebuie evitate însă tehnicile care duc la creșterea consumului de oxigen, cum ar fi tremuratul.

Indiferent de condițiile în care apare înecul sau iminența de înec, tratamentul trebuie să urmărească următoarea secvență de priorități (figura 394-1):

1. Scoaterea victimei din apă cât mai rapid posibil și imobilizarea capului și gâtului pacientului dacă se suspectează un traumatism.
2. Începerea imediată a ABC-ului resuscitării cardiopulmonare – chiar în apă, dacă nu pune în pericol viața salvatorului.
3. Dacă pacientul este inconștient, este necesară protecția căilor aeriene prin intubație endotraheală.
4. Stabilirea cât mai rapid posibil a unei căi venoase de acces.
5. Asigurarea aportului suplimentar de oxigen și a ventilației mecanice atâta timp cât e nevoie. Aceasta se apreciază din analiza presiunii arteriale a oxigenului și a dioxidului de carbon, precum și din analiza pH-ului.
6. Monitorizarea ritmului cardiac cu ajutorul unui electrocardiograf cât mai curând posibil.
7. Monitorizarea temperaturii corporale și normalizarea ei.
8. Dacă pacientul are insuficiență respiratorie persistentă, se asigură suport intensiv pulmonar cu PPCR și ventilație mecanică atât timp cât este necesar.
9. Dacă pacientul prezintă instabilitate cardiovasculară, se evaluează debitul cardiac și volumul circulator efectiv prin monitorizare invazivă și măsurarea concentrației electroliților serici.
10. Dacă este indicat, se va evalua și trata starea funcțională renală și cerebrală.

Nu mai sunt recomandate monitorizarea presiunii intracraniene, tratamentul de rutină cu glucocorticoizi și antibioterapia profilactică.

PROFILAXIA ACCIDENTELOR Deoarece înecul începe ca un accident și se termină ca o problemă medicală, strategia decisivă constă în prevenirea accidentului. Pentru cei în cazul cărora accidentul se poate produce mai degrabă secundar unei afecțiuni medicale și nu ca eveniment primar, precum persoanele predispuse la sincope și convulsii, singura modalitate de a preveni accidentul este identificarea persoanelor care ar trebui să evite apa sau încurajarea acestora să folosească veste gonflabile. Pentru copii sunt necesare lecții de înot precoce, supraveghetori atenți și legi stricte referitoare la îngrădirea lacurilor și a piscinelor. Educatorii trebuie să avertizeze repetat părinții asupra riscului la care sunt expuși copiii care învață să meargă de a se îneca în diferite vase sau accesorii casnice precum toalete, gălеți cu apă și chiar mașini de spălat. Prevenirea accidentelor din timpul plimbărilor cu barca, al exercițiilor acvatice și al altor activități recreative de acest tip impune educație publică. Regulile care se instituie privitor la aceste activități precum și un comportament chibzuit și responsabil trebuie prezentate ca măsuri salvatoare de vieți. Totodată, alcoolul, un „catalizator omniprezent" al înecului, trebuie să fie prezentat ca amenințând viața dacă este consumat în locuri situate în apropierea apei.

BIBLIOGRAFIE

American Heart Association: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 268:2171, 1992

Bohn DJ et al: Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pressure monitoring on morbidity and mortality after near-drowning. Crit Care Med 14:529, 1986

Fuller RH: The 1962 Welcome Prize Essay. Drowning and the postimmersion syndrome. A clinicopathologic study. Milit Med 128:22, 1963

Graves SA, Layon AJ: Drowning and near-drowning, in *Emergency Medicine: A Comprehensive Review*, 3d ed, TC Kravis et al (eds). New York, Raven, 1993, pp 689-700

Modell JH: Drowning. N Engl J Med 328:253, 1993

Modell JH: *Pathophysiology and Treatment of Drowning and Near-Drowning*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1971

Modell JH et al: Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. Chest 70:231, 1976

Ornato JP: The resuscitation of near-drowning victims. JAMA 256:75, 1986

Rosen P et al (eds): *The Use of the Heimlich Maneuver in Near-Drowning*. Committee on the Treatment of Near-Drowning Victims, Institute of Medicine, Washington, DC, 1994

395 ELECTROTRAUMATISME

Alan R. Dimick

EPIDEMIOLOGIE Nu se cunoaște cu exactitate incidența electrotraumatismelor. În Statele Unite, aproximativ 1 000 de decese anual, reprezentând circa 1% din totalul deceselor accidentale, sunt atribuite curentului electric. Răspândirea tehnologiilor bazate pe curent electric în societatea modernă a dus la creșterea numărului persoanelor afectate de electricitate. Tratamentul curent al electrotraumatismelor a dus la scăderea mortalității la 3-15%, dar procentul amputațiilor rămâne crescut, iar desfigurarea consecutivă distrucțiilor întinse ale țesuturilor moi este frecventă. În peste 60% din cazurile fatale datorate electricității sunt implicați bărbații, cea mai mare incidență fiind înregistrată între 20 și 34 de ani. Aproximativ o treime din traumatismele datorate curentului de *înaltă tensiune* apar la electrotehnicieni, o treime la muncitorii din construcții și restul în accidente nelegate de locul de muncă. Jumătate din leziunile produse de curentul de *joasă tensiune* apar acasă, majoritatea la copiii mici. Arsurile electrice trebuie trimise de obicei centrelor specializate în tratamentul arsurilor.

FIZIOPATOLOGIE Arsurile electrice se produc prin conversia energiei electrice în căldură. Factorii care determină severitatea și întinderea leziunii cuprind tipul curentului (continuu sau alternativ), cantitatea de curent (amperajul), potențialul curentului (voltajul), rezistența electrică a corpului uman, traseul curentului în corp și durata contactului. Aceste variabile sunt în interrelație, iar interacțiunea lor produce variatele aspecte clinice lezionale.

Curentul continuu și cel alternativ produc efecte diferite. La joasă tensiune(mai puțin de 1.000 V), curentul alternativ cu frecvență joasă (40-150 Hz), care se folosește aproape exclusiv la luminile incandescente și la instalații, este de trei ori mai periculos decât curentul continuu. Decesul imediat se poate produce prin fibrilație ventriculară, stop respirator de cauză centrală sau asfixie consecutivă contracției tetanice a mușchilor respiratori. Spasmele tetanice musculare, datorită cărora victima rămâne fixată în contact cu sursa de curent, tind să crească fluxul de curent și severitatea leziunilor. Arsurile cutanate pot fi complet absente sau minime. La înaltă tensiune, atât curentul alternativ de frecvență înaltă, cât și curentul continuu sunt la fel de letale.

Există supraviețuitori ai unor șocuri electrice mai mari de 100.000 V și decese la mai puțin de 50 V, fapt ce subliniază interdependența dintre variabilele deja enunțate. Din punct de vedere clinic, severitatea leziunilor depinde, în primul rând de voltaj. Curentul de joasă tensiune, deși potențial letal, nu produce leziuni atât de grave cum este necroza tisulară datorată curentului de înaltă tensiune. Rezistența tisulară este un factor important atât în determinarea inițierii fluxului de curent, cât și a traseului pe care acesta îl va urma în corp. O persoană care închide circuitul dintre două puncte de contact are o rezistență egală cu suma dintre rezistența tegumentului la nivelul ambelor puncte de contact și rezistența internă a corpului. Dacă rezistența tegumentului este mare, se vor produce leziuni locale considerabile. În schimb, dacă rezistența tegumentului este mică, predomină efectele sistemice, în special cele cardiace și cerebrale. Rezistența tegumentului variază în limite largi, în funcție de grosimea, curățenia și umiditatea acestuia. Rezistența tegumentului în apă este doar 0,1% din rezistența tegumentului uscat. Extinderea distrugerilor tisulare se poate explica prin rezistențele diferite ale țesuturilor. Enumerarea în ordinea creșterii rezistenței este: nervi, vase sanguine, mușchi, piele, tendoane, țesut adipos și os.

Toate țesuturile și organele pot suferi leziuni electrice. Arsurile cutanate sunt de obicei limitate, cu distrugere variabilă a țesuturilor în profunzime. Aprecierea acestei caracteristici a rănilor produse de curentul electric este decisivă pentru tratament. Rănile tegumentului au un aspect caracteristic de piele tăbăcită sau carbonizată pe întreaga grosime a tegumentului. Locul de intrare și cel de ieșire ale curentului sunt de obicei retractate, dând impresia că țesuturile au explodat. Arsurile cu arc voltaic se produc când curentul are traseu extern corpului, mergând de la locul de contact spre pământ pe o cale cu rezistență minimă. Cel mai frecvent sunt implicate suprafața flexoare a pumnului, cotul și axila, deoarece cea mai des implicată parte a corpului este mâna. După câteva zile devine tot mai evidentă linia de demarcație dintre țesutul viabil și cel necrozat. Arsurile pielii prin flacără pot apărea prin aprinderea îmbrăcămintei sub acțiunea curentului electric și pot implica toată grosimea tegumentului, datorită expunerii prelungite a victimei năucite la acțiunea flăcării.

Cele mai severe manifestări la nivelul aparatului cardiopulmonar apar în timpul accidentului. Acestea cuprind anoxia și fibrilația ventriculară, care pot determina decesul subit prin stop cardiac sau respirator. Electrotraumatismele majore se asociază în 3-15% din cazuri cu insuficiență renală acută, incidență mai mare decât în cazul arsurilor termice.

Țesutul nervos poate fi extrem de ușor lezat de curentul electric datorită rezistenței sale electrice mici. Deficitele neurologice pot deveni evidente imediat sau chiar și după 3 ani de la accident, anomaliile neurologice reprezentând cele mai frecvente sechele nonfatale ale electrotraumatismelor. Un punct important al diagnosticului îl constituie a întreba pacientul dacă își amintește detaliile accidentului. Incapacitatea de a rememora evenimentele recente indică faptul că electricitatea a pătruns în corp, ștergând memoria recentă. Această pierdere a memoriei recente este utilizată de medicii psihiatri pentru a trata pacienții cu depresie severă prin electroșocuri. Prejudiciile aduse sistemului nervos central pot determina grade diferite de conștiență, paralizie respiratorie și motorie, de obicei tranzitorii; în general, are loc recuperarea. Dacă efectele sunt permanente, ele apar sub forma encefalopatiei corticale sau a hemiplegiei cu sau fără afazie. Vătămarea măduvei spinării este sechela permanentă cea mai frecventă a electrotraumatismelor, dar este rareori completă. Multe deficite inițiale se rezolvă spontan; altele nu apar decât la 6-9 luni după accident. Deficitele cu caracter permanent pot să nu apară timp de câteva zile sau luni, se instalează progresiv și evoluează încet. Deseori, aceste tulburări nu se observă până când nu se intră în faza de reabilitare a recuperării, când devin evidente anomaliile de mers. Nervii periferici pot fi arși direct sau pot fi comprimați de edemul sau cicatricele din jur. La nivelul membrelor nearse poate apărea de asemenea neuropatie. Atât în faza acută, cât și în cea de recuperare, pot apărea disfuncții ale sistemului nervos vegetativ. Poate apărea distrofia arcului reflex simpatic sau cauzalgia. Este caracteristică instalarea tardivă a durerii datorate arsurii, frecvent asociată cu modificări vasomotorii, trofice și dermice.

Cataracta apare în mod caracteristic după electrocutare prin curent de înaltă tensiune. Incidența acestei afecțiuni, care este de obicei bilaterală, poate fi mai mare de 30% când contactul electric se produce deasupra claviculelor, mai ales când locul de intrare a curentului în organism este la nivelul capului. Perioada latentă între accident și debutul vederii încețoșate este în medie de 6 luni, dar se întinde de la câteva săptămâni la 3 ani.

Leziunea vasculară directă este mult mai frecventă după electrotraumatism, decât după oricare alt tip de arsură. Fluxul sanguin din marile artere și vene este de obicei suficient pentru a disipa cantitatea mare de căldură generată de curentul electric. Totuși, vasele mai mici pot fi serios afectate datorită căldurii, producându-se tromboze. Probabil că lezionarea vasculară directă contribuie la rata înaltă de amputații după electrocutare

prin curent de înaltă tensiune. Pot apărea, de asemenea, hemoragii tardive prin necroza intramurală a vaselor mari de sânge.

Leziunile asociate produse în cazul accidentelor prin electrocutare pot fi consecutive fie căderii de la mare înălțime, fie efectului exploziv al curentului. Fracturile vertebrale și ale oaselor lungi și dizlocările se pot produce și prin contracții musculare tetanice violente.

Rx TRATAMENT

La locul accidentului, pacientul trebuie separat imediat de curentul electric, dar echipa de intervenție nu trebuie să atingă sau să se apropie de pacient cât timp curentul nu este întrerupt, pentru a evita accidentarea în lanț. Apoi se sting flăcările.

Dacă este necesar, se începe resuscitarea cardiorespiratorie, care se menține pe parcursul transportului. Susținerea energică a semnelor vitale este esențială, deoarece victimele electrocutării prin curent de înaltă tensiune pot fi resuscitate cu succes, fără sechele neurologice permanente, chiar la mult timp după întreruperea funcțiilor vitale. Deoarece traumatismele închise și leziunile scheletului pot coexista, sunt esențiale o anamneză și un examen fizic amănunțit. Esențial pentru stabilirea terapiei este evaluarea exactă a extinderii și a naturii arsurilor. Pe parcursul convalescenței, starea neurologică trebuie evaluată în mod repetat, deoarece se modifică frecvent.

Înlocuirea fluidelor este esențială în tratamentul inițial. Hipovolemia este rezultatul pierderii rapide de lichid la nivelul țesuturilor afectate. Rănile mici de intrare și ieșire pot duce la subestimarea leziunilor subiacente, astfel încât pot fi subapreciate grosolan și necesitățile de lichid. Se va perfuza rapid soluție Ringer lactat (0,5-1 ml/kg/h) cât este necesar pentru a corecta hipovolemia și a menține diureza. În cazul electrocutării prin curent de înaltă tensiune sunt necesare volume mari de lichid, deoarece necesarul de lichide și electroliți este mult mai mare decât la pacienții cu arsuri termice pe suprafețe echivalente. Se monitorizează corectitudinea tratamentului, diureza reprezentând singurul indicator de încredere al statusului circulator. Prezența hemoglobinuriei și a mioglobinuriei poate necesita tratament cu manitol și urina trebuie alcalinizată, pentru a preveni precipitarea acestor pigmenți în rinichi. Când sunt prezente hemoglobinurie și/sau mioglobinurie, ritmul și volumul de substanțe cristaloide perfuzate trebuie să fie suficiente pentru a menține o diureză minimă de 100 ml/h. Perfuzia se menține până când, macroscopic, urina nu mai prezintă pigmenți. Dacă apare, insuficiența renală acută va fi tratată după cum s-a descris în capitolul 270. Nu este necesară transfuzia eritrocitară sau de plasmă ori perfuzia cu dextran sau alți substituenți de plasmă în timpul fazei acute de resuscitare.

Electrotraumatisme determinate de curentul de joasă tensiune Leziunile provocate de curentul de joasă tensiune (folosit de exemplu la instalațiile casnice) sunt de obicei reduse și limitate la zona de contact. Aceste arsuri afectează frecvent mâinile, picioarele sau, la copii, comisurile bucale, buzele și limba. Evoluția leziunilor tisulare și a necrozei vasculare determinate de curent sunt complete în 7-10 zile. În acest timp, rănile se pot vindeca prin formare de cruste și contractarea acestora. Lezinile de contact mici și adânci de la nivelul trunchiului și extremităților pot fi excizate și acoperite cu grefe, dacă este necesar, când extinderea crustei este evidentă. Rareori se indică excizie și reparare locală precoce. Hemoragia prelungită de la nivelul buzei, care apare la un sfert din leziunile de la acest nivel, este oprită de obicei prin presiune locală.

Electrotraumatisme determinate de curentul de înaltă tensiune Leziunile determinate de curentul de înaltă tensiune – cu devitalizarea pielii, țesutului adipos și mușchilor – reprezintă probleme îndeosebi chirurgicale. De obicei, interesează o zonă limitată a suprafeței corpului, au punctul de contact la nivelul membrelor superioare și necesită amputație sau alte proceduri chirurgicale. Leziunile pot afecta orice organ sau sistem. Scopul principal al tratamentului îl constituie stabilizarea pacientului, salvarea membrului, debridarea țesuturilor moarte, grefarea leziunii și reabilitare. Tratamentul nechirurgical, de expectativă, prelungit mărește doar riscul infecției invazive.

Momentul debridărilor chirurgicale și agresivitatea lor este o chestiune controversată. Părerile variază de la recomandarea exciziei totale precoce cu suturare primară a plăgii până la – acum desueta – expectativă fără intervenție chirurgicală. Majoritatea chirurgilor preferă o intervenție intermediară, individualizată în funcție de dimensiunile și localizarea necrozei tisulare și de tipul leziunii. Amputațiile și debridările chirurgicale masive se efectuază de obicei la 2-4 zile de la accident, când extinderea necrozei este destul de bine delimitată, dar riscul unei infecții majore este redus. Arsurile determinate de curentul de înaltă tensiune produc sindroame localizate în compartimentul muscular, necesitând fasciotomie. Și arsurile circulare adânci la nivelul membrelor, datorate arsurilor asociate, prin flacără sau prin arc voltaic, pot necesita escarotomie sau fasciotomie. Indicațiile decompresiei chirurgicale includ lipsa pulsului periferic distal, umplere capilară deficitară, paresteziile și compartimente cu musculatură rigidă. Decomprimarea tunelului carpian este, în mod special, importantă, datorită ratei înalte a leziunilor la mâini. Realizată rapid, această procedură poate salva mâna.

Debridarea Când este posibil, amputația formală și debridările importante se amână cu 2-4 zile după accident. În acest interval se stabilizează sau se rezolvă anomaliile neurologice și cardiopulmonare și devine mai evidentă demarcația dintre țesuturile viabile și cele moarte. Deoarece aceste plăgi sunt predispuse la infecții cu anaerobi, în special mionecroză cu *Clostridium*, se administrează profilactic penicilină soluție apoasă de la internare până când debridarea este completă. Administrarea antibioticelor trebuie continuată apoi în funcție de antibiogramă. Tratamentul local al plăgii este început imediat și cuprinde curățare mecanică urmată de aplicarea de agenți antibacterieni topici și pansare cu tifon din bumbac. Unguentul cu sulfadiazină argentică are o activitate antibacteriană excelentă, dar penetrează doar câțiva milimetri în interiorul țesutului. Sulfamylon-ul, un unguent pentru arsuri ce conține mafenid (un inhibitor de anhidrază carbonică care penetrează rapid țesutul moale), poate fi avantajos în cazul plăgilor profunde și de aceea este agentul topic de elecție în prevenirea și/sau tratamentul infecțiilor profunde. Prin absorbție, însă, acest medicament produce diureză cu bicarbonat, urmată de acidoză sistemică.

Acoperirea plăgilor deschise necesită de obicei grefare de piele. Leziunile electrice profunde determină frecvent plăgi complexe ale părților moi, ce pot necesita acoperire cu grefe de piele. Suportul nutritiv este esențial și trebuie instituit precoce. Ca și la celelalte tipuri de arsuri, se aleg și se aplică atele corespunzătoare, instituindu-se un program energic de terapie fizică. Discuția cu un psiholog este benefică de obicei la pacienții ce necesită amputație importantă sau alt procedeu chirurgical mutilant.

LEZIUNI PROVOCATE DE TRĂSNET

Când diferența de potențial dintre suprafața unui nor a cărui sarcină electrică negativă crește progresiv și suprafața pământului, care este pozitivă, depășește puterea de izolare a aerului, se descarcă energie electrică sub formă de trăsnet. Trăsnetul se produce prin patru mecanisme: lovire directă, fenomenul de conturare, fulgerare laterală și potențial la distanță. Trăsnetul direct constă dintr-un flux mare de curent care se scurge direct

prin victimă. Reprezintă cel mai grav tip de trăsnire și este favorizat de obiecte metalice precum crose de golf, umbrele sau unelte purtate în vreme de furtună. În conturare, fulgerul trece pe la suprafața corpului și este favorizat de îmbrăcămintea udă și de transpirație. Fulgerarea laterală apare când curentul este proiectat de pe o clădire, copac sau o altă persoană și ajunge apoi la victimă. Potențialul la distanță apare când fulgerul cade aproape de victimă și unul din picioarele acesteia atinge pământul mai aproape de locul trăsnetului decât celălalt. În această poziție apare o diferență de potențial între picioare, numită *potențial de mers*. Curentul poate să intre printr-un picior, să traverseze tot corpul victimei și să iasă prin celălalt picior. Potențialul de mers și fulgerarea laterală pot implica mai mulți indivizi concomitent și poate contribui la cazurile multiple implicate în caz de fulgerare.

Fiziopatologia leziunilor produse prin trăsnire este similară celei descrise la alte electrotraumatisme. Trăsnetul este curent continuu. Diferența de tensiune ce poate apărea variază între 3 milioane și 200 milioane de volți, iar intensitatea curentului poate fi de 2.000-3.000 A. Victimele trăznite sunt expuse un timp foarte scurt la acțiunea curentului, datorită duratei scurte de producere a trăsnetului, cuprinsă de obicei între 1 și 100 ms. Majoritatea curentului din fulger poate să se extindă pe suprafața externă a corpului. În cazul electrocutării prin curent de înaltă tensiune, durata contactului poate fi mai mare, deoarece victima poate rămâne blocată în contact cu sursa de curent. Leziunile prin trăsnire sunt similare atât cu cele produse de curentul continuu, cât și cu cele produse de curentul alternativ, după cum au fost descrise mai înainte. Astfel, tratamentul este în general același cu al celorlalte tipuri de electrotraumatisme. Cea mai bună formă de tratament este prevenirea, prin evitarea situațiilor periculoase în timpul furtunilor cu ploaie și al celor cu descărcări electrice, prin evitarea staționării lângă structuri înalte și stâlpi de metal sau sub acoperișuri metalice. Este greșită presupunerea că după un trăsnet se poate ieși din adăpost, deoarece poate fulgera iarăși în același loc. Multe turnuri și biserici care au fost trăsnite de mai multe ori.

BIBLIOGRAFIE

GROSSMAN AR et al: Auditory and neuropsychiatric behavior patterns after electrical injury. J Burn Care Rehab 14:169, 1993
GRUBE BJ et al: Neurologic consequences of electrical burns. J Trauma 30:254, 1990
HANUMADASS ML et al: Acute electrical burns: A 10-year clinical experience. Burns 12:427, 1986
JORDAN MH et al: Lightning strike to the head. J Trauma 36:113, 1994
LICHTENBERG R et al: Cardiovascular effects of lightning strikes. J Am Coll Cardiol 21:531, 1993
LIFSCHULTZ BD, DONOGHUE ER: Deaths caused by lightning. J Forensic Sci 38:353, 1993
PATTEN BM: Lightning and electrical injuries: A review. Neurol Clin 10:1047, 1992
SAFFLE JR et al: Recent outcomes in the treatment of burn injury in the U.S. J Burn Care Rehab 16:219, 1995

396

L. Chinsoo Cho, Eli Glatstein

LEZIUNI PRIN IRADIERE

Pe parcursul vieții, toți oamenii sunt în mod continuu expuși radiațiilor ionizante. Sursele de iradiere pot fi naturale sau produse de om. Sursele naturale includ radiația din spațiul cosmic și radiația de la pământ și de la substanțele inhalate sau ingerate. Călătoriile cu mijloace aeriene și mineritul cresc expunerea, amândouă, la radiațiile de fond. Spre exemplu, călătoria cu avionul la aproximativ 9.000 m expune individul la doze echivalente cu 0,5 mrem/h. Iradierea cu originea în corpul uman provine, în principal, de la potasiul radioactiv, care emite raze beta și gamma. Plămânii sunt expuși la iradiere din aerul inhalat, care conține mici cantități de radon radioactiv. Expunerea cosmică contribuie cu aproximativ 28 mrem pe an. Sursele terestre și interne contribuie cu aproximativ 26 și respectiv 27 mrem pe an. Cele mai importante surse radioactive produse de om includ echipamentul emițător de raze X, armele nucleare și medicația radioactivă.

Tabelul 396-1

Unități și definiții

Unitatea	Mărimea măsurată	Definiție
Roentgen (R)	Expunerea	Cantitatea de raze X sau gamma care produc o cantitate specifică de ionizare într-un volum de aer dat
Rad	Doza	100 ergi depozitați pe gram de țesut
Gray (Gy)	Doza	Unitate internațională a dozei; egală cu 100 rad
Rem	Doză echivalentă	Unitate care reflectă răspunsul biologic. Este utilizată pentru a compara diferite tipuri de radiații
Sievert (Sv)	Doză echivalentă	Unitate internațională pentru doza echivalentă; este egală cu 100 rem

TERMINOLOGIE ȘI DEFINIȚII

Prima unitate majoră de măsurare a expunerii la radiații a fost roentgenul (R), care reprezintă cantitatea de raze X sau gamma care produc o cantitate specifică de ionizare într-o unitate de aer, la o temperatură și presiune standard (tabelul 396-1); această cantitate poate fi măsurată direct într-o cameră de ionizare. Radul (radiation absorbed dose) reprezintă depozitarea netă a energiei într-un spațiu tridimensional, deoarece razele X se atenuează pe măsură ce traversează un țesut. Un rad corespunde absorbției unei energii de 100 ergi de către 1 g de țesut. Radul a fost înlocuit cu Gray-ul (Gy) în Sistemul Internațional de unități (SI), care reprezintă 100 rad. Roentgen-ul și rad-ul pot fi convertite cu ajutorul diferitelor tabele; relația dintre ele depinde de energia fotonică.

Definițiile de mai sus reflectă variabile fizice. Unitatea care reflectă răspunsul biologic și care poate fi utilizată pentru a compara efectele diferitelor tipuri de radiații este cea a *dozei echivalente*, rem-ul (roentgen equivalent in man). În SI, rem-ul a fost înlocuit cu sievert (Sv). Aceste unități reflectă doza expunerii sau absorbției înmulțită cu un factor biologic care reprezintă efectul biologic al unui tip specific de radiație (vezi mai jos).

TIPURI DE RADIAȚII IONIZANTE

Absorbția energiei de iradiere de către țesuturi adesea duce la excitare sau ionizare. Excitarea presupune trecerea unui electron dintr-un atom sau o moleculă într-o stare caracterizată de o energie mai înaltă, fără emisia propriu-zisă a electronului. Ionizarea presupune emisia efectivă a unuia sau mai multor electroni din atom. Radiațiile ionizante se clasifică în electromagnetice (fotonice) și cu particule (tabelul 396-2). Razele X și gamma sunt exemple de radiații electromagnetice. Ele diferă doar prin modul de producere: razele X se produc mecanic, prin ciocnirea electronilor cu o țintă, ceea ce face ca electronii să elibereze energia cinetică ca raze X, în timp ce razele gamma sunt produse prin dezintegrarea nucleară a izotopilor radioactivi. Relația dintre lungimea de undă λ a radiației electromagnetice și frecvența ν este $\lambda\nu = c$, unde c reprezintă viteza luminii. Astfel, lungimea de undă este invers proporțională cu frecvența. Lungimea de undă a razelor X este de ordinul a 10^{-10} m (1 A).

Tabelul 396-2

Tipuri comune de radiații ionizante

Tipul	Masa	Sarcina	Comentarii
Electromagnetică			
Raze X	0	0	Razele X și gamma nu diferă, cu excepția sursei
Raze gamma	0	0	Razele gamma sunt produse intranuclear, iar cele X sunt produse extranuclear (mecanic).
Particulă			
Electron (e)	$9{,}1x10^{-31}$ kg	-1	-
Proton (p)	2000xe	+1	Prezintă un maxim Bragg
Neutron (n)	2000xe	0	Nu poate fi accelerat printr-un câmp electric
Particulă alfa	~8000xe 2p+2n	+2	Nuclee de heliu

Razele X pot fi considerate ca și cuante de energie sau fotoni. Razele X nu au masă sau sarcină, călătoresc în linie dreaptă și se atenuează la trecerea prin țesuturi. Razele gamma au proprietăți similare. Fiecare foton conține o cantitate de energie egală cu hν, unde h este constanta lui Planck. Diferența critică dintre radiațiile neionizante și cele ionizante este energia fotonilor individuali și nu energia întregii doze. Energia exprimată în keV a unei raze X sau gamma particulare poate fi calculată împărțind 12,4 la lungimea de undă exprimată în angstromi.

Radiațiile de tip *particulă* includ electroni, protoni, particule alfa, neutroni, mezoni pi negativi și ioni grei; acestea au mase și sarcini discrete (cu excepția neutronilor, care nu au sarcină) (vezi tabelul 396-2). *Electronii*, sau *particulele beta*, sunt mici și au sarcină negativă, putând fi accelerați până aproape de viteza luminii. Ei decelerează foarte rapid în țesut și îl penetrează doar la o adâncime limitată. Astfel, jeturile de electroni sunt folosite adesea pentru a trata probleme superficiale. *Protonii* sunt încărcați pozitiv și au o masă de aproape 2.000 de ori mai mare decât cea a unui electron. Protonii se opresc brusc, în funcție de energia lor; în procesul decelerării bruște, majoritatea energiei lor este cedată, ceea ce tinde să producă ionizarea chiar înainte de oprirea protonului. Această regiune de ionizare crescută , numită uneori maxim Bragg, arată că emisiile de protoni își manifestă efectele într-o regiune relativ compactă. *Particulele alfa* sunt nuclee de heliu, alcătuite din doi protoni și doi neutroni. Au masa și sarcina destul de mari, astfel încât aceste particule nu pătrund mult prin materie decât dacă au o energie gigantică; chiar și o bucată de hârtie este suficientă pentru protecția împotriva majorității particulelor alfa. Întrucât aceste particule sunt încărcate electric, pot fi accelerate în câmpuri electrice.

Neutronii au aceeași masă cu protonii (având masa atomică 1), dar nu sunt încărcați electric și deci nu pot fi accelerați într-un câmp electric. Fasciculele de neutroni sunt produse de ciocnirea particulelor încărcate electric de o țintă adecvată sau sunt emise ca produs de fisiune al atomilor radioactivi grei. *Ionii grei* sunt nuclee ale elementelor mai grele ce au o sarcină pozitivă datorită îndepărtării parțiale sau totale a electronilor de pe orbite.

Doze egale din diferite tipuri de radiații nu produc în mod necesar efecte biologice identice. Un gray (Gy) de neutroni produce un efect biologic mai mare decât 1 Gy de raze X. Efectele biologice produse de o anumită doză de radiații pot fi cuantificate prin valoarea eficacității biologice relative (EBR), care le compară cu efectele produse de 250 kV radiație fotonică luată ca reper. Valoarea EBR va fi mai mare pentru radiația ionizantă mai densă, cum ar fi cea de neutroni. În general, valoarea EBR depinde de transferul liniar de energie (vezi mai jos), de doză, de rata dozei și de natura sistemului biologic. Razele gamma și X au în general un EBR de aproximativ 1. Radiația beta (electronii) are, de asemenea, un EBR de aproximativ 1. Valoarea exactă a EBR depinde de energia specifică. Razele X de energie înaltă sunt asociate unei valori EBR ceva mai scăzute. Neutronii și particulele alfa au EBR-uri apropiate de valoarea 3 pentru majoritatea sistemelor biologice.

Transferul liniar de energie (TLE) este cantitatea de ionizare produsă pe unitatea de lungime a traseului de iradiere. Se exprimă de obicei în kilowați pe micron și crește cu pătratul sarcinii particulei incidente. Radiația cu TLE crescut este diferită din punct de vedere biologic de cea cu TLE redus (convențional). Celulele hipoxice și oxigenate răspund la fel la iradierea cu TLE crescut, în timp ce în cazul radiației cu TLE scăzut este necesară o cantitate de 3 ori mai mare pentru a produce același efect letal în celulele hipoxice față de cele oxigenate. Se consideră că radiația cu TLE scăzut trebuie să producă multiple șocuri asupra ADN-ului pentru a distruge o celulă, în timp ce radiația cu TLE ridicat trebuie să producă un singur șoc asupra ADN-ului pentru a ucide o celulă. Valorile reprezentative ale TLE și EBR sunt date în tabelul 396-3.

Există trei modalități majore prin care radiația, și în special razele X, este absorbită și produce ionizație: *efectul fotoelectric*, *efectul Compton* și formarea unei *perechi electron-pozitron*. La energii joase (30-100 keV), ca în radiologia diagnostică, este important efectul fotoelectric. În acest proces, fotonul de incidență interacționează cu un electron într-unul dintre straturile extern de valență ale unui atom (de obicei K, L sau M). Dacă energia fotonului este mai mare decât energia de legătură a electronului, electronul este scos de pe orbită cu o energie cinetică egală cu diferența dintre energia fotonului de incidență și energia de legătură. Efectul fotoelectric variază cu puterea a treia a numărului atomic al materialului expus (Z^3); acest lucru explică de ce oasele se văd pe radiografii mult mai bine decât țesuturile moi.

La energii mai înalte, cum sunt cele folosite în radiologia terapeutică, domină efectul Compton. În acest proces, fotonul de incidență interacționează cu un electron într-un strat orbital. O parte din energia fotonului de incidență apare ca energie cinetică a electronilor, iar energia reziduală rămâne sub forma unui foton deviat cu energie mai redusă.

Pe nivele energetice de peste 1.02 MeV, fotonii pot fi absorbiți prin formarea de perechi electron-pozitron. În acest proces, în materialul de absorbție sunt produși atât un pozitron, cât și un electron. Un pozitron are aceeași masă ca și un electron, dar are o sarcină pozitivă în loc de una negativă. Pozitronul parcurge o distanță foarte mică în mediul de absorbție înainte de a interacționa cu un alt electron. Când se petrece aceasta, întreaga masă a ambelor particule este convertită în energie, cu emisia a doi fotoni în direcții exact opuse.

EFECTELE BIOLOGICE ALE IRADIERII

Iradierea trebuie, în general, să producă ruperea ambelor catene de ADN pentru a ucide o celulă, în parte datorită capacității crescute a celulelor mamiferelor de a repara o singură catenă

Tabelul 396-3

Valori TLE și EBR

Tipul de radiație	Valori TLE, keV/μm
Raze gamma cobalt-60	0,2
Raze X 250 keV	2,0
Protoni 10 MeV	4,7

Tipul de radiație	Valori EBR (Factori de calitate)
Raze X, raze gamma și electroni	1
Neutroni	3-20
Particule grele	1-20

afectată. Radiația poate, de asemenea, să producă indirect efecte prin interacțiunea cu apa (ce constituie aproximativ 80% din volumul unei celule), generând radicali liberi ce pot vătăma celula. Radicalii liberi sunt entități chimice puternic reactive, care nu au un număr stabil de electroni pe ultimul strat. Un radical liber nu este stabil și are o perioadă de viață de o fracțiune de secundă. Se estimează că majoritatea leziunilor celulare induse prin raze X se datorează formării de radicali hidroxil, după cum urmează:

$$\text{Radiație ionizantă} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\bullet$$
$$OH^\bullet \rightarrow \text{Leziune celulară}$$

Uciderea celulei este rezultatul leziunilor provocate de radiații. Efectele biologice asupra reproducerii celulelor epiteliale sunt exprimate tipic doar atunci când celulele vătămate încearcă să se dividă. Un alt efect biologic îl constituie inducerea creșterii neoplazice prin mutații, mulți ani după expunerea la radiații. Este clar că pacienții care au primit doze reduse de radiații în copilărie prezintă un risc semnificativ de neoplasm timp de două sau trei decenii după expunere; acest risc este semnificativ mai mare decât cel al populației în ansamblu.

ABERAȚII CROMOZOMIALE INDUSE PRIN IRADIERE Ruperea cromozomilor poate să survină când celulele sunt iradiate. Capetele rupte ale cromozomilor se pot combina cu capetele rupte ale diferiților cromozomi. Aceste combinări anormale sunt cel mai ușor de remarcat în timpul mitozei. Anomaliile cromozomiale se produc în mod tipic în celulele iradiate în faza G1 a ciclului celular, înainte de duplicarea materialului genetic. Dacă celulele sunt iradiate în faza G2, poate rezulta o aberație a cromatinei. Frecvența aberațiilor cromozomiale în limfocitele circulante periferice se corelează cu doza primită. Doza poate fi estimată comparând modificările cromozomiale la culturile in vitro expuse la doze controlate de radiații. Doza minimă ce poate fi detectată prin analiza limfocitelor periferice este de aproximativ 10-20 rem. Analiza limfocitelor poate oferi o dovadă a expunerii recente a întregului corp la radiații.

CURBA DE SUPRAVIEȚUIRE CELULARĂ Curba doză-răspuns pentru toate celulele mamiferelor pare să prezinte o dependență liniar-pătratică. În termeni simpli, modelul matematic ce explică relația dintre doză și fracțiunea de celule supraviețuitoare are atât o componentă liniară, cât și una exponențială. Componenta liniară rezultă din ruperea ambelor catene cromozomiale produsă de o singură modificare. Componenta exponențială reprezintă distrugerile produse de modificări multiple. Figura 396-1 prezintă forma unei curbe de supraviețuire tipice pentru celulele mamiferelor expuse la radiații. Fracțiunea celulelor supraviețuitoare este trasată cu o scală semilogaritmică. Pentru particulele alfa sau neutronii cu energie joasă, curba doză-răspuns este o dreaptă ce pornește din origine. Nu par să existe porțiuni concave, ceea ce se crede că reprezintă o acumulare de evenimente subletale în interiorul celulelor, dincolo de care o modificare adițională va cauza moartea celulei, și care reflectă de asemenea abilitatea celulei de a remedia vătămarea subletală. Astfel, rata de supraviețuire depinde exponențial de doză. În cazul razelor X sau gamma, curba doză-răspuns prezintă o porțiune concavă, urmată de o linie dreaptă, pe măsură ce doza crește.

D_0 reprezintă porțiunea liniară a curbei; aceasta este doza necesară pentru a reduce fracțiunea celulelor supraviețuitoare la 37% din valoarea ei precedentă. D_0 reprezintă doza la care fiecare celulă primește în medie o modificare letală. Numărul *N* este definit extrapolând linia D_0 direct către axa Y și constituie o măsură a lățimii porțiunii concave; se presupune că reprezintă capacitatea reparatorie a celulei. D_2 este doza la care porțiunea liniară a curbei intersectează o linie orizontală ce trece prin valoarea unitară; reprezintă o doză apropiată de cea de prag.

La toate lanțurile celulare ale mamiferelor studiate, creșterea dozei radiației duce la scăderea ratei de supraviețuire a celulelor; adică, nu există o radiorezistență absolută a celulelor mamiferelor, deși rezistența relativă este comună. Mecanismele de apărare de la membrana celulei, de obicei responsabile de rezistența la chimioterapie, nu au fost corelate cu radiațiile.

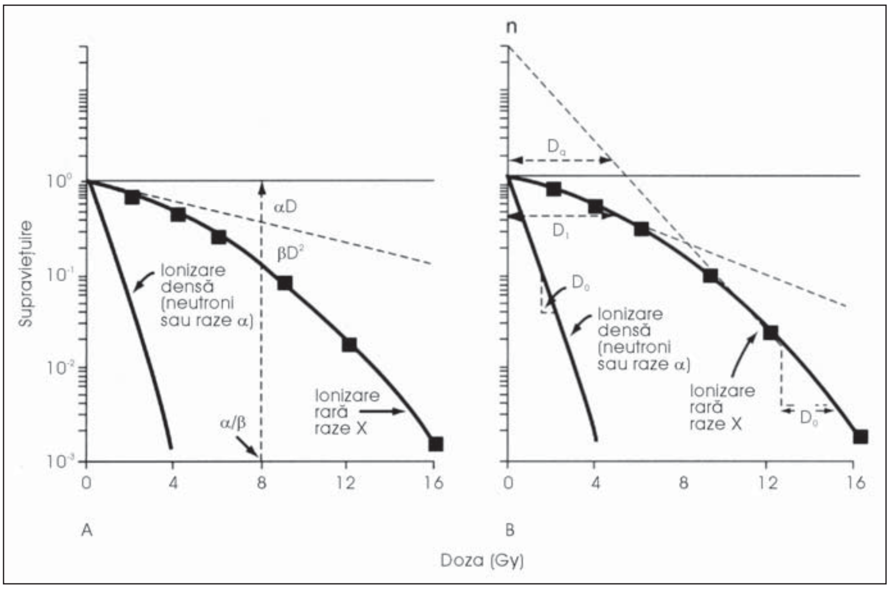


FIGURA 396-1 Forma curbei de supraviețuire a celulelor mamiferelor expuse iradierii. Fracțiunea celulelor supraviețuitoare este trasată cu o scală logaritmică în funcție de doză, trasată cu o scală liniară. Pentru particulele alfa sau neutronii cu energie joasă (așa-numita ionizare densă) curba doză-răspuns este o linie dreaptă ce pornește din origine (adică supraviețuirea depinde exponențial de doză). Curba de supraviețuire poate fi descrisă de un singur parametru, și anume panta. Pentru razele X sau gamma (așa-numita ionizare rară), curba doză-răspuns are inițial o pantă liniară, urmată de o concavitate; la doze mai mari, curba tinde să devină din nou o dreaptă. *A*. Datele experimentale sunt descrise de o funcție liniar-pătratică. Există două componente ale uciderii celulelor: una proporțională cu doza (αD), iar cealaltă proporțională cu pătratul dozei (βD^2). Doza la care componentele liniară și pătratică sunt egale este raportul α/β. Curba liniar-pătratică prezintă o curbură continuă, dar aproximează bine datele experimentale din primele câteva decenii de supraviețuire. *B*. Curba este descrisă de panta inițială (D_1), de panta finală (D_0) și de un parametru ce reprezintă lățimea porțiunii concave, ce poate fi *n* sau D_q (după Hall, cu permisiune).

Patru procese importante ce au loc după expunerea la radiații pot fi rezumate ca „cei patru R“ ai radiobiologiei. Primul este *reparația*. Reparația depinde de temperatură și se crede că reprezintă mecanismul enzimatic de vindecare a vătămării intracelulare. Al doilea R este *reoxigenarea*. Reoxigenarea reprezintă un proces prin care oxigenul (și alți nutrienți) sunt în realitate distribuiți mai bine către celulele viabile ca urmare a distrugerilor provocate de radiații și a uciderii celulelor. Cel de-al treilea R este *repopularea*, adică abilitatea populației celulare de a continua diviziunea și de a înlocui celulele pe moarte sau ucise. Cel de-al patrulea R este *redistribuirea*, care reflectă variabilitatea radiosensibilității unei celule de-a lungul ciclului celular. Radiosensibilitatea poate varia în timpul ciclului celular cu un factor de până la 3. Faza G_1 are lungimea cea mai variabilă dintre toate fazele ciclului celular. Pentru majoritatea lanțurilor celulare, celulele care au o perioadă G_1 scurtă sunt cele mai sensibile la interfața G_2/mitoză, mai puțin sensibile în G_1 și cel mai rezistente către sfârșitul perioadei de sinteză (S).

Tabelul 396-4

Clasa 1 de organe: morbiditate fatală sau severă în urma dozelor cumulative de radiații administrate cu fracționare standard

Organul	Afecțiunea	$TD_{5/5}$*	$TD_{50/5}$†	Organ întreg sau parțial (Mărimea câmpului sau lungimea)
Măduvă oasoasă	Aplazie, pancitopenie	250	450	Complet
		3000	4000	Segmentar
Ficat	Hepatită acută și cronică	2500	4000	Complet
		1500	2000	Complet (fără capsulă)
Stomac	Perforație, ulcer, hemoragie	4500	5500	100 cm
Intestin	Ulcer, perforație, hemoragie	4500	5500	40 cm
		5000	6500	100 cm
Creier	Infarct, necroză	5000	6000	Complet
Măduva spinării	Infarct, necroză	4500	5500	10 cm
Inimă	Pericardită, pancardită	4500	5500	60%
		7000	8000	25%
Plămâni	Pneumonie acută și cronică	3000	3500	100 cm
		1500	2500	Complet
Rinichi	Nefroscleroză acută și cronică	1500	2000	Complet (fără capsulă)
		2000	2500	Complet
Fetus	Deces	200	400	Complet

* $TD_{5/5}$ este doza minimă de toleranță – doza care administrată unui anumit segment de pacienți în condiții de tratament standard prezintă o rată de complicații severe de 5% sau mai puțin în primii 5 ani de tratament.

† $TD_{50/5}$ este doza maximă de toleranță – doza care administrată unui anumit segment de pacienți în condiții de tratament standard prezintă o rată de complicații severe de 50% în primii 5 ani de tratament.

SURSĂ: După Rubin și colab., 1975.

Când radiația funcționează ca tratament anticanceros, face aceasta datorită diferențelor privind cei 4 R dintre celulele tumorale și țesuturile normale. Aceste diferențe sunt cel mai bine exploatate prin regimuri de radioterapie ce implică fracționarea dozei.

DESCOPERIRI CLINICE LEGATE DE FRACȚIONARE Răspunsul clinic la radiații poate fi legat de interacțiunile diferiților factori de creștere și citokine. De exemplu, radiația poate induce factori de creștere și citokine cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina (IL) 1 și alții, eliberați de către celulele iradiate. TNF poate induce proliferarea fibroblastelor și poate crește răspunsul inflamator. S-a arătat că TNF și IL-1 protejează de radiații celulele hematopoietice in vitro, crescând valoarea D_0 a curbei de supraviețuire celulară. S-a arătat de asemenea că TNF favorizează uciderea unui lanț celular tumoral uman atunci când este administrată înainte de iradiere. TNF poate produce radioprotecție sau radiosensibilizare în funcție de tipul celulei, dar rămâne neclar ce grad de sensibilizare sau protecție poate rezulta din TNF. Alți factori implicați în răspunsul la radiații sunt factorul de creștere bazal al fibroblastelor și factorul β de creștere derivat din trombocite, care pot fi asociați cu efectele tardive ale radiației asupra vaselor. Citokinele sunt induse de activarea transcripțională după expunerea la radiații ionizante. Interacțiunile acestor factori pot modifica răspunsul clinic la expunerea la radiații.

Rata și lungimea restabilirii funcționale a țesuturilor normale sunt legate de numărul de tulpini celulare stem ce supraviețuiesc iradierii. Volumul țesutului iradiat va influența de asemenea rata de restabilire în urma radiației, ca și severitatea efectelor secundare. Dacă în volumul iradiat tulpinile celulare stem sunt distruse și are loc o înlocuire neadecvată dată de țesuturile adiacente, distrugerea provocată de radiație va persista. Efectele tardive reale se dezvoltă independent de reacțiile precoce; ele au loc în pofida recuperării distrugerilor acute provocate de radiații.

Tabelul 396-4 prezintă frecvența toleranțelor radiațiilor înregistrate prin radioterapie fracționată la 5 ani de la debut. În cel mai bun caz, aceste cifre sunt estimări globale. Manifestările clinice de iradiere vor depinde de volumul organului iradiat, de doza totală, de doza per fracție și de intervalul de timp necesar pentru a administra doza. În plus, consecințele celulare ale tratamentului pot fi progresive în timp. Astfel, durata intervalului de timp de la debut este de asemenea crucială în evaluarea sechelelor clinice.

Sistemul nervos central În mod tradițional, sistemul nervos central (SNC) este descris ca fiind relativ rezistent la modificările produse de radiații. Când creierul uman este tratat cu doze fracționate standard (1,8-2 Gy/zi), rareori se observă reacții acute.

Reacțiile subacute la tratamentul prin iradiere sunt mai frecvente. Manifestările clinice pot include semnul Lhermitte, care constă într-o parestezie autolimitată, însoțită de flexia gâtului. Se crede că acest fenomen se datorează demielinizării tranzitorii a măduvei spinării, consecutiv expunerii semnificative la iradiere. Poate fi observat la 1-3 luni după terminarea unei cure de radioterapie asupra măduvei spinării. Frecvența semnului Lhermitte variază după tipul radioterapiei și poate atinge până la 15% după iradierea în manta utilizată în mod frecvent în tratamentul bolii Hodgkin. După iradierea limitată la craniu, pot să apară o encefalopatie ușoară și modificări neurologice de focar. Dacă radioterapia craniană este administrată simultan cu chimioterapia, efectele pot să fie mai severe, reflectând probabil permeabilitatea alterată la agenții chimioterapici. Se crede că efectul iradierii craniene este secundar efectelor radiației asupra oligodendrocitelor aflate în replicare și posibil și asupra microvascularizației. Atât modificările clinice, cât și cele radiologice pot simula progresia tumorii și adesea creează confuzii privind diagnosticul și tratamentul.

Patologia post-iradiere și simptomele clinice asociate debutează în mod tipic după 6-36 luni după radioterapie. Aceste efecte sunt în strânsă legătură cu doza totală și volumul tratat. În plus, mărimea dozei fracționate pare să fie cea mai importantă variabilă care afectează rata necrozei cerebrale post-iradiere. Modificările neurocognitive pot fi, de asemenea, întâlnite la copii, după iradiere craniană. Factorii preterapeutici importanți care prezic gradul efectelor tardive asupra SNC includ vârsta la care s-a practicat iradierea craniană și nivelul funcțional neurocognitiv în momentul tratamentului.

La unii pacienți, se descrie un efect unic tardiv al iradierii craniene combinate cu chimioterapie, cunoscut sub numele de leucoencefalopatie. Aceasta este o reacție necrotizantă observată de obicei la 4-12 luni după terapia combinată cu metotrexat și iradiere craniană. Demența și dizartria pot progresa către convulsii, ataxie sau deces.

Mielita transversă după radioterapie constituie o reacție a măduvei spinării similară necrozei cerebrale. Acest sindrom constă în slăbiciune progresivă și ireversibilă a membrelor inferioare și pierderea funcției vezicii urinare și a sensibilității aferente unui singur nivel al măduvei spinării. Eventual poate să apară paralizie flască. Simptomele pot să apară chiar la 6 luni de la radioterapie, dar intervalul obișnuit de declanșare a acestora este de 12-24 de luni. Nu există nici o corelație cunoscută între semnul Lhermitte și mielita transversă.

Pielea Reacția tegumentară poate fi remarcată după 2 săptămâni de radioterapie fracționată, o întârziere care se corelează cu timpul necesar celulelor pentru a se deplasa de

la stratul bazal până la cel cheratinizat al pielii. Severitatea reacției depinde de mărimea dozei aplicate tegumentar per fracție și de doza totală aplicată pe o zonă a tegumentului. Se observă eritem, urmat imediat de descuamare uscată. În acest moment tegumentul poate fi eritematos, cald și uneori edematos. Există o dilatare a vaselor în dermul superior și un infiltrat inflamator asociat cu granulocite, macrofage, eozinofile, plasmocite și limfocite.

Adesea, aparatele moderne pentru radioterapie de înaltă putere nu produc reacții tegumentare semnificative. Atunci când survine o reacție tegumentară severă, aceasta apare de obicei localizată în zona unde unda atinge tangențial tegumentul. *Descuamarea umedă* constă în erupții ale stratului epidermic. Vindecarea se produce prin reepitelizare de la celulele mai puțin afectate ale structurilor bazale. Atunci când reacțiile cutanate sunt severe, sunt necesare pauze de tratament, pentru a permite vindecarea.

Descuamarea uscată se tratează conservator. Simptomele de uscăciune pot fi ameliorate sfătuind pacientul să poarte numai îmbrăcăminte din bumbac în contact cu tegumentul afectat și să se abțină de la utilizarea oricărui fel de substanțe iritante. Dacă tratamentul devine necesar, se recomandă agenți hidrofili care nu conțin metale grele. Nu trebuie utilizate vaseline, deoarece acestea pot reține bacterii, crescând riscul de infecție. Descuamarea umedă se tratează cel mai bine lăsând zona afectată uscată și descoperită.

O reacție cronică la iradiere poate fi întâlnită după 6-12 luni de la iradiere. Epidermul este de regulă atrofic și poate fi lezat cu mai multă ușurință decât cel normal. Cantitatea de fibroză interstițială poate fi, de asemenea, crescută. Hiperpigmentarea tegumentului iradiat, marcând câmpul iradiat, se poate întâlni la interval de câteva luni de la terminarea iradierii. Aceasta va păli în mod gradat. Pielea devine subțire, iar pierderea părului poate fi permanentă. Radioterapia poate induce un cancer secundar, care tinde să fie mai agresiv decât cancerele care apar la pacienți fără expunere semnificativă la radiații.

Inima și vasele de sânge Când afectarea cardiacă apare după radioterapie, este adesea dificil de precizat în ce măsură radioterapia reprezintă cauza. Patogenia bolii cardiace aterosclerotice este multifactorială. Expunerea unui volum cardiac mare la doze înalte de radioterapie stimulează probabil dezvoltarea bolii coronariene. Iradierea cardiacă poate avea drept rezultat o „pericardită" acută. Simptomele pot include durere toracică și febră, cu sau fără revărsat pericardic. Acest sindrom este de regulă autolimitat și, în mod tipic, se manifestă la câteva luni după tratament. Revărsatul pericardic asimptomatic poate fi cea mai obișnuită manifestare a bolii cardiace induse de iradiere. Se detectează de regulă radiologic și se confirmă prin ecocardiografie.

Majoritatea pacienților cu pericardită constrictivă indusă prin iradiere au primit mai mult de 40 Gy pe o porțiune mare a cordului. Riscul crește semnificativ cu doze mai mari de 50Gy.

Modificările cardiace cronice pot debuta de la 6 luni la câțiva ani după iradiere. Simptomele clinice pot indica o boală constrictivă cronică datorată fibrozei pericardice, miocardice și endocardice – o pancardită. Semnele clinice pot include dispnee, durere toracică, dilatație venoasă, revărsat pleural și puls paradoxal.

Plămânul Simptomele clinice ale pneumonitei de iradiere pot fi împărțite într-o fază precoce și una tardivă. În timpul fazei precoce, manifestările clinice pot include dispnee, tuse și febră. Scurtarea respirației este relativ rară. Mai frecvent se remarcă doar modificările radiologice pe o radiografie toracică, fără simptome clinice. Semnele și simptomele clinice ale pneumonitei de iradiere pot să apară în 3-6 săptămâni, dacă o mare parte a plămânului este iradiată cu o doză de peste 25 Gy. La radiografia toracică poate fi evident un infiltrat care marchează câmpul de iradiere. Modificările radiologice nu apar în afara teritoriului tratat. Tomografia computerizată poate fi adesea utilă pentru a distinge pneumonita de iradiere de alte cauze de infiltrat. Incidența pneumonitei de iradiere poate fi redusă prin planificarea atentă a tratamentului, astfel încât plămânul să fie iradiat cu doza cea mai joasă posibilă. Dacă dozele și volumul pulmonar iradiat sunt excesive, se poate dezvolta cicatrizare permanentă, cu compromiterea funcției respiratorii. Dispneea și tusea pot fi severe și debilitante.

Glucocorticoizii pot avea un rol terapeutic, mai ales la pacienții cu hipoxemie. Pacienții cu simptome de pneumonită de iradiere pot răspunde rapid la glucocorticoizi, dar tratamentul medicamentos are efecte minime asupra modificărilor fibrotice. Dozele de glucocorticoizi trebuie scăzute lent, pentru a evita rebound-ul de exacerbare a simptomatologiei, care se poate dovedi letal pentru unii pacienți. Administrarea profilactică a corticosteroizilor are eficacitate discutabilă. În afara cazurilor în care simptomele sunt severe, este preferabil să se asigure terapie suportivă, incluzând bronhodilatatoare și oxigen în cel mai mic debit posibil.

Tubul digestiv Un număr redus de informații privind subiecții umani arată că modificările patologice ale stratului epitelial survin precoce în cursul radioterapiei. Submucoasa subiacentă poate deveni edematoasă, cu dilatarea capilarelor. Vindecarea după leziunea produsă de iradiere este preconizată a avea loc în câteva săptămâni după încheierea radioterapiei, dovadă că rămâne un număr suficient de celule stem. Răspunsul la radiații al tractului aerodigestiv, la fel ca și al altor structuri, nu este uniform, ci variază în funcție de localizarea zonei iradiate.

Pacienții au adesea, după expunerea la iradiere, simptome similare altor forme de gastrită acută. Semnele clinice includ durere epigastrică, inapetență, greață și vărsături. Scăderea acidității gastrice se observă după 15-20 Gy de radioterapie fracționată. Toleranța stomacului la iradiere este, de asemenea, agravată de adăugarea chimioterapiei sistemice, cum ar fi terapia cu 5-fluorouracil.

Centrii germinativi ai mucoasei intestinale se află în criptele lui Lieberkühn. Celulele nou formate se deplasează ascendent de-a lungul pereților criptelor, ca celule de tranziție, suferind un proces de maturație. Stratul de celule epiteliale care căptușește intestinul subțire este sistemul care se reînnoiește cel mai rapid din organismul uman și este complet reînnoit în 3-6 zile. În 12-24 de ore după prima doză de radioterapie, în mucoasă apare proba patologică a morții celulare. Denudarea completă a suprafeței mucoase apare rar în cursul unei administrări regulate a radioterapiei, datorită înaltei capacități de regenerare a mucoasei. Totuși, se pot întâlni arii focale de eroziune. Aspectul histologic poate fi aproape normal în 2-3 săptămâni după iradiere.

Manifestările clinice ale enteropatiei acute de iradiere sunt greața, vărsăturile, diareea și durerile cu caracter de crampă. Factorii relevanți care contribuie la patogenia diareei includ malabsorbția și alterarea florei bacteriene intestinale. Severitatea simptomelor, la fel ca și în alte zone anatomice, este proporțională cu volumul iradiat și doza totală.

Simptomele enteropatiei cronice de iradiere includ diareea, crampe abdominale, greață, malabsorbție, vărsături și obstrucție. Fibroza progresivă, perforația, formarea de fistule și stenoza porțiunii iradiate a intestinului pot, de asemenea, să apară în cursul fazei cronice a enteropatiei de iradiere. Majoritatea manifestărilor clinice ale modificărilor cronice survin între 6 luni și 5 ani după iradiere.

Tratamentul noninvaziv conservator poate frecvent să controleze simptomele gastrointestinale. O dietă elementară sau săracă în reziduuri poate fi eficace. Atunci când tratamentul medical eșuează în a ameliora simptomele severe, adeseori este indicată intervenția chirurgicală.

Vezica urinară Leziunile de iradiere ale vezicii urinare în general devin simptomatice în 3-6 săptămâni de la începerea tratamentului și se ameliorează în 3-4 săptămâni de la încheierea radioterapiei. Pacienții adeseori acuză polakiurie și micțiuni

dureroase. Cistoscopia arată adeseori modificări difuze ale mucoasei, similare celor din cistita acută. Uneori se pot observa descuamări și ulcerații. În absența infecției, fenomenele urinare se tratează simptomatic. Radioterapia asociată cu agenți citotoxici cum ar fi ciclofosfamida, crește severitatea reacției acute a vezicii urinare.

Efectele tardive asupra vezicii urinare după iradierea cu doze înalte pot include fibroză interstițială, teleangiectazii și ulcerații. Vasele de sânge pot fi dilatate și gata să se rupă, rezultând hematurie nedureroasă. Aceste modificări sunt adeseori dificil de deosebit de recurența sau progresia tumorii. O vezică urinară mică poate rezulta după doze care depășesc 60 Gy.

Testiculele și ovarele În general, spermatogoniile de tip B sunt în mod deosebit sensibile la iradiere. Spermatogoniile de tip A se consideră că sunt mai rezistente, datorită faptului că ciclul lor celular mai lung permite variații considerabile ale radiosensibilității în diferite faze ale ciclului celular. Celulele Sertoli și celulele Leydig sunt mai puțin radiosensibile decât spermatogoniile. Creșterea nivelurilor FSH și LH a fost observată după numai 75 cGy. Doze de numai 10 cGy asupra testiculelor pot avea drept rezultat lezarea spermatogoniilor de tip B. Doza unică necesară pentru sterilizarea permanentă a bărbatului normal nu este clar stabilită, dar se crede că este între 6 și 10 Gy. La bărbații normali, refacerea concentrației normale a spermei necesită 9-18 luni după doze fracționate totalizând 8 până la 100 cGy.

Doza de radiație necesară pentru a induce insuficiență ovariană este dependentă de vârstă. O doză unică de 3-4 Gy poate induce amenoree la aproape toate femeile peste 40 de ani. La femeile tinere, ovogeneza este mult mai puțin sensibilă la iradiere decât spermatogeneza la bărbați.

IRADIEREA ACUTĂ TOTALĂ A CORPULUI Datele privind efectele acute ale iradierii totale la om provin în principal de la japonezii supraviețuitori ai bombei atomice, de la locuitorii Insulelor Marshall expuși accidentului radioactiv din 1954 și de la persoanele expuse iradierii în accidentul recent de la Cernobîl. Simptomele precoce ale iradierii totale a corpului uman durează un timp limitat. Acestea sunt cunoscute ca *sindromul prodromal de iradiere*. Manifestările clinice depind de doza totală de iradiere a corpului. La doze care depășesc 100 Gy pe întregul corp survine decesul, de regulă 24-48 de ore mai târziu, prin insuficiențe neurologică și cardiovasculară. Acesta este cunoscut ca *sindromul cerebro-vascular*. Deoarece leziunile cerebrovasculare determină foarte rapid decesul, insuficiențele altor sisteme nu au timp să se dezvolte.

La doze cuprinse între 5 și 12 Gy decesul survine în câteva zile, ca rezultat al *sindromului gastrointestinal*. Simptomele din această perioadă pot include greață, vărsături și diaree prelungită timp de câteva zile, conducând la deshidratare, sepsis și deces. O doză de iradiere toală mai mare de 1.000 cGy este întotdeauna fatală dacă nu se administrează terapie suportivă (lichide, electroliți, produse de sânge și antibiotice). Procesul de denudare intestinală depinde de doză și poate dura între 3 și 120 de zile. Decesul prin denudare intestinală apare de regulă înainte de efectele integrale ale iradierii asupra elementelor hematopoetice.

La doze de iradiere totală a corpului între 2 și 8 Gy, decesul poate surveni la câteva săptămâni după expunere și se datorează efectelor asupra măduvei osoase, care generează *sindromul hematopoetic*. Efectul integral al iradierii nu este aparent până când nu are loc depleția celulelor hematopoetice mature. Decesul prin leziuni hematologice survine la aproximativ 20-30 de zile după expunere și riscul de deces continuă pe parcursul următoarelor 30 de zile. Simptomele clinice pe parcursul acestei perioade pot include frisoane, astenie și hemoragii peteșiale. Limfopenia în sângele periferic apare în primele 12-48 de ore după orice expunere semnificativă. Sub 5-6 Gy, rata și magnitudinea limfopeniei nu sunt bine corelate cu expunerea la iradiere. Unele celule stem pot supraviețui unei expuneri acute de 10 Gy sau mai mari. Anemia prin deprimarea seriei roșii nu apare de regulă, datorită timpului de viață lung al eritrocitelor.

Se estimează că LD50/60 (doza la care 50% din populație moare până în 60 de zile) este în jurul valorii de 325 cGy, dacă nu se asigură terapie suportivă. Există o varietate considerabilă a toleranței dozei de iradiere totală a corpului. Persoanele foarte tinere și vârstnicii sunt mai radiosensibili decât adulții tineri și de vârstă medie. În general, femeile par să fie mai tolerante la iradiere decât bărbații. Persoanele expuse la mai puțin de 2 Gy necesită terapie ușoară sau pot să nu necesite terapie, dar probabil că trebuie urmăriți îndeaproape, efectuându-se zilnic hemoleucograma, timp de câteva zile.

Există multe controverse privind utilitatea transplantului de măduvă osoasă la pacienții expuși iradierii acute totale a corpului. La doze mai mici de 800 cGy este probabil ca pacientul că supraviețuiască cu terapie suportivă. Majoritatea indivizilor expuși la doze mai mari de 1.000 cGy vor muri prin sindrom gastrointestinal. Astfel, valorile cuprinse între 800 și 1.000 cGy constituie intervalul de doze în care transplantul de măduvă osoasă ar putea avea un anumit rol, deși experiența Cernobîl nu a confirmat aceasta. Este dificil să se estimeze doza primită de un anumit pacient după expunerea la iradiere. Acesta este un aspect important, deoarece transplantul de măduvă osoasă este mai eficient dacă este realizat în primele 3-5 zile după expunere. De aceea, este extrem de important să se estimeze rapid doza primită.

IRADIEREA ȘI INDUCȚIA CANCERULUI O serie de modificări neletale ale secvențelor ADN produse de iradiere pot cauza transformări maligne. Astfel, nu este deloc surprinzător că neoplasme secundare pot apare prin expunerea la radiații ionizante. Totuși, în mod paradoxal, acest risc este de fapt mai mic la doze peste un anumit nivel. Nu este clar dacă există o doză „sigură“ care să nu aibă nici un efect advers biologic. Trebuie accentuat că estimările privind riscul dezvoltării cancerului după expunere la radiații ionizante în doze joase sunt derivate din extrapolările riscurilor pentru doze înalte și expuneri acute. Riscurile prezise de apariție a cancerului sunt, deci, susceptibile de modificări care depind de presupunerile făcute privind datele disponibile pentru analiză.

De-a lungul istoriei expunerii omului la radiații ionizante, au existat cazuri documentate de creștere a ratei cancerului după expunerea la radiații. Populațiile studiate includ supraviețuitorii bombei atomice din timpul celui de-al doilea Război Mondial, lucrătorii care și-au înmuiat pensulele folosind limba în timp ce marcau cadranele de ceas cu vopsea conținând radiu, pacienții care au suferit multiple examene fluoroscopice

Tabelul 396-5

Exemple de cancere induse de radiații

Tipuri de expunere	Tipuri de cancer observate
Iradierea gâtului în copilărie pentru afecțiuni benigne	Cancer tiroidian
Radioterapie pentru alte tumori maligne	Cancer tiroidian Cancer de sân Cancer gastric Melanom Cancer pulmonar Sarcoame în câmpul respectiv
Iradiere craniană	Tumori ale sistemului nervos central
Iradierea sânului pentru mastita postpartum	Cancer de sân
Umezirea pensulei în gură de către lucrătorii cu vopsea conținând radiu pentru cadrane de ceas	Sarcoame ale osului
Exploatări miniere de uraniu	Cancer pulmonar
Expunere intrauterină	Leucemie

pentru tuberculoză, pacienții care au fost supuși iradierii vertebrale pentru spondilită anchilozantă, pacientele care au fost supuse iradierii de sân pentru mastită postpartum și alții. Expunerea la radiații ionizante la vârste mai tinere pare să crească șansa dezvoltării carcinoamelor induse de iradiere. Totuși, cancerele induse debutează la vârste similare cu cancerele native și datele disponibile pledează împotriva iradierii ca și cauză unică a creșterii incidenței cancerelor întâlnite după expunerea la radiații. Tabelul 396-5 indică exemple de cancer observate în situații specifice.

Deoarece nu se cunoaște o doză de siguranță în prezent, este prudent să se evite expunerea de rutină la radiații ionizante.

BIBLIOGRAFIE

Cox JD: Moss' *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*, 7th ed. St. Louis, Mosby, 1994

Glatstein E, Carter SK: The chronic toxicity of cancer treatment, in *Principles of Cancer Treatment*, SK Carter et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1982, pp 221-236

Hall EJ: *Radiobiology for the Radiologist*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994

Hallahan D et al: The role of cytokines in radiation oncology, in *Important Advances in Oncology 1993*, VT DeVita Jr et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1993

Karas JS, Stanbury JB: Fatal radiation syndrome from an accidental nuclear excursion. N Engl J Med 272:755, 1965

Khan FM: *The Physics of Radiation Therapy*, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993

Littlefield LG, Lushbaugh CC: Cytogenetic dosimetry for radiation accidents: "The good, the bad, and the ugly," in *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness*, vol 2: *Clinical Experience and Follow-up Since 1979*, RC Ricks, SA Fry (eds). New York, Elsevier, 1990, pp 461-478

Mettler FA JR, Upton AC: *Medical Effects of Ionizing Radiation*, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1995

Perez CP, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2d ed, Philadelphia, Lippincott, 1992

Rubin P et al (eds): *Radiation Biology and Radiation Pathology Syllabus*, set RT 1: *Radiation Oncology*. Chicago, American College of Radiology, 1975

____ et al: Late effects of normal tissues consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:5, 1995

Schwade JG, Lichter AS: Management of acute effects of radiation therapy, in *Principles of Cancer Treatment*, SK Carter et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1982, pp 212-220

Tepper JE (ed): Normal tissue effects of radiation therapy. Semin Radiat Oncol 4:2, 1994

397

Howard Hu

INTOXICAȚIA CU METALE GRELE

Metalele sunt o categorie majoră de toxine ce reprezintă o amenințare serioasă asupra sănătății, prin expunerile la locul de muncă și în mediul de viață. Un indiciu al importanței lor față de alte pericole potențiale îl constituie clasarea lor de către Agenția SUA pentru Substanțe Toxice și Evidența Bolilor, care clasifică toate pericolele prezente în zone cu deșeuri toxice, în funcție de prevalența și de severitatea toxicității lor. Primul, al doilea, al treilea și al șaselea dintre pericole de pe listă sunt metale grele, respectiv plumbul, mercurul, arsenicul și cadmiul. Acest capitol oferă informații specifice atât asupra sursei și metabolismului fiecăruia dintre aceste metale, cât și asupra efectelor toxice produse de fiecare și tratamentul adecvat în otrăvirile specifice.

Stabilitatea atomică intrinsecă a metalelor permite o detectare și măsurare relativ ușoare în materialul biologic, deși semnificația clinică a nivelelor măsurate nu este întotdeauna clară. Metalele sunt inhalate în primul rând sub formă de pulberi și fum (acesta din urmă fiind definit ca particule mici generate prin combustie). Intoxicația cu metale poate de asemenea să rezulte prin expunerea la vapori (de exemplu, vapori de mercur la fabricarea lămpilor fluorescente). Atunci când metalele sunt ingerate în hrană sau băuturi contaminate sau prin transmitere „de la mână la gură“ (adesea întâlnită, în special la copii), absorbția gastrointestinală a acestora variază mult în funcție de forma chimică specifică a metalului și de starea nutrițională a organismului gazdă. Odată absorbit un metal, sângele devine principalul mediu de transport, cu o cinetică precisă dependentă de difuzibilitate, formele de legare, ratele de biotransformare, disponibilitatea liganzilor intracelulari și alți factori. Unele organe (cum ar fi oasele, ficatul și rinichii) depozitează metale în concentrații relativ ridicate timp de ani de zile. Majoritatea metalelor sunt excretate prin clearance-ul renal și excreția gastrointestinală; o anumită proporție este de asemenea excretată prin salivație, transpirație, expirație, lactație, exfolierea tegumentară și la nivelul părului și unghiilor.

Unele metale, cum ar fi cuprul și seleniul, sunt esențiale pentru funcția metabolică normală la concentrații mici (vezi capitolul 80), dar sunt toxice la nivele crescute de expunere. Altele, cum ar fi plumbul și mercurul, sunt xenobiotice și teoretic sunt capabile să exercite efecte toxice la orice nivel de expunere. Într-adevăr, o mare parte a cercetărilor este în prezent concentrată asupra contribuției expunerii de nivel scăzut la metale xenobiotice în bolile cronice și modificările subtile ale sănătății ce pot avea consecințe semnificative asupra sănătății publice.

Cea mai importantă componentă a tratamentului în intoxicația cu metale este întreruperea expunerii. O altă componentă o constituie folosirea *agenților chelatori*, utili pentru a lega metalele în compuși ciclici stabili cu toxicitate relativ redusă și pentru a îmbunătăți excreția acestora. Principalii agenți chelatori sunt dimercaprolul (British Anti-Lewisite; BAL), edetat (EDTA), succimer (DMSA, acid dimercaptosuccinic) și penicilamina; utilizarea lor specifică depinde de metalul implicat și de tabloul clinic. Cărbunele activ nu leagă metalele și deci are o utilitate limitată în cazul ingestiei acute de metale.

Pe lângă cele patru metale discutate în detaliu în acest capitol, mai merită menționate alte câteva. *Aluminiul* contribuie la encefalopatia întâlnită la pacienții cu boală renală severă supuși dializei (vezi capitolul 354). Nivele crescute de aluminiu se găsesc în rețelele neurofibrilare din cortexul cerebral și hipocampusul pacienților cu boala Alzheimer, ca și în apa potabilă și solul zonelor cu o incidență neobișnuit de mare a bolii Alzheimer. Dovada experimentală și epidemiologică pentru legătura dintre aluminiu și boala Alzheimer continuă totuși să rămână relativ slabă, și nu se poate trage concluzia că aluminiul este un agent cauzator sau un factor contribuant în bolile neurodegenerative. *Cromul* hexavalent este coroziv și sensibilizant. Muncitorii din industria producătoare de cromați sau pigmenți de crom prezintă în mod clar un risc excesiv de cancer pulmonar. Introducerea de clorură de *cobalt* ca fortifiant în bere a condus la apariția de cardiomiopatii fatale printre consumatorii consecvenți. Expunerea datorată ocupației (de exemplu, a anumitor mineri, producători de baterii uscate și sudori cu arc electric) la *mangan* poate cauza un sindrom parkinsonian în decurs de 1-2 ani, incluzând probleme de mers, instabilitate posturală, o figură imobilă, lipsită de expresivitate, tremor și simptome psihiatrice. Expunerea la *nichel* induce un răspuns alergic, iar inhalarea de compuși pe bază de nichel cu hidrosolubilitate scăzută (cum ar fi subsulfura de nichel și oxidul de nichel) la anumite locuri de muncă este asociată cu un risc crescut de cancer pulmonar. Supraexpunerea la *seleniu* poate provoca iritația locală a sistemului respirator și a ochilor, iritație gastrointestinală, hepatită, pierderea părului, depigmentare și distrugerea nervilor periferici. Muncitorii expuși anumitor forme organice de *cositor* (în particular derivați trimetil și trietil)

dezvoltă perturbări psihomotorii incluzând tremor, convulsii, halucinații și comportament psihotic.

În sfârșit, *taliul*, care este component al unor insecticide, aliaje metalice și artificii, este absorbit atât prin piele, cât și prin ingestie și inhalare. Intoxicația severă are loc după ingestia unei singure doze > 1 g sau > 8 mg/kg. Greața și voma, durerea abdominală și hematemeza preced confuzia, psihoza, sindromul cerebral organic și coma. Taliul este radioopac. Inducerea vomei sau spălătura gastrică sunt indicate în primele 4-6 h de la ingestia acută; albastrul de Prusia previne absorbția și se administrează oral în cantități de 250mg/kg în doze fracționate. Spre deosebire de alte tipuri de intoxicații cu metale, intoxicația cu taliu poate fi mai puțin severă când se folosește cărbune activ pentru a-i întrerupe circuitul enterohepatic. Alte măsuri includ diureza forțată, tratamentul cu clorură de potasiu (care îmbunătățește excreția renală a taliului) și dializa peritoneală.

PLUMBUL

SURSA Plumbul a fost extras și folosit în industrie și pentru produsele de uz casnic timp de secole. Pericolele toxicității plumbului, manifestările clinice cu numele de *saturnism*, au fost cunoscute din cele mai vechi timpuri. Secolul XX a fost martorul atât al celei mai mari expuneri cunoscute vreodată a întregii populații la plumb, cât și al unei cercetări recente extrem de vaste asupra toxicității plumbului.

Populația este expusă la plumb în primul rând prin vopsele, cutii de conserve, racorduri plumbuite și benzină cu plumb. Intensitatea acestor expuneri, scăzută în prezent prin măsuri administrative, rămâne încă ridicată în anumite segmente ale populației datorită deteriorării vopselei pe bază de plumb folosită în trecut și prin trecerea plumbului din vopsele și gazele de eșapament în sol și praful din casă. Există multe alte surse de expunere din mediu, cum ar fi frunzele vegetalelor crescute în sol contaminat cu plumb, ceramica smălțuită neadecvat, cristalele cu plumb și anumite remedii populare pe bază de plante. Multe domenii industriale, ca de pildă fabricarea bateriilor, demolările, vopsirea și îndepărtarea vopselelor, ca și industria ceramică continuă să prezinte un risc semnificativ de expunere la plumb a muncitorilor și comunităților din împrejurimi.

Noile cercetări asupra toxicității plumbului au fost stimulate de progresele din toxicologie și epidemiologie, ca și de schimbarea accentului pus în toxicologie de pe rezultatele binare (viață/deces; 50% doză letală) pe grade ale funcțiilor, cum ar fi performanța neuropsihologică, indicii de comportament, tensiunea arterială și funcția renală.

Testele pentru nivelul plumbului în sânge au facilitat atât cercetarea asupra plumbului, cât și supragherea indivizilor supuși riscului. Nivelul de plumb din sânge este măsurat în prezent cu un strict control al calității în laboratoarele comerciale de pe tot cuprinsul SUA. Măsurarea nivelelor de plumb în sânge la copiii între 6 luni și 5 ani este prevăzută în mod curent de câteva state, iar Administrația privind Sănătatea și Siguranța Profesională din S.U.A. (OSHA) impune testarea muncitorilor care pot fi expuși plumbului în cursul activității lor profesionale.

METABOLISMUL Plumbul ca element sau compușii anorganici ai plumbului sunt absorbiți prin ingestie sau inhalare. Plumbul organic (de exemplu, tetraetilul de plumb, plumbul adăugat în benzină) este absorbit de asemenea prin piele într-o proporție semnificativă. Absorbția pulmonară este eficientă, în particular dacă diametrele particulelor sunt < 1µm (ca în fumul de la vopseaua cu plumb arsă). Copiii absorb până la 50% din cantitatea de plumb ingerată, în timp ce adulții absorb doar 10-20%. Absorbția gastrointestinală a plumbului este mărită prin înfometare și deficitele alimentare în calciu, fier și zinc; totuși, această absorbție a plumbului este minimă când acesta se prezintă sub formă de sulfură de plumb, un constituent comun al deșeurilor miniere. Plumbul este absorbit în plasma sanguină, unde se echilibrează rapid cu fluidul extracelular, traversează membranele (cum ar fi bariera hemato-encefalică și placenta) și se acumulează în țesuturile moi și dense. În sânge, aproximativ 95-99% din plumb este sechestrat în hematii, unde se leagă cu hemoglobina și alți componenți. În consecință, se preferă măsurarea plumbului în sângele integral decât în ser. Cea mai mare proporție de plumb absorbit este înglobat în schelet, care conține mai mult de 90% din cantitatea totală din organism. Plumbul este excretat în special prin urină (printr-un proces ce depinde de filtrarea glomerulară și de secreția tubulară) și prin fecale. Plumbul apare de asemenea în păr, unghii, transpirație, salivă și laptele de mamă. Timpul de înjumătățire a plumbului în sânge este de aproximativ 25 de zile; în țesuturi moi, în jur de 40 de zile; iar în porțiunile stabile ale oaselor, peste 25 de ani. Astfel, nivelurile de plumb din sânge pot să scadă semnificativ, în timp ce cantitatea totală de plumb din corp rămâne crescută.

Toxicitatea plumbului rămâne probabil legată de afinitatea sa pentru membranele celulare și mitocondrii. Ca rezultat, el interferează cu fosforilarea oxidativă mitocondrială și cu ATP-azele de sodiu, potasiu și calciu. Plumbul blochează activitatea mesagerilor intracelulari dependenți de calciu și protein kinaza C cerebrală. În plus, plumbul stimulează formarea corpilor de incluziune, care pot să realizeze translocația metalului în nucleii celulari și să altereze expresia genelor.

TOXICOLOGIE CLINICĂ Intoxicația cu plumb simptomatică la copii se dezvoltă, în general, la nivele ale plumbului din sânge de peste 3,9 µmol/l (80 µg/dl) și se caracterizează prin durere abdominală și iritabilitate, urmate de letargie, anorexie, paloare (rezultând din anemie), ataxie și vorbire îngreunată. În cazurile severe, apar convulsii, comă, și deces datorat edemului cerebral generalizat și insuficienței renale. Intoxicația subclinică cu plumb [nivelul de plumb în sânge > 1,4 µmol/l (> 30 µg/dl)] poate provoca retardare mentală și deficite selective de vorbire, ale funcției cognitive, echilibrului, comportamentului și performanțelor școlare, chiar și în lipsa simptomelor vizibile. Studii epidemiologice și metaanalizele studiilor privind efectul plumbului asupra funcției intelectuale la copii arată că funcțiile cognitive sunt probabil afectate într-o proporție ce depinde de doză pentru nivele de plumb în sânge mult sub 1,4 µmol/l (30 µg/dl) și că pentru acest efect nu pare să existe o limită deasupra celui mai scăzut nivel măsurabil de plumb din sânge de 0,05 µmol/l (1 µg/dl). Impactul este mai puternic atunci când expunerea este de lungă durată și când are loc în jurul vârstei de 2 ani.

La adulți, intoxicația simptomatică cu plumb se dezvoltă de obicei atunci când nivelele de plumb în sânge depășesc 3,9 µmol/l (80 µg/dl) timp de câteva săptămâni și este caracterizată prin durere abdominală, cefalee, iritabilitate, dureri articulare, astenie, anemie, neuropatie motorie periferică și deficiențe ale memoriei de scurtă durată și ale abilității de concentrare. Encefalopatia este rară. Un „lizereu de plumb" apare uneori la limita de demarcație dintre dinți și gingii după o expunere prelungită și intensă. Unii indivizi dezvoltă aceste simptome și semne la nivele ale plumbului în sânge mai reduse [1,9-3,9 µmol/l (40-80 µg/dl)] și/sau în cazul unor perioade de expunere mai scurte. Expunerea cronică subclinică se asociază cu nefrită interstițială, leziuni tubulare (cu corpi de incluziune în celulele tubulare), hiperuricemie (cu un risc crescut de gută) și scăderea ratei de filtrare glomerulară, până la insuficiență renală cronică. Dovezile epidemiologice sugerează, de asemenea, că nivelurile plumbului în sânge cuprinse între 0,34 și 1,7 µmol/l (7-35 µg/dl) se asociază cu creștere a tensiunii arteriale, scăderea clearance-ului la creatinină și alterarea performanțelor cognitive, care sunt prea mici pentru a fi detectate ca efect al plumbului în cazuri individuale, dar care, fără îndoială, pot contribui semnificativ la dezvoltarea bolii cronice.

O problemă suplimentară atât pentru copii, cât și pentru adulți este dacă plumbul care s-a acumulat în țesutul osos și rămâne în stare dormantă timp de ani de zile poate constitui o amenințare mai târziu pe parcursul vieții, mai ales în situațiile care se însoțesc de resorbția osoasă crescută cum ar fi sarcina, lactația și osteoporoza senilă. Creșterea nivelului de plumb din țesutul osos pare să fie un factor de risc pentru anemie și hipertensiune. S-a raportat că hipertiroidismul provoacă intoxicație cu plumb la adulți, prin mobilizarea rezervelor de plumb din țesutul osos dobândite în perioada copilăriei.

Polimorfismul genetic al genei care codifică dehidraza acidului aminolevulinic, o enzimă critică pentru producerea hemului, poate genera diferențe în susceptibilitatea la retenția de plumb și toxicitate; 15% din populația caucaziană prezintă o variantă a acestei gene. Această problemă constituie obiectul unei cercetări continue.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR În 1991, Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor a stabilit că valoarea de 0,48 μmol/l (10 microg/dl) reprezintă limita de atenție a nivelului sanguin al plumbului la copii. Atunci când nivelul plumbului depășește această valoare, se recomandă un set specific de măsuri. OSHA solicită măsurarea regulată a plumbemiei la muncitorii expuși contaminării cu plumb și menținerea acesteia sub 1,9 μmol/l (40 microg/dl). Concentrațiile precursorilor hemului (cum ar fi acidul δ-aminolevulinic) în plasmă și urină sunt crescute uneori chiar la nivele scăzute ale plumbului în sânge, de 0,73 μmol/l (15 μg/dl). Nivelele protoporfirinelor (liberă eritrocitară sau cu zinc) cresc – deși nu considerabil – odată ce plumbemia a depășit 1,2 μmol/l (25 μg/dl) timp de câteva luni. Anemia asociată intoxicației cu plumb este, de regulă, normocitară și normocromă și poate fi însoțită de punctații bazofile. Demielinizarea periferică indusă de plumb se reflectă prin scăderea vitezei de conducere nervoasă și ulterior paralizii, de regulă ale mușchilor extensori ai mâinilor și picioarelor („căderea pumnului și piciorului“). La copii, poate apare o creștere a densității metafizelor oaselor lungi aflate în creștere („linii de plumb“), semănând cu cele întâlnite în rahitism. Copiii cu expunere marcată la plumb dezvoltă uneori sindrom Fanconi, piurie și retenție azotată. Adulții expuși cronic contaminării cu plumb pot să dezvolte niveluri serice crescute ale creatininei serice, scăderea clearance-ului la creatinină, modificări cronice și corpi de incluziune intranucleari (detectați la biopsia renală). Se pot evidenția deficite la testele neuropsihometrice, atât la copii, cât și la adulți; aceste anomalii, prin ele însele, nu sunt patognomonice. Tehnicile de radiofluorescență sunt cercetate ca metode de estimare a acumulării pe termen lung a plumbului în țesutul osos.

℞ TRATAMENT

Este absolut esențial a se împiedica expunerea suplimentară la plumb a indivizilor afectați. Cazurile de intoxicații cu plumb trebuie raportate la OSHA (dacă expunerea este profesională) și la autoritățile medicale locale, pentru a întreprinde evaluarea la domiciliu. Tratamentul farmacologic al intoxicației cu plumb implică utilizarea agenților chelatori, în principal edetat calciu disodic (CaEDTA), dimercaprol, penicilamină și succimer, care se administrează oral și care are relativ puține efecte secundare. Chelarea se recomandă pentru tratamentul tuturor copiilor cu nivele ale plumbemiei mai mari de 2,7 μmol/l (55 μg/dl), cu asocierea de dimercaprol dacă prezintă și encefalopatie saturnină. Chelarea este de asemenea recomandată pentru copii, dacă plumbemia este între 1,2 și 2,7 μmol/l (25-55 μg/dl) și cantitatea totală de plumb eliminat prin urină timp de 8 ore după o singură doză de CaEDTA depășește 9,7 μmol/l (200 μg/dl). Chelarea este recomandată pentru adulți dacă plumbemia depășește 3,9 μmol/l (80 μg/dl) sau dacă plumbemia depășește 2,9 μmol/l (60 μg/dl) și s-au dezvoltat deja simptome. Eficiența chelării în a îmbunătăți evoluția subclinică (cum ar fi aspectul performanței la testele psihometrice) la niveluri mai joase ale plumbemiei, atât la copii, cât și la adulți, constituie subiectul unor cercetări curente.

MERCURUL

SURSA Mercurul metalic (Hg^{o}) se folosește la termometre, amalgame dentare și unele baterii. Ionul mercuros (Hg^{+})și cel mercuric (Hg^{2+}) se pot combina cu alte substanțe chimice, cum ar fi carbonul, clorul sau oxigenul, pentru a forma compuși pe bază de mercur, anorganici sau organici. Toate cele trei forme de mercur sunt toxice în diferite grade. Compușii organici conținând mercur se desfac cu timpul și formează compuși anorganici; reciproc, mercurul anorganic poate fi convertit de către microorganismele din sol și apă în compusul organic, mercur metil. Peștii, în special tonul și peștele sabie, pot concentra mercur metil în cantități mari; această contaminare a peștilor datorată deversării industriale și ingerării ulterioare a fost responsabilă de epidemia de intoxicație cu mercur din golful Minamata, Japonia, 1955. Expunerea profesională la compușii anorganici ai mercurului continuă în unele industrii: chimică, prelucrătoare de metal, de echipament electric, de automobile și în construcții, ca și în serviciile medicale și stomatologice. Expunerea datorată mediului are loc probabil cel mai adesea prin ingerarea de pește contaminat și prin inhalarea vaporilor generați de amalgamul dentar obișnuit, care conține în mod tipic aproape 50% mercur metalic. Există, de asemenea, o preocupare privind expunerea datorată apei potabile contaminate în zonele cu deșeuri toxice incluse pe Lista de Priorități Naționale, dintre care aproape jumătate conțin mercur, și inhalarea de fum provenind de la incineratoarele care ard deșeuri contaminate cu mercur. Există controverse privind riscul semnificativ de toxicitate datorat acestor ultime tipuri de expunere.

METABOLISMUL Mercurul liber nu se absoarbe bine prin tractul gastrointestinal și este excretat aproape complet în fecale după ce a fost ingerat; totuși, când persistă, mercurul se volatilizează la temperatura camerei în vapori care sunt bine absorbiți de către plămâni. Odată absorbit, mercurul sub această formă este liposolubil, traversează bariera hematoencefalică și placenta, și poate fi oxidat de către catalază și peroxidul de hidrogen în clorură de mercur, care este reținută în rinichi și creier ani de zile. Mercurul liber din sânge are o perioadă de înjumătățire de aproximativ 60 de zile și este excretat în special în urină și fecale.

Absorbția gastrointestinală și cutanată a mercurului anorganic este semnificativă. Supradozele mari distrug barierele gastrointestinale, favorizând în continuare absorbția. Odată absorbit, mercurul anorganic se desface în mercur metalic și mercuric. Relativ puțin din acest mercur traversează bariera hemato-encefalică; majoritatea este excretat în urină sau fecale, cu un timp de înjumătățire de 40 de zile, sau este reținut în rinichi ca ion mercuric.

Mercurul organic, în particular metil mercurul, se poate evapora și se supune absorbției pulmonare. Formele ingerate (de exemplu, în peștele contaminat) sunt bine absorbite. Doar cantități mici sunt absorbite prin piele. Mercurul organic absorbit este liposolubil, traversează ușor bariera hemato-encefalică și placenta, apare în laptele matern și se concentrează în rinichi și sistemul nervos central. Metilmercurul este acetilat în ficat, excretat în bilă, reabsorbit și apoi excretat în urină. Metil mercurul poate fi de asemenea conjugat cu cisteină sau glutation. Numai 1% din mercurul organic este excretat nemodificat în urină. Timpul de înjumătățire al compușilor mercurului organic se situează în jur de 70 de zile.

Expunerea la mercur sub orice formă stimulează rinichii să producă metalotioneină, o proteină care leagă metalele ce oferă o protecție parțială împotriva toxicității mercurului.

TOXICOLOGIE CLINICĂ Inhalarea vaporilor de mercur metalic este forma de expunere la mercur care a fost cel

mai bine studiată în termeni de toxicitate. Este mai probabil să apară nivele crescute ale expunerii la locurile de muncă unde vaporii de mercur sunt generați prin volatilizarea mercurului metalic indusă la căldură. Tusea, dispneea și durerea toracică având caracter de apăsare sau arsură sunt simptome comune ce pot fi acompaniate de infiltrate difuze sau de un aspect de pneumonită la radiografia toracică. În cazurile relativ severe pot să survină sindrom de detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonie lobară, fibroză și descuamarea epiteliului bronhiolar, care uneori pot duce la deces. Inhalarea acută de vapori de mercur poate cauza de asemenea toxicitate neurologică, manifestată prin tremurături (care încep la nivelul mâinilor), labilitate emoțională, cefalee și polineuropatie. Expunerea cronică la mercur metalic produce un tremor intențional caracteristic și *eretism* mercurial, o gamă de manifestări incluzând excitabilitate, pierderea memoriei, insomnie, timiditate și uneori delirul ce a fost descris la muncitorii cu expunere profesională în industria pălăriilor de fetru – de unde și expresia „nebun ca un pălărier". Dentiștii cu expunere profesională la mercur au rezultate sub cele normale la testele neurocomportamentale ale vitezei motrice, acuității vizuale, memoriei auditive și vizuale și coordonării oculomotorii. Expunerea la nivele scăzute datorate amalgamelor dentare poate fi de asemenea asociată cu reacții imunologice adverse la indivizii cu anumite genotipuri ale antigenelor umane leucocitare majore; în acest domeniu este necesară continuarea cercetărilor.

Ingerarea acută de doze mari de mercur anorganic provoacă coroziune gastrointestinală severă cu greață, vomă, hematemeză și durere abdominală; pot apărea ulterior insuficiență renală acută, șoc și colaps cardiovascular. Doza letală de mercur anorganic este estimată a fi în intervalul 10-42 mg/kg. Nivele mai reduse de expunere cauzează forme mai blânde, cu inflamație gastrointestinală, gingivită și pierderea dinților, hipertensiune arterială, tahicardie și sindrom nefrotic. Se pot dezvolta simptome similare cu eretismul. Expunerea cutanată îndelungată la săruri mercurice poate cauza dermatită exfoliativă.

Ingestia de compuși ce conțin mercur organic este urmată de diaree, tenesme și formare de vezicule la nivelul tractului gastrointestinal superior. Doza fatală de mercur organic este estimată la 10-60 mg/kg. Persoanele care au ingerat făină contaminată cu *N*-(etilmercur)-*p*-toluensulfonanilidă dezvoltă bradicardie, alungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului ST și inversarea undelor T. Neurotoxicitatea consecutivă expunerii la mercur organic se caracterizează prin: parestezii; tulburări ale vederii periferice, auzului, gustului și mirosului; vorbire îngreunată, instabilitate a mersului și membrelor; astenie musculară; iritabilitate; pierderea memoriei; depresie. În general, asemenea simptome debutează la doze peste 1,7 mg/kg. Aspectele descoperite la autopsie sugerează că leziunile la nivelul ganglionilor bazali și al materiei cenușii a cortexului cerebral și cerebelului sunt, în mod special, responsabile pentru aceste simptome. Expunerea la mercur organic, în principal prin ingestia de cereale tratate cu fungicide mercurice sau de pește contaminat, se asociază, de asemenea, cu un risc crescut de toxicitate fetală. După intoxicația accidentală cu mercur din 1955, Minamata, Japonia, mamele expuse au dat naștere la copii cu retardare mentală; păstrarea reflexelor primitive; simptome cerebeloase; dizartrie; hiperchinezie; hipersalivație; atrofierea cortexului cerebral, corpului calos și cerebelului; citoarhitectură neuronală anormală. Această ultimă modificare poate reflecta tulburări în migrarea neuronală în decursul dezvoltării fetale.

Expunerea copiilor la mercur, în oricare dintre formele sale, poate cauza un sindrom particular cunoscut sub numele de *acrodinie* sau boala roz. Această situație se caracterizează prin eritem, prurit, inflamație, tahicardie, hipertensiune arterială, salivație și transpirație în exces, iritabilitate, astenie, rash morbiliform și descuamarea palmelor și plantelor.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Nivelurile de mercur în sânge și urină nu trebuie să depășească 180 nmol/l (3,6 μg/dl) și respectiv 0,7 μmol/l (15 μg/dl). Simptomele se pot dezvolta când nivelurile de mercur în sânge și urină depășesc 1 μmol/l (20 μg/dl) și, respectiv, 3 μmol/l (60 μg/dl). Dacă nivelul bazal al mercurului urinar în 24 de ore este scăzut, poate fi utilă repetarea măsurătorii după o doză orală unică de 2 g de succimer, pentru a dovedi încărcătura renală crescută la pensionarii care au fost expuși intoxicației cu mercur la fostul loc de muncă; o creștere de peste 20 μg în urina colectată în 24 de ore sugerează expunere anterioară. Nivelurile în păr pot fi utilizate pentru dozarea expunerii cronice la mercur organic. Disfuncțiile neurocomportamentale la copii pot să apară dacă în părul mamei concentrația mercurului depășește 30 nmol/g (6 μg/g).

℞ TRATAMENT

Ingestia acută de săruri mercurice poate fi tratată prin provocarea vomei sau prin lavaj gastric. Se pot administra oral rășini cu politiol, pentru a lega mercurul din tractul gastrointestinal. Agenții chelatori cei mai eficienți sunt dimercaprolul, succimerul și penicilamina, care prezintă grupe active mono- și ditiol. Intoxicația acută cu mercur anorganic poate fi tratată cu dimercaprol în doze care nu depășesc 24 mg/kg zilnic, administrate intramuscular în mai multe doze. Tratamentul se împarte în cure de câte 5 zile, separate de câteva zile de pauză. Forma *N*-acetil a penicilaminei este, de asemenea, utilă la doze de 30 mg/kg zilnic, în doze divizate. Dializa peritoneală, hemodializa și hemodializa extracorporală regională cu complexare cu succimer au fost utilizate cu un oarecare succes în tratamentul pacienților cu insuficiență renală.

Intoxicația cronică cu mercur organic este cel mai bine tratată cu *N*-acetil penicilamină.

ARSENICUL

SURSĂ Expunerea semnificativă la arsenic survine atât prin surse antropogenice, cât și prin surse naturale. Arsenicul este eliberat în aer de vulcani și este un contaminant natural al unor puțuri cu apă de adâncime. Expunerea profesională la arsenic este comună în topitorii (în care arsenicul este un produs secundar al minereurilor ce conțin plumb, aur, zinc, cobalt și nichel) și este în creștere în industria microelectronică (prin arseniura de galiu). Expunerea la un nivel scăzut de arsenic continuă să survină în rândurile largi ale populației (ca și unele cazuri de otrăviri cu doze ridicate) prin folosirea comercială a compușilor folosind arsenic anorganic în produsele uzuale cum ar fi conservanți ai lemnului, pesticide, ierbicide, fungicide și vopsele; prin consumarea hranei și fumarea tutunului tratat cu pesticide conținând arsenic; și prin arderea combustibilului fosil contaminat cu arsenic. Arsenicul a fost de asemenea un ingredient de bază în soluția Fowler și continuă să fie întâlnit în anumite leacuri populare.

METABOLISMUL Toxicitatea unui compus ce conține arsenic depinde de valența acestuia (valență zero, trivalent sau pentavalent), formă (anorganic sau organic), și aspectele fizice care guvernează absorbția și eliminarea acestuia. În general, arsenicul anorganic este mai toxic decât cel organic, iar arsenitul trivalent este mai toxic decât cel pentavalent sau cu valență zero. Introducerea arsenicului în organism de către adulți are loc în primul rând prin ingestie și este în medie de 50 μg/zi între (8-104 μg/zi). Majoritatea acestei cantități (în jur de 64%) reprezintă arsenic organic și provine din pește, fructe de mare și alge; compușii specifici pe bază de arsenic obținuți din aceste surse sunt arsenobentaina și arsenocolina, care sunt relativ netoxici și sunt eliminați rapid în formă nemodificată în urină. După absorbție, arsenicul anorganic se acumulează în ficat, splină, rinichi, plămâni și tractul gastrointestinal. Este apoi eliminat

rapid din aceste zone, dar lasă un reziduu în țesuturile bogate în cheratină cum sunt pielea, părul și unghiile. Arsenitul (pentavalent) suferă biometilare la nivelul ficatului, rezultând doi metaboliți mai puțin toxici: acidul metilarsenic și acidul dimetilarsenic; totuși, biometilarea se poate satura rapid, rezultând depozitarea în doze crescânde a arsenicului anorganic în țesuturile moi. Arsenicul, în special în forma sa trivalentă, inhibă drastic enzimele conținând grupări sulfhidril. În forma pentavalentă, substituția competitivă a fosfatului de către arsenic poate duce la hidroliza rapidă a legăturilor macroergice în compuși cum ar fi ATP-ul.

TOXIOCOLOGIE CLINICĂ Intoxicația acută cu arsenic prin ingestie are ca rezultat creșterea permeabilității vaselor mici și inflamația și necroza mucoasei intestinale; aceste modificări se manifestă prin gastroenterită hemoragică, pierdere de lichide și hipotensiune. Ulterior se poate dezvolta cardiomiopatia, însoțită de anomalii electrocardiografice. Simptomele includ greață, vărsături, diaree, durere abdominală, delir, comă și convulsii. Respirația poate avea miros de usturoi. Se pot dezvolta necroză tubulară acută și hemoliză. Doza letală raportată a arsenicului variază de la 120 la 200 mg la adulți și este de 2 mg/kg la copii. Hidrogenul arseniat (formă gazoasă, arsina) cauzează hemoliză severă în 3-4 ore de la expunere și poate duce la necroză tubulară acută și insuficiență renală.

În intoxicația cronică cu arsenic, debutul simptomelor apare la 2-8 săptămâni. Aspectele tipice constau în modificări ale tegumentului și unghiilor, cum ar fi hipercheratoză, hiperpigmentare, dermatită exfoliativă și liniile Mees (striuri transverse de culoare albă ale unghiilor de la mâini); polinevrita senzorială și motorie, care se manifestă prin amorțeli și furnicături cu distribuție „în mănușă și șosetă", scăderea forței musculare la nivelul extremităților și tetraplegie; și inflamația mucoasei respiratorii. Dovezile epidemiologice au sugerat o posibilă legătură între consumul cronic de apă conținând arsenic în concentrații care variază de la 10 la 1820 ppb cu vasospasm și insuficiență vasculară periferică culminând cu „boala picioarelor negre", o situație clinică care constă în gangrenă ce afectează extremitățile. Expunerea cronică la arsenic este, de asemenea, asociată cu un risc mult crescut de cancer al pielii și posibil de cancer pulmonar, hepatic (angiosarcom), al vezicii urinare, al rinichiului și al colonului.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Când se suspectează intoxicația acută cu arsen, examenul radiologic al abdomenului poate evidenția arsenicul ingerat, care este radioopac. Nivelul seric al arsenicului poate depăși 0,9 μmol/l (7 μg/dl); totuși, arsenicul dispare rapid din sânge. Aspectele electrocardiografice pot include lărgirea complexului QRS, alungirea QT, subdenivelarea segmentului ST, aplatizarea undei T și tahicardia ventriculară multifocală. Arsenicul urinar trebuie măsurat în urina colectată timp de 24 ore, după 48 de ore de abstinență de la ingestia de fructe de mare; în mod normal, nivelurile excreției totale de arsenic urinar sunt mai mici de 0,67 μmol/zi (50 μg/zi). Arsenicul poate fi detectat în păr și în unghii timp de câteva luni după expunere. Se pot evidenția anomalii ale funcției hepatice, anemie, leucocitoză sau leucopenie, proteinurie, și hematurie. Electromiografia poate să evidențieze aspecte similare celor din sindromul Guillain-Barré.

Rx TRATAMENT

La pacientul conștient, cu ingestie acută de arsenic trebuie indusă voma cu sirop de ipeca. Poate fi utilă spălătura gastrică; poate fi încercată administrarea de cărbune activ, împreună cu un purgativ (cum ar fi sorbitolul), deși eficacitatea nu este clară. Tratamentul agresiv cu soluții intravenoase și substituție de electroliți într-o unitate de terapie intensivă poate salva viața. Agentul chelator de elecție este dimercaprolul și se administrează intramuscular într-o doză inițială de 3-5 mg/kg după următoarea schemă: la fiecare 4 ore timp de două zile, la fiecare 6 ore în a treia zi și ulterior la fiecare 12 ore timp de 10 zile. (Se poate înlocui și cu un agent chelator oral.) Uneori, succimerul este o alternativă eficace, mai ales dacă apar reacții adverse la dimercaprol (cum ar fi greață, vărsături, cefalee, hipertensiune arterială și convulsii). În cazurile de insuficiență renală, dozele trebuie ajustate cu atenție și poate fi necesară hemodializa, pentru a îndepărta complexul agent chelator – arsenic. Intoxicația cu arsină (forma gazoasă) trebuie tratată suportiv, având drept scop menținerea funcției renale și a masei eritrocitare circulante. În afară de a evita expunerea suplimentară, nici un tratament specific nu s-a dovedit eficace în intoxicația cronică cu arsenic. Vindecarea, mai ales a neuropatiei periferice, poate dura luni de zile și poate să nu fie niciodată completă.

CADMIUL

SURSA Expunerea la cadmiu datorată mediului poate apare din ingestia alimentelor de bază, în special semințe, cereale și legume cu frunze, care absorb rapid cadmiul care apare în mod natural sau prin contaminarea solurilor cu mâl menajer, îngrășăminte și apa freatică poluată. Intoxicații cu cadmiu severe pot urma contaminării alimentelor și apei cu efluenți minieri, așa cum s-a petrecut în 1946 când a izbucnit boala „*itai-itai*" („vai-vai") (denumită astfel deoarece toxicitatea osoasă indusă de cadmiu cauzează fracturi osoase dureroase) în bazinul râului Jintzu din Japonia. Cadmiul poate fi eliberat în aer prin topirea metalelor sau prin incinerarea gunoiului menajer care conține materiale plastice și baterii cu nichel-cadmiu. Fumul de țigară conține cadmiu. Expunerea profesională are loc în forje, precum și în industriile producătoare de coloranți, baterii și materiale plastice.

METABOLISMUL Aportul zilnic normal de cadmiu prin ingestie sau inhalare este între 20 și 40 μg, deși doar 5-10% din această cantitate este absorbită. Majoritatea cadmiului absorbit se concentrează în ficat și rinichi. În eritrocite și țesuturile moi, cadmiul este legat sub formă de metalotioneină, o proteină cu greutate moleculară mică, care reduce toxicitatea ionului nelegat. Acest complex este filtrat la nivel glomerular, dar ulterior este reabsorbit la nivelul tubilor proximali. Absența unei căi de eliminare eficiente este responsabilă pentru timpul de înjumătățire biologic al cadmiului de 10-30 de ani. Toxicitatea cadmiului poate să implice legarea sa de grupele celulare cheie de tip sulfhidril, competiția cu alte metale (zinc și seleniu) pentru includerea în metaloenzime și competiția sa cu calciul pentru situsurile de legare la nivelul proteinelor reglatorii, cum ar fi calmodulina.

TOXICOLOGIE CLINICĂ Inhalarea acută a unor doze mari de cadmiu poate cauza iritare severă respiratorie cu durere toracică de tip pleuritic, dispnee, cianoză, febră, tahicardie, greață și edem pulmonar necardiogen amenințător de viață. Debutul simptomelor poate fi întârziat cu 4-24 ore. Expunerea acută prin ingestie poate cauza greață, vărsături, salivație, crampe abdominale și diaree severe. Doza orală unică letală s-a raportat că variază între 350 și 8900 de mg. Efectele cronice ale expunerii la cadmiu sunt dependente de doză și includ: anosmie, îngălbenirea dinților, emfizem, modificări minime în funcția hepatică, anemie hipocromă microcitară ce nu răspunde la tratamentul cu fier, disfuncție tubulară renală caracterizată prin proteinurie și creșterea excreției urinare de β_2-microglobulină și (în intoxicația prelungită) osteomalacie, care duce la leziuni osoase și pseudofracturi. În studiile prospective pe muncitori expuși profesional s-a descoperit că β_2-microglobulinuria este ireversibilă. Unele studii au sugerat asocierea cu hipertensiunea, cancerul de prostată și cel pulmonar, dar aceasta necesită confirmare.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Nivelul zilnic al excreției de cadmiu de către persoane fără expunere cunoscută la cadmiu este, de obicei, sub 10 nmol/l (1 μg/l sau 1 μg/g de creatinină). Acest nivel crește întrucâtva cu vârsta și fumatul.

Toxicitatea, incluzând disfuncția renală, este considerată improbabilă până când nivelul de cadmiu urinar nu depășește 100 nmol/l (10 µg/g de creatinină). Nivelurile cadmiului seric reflectă mai degrabă expunerea recentă decât cea cronică și în general sunt sub 30 nmol/l (0,3 µg/dl) la persoanele neexpuse. Un nivel sanguin ce depășește 500 nmol/l (5 µg/dl) este considerat toxic. O creștere a concentrației urinare a β_2-microglobulinei este cel mai sensibil indicator al dozei crescute de cadmiu și al nefropatiei, dar poate fi, de asemenea, detectată și în alte boli renale, cum ar fi pielonefrita cronică.

Rx TRATAMENT

Nu există tratament eficient dovedit pentru intoxicația cu cadmiu. Succimerul este folosit ca antagonist în intoxicația cu cadmiu la animale. Deși nu s-au publicat rezultate ale experiențelor pe om, acest medicament ar putea fi luat în considerare pentru tratament. Terapia chelatoare nu este utilă și folosirea dimercaprolului este contraindicată, deoarece acest agent poate exacerba nefrotoxicitatea. Pilonii principali ai tratamentului constau în evitarea expunerii suplimentare și terapia suportivă (incluzând vitamina D dacă există osteomalacie).

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

Aposhian HV et al: Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. Toxicology 97:23, 1995
Christensen J: Human exposure to toxic metals: Factors influencing in-terpretation of biomonitoring results. Sci Total Environ 166:89, 1995
Friberg L, Elinder CG: Biological monitoring of toxic metals. Scand J Work Environ Health 1:7, 1993
Goyer RA: Nutrition and metal toxicity. Am J Clin Nutr 61:646S, 1995
Wennberg A: Neurotoxic effects of selected metals. Scand J Work Environ Health 20:65, 1994

PLUMB

Balbus-Kornfeld JM et al: Cumulative exposure to inorganic lead and neurobehavioural test performance in adults: An epidemiological review. Occup Environ Med 52:2, 1995
Goldman R et al: Lead poisoning from mobilization of bone stores during thyrotoxicosis. Am J Ind Med 25:417, 1994
Hu H et al: The relationship between bone lead and hemoglobin. JAMA 272:1512, 1994
Hu H et al: The relationship of blood and bone lead to hypertension among middle-aged to elderly men. JAMA 275:1171, 1996
Kim R et al: A longitudinal study of low-level lead exposure and renal function in men from the Normative Aging Study. JAMA 275:1177, 1996
Lockitch G: Perspectives on lead toxicity. Clin Biochem 26:371, 1993
Smith MC et al: A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene is a possible modifier of the pharmacokinetics of lead. Environ Health Perspect 103:248, 1995

MERCUR

Clarkson TW: Mercury: Major issues in environmental health. Environ Health Perspect 100:31, 1993
Corbin SB, Kohn WG: The benefits and risks of dental amalgam: Current findings reviewed. J Am Dent Assoc 125:381, 1994
Enestrom S, Hultman P: Does amalgam affect the immune system? A controversial issue. Int Arch Allergy Immunol 106:180, 1995
Harada M: Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. Crit Rev Toxicol 25:1, 1995
Ngim CH et al: Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. Br J Ind Med 49:782, 1992
Roels HA et al: Urinary excretion of mercury after occupational exposure to mercury vapour and influence of the chelating agent meso-w,e-dimercaptosuccinic acid (DMSA). Br J Ind Med 48:247, 1991

ARSENIC

Bates MN et al: Arsenic ingestion and internal cancers: A review. Am J Epidemiol 135:462, 1992
Heaven R et al: Arsenic intoxication presenting with macrocytosis and peripheral neuropathy, without anaemia. Acta Haematol 92:142, 1994
Kelafant GA et al: Arsenic poisoning in central Kentucky: A case report. Am J Ind Med 24:723, 1993

CADMIU

Lauwerys RR et al: Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. Clin Chem 40:1391, 1994
Staessen J, Lauwerys R: Health effects of environmental exposure to cadmium in a population study. J Hum Hypertens 7:195, 1993
Waalkes MP, Rehm S: Cadmium and prostate cancer. J Toxicol Environ Health 43:251, 1994

ANEXE

A VALORI DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ

COMENTARII INTRODUCTIVE

Toate anexele de laborator trebuie interpretate cu precauție, din moment ce valorile normale variază mult în funcție de laboratorul clinic. Valorile oferite în Anexă sunt utile a fi folosite în special cu acest text. Pregătind Anexa, editorii au luat în considerare faptul că sistemul de unități internaționale (SI) este folosit acum în majoritatea țărilor și în majoritatea jurnalelor medicale și științifice[1]. Totuși, laboratoarele clinice din majoritatea țărilor continuă să folosească unitățile tradiționale. De aceea, ambele sisteme sunt prezentate în Anexă. Valorile în unitățile SI apar primele, iar unitățile tradiționale apar în paranteze, după cele SI. Sistemul dual este utilizat și în text, cu excepția (1) acelor cazuri în care numerele sunt aceleași, numai terminologia modificându-se (mmol/l pentru mEq/l sau UI/l pentru mUI/ml), când numai unitățile SI sunt date și (2) majoritatea valorilor presiunilor (de ex., sânge și lichidul cefalorahidian), când sunt utilizate unitățile tradiționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte cazuri din text, unitatea SI este urmată de cea tradițională, în paranteze. Unitățile de bază ale SI, unitățile derivate ale SI, alte unități de măsură folosite în Anexa A și prefixele SI sunt listate în tabelele A-1 până la A-3, la finalul Anexei A. Conversiunea dintr-un sistem în altul se poate face în felul următor:

mmol/l = mg/dl x 10 / greutatea moleculară

mg/dl = mmol/l x greutatea moleculară / 10

LICHIDUL DE ASCITĂ

Vezi capitolul 46

LICHIDELE INTERNE ȘI ALTE DATE GLOBALE

Volumul total al lichidelor organismului: de la 50% (la obezi), până la 70% (la cei slabi) din greutatea corporală
- Intracelular: 0,3-0,4 din greutatea corporală
- Extracelular: 0,2-0,3 din greutatea corporală

Sânge:
- Volum total: bărbați: 69 ml/kg corp
  femei : 65 ml/kg corp
- Volumul plasmatic:
  - bărbați: 39 ml/kg corp
  - femei: 40 ml/kg corp
- Volumul hematiilor
  - bărbați: 30 ml/kg corp (1,15-1,21 l/m^2 de suprafață corporală)
  - femei : 25 ml/kg corp (0,95-1, 00 l/m^2 de suprafață corporală)

[1] Young DS: Implementarea unităților SI pentru datele de laborator. Ann Intern Med 106:114, 1987

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN[2]

		Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă (292-297 mOsm/l)	-
Electroliți		
Sodiu	137-145 mmol/l (137-145 mEq/l)	-
Potasiu	2,7-3,9 mmol/l (2,7-3,9 mEq/l)	-
Calciu	1,0-1,5 mmol/l (2,1-3,0 mEq/l)	0,5
Magneziu	1,0-1,2 mmol/l (2,0-2,5 mEq/l)	0,5
Clor	116-122 mmol/l (116-122 mEq/l)	-
Concentrația CO_2	20-24 mmol/l (20-24 mEq/l)	-
P_{CO2}	6-7 kPa (45-49 mmHg)	0,1333
pH	7,31-7,34	-
Glucoză	2,2-3,9 mmol/l (40-70 mg/dl)	0,05551
Lactat	1-2 mmol/l (10-20 mg/dl)	0,1110
Proteine totale:	0,2-0,5 g/l (20-50 mg/dl)	0,01
Albumină	0,066-0,442 g/l (6,6-44,2 mg/dl)	0,01
IgG	0,009-0,057 g/l (0,9-5,7 mg/dl)	0,01
IgG index[3]	0,29-0,59	
Benzi oligoclonale (BO)	<2 benzi prezente în proba serică corespunzătoare	
Amoniac	15-47 μmol/l (25-80 μg/dl)	0,5872
Creatinină	44-168 μmol/l (0,5-1,9 mg/dl)	88,40
Proteina mielinică de bază	<4 μg/l	-
Presiunea LCR	50-180 mmH_2O	-
Volumul LCR (adult)	~ 150 ml	-
Leucocite		
Total	<5/ml	-
Diferențial:		
Limfocite	60-70%	-
Monocite	30-50%	-
Neutrofile	Nu există	-

2 Din moment ce concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea acelorași parametri în plasma sanguină, în același timp. Totuși, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.

3 IgG index = IgG LCR (mg/dl) x albumina serică (g/dl) / IgG seric (g/dl) × albumina LCR (mg/dl)

CONSTITUENȚI CHIMICI AI SÂNGELUI

Vezi și testele funcționale, în special „Testele metabolice și endocrine“

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Acetoacetat plasmatic: <100 µmol/l (<1 mg/dl)	97,95
Albumină serică: 35-55 g/l (3,5-5,5g/dl)	10,00
Aldolază: 0-100 nkat/l (0-6 U/l)	16,67
Alfa$_1$ antitripsina serică: 0,8-2,1 g/l (85-213 mg/dl)	0,01
Alfa fetoproteina (adult) serică: <30 µg/l (<30 ng/ml)	-
Aminotransferaze serice:	
Aspartat (AST, SGOT): 0-0,58 µkat/dl (0-35 U/l)	0,01667
Alanina (ALT,SGPT): 0-0,58 µkat/dl (0-35 U/l)	0,01667
Amoniac, ca NH_3, plasmatic: 6-47 µmol/l (10-80 µg/dl)	0,5872
Amilază serică: 0,8-3,2 µkat/l; 60-180 U/l	0,01667
Anticonvulsivante, nivelurile medicamentelor: vezi fig. 365-8	
Gazele din sângele arterial:	
$[HCO_3^-]$: 21-28 mmol/l (21-30 mEq/l)	-
P_{CO_2}: 4,7-5,9 kPa (35-45 mmHg)	0,1333
pH: 7,38-7,44	-
P_{O_2}: 11-13 kPa (80-100 mmHg)	0,1333
Acidul ascorbic (vitamina C) seric: 23-57 µmol/l (0,4-1,0 mg/dl)	56,78
Barbiturice serice: normal, nedetectabile	
Fenobarbital, nivelul potențial letal: aproximativ 390 µmol/l (9 mg/dl)	43,06
Majoritatea barbituricelor cu durată de acțiune scurtă, nivelul potențial letal: aproximativ 150 µmol/l (35 mg/dl)	4,419
Beta-hidroxibutirat plasmatic: <300 µmol/l (<3 mg/dl)	96,05
Bilirubina totală serică (Malloy-Evelyn): 5,1-17 µmol/l (0,3-1,0 mg/dl)	17,10
Directă serică: 1,7-5,1 µmol/l (0,1-0,3 mg/dl)	17,10
Indirectă serică: 3,4-12 µmol/l (0,2-0,7 mg/dl)	17,10
Calciferol (vitamina D) plasmatică:	
1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$]: 40-160 pmol/l (16-65 pg/ml)	2,4
25-hidroxivitamina D [25(OH)D]: 20-200 nmol/l (8-80 ng/ml)	2,496
Calciu ionizat: 1,1-1,4 mmol/l (4,5-5,6 mg/dl)	0,2495
Calciu plasmatic: 2,2-2,6 mmol/l (9-10,5 mg/dl)	0,2495
Concentrația de dioxid de carbon în plasmă (nivelul mării): 21-30 mmol/l (21-30 mEq/l)	-
Presiunea dioxidului de carbon (CO_2), sângele arterial (nivelul mării): 4,7-5,9 kPa (35-45 mmHg)	0,1333
Concentrația monoxidului de carbon în sânge: simptome la o saturație a hemoglobinei de peste 20%	
Carotenoizi în ser: 0,9-5,6 µmol/l (50-300 µg/dl)	0,01863
Ceruloplasmină în ser: 270-370 mg/l (27-37 mg/dl)	10,00
Clor în ser (ca Cl^-): 98-106 mmol/l (98-106 mEq/l)	-
Colesterol: vezi tabelul A-4	
Complement în ser:	
C3: 0,55-1,20 g/l (55-120 mg/dl)	0,01
C4: 0,20-0,50 g/l (20-50 mg/dl)	0,01
Cupru în ser: 11-22 µmol/l (70-140 µg/dl)	0,1574
Creatinin kinaza în ser (total):	
Femei: 0,17-1,17 µkat/l (10-70 U/l)	0,01667
Bărbați: 0,42-1,50 µkat/l (25-90 U/l)	0,01667
Creatinin kinaza-MB: 0-7 µg/l	-
Creatinină în ser: <133 µmol/l (<1,5 mg/dl)	88,40
Digoxin, ser:	
Nivel terapeutic: 0,6-2,8 nmol/l (0,5-2,2 ng/ml)	1,281
Nivel toxic: >3,1 nmol/l (>2,4 ng/ml)	1,281
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA): <670 nkat/l (<40 U/l)	16,67
Etanol în sânge:	
Schimbări de comportament: >4,3 mmol/l (>20 mg/dl)	0,2171
Intoxicație legală: >17 mmol/l (>80 mg/dl)	0,2171
Comă și moarte: >65 mmol/l (>300 mg/dl)	0,2171
Acizi grași liberi (neesterificați) în plasmă: 180 mg/l (< 18 mg/dl)	10
Feritină în ser:	
Femei: 10-200 µg/l (10-200 ng/ml)	-
Bărbați: 15-400 µg/l (15-400 ng/ml)	-
Fibrinogen în plasmă: vezi „Evaluări hematologice: plachete și coagulare“	
Produși de degradare ai fibrinogenului: vezi „Evaluări hematologice: plachete și coagulare“	
Acidul folic în hematii: 340-1020 nmol/l hematii (150-450 ng/ml hematii)	2,266
Acid folic în ser: 7-36 nmol/l celule (3-16 ng/ml celule)	
Gastrină serică: 40-200 ng/l (40-200 pg/ml)	-
Glucoză (à jéun) plasmatică:	
Normal: 4,2-6,4 mmol/l (75-115 mg/dl)	0,05551
Diabet zaharat: >7,8 mmol/l [>140 mg/dl (la mai mult de o măsurătoare)]	0,05551
Glucoză, la 2 ore postprandial, în plasmă:	
Normal<7,8 mmol/l (<140 mg/dl)	0,05551
Toleranță alterată la glucoză: 7,8-11,1 mmol/l (140-200mg/dl)	0,05551
Diabet zaharat: >11,1 mmol/l la mai mult de o măsurătoare (>200 mg/dl)	0,05551
Hemoglobina în sânge (nivelul mării):	
Bărbați: 140-180 g/l (14-18 g/dl)	10,00
Femei: 120-160 g/l (12-16 g/dl)	10,00
Hb A_{1C}: până la 6% din Hb totală	-
Imunoglobuline serice:	
IgA: 0,9-3,2 g/l (90-325 mg/dl)	0,01
IgD: 0-0,08 g/l (0-8 mg/dl)	0,01
IgE <0,00025 g/l (<0,025 mg/dl)	0,01
IgG: 8,0-15,0 g/l (800-1500 mg/dl)	0,01
IgM: 0,45-1,5 g/l (45-150 mg/dl)	0,01
Fier seric: 9-27 µmol/l (50-150 µg/dl)	0,1791
Capacitatea serică de legare a fierului: 45-66 µmol/l (250-370 µg/dl)	0,1791
Saturația : 0,2-0,45 (20-45%)	
Lactat dehidrogenaza serică: 1,7-3,2 µkat/l (100-190 U/l)	0,01667
Izoenzimele lactat dehidrogenazei serice (agaroză):	
Fracțiunea 1(din total): 0,14-0,25 (14-26%)	0,01
Fracțiunea 2: 0,29-0,39 (29-39%)	0,01
Fracțiunea 3: 0,20-0,25 (20-26%)	0,01
Fracțiunea 4: 0,08-0,16 (8-16%)	0,01
Fracțiunea 5: 0,06-0,16 (6-16 %)	0,01

Lactat în plasma venoasă: 0,6-1,7 mmol/l (5-15 mg/dl)	0,1110
Plumb seric: <1,0 μmol/l (<20 μg/dl)	0,04826
Lipaze serice: 0-2,66 μkat/l (0-160 U/l)	0,01667
Lipide: vezi tabelul A-4	
Lipide, trigliceride serice: vezi „Trigliceride“	
Lipoproteine: vezi tabelul A-4	
Litiu seric:	
Nivel terapeutic: 0,6-1,2 mmol/l (0,6-1,2 mEq/l	-
Nivel toxic: >2 mmol/l (>2 mEq/l)	-
Magneziu seric: 0,8-1,2 mmol/l (1,8-3 mg/dl)	0,4114
Osmolalitatea plasmei: 285-295 mmol/kg ser deproteinizat (285-295 mOsm/kg ser deproteinizat)	-
Conținutul în oxigen:	
Sânge arterial (nivelul mării): 17-21% volume	-
Sânge venos din braț (nivelul mării): 10-16% volume	-
Saturație procentuală în oxigen (nivelul mării):	
Sânge arterial: 0,97 mol/mol (97%)	0,01
Sânge venos din braț: 0,60-0,85 mol/mol (60-85%)	0,01
Presiunea parțială a oxigenului în sânge (P_{O2}): 11-13 kPa (80-100 mmHg)	0,1333
pH sanguin: 7,38-7,44	
Fenitoin plasmatic: vezi figura 365-8	
Fosfataza acidă serică: 0,90 nkat/l (0-5,5 U/l)	-
Fosfataza alcalină, ser: 0,5-2 nkat/l (30-120 U/l)	-
Fosforul anorganic seric: 1-1,4 mmol/l (3-4,5 mg/dl)	0,3229
Potasiu seric: 3,5-5 mmol/l (3,5-5 mEq/l)	-
Proteine totale serice: 55-80 g/l (5,5-8 g/dl)	10
Fracțiuni proteice, ser:	
Albumină: 35-55 g/l [3,5-5,5 g/dl (50-60%)]	10
Globuline: 20-35 g/l [2-3,5 g/dl (40-50%)]	10
Alfa 1: 2-4 g/l [0,2-0,4 g/dl (4,2-7,2%)]	10
Alfa 2: 5-9 g/l [0,5-0,9 g/dl (6,8-12%)]	10
Beta: 6-11 g/l [0,6-1,1 g/dl (9,3-15%)]	10
Gamma: 7-17 g/l [0,7-1,7 g/dl (13-23%)]	10
Piruvat în plasma venoasă: 60-170 μmol/l (0,5-1,5 mg/dl)	113,6
Quinidină serică:	
Nivel terapeutic: 4,6-9,2 μmol/l (1,5-3 mg/l)	3,082
Nivel toxic: 15,4-18,5 μmol/l (5-6 mg/l)	3,082
Salicilați plasmatici: 0 mmol/l	-
Nivel terapeutic: 1,4-1,8 mmol/l (20-25 mg/dl)	0,07240
Nivel toxic: >2,2 mmol/l (>30 mg/dl)	0,07240
Sodiu seric: 136-145 mmol/l (136-145 mEq/l)	-
Steroizi: vezi „Teste metabolice și endocrine“	-
Transferină serică: 2,3-3,9 mg/l (230-390 μg/dl)	10
Trigliceride: <1,8 mmol/l (<160 mg/dl)	0,01129
Troponina I serică: 0-0,4 μg/l (0-0,4 ng/ml)	-
Troponina T serică: 0-0,1 μg/l (0-0,1 ng/ml)	-
Uree serică: 3,6-7,1 mmol/l (10-20 mg/dl)	0,3570
Acid uric seric:	
Bărbați: 150-480 μmol/l (2,5-8 mg/dl)	59,48
Femei: 90-360 μmol/l (1,5-6 mg/dl)	59,48
Vitamina A serică: 0,7-3,5 μmol/l (20-100 μg/dl)	0,03491
Vitamina B_{12} serică: 148-443 pmol/l (200-600 pg/ml)	0,7378
Zinc seric: 11,5-18,5 μmol/l (75-120 μg/dl)	0,1530

TESTE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

Gradientul arteriovenos de oxigen: 30-50 ml/l
Debit cardiac (Fick): 2,5-3,6 l/m² de suprafață corporală, pe minut
Indexuri de contractilitate:
dp/*dt* maxim al ventriculului stâng: 1650 mmHg/s (medie, 1320-1880 mmHg/s)
(*dp*/*dt*)/PD, unde PD=40 mmHg: 37,6±12,2s^{-1} (PD, presiune diastolică)
Rata de ejecție sistolică medie ponderată (angiografie): 3,32±0,84 volume telediastolice pe secundă
Velocitatea medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie): 1,66±0,42 circumferințe pe secundă
Fracția de ejecție, volum-bătaie/volum telediastolic (VB/VTD): normal: 0,55-0,78, medie: 0,67
Volum telediastolic: 75 ml/m² (medie, 60-88 ml/m²)
Volum telesistolic: 25 ml/m² (medie: 20-33 ml/m²)
Contracția ventriculului stâng:
Indexul contracției-bătaie: 30-110 (g·m)/m²
Indexul contracției pe minut a ventriculului stâng: 1,8-6,6 [(kg·m)/m²]/min
Indexul consumului de oxigen: 110-150 ml
Aportul maxim de oxigen: normal 20-60 ml/min, medie: 35 ml/min
Rezistența vasculară pulmonară: 20-120 (dyn·s)/cm⁵ (2-12 kPa·s/l)
Rezistența vasculară sistemică: 770-1500 (dyn·s)/cm⁵ (77-150 kPa·s/l)

TESTE GASTROINTESTINALE

Vezi și „Analiza materiilor fecale“

Teste de absorbție:
Testul de absorbție cu D-xiloză: Se administrează oral 25 g xiloză în soluție apoasă după un post nocturn. Urina colectată în următoarele 5 ore ar trebui să conțină 33-53 mmol (5-8 g) (sau >20% din doza ingerată). Xiloza serică ar trebui să fie 1,7-2,7 mmol (25-40 mg/dl) la o oră după doza orală.
Testul de absobție a vitaminei A: Se prelevează o probă de sânge după o perioadă de post și se aministrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă. Nivelul seric al vitaminei A ar trebui să crească la de două ori nivelul anterior în 3-5 ore.
Testul cu Bentiromidă (funcția pancreatică): Se administrează 500 mg bentiromidă (chymex) oral; se măsoară nivelul plasmatic și/sau urinar al acidului para-aminobenzoic (PABA)
Plasmă: >3,6 (±1,1) μg/ml la 90 minute
Urină: >50%, recuperat ca PABA la 6 ore

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Suc gastric:	
Volum:	
24 ore: 2-3 l	
Nocturn: 600-700 ml	
Bazal, de post: 30-70 ml/h	
Reacții:	
pH: 1,6-1,8	
Aciditatea titrabilă a sucului după post: 4-9 μmol/s (15-35 mEq/h)	0,261
Secreția acidă:	
Bazal:	
Femei (medie ± 1 SD): 0,6±5 μmol/s (2±1,8 mEq/h)	0,2778
Bărbați (medie ± 1 SD): 0,8±0,6 μmol/s (3±2 mEq/h)	0,2778

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Maximal (după administrarea subcutanată de fosfat acid de histamină, 0,004 mg/kg corp, precedat de 50 mg prometazină sau după betazol 1,7 mg/kg corp sau pentagastrină 6 μg/kg corp):	
Femei (medie ± 1 SD): 4,4± 1,4 μmol/s (16±5 mEq/h)	0,2778
Bărbați (medie ± 1 SD): 6,4±1,4 μmol/s (23±5 mEq/h)	0,2778
Debit acid bazal/debit acid maximal: 0,6 sau mai puțin	-
Gastrină în ser: 40-200 ng/l (40-200 pg/ml)	-
Testul la secretină (funcția pancreatică exocrină): 1 unitate pe kg corp, intravenos	
Volum (suc pancreatic): >2 ml/kg în 80 minute	-
Concentrația bicarbonatului: >80 mmol/l (>80 mEq/l)	-
Secreția de bicarbonat: >10 mmol în 30 minute (>10 mEq în 30 minute)	-

TESTE METABOLICE ȘI ENDOCRINE

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Adrenocorticotropină (ACTH) plasmatică, 8 a.m.: 2-11 pmol/l (9-25 pg/ml)	0,2202
Teste ale funcției corticosuprarenalei: vezi capitolul 332	-
Teste ale funcției medulosuprarenalei: vezi capitolul 333	-
Adrenocorticoizi plasmatici:	
Aldosteron, 8 a.m.: < 220 pmol/l (pacient în clinostatism, după aport de 100 mEq Na și 60-100 mEq K) (< 8 ng/dl)	27,74
Cortizol:	
8 a.m.: 140-690 nmol/l (5-25 μg/dl)	27,59
4 p.m.: 80-330 nmol/l (3-12 μg/dl)	27,59
Dehidroepiandrosteron (DHEA): 7-31 nmol/l (2-9 μg/l)	3,467
Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat): 1,3-6,8 μmol/l (500-2500 μg/l)	0,002714
11-deoxicortizol (compus S): <30 nmol/l (<1 μg/dl)	28,86
17-hidroxiprogesteron:	
Femei: faza foliculară 0,6-3 nmol/l (0,2-1 μg/l); faza luteală 1,5-10,6 nmol/l (0,5-3,5 μg/l)	3,026
Bărbați: 0,2-9 nmol/l (0,06-3 μg/l)	3,026
Excreția urinară a adrenocorticosteroizilor:	
Aldosteron: 14-53 nmol/zi (5-19 μg/zi)	2,774
Cortizol liber: 55-275 nmol/zi (20-100 μg/zi)	2,759
17-hidroxicorticosteroizi: 5,5-28 μmol/zi (2-10 mg/zi)	2,759
17-cetosteroizi:	
Bărbați: 20-69 μmol/zi (6-20 mg/zi)	3,467
Femei: 20-59 μmol/zi (6-17 mg/zi)	3,467
Angiotensina II plasmatică, 8 a.m.: 10-30 nmol/l (10-30 pg/ml)	-
Argininvasopresină (AVP) plasmatică: după aport de lichide: 1,5-5,6 pmol/l (1,5-6 ng/l)	0,92
Calcitonină plasmatică: <50 ng/l (<50 pg/ml)	-
Excreția urinară de catecolamine:	
Catecolamine libere: <590 nmol/zi (<100 μg/zi)	5,991

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Epinefrină: <275 nmol/zi (<50 μg/zi)	5,458
Metanefrină: <7 μmol/zi (<1,3 mg/zi)	5,458
Norepinefrină: 89-473 nmol/zi (15-80 μg/zi)	5,91
Acid vanilmandelic (VMA): <40 μmol/zi (<8mg/zi)	5,046
Glucagon plasmatic: 50-100 ng/l (50-100 pg/ml)	-
Teste funcționale gonadice: vezi capitolele 336 și 337	
Steroizi gonadali plasmatici:	
Androstendion:	
Femei: 3,5-7 nmol/l (1-2 ng/ml)	3,492
Bărbați: 3-5 nmol/l (0,8-1,3 ng/ml)	3,492
Estradiol:	
Femei: 70-220 pmol/l (20-60 pg/ml), mai crescut la ovulație	3,671
Bărbați: <180 pmol/l (<50 pg/ml)	3,671
Progesteron:	
Bărbați, fete prepubere, femei în perioada preovulatorie și postmenopauză: <6 nmol/l (<2 ng/ml)	3,180
Femei în perioada maximă luteală: 6-60 nmol/l (2-20 ng/ml)	3,180
Testosteron:	
Femei: <3,5 nmol/l (<1 ng/ml)	3,467
Bărbați: 10-35 nmol/l (3-10 ng/ml)	3,467
Băieți și fete înainte de pubertate: 0,17-0,7 nmol/l (0,05-0,2 ng/ml)	3,467
Gonadotropine plasmatice:	
Femei mature, premenopauză, cu excepția perioadei ovulatorii:	
FSH: 1,4-9,6 UI/l (1,4-9,6 mUI/ml)	-
LH: 0,8-26 UI/l (0,8-2,6 mUI/ml)	-
Perioada ovulatorie:	
FSH: 2,3-21 UI/l (2,3-21 mUI/ml)	-
LH: 25-57 UI/l (25-57 mUI/ml)	-
Femei postmenopauză:	
FSH: 34-96 UI/l (34-96 mUI/ml)	-
LH: 40-104 UI/l (40-104 mUI/ml)	-
Bărbați maturi:	
FSH: 0,9-15 UI/l (0,9-15 mUI/ml)	-
LH: 1,3-13 UI/l (1,3-13 mUI/ml)	-
Copii de ambe sexe, prepubertate:	
LH: 1-5,9 UI/l (1-5,9 mUI/ml)	-
Hormonul de creștere, după 100 g glucoză per os: <2 μg/l (<2 ng/ml)	-
Gonadotropina corionică umană, subunitatea beta (beta-hCG) în plasmă:	
Bărbați și femei în afara sarcinii: <3UI/l (<3 mUI/ml)	-
Insulina în ser și plasmă, à jéun: 43-186 pmol/l (6-26 μU/ml)	7,175
Factorul de creștere I insulin-like (somatomedina C, IGF-1/SM C): vezi capitolul 329	
Oxitocina : 1-4 pmol/l (1,25-5 ng/l)	0,8
Pick-ul ovulator la femei: 4-8 pmol/l (5-10 ng/l)	-
Teste funcționale ale pancreasului insular: vezi capitolul 334	
Teste funcționale ale paratiroidei: vezi capitolul 354	
Teste funcționale ale glandei pituitare: vezi capitolele 328-330	
Teste de sarcină: vezi capitolul 337	
Prolactina serică: 2-15 μg/l (2-15 ng/ml)	-

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Teste funcționale ale sistemului renină-angiotensină: vezi capitolul 332	
Analiza spermei: vezi capitolul 336	
Teste funcționale tiroidiene:	
Teste dinamice ale funcției tiroidiene: vezi capitolul 331	
Captare de iod radioactiv, la 24 ore: 5-30 % (media variază în diferite zone, datorită variațiilor în aportul de iod)	-
T_3 adsorbit pe rășini: 0,25-0,35 (25-35 %) (variază în funcție de laborator; pentru calcularea T_4 liber, vezi capitolul 331)	0,01
Triiodotironina inversă plasmatică (reverse triiodothironine, rT_3): 0,15-0,61 nmol/l (10-40 ng/dl)	0,01536
TSH: 0,4-5 mU/l (0,4-5 μU/ml)	-
Tiroxina (T_4) în ser, prin tehnica RIA: 64-154 nmol/l (5-12 μg/dl)	12,86
Triiodotironina (T_3) în plasmă: 1,1-2,9 nmol/l (70-190 ng/dl)	0,01536

TESTE FUNCȚIONALE PULMONARE

Vezi tabelul A-9

TESTE FUNCȚIONALE RENALE

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Clearance-uri (corectate la 1,72 m^2 suprafață corporală)	
Măsurarea ratei filtrării glomerulare:	
Clearance la insulină (Cl):	
Bărbați (medie ± 1 SD): 2,1±0,4 ml/s (124±25,8 ml/min)	0,01667
Femei (medie ± 1 SD): 2±0,2 ml/s (119±12,8 ml/min)	0,01667
Clearance endogen al creatininei: 1,5-2,2 ml/s (91-130 ml/min)	0,01667
Uree: 1-1,7 ml/s (60-100 ml/min)	0,01667
Măsurarea fluxului plasmatic renal efectiv și a funcției tubulare:	
Clearance acid p-aminohipuric (Cl_{PAH}):	
Bărbați (medie ± 1 SD): 10,9± 2,7 ml/s (654±163 ml/min)	0,01667
Femei (medie ± 1 SD): 9,9±1,7 ml/s (594±102 ml/min)	0,01667
Teste de concentrație și diluție:	
Densitate specifică a urinei:	
După o restricție la lichide de 12 ore: 1025 sau mai mult	-
După aport de lichide timp de 12 ore: 1003 sau mai puțin	-
Excreția de proteine în urină: <0,15 g/zi (<150 mg/zi)	0,01
Bărbați: 0-0,06 g/zi (0-60 mg/zi)	0,01
Femei: 0-0,09 g/zi (0-90 mg/zi)	0,01
Densitate specifică, nivel maxim: 1002-1028	-
Reabsorbție tubulară, fosfor: 79-94% din filtratul glomerular	-

EVALUĂRI HEMATOLOGICE

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Vezi și „Constituenți chimici ai sângelui“	
Măduva osoasă: vezi tabelul A-6	-
Carboxihemoglobina:	
Nefumători: 0-0,023 (0-2,3 %)	0,01
Fumători: 0,021-0,042 (2,1-4,2%)	0,01
Eritrocite:	
Numărătoare: 4,15-4,90 X 10^{12}/l (4,15-4,90 x 10^6/mm^3)	-
Volum de distribuție: 0,13-0,15 (13-15%)	-
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza: 12,1±2 UI/gHb (OMS)	-
Durată de viață:	
Supraviețuire normală: 120 zile	-
Marcate cu Crom, timp de înjumătățire ($t_{1/2}$): 28 zile	-
Hemoglobină eritrocitară medie (HEM): 28-33 pg/celulă (28-33 pg/celulă)	-
Concentrație de hemoglobină eritrocitară medie (CHEM): 320-360 g/l (32-36 g/dl)	10
Volum eritrocitar mediu (VEM): 86-98 fl (86-98 μm^3)	-
Testul Ham (ser acid): negativ	-
Haptoglobină serică: 0,5-2,2 g/l (50-220 mg/dl)	0,01
Hematocrit:	
Bărbați: 0,42-0,52 (42-52%)	-
Femei: 0,37-0,48 (37-48%)	-
Hemoglobină	
Plasmă: 0,01-0,05 g/l (1-5 mg/dl)	0,01
Sânge total:	
Bărbați: 8,1-11,2 mmol/l (13-18 g/dl)	-
Femei: 7,4-9,9 mmol/l (12-16 g/dl)	-
Hemoglobină A_2 (HbA_2): 0,015-0,035 (1,5-3,5%)	0,01
Hemoglobină fetală (HbF): <0,02 (<2%)	0,01
Leucocite:	
Fosfataza alcalină (PAL): 0,2-1,6 μkat/l (13-100 μ/l)	-
Numărătoare: 4,3-10,8 x 10^9/l (4,3-10,8 x 10^3/mm^3)	
Formula leucocitară:	
Neutrofile: 0,45-0,74 (45-74%)	
Neutrofile tinere: 0-0,,4 (0-4%)	
Limfocite: 0,16-0,45 (16-45%)	
Monocite: 0,04-0,10 (4-10%)	
Eozinofile: 0-0,07 (0-7%)	
Bazofile: 0-0,02 (0-2%)	
Methemoglobina:<2 mg/l (<2 μg/ml)	-
Fragilitatea osmotică:	
Hemoliză ușoară: 0,45-0,39%	-
Hemoliză completă: 0,33-0,30%	-
Plachete și parametri de coagulare:	
Alfa$_2$ antiplasmina: 70-130 %	
Antitrombina III: 80-120%	
Timp de sângerare <7 min	
Timp de liză a euglobulinei: >2 ore	
Factor II: 60-100%	
Factor V: 60-100%	
Factor VII: 60-100%	
Factor IX: 60-100%v	
Factor X: 60-100%	
Factor XI: 60-100%	
Factor XII: 60-100%	
Factor XIII: 60-100%	
Fibrinogen: 200-400 mg/dl	
Plasminogen: 2,4-4,4 CTA U/ml	
Proteina C (test antigenic): 58-148%	
Proteina S (test antigenic): 58-148%	

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Timp parțial de tromboplastină (PTT activat): se compară cu controlul	
Timp de protrombină : control ± 1s	
Plachete: 130-400 x 10^9/l (130000-400000/mm^3)	
Timp de trombină: control ± 3s	
Antigenul von Willebrand: 60-150%	
Protoporfirină eritrocitară liberă (FEP): 0,28-0,64 µmol/l de eritrocite (16-36 µg/dl de eritrocite)	0,0177
Eritrocite (vezi „Eritrocite“)	
Testul Schilling: 7-40% de vitamină B_{12} administrată per os excretată în urină	
Viteza de sedimentare:	
Westergren, <50 de ani :	
Bărbați: 0-15 mm/oră	
Femei: 0-20 mm/oră	
Westergren, > 50 de ani:	
Bărbați: 0-20 mm/oră	
Femei: 0-30 mm/oră	
Hemoliza la sucroză: negativă	
Vâscozitate:	
Plasmă: 1,7-2,1	
Ser: 1,4-1,8	
Globule albe (vezi „Leucocite“)	

ANALIZA MATERIILOR FECALE

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Materii fecale:	
Greutate : <197,5 (115±41) g/zi	-
Greutate uscată: <66,4 (34±15) g/zi	-
$Alfa_1$ antitripsină: 0,98 (±0,17) mg/g de materii fecale uscate	-
Coproporfirină: 600-1500 nmol/zi (400-1000 µg/zi)	1,527
Grăsime (la o dietă conținând cel puțin 50 g grăsime): <6 (4±1,5) g/zi, măsurată din scaunul colectat 3 zile (sau mai mult)	
Procent de greutate uscată: 0,3 (<30,4%)	0,01
Coeficient de absorbție a grăsimii: >0,95 (>95%)	0,01
Acizi grași:	
Liberi: 0,01-0,10 (1-10 % de materie uscată)	0,01
Saponificați: 0,005-0,12 (0,5-12% de materie uscată)	0,01
Azot:<1,7 (1,4±0,2) g/zi	-
Conținut în proteine: minim	-
Urobilinogen: 68-470 µmol/zi (40-280 mg/zi)	1,693
Apă: 0,65 (aproximativ 65%)	0,01

ANALIZA URINEI

Vezi și „Teste metabolice și endocrine“

	Factor de conversie (FC) C x FC = SI
Aciditate titrabilă: 20-40 mmol/zi (20-40 mEq/zi)	-
Amoniac: 30-50 mmol/zi (30-50 mEq/zi)	-
Amilaze: 35-260 unități Somogyi/ oră	-
Clearance amilaze/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cl}) x 100]: 1-5	-
Bentiromidă (funcția pancreatică): 50% excretată în 6 ore ca acid p-aminobenzoic (PABA) după administrarea de 500 mg bentiromidă per os	-
Calciu (10 mEq/zi sau 200 mg/zi în dietă): <3,8 mmol/zi (<7,5 mEq/zi)	0,5
Catecolamine: vezi „Teste metabolice și endocrine“	-
Cupru: 0-0,4 µmol/zi (0-25 µg/zi)	0,01574
Coproporfirine (tipurile I și III): 150-460 nmol/zi (100-300 µg/zi)	1,527
Creatina sub formă de creatinină:	
Bărbat adult: <380 µmol/zi (<50 mg/zi)	7,625
Femeie adultă: <760 µmol/zi (<100 mg/zi)	7,625
Creatinină: 8,8-14 mmol/zi (1-1,6 g/zi)	8.840
Glucoză (metoda oxidativă): 0,3-1,7 mmol/zi (50-300 mg/zi)	0,5551
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA): 10-47 µmol/zi (2-9 mg/zi)	5,230
Plumb: <0,4 µmol/zi (<80 µg/zi)	0,004826
Proteine:<0,15 g/zi (<150 mg/zi)	0,1
Porfobilinogen: absent	-
Potasiu: 25-100 mmol/zi [25-100 mEq/zi (variază în funcție de aport)]	-
Sodiu: 100-260 mmol/zi [100-260 mEq/zi (variază în funcție de aport)]	-
Urobilinogen: 1,7-5,9 µmol/zi (1-3,5 mg/zi)	5,230
Excreția de D-xiloză: 5-8 g în următoarele 5 ore după o doză orală de 25 g	-

Tabel A-1

Unități ale sistemului internațional (SI) și alte unități

Cantitate	Numele unității	Simbol	Derivate din unități
UNITĂȚI DE BAZĂ ALE SI			
Lungime	metri	m	
Masă	kilogram	kg	
Timp	secundă	s	
Temperatură termodinamică	Kelvin	K	
Cantitate de substanță	mol	mol	
UNITĂȚI DERIVATE DIN CELE SI			
Arie	metru pătrat	m^2	
Forță	newton	N	$(m \cdot kg)/s^2$
Presiune	pascal	Pa	$N \cdot m^2$
Lucru mecanic, energie	joule	J	$N \cdot m$
Temperatură Celsius	grade Celsius	°C	K
ALTE UNITĂȚI UTILIZATE			
Timp	minut	min	
	oră	h	
	zi	zi	
Volum	litru	l	

Tabel A-2

Unități derivate ale radiației

Cantitate	Unitate veche	Unitate SI	Numele unității SI (și abre-vierea)	Conversiune
Activitate	curie (Ci)	Dezinte-grare per secundă (dps)	becquerel (Bq)	1 Ci=3,7X10^{10} Bq 1 mCi=37 mBq 1 mCi=0,037 MBq sau 37 GBq 1 Bq=2,703 X10^{-11} Ci
Doză absorbită	rad	joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy=100 rad 1 rad=0,01 Gy 1 mrad=10^{-3} cGy
Expunere	roentgen (R)	coulomb per ki-logram (C/kg)	-	1 C/kg=3876 R 1 R=2,58X10^{-4} C/kg 1 mR=258pC/kg
Echivalent doză	rem	joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv=100 rem 1 rem=0,01 Sv 1 mrem=10 μSv

Tabel A-3

Prefixele SI și simbolurile lor

Factor	Prefix	Simbol pentru prefix
10^{9}	giga	G
10^{6}	mega	M
10^{3}	kilo	k
10^{2}	hecto	h
10^{1}	deca	da
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	alto	a

Tabel A-4

Clasificarea valorilor colesterolului total, LDL-colesterolui și HDL-colesterolului

	Colesterolul total plasmatic	LDL-colesterol	HDL-colesterol	Factor de conversie (C la SI)
Normal	<5,20 mmol/l (< 200 mg/dl)	<3,36 mmol/l (<130 mg/dl)	>1,55 mmol/l (>60 mg/dl)	0,02586
La limită	5,20-6,18 mmol/l (200-239 mg/dl)	3,36-4,11 mmol/l (130-159 mg/dl)	0,9-1,55 mmol/l (35-60 mg/dl)	0,02586
Patologic	≥6,21 mmol/l (≥240 mg/dl)	≥4,14 mmol/l (≥160 mg/dl)	<0,9 mmol/l (<35 mg/dl)	0,02586

SURSA: Adaptat după raportul Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol. Circulation 89:1329, 1994

Tabelul A-5

Valorile normale ale măsurătorilor ecocardiografice Doppler la adulți

	Limite	Medie
DVD(cm)	0,9-2,6	1,7
DIVS(cm)	3,5-5,7	4,7
Grosimea peretelui posterior al VS(cm)	0,6-1,1	0,9
Grosimea SIV(cm)	0,6-1,1	0,9
Dimensiunea atriului stâng(cm)	1,9-4	2,9
Dimensiunea rădăcinii aortei(cm)	2-3,7	2,7
Separarea cuspelor aortice(cm)	1,5-2,6	1,9
Procentul scurtării fracționale	34-44%	36%
Fluxul mitral(m/s)	0,6-1,3	0,9
Fluxul tricuspidian(m/s)	0,3-0,7	0,5
Artera pulmonară(m/s)	0,6-0,9	0,75
Aorta(m/s)	1-1,7	1,35

NOTĂ: DVD, dimensiuniea ventriculului drept; DIVS, dimensiunea internă a ventriculului stâng; VS, ventricul stâng; SIV, sept interventricular

SURSĂ: După H Feigenbaum, *Echocardiografie*, 5th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1994

Tabelul A-6

Numărul celulelor nucleate diferențiate ale măduvei osoase

	Normal, medie%*	Limite, %#		Normal, medie%*	Limite, %#
Linia mieloidă	56,7		Linia eritroidă	25,6	
Seria neutrofilică	53,6		Pronormoblaști	0,6	0,2-1,3
Mieloblaști	0,9	0,2-1,5	Normoblaști bazofili	1,4	0,5-2,4
Promielocite	3,3	2,1-4,1	Normoblaști policromatofili	21,6	17,9-29,6
Mielocite	12,7	8,2-15,7	Normoblaști ortocromatici	2	0,4-4,6
Metamielocite	15,9	9,6-24,6	Megakariocite	<0,1	
Neutrofile tinere	12,4	9,5-15,3	Linia limfocitară	17,8	
Segmentate			Limfocite	16,2	11,1-23,2
Seria eozinofilică	3,1	1,2-5,3	Celule plasmatice	2,3	0,4-3,9
Seria bazofilică	<0,1	0-0,2	Celule reticulare	0,3	0-0,9

* După MM Wintrobe et al, *Clinical Hematology*, 8th ed. Philadelphia, Lea&Febiger, 1981

Limite observate la 12 persoane normale

Tabelul A-7

Eritrocitele și hemoglobina: Valori normale la diferite vârste

				Valori eritrocitare			
Vârsta	Numărul de eritrocite,* 10^{12}/l	Hemoglobina,* g/l (g/dl)	Volum total al reticulocite-lor,* ml/dl	VEM, fl	HEM,pg	CHEM, g/l (g/dl)	DEM, mm
Zilele 1-13	5,1 1	195 50 (19,5 5)	54 10	106-98	38-33	340-360 (36-34)	8,6
Zilele 14-60	4,7 0,9	140 33 (14 3,3)	42 7	90	30	330 (33)	8,1
3 luni la 10 ani	4,5 0,7	122 23 (12,2 2,3)	36 5	80	27	340 (34)	7,7
11-15 ani	4,8	131 (13,14)	39	82	28	340(34)	
Adulți:							
Femei	4,8 0,6	140 20 (14 2)	42 5	90 7	29 2	340 20 (34 2)	7,5 0,3
Bărbați	5,4 0,9	160 20 (16 2)	47 5	90 7	29 2	340 20 (34 2)	7,5 0,3

* Limitele valorilor reprezintă extremele variațiilor observate (93% sau mai mult) la nivelul mării. Valorile sanguine ale persoanelor sănătoase trebuie să se încadreze între aceste limite ± cifrele SD

NOTĂ: VEM, volumul eritrocitar mediu; HEM, hemoglobina eritrocitară medie; CHEM, concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare; DEM, diametrul eritrocitar mediu

SURSĂ: MM Wintrobe et al, *Clinical Hematology*, 8th ed, Philadelphia, Lea&Febiger, 1981

Tabelul A-8

Numărul de leucocite, numărătoarea diferențiată și concentrația de hemoglobină normale la diferite vârste

Vârsta	Leucocite totale	Neutrofile totale	Neutrofile tinere	Neutrofile segmentate	Eozinofile	Bazofile	Limfocite	Monocite
12 luni	11,4 (6-17,5)	3,5 (1,5-8,5)	0,35	3,2	0,3 (0,05-0,7)	0,05 (0-0,2)	7,0 (4-10,5)	0,55 (0,05-1,1)
		31	*3,1*	*28*	*0,4*	*0,4*	*61*	*4,8*
4 ani	9,1 (5,5-15,5)	3,8 (1,5-8,5)	0,27 (0-1)	3,5 (1,5-7,5)	0,25 (0-0,65)	0,05 (0-0,2)	4,5 (2-8)	0,45 (0-0,8)
		42	*3*	*39*	*2,8*	*0,6*	*50*	*5*
6 ani	4,3 (1,5-8)	o,25 (0-1)	4 (1,5-7)	4 (1,5-7)	0,23 (0-0,65)	0,05 (0-0,2)	3,5 (1,5-7)	0,4 (0-0,8)
		51	*3*	*48*	*2,7*	*0,6*	*42*	*4,7*
10 ani	8,1 (4,5-13,5)	4,4 (1,8-8)	0,24 (0-1)	4,2 (1,8-7)	0,2 (0-0,6)	0,04 (0-0,2)	3,1 (1,5-6,5)	0,35 (0-0,8)
		54	*3*	*51*	*2,4*	*0,5*	*38*	*4,3*
21 ani	7,4 (4,5-11)	4,4 (1,8-7,7)	0,22 (0-0,7)	4,2 (1,8-7)	0,2 (0-0,45)	0,04 (0-0,2)	2,5 (1-4,8)	0,30(0-0,80)
		59	*3*	*56*	*2,7*	*0,5*	*34*	*4,0*

NOTĂ: Valorile sunt exprimate în „celule X 10^9/l". Numerele cu caractere italice reprezintă procente.

SURSĂ: E Beutler et al (eds), *Williams Hematology*, 5th ed, New York, McGraw-Hill,1995, cu permisiune

Tabelul A-9

Sumarul valorilor utile în fiziologia pulmonară

		Valori tipice	
	Simbol	Bărbat de 40 de ani, 75 kg, 175 cm înălțime	Femeie de 40 de ani, 60 kg, 160 cm înălțime
MECANICA PULMONARĂ			
Spirometrie-curbe volum-timp:			
Capacitate vitală forțată	FVC	4,8 l	3,3 l
Volum expirator forțat în 1 s	FEV_1	3,8 l	2,8 l
FEV_1/FVC	FEV_1%	76%	77%
Flux expirator maxim	MMF (FEF 25-27)	4,8 l/s	3,6 l/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200-1200)	9,4 l/s	6,1 l/s
Spirometrie- curbe flux-volum:			
Flux expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	V_{max}50(FEF 50%)	6,1 l/s	4,6 l/s
Flux expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	V_{max}75(FEF 75%)	3,1 l/s	2,5 l/s
Rezistența la fluxul de aer:			
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	<3 (cm H_2O/s)/l	
Rezistența căilor respiratorii	Raw	<2,5 (cm H_2O/s)/l	
Conductanța specifică	Sgaw	>0,13 cm H_2O/s	
Complianța pulmonară			
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	Pst TLC	25±5 cm H_2O	
Complianța pulmonară (static)	CL	0,2 l cm H_2O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C(L+T)	0,1 l cm H_2O	
Complianța dinamică a 20 respirații pe minut	C dyn 20	0,25±0,05 l/ cm H_2O	

Tabelul A-9 *Continuare*

Sumarul valorilor utile în fiziologia pulmonară

		Valori tipice	
	Simbol	**Bărbat de 40 de ani, 75 kg, 175 cm înălțime**	**Femeie de 40 de ani, 60 kg, 160 cm înălțime**
Presiunile respiratorii statice maximale:			
Presiune inspiratorie maximă	MIP	>90 cm H_2O	>50 cm H_2O
Presiune expiratorie maximă	MEP	>150 cm H_2O	>120 cm H_2O
VOLUME PULMONARE			
Capacitatea pulmonară totală	TLC	6,4 l	4,9 l
Capacitatea reziduală funcțională	FRC	2,2 l	2,6 l
Volum rezidual	RV	1,5 l	1,2 l
Capacitate inspiratorie	IC	4,8 l	3,7 l
Volum expirator de rezervă	ERV	3,2 l	2,3 l
Capacitate vitală	VC	1,7 l	1,4 l
SCHIMBURILE DE GAZE (NIVELUL MĂRII)			
Presiune arterială a O_2	Pa_{O2}	12,7±0,7 kPa (95±5 mmHg)	
Presiune arterială a CO_2	Pa_{CO2}	5,3±0,3 kPa (40±2 mmHg)	
Saturație arterială a O_2	Sa_{O2}	0,97±0,02 (97±2%)	
pH sanguin arterial	pH	7,4±0,02	
Bicarbonat arterial	HCO_3^-	24+2 mEq/l	
Exces de baze	BE	0±2 mEq/l	
Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DL_{CO}	0,42 ml CO/s/mmHg (25 ml CO/min/mmHg)	
Volumul spațiului mort	V_D	2 ml/kg corp	
Spațiu mort fiziologic; spațiu mort/volumul de aer	V_D/V_T		
Repaus		≤ 35% V_t	
Exercițiu		≤ 20% V_t	
Gradient alveolo-arterial de O_2	$P(A\text{-}a)_{O2}$	≤ 2,7 kPa ≤ 20 kPa (≤ 20 mmHg)	

B

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL PRODUSELOR PATOLOGICE PENTRU CULTURĂ

Laboratorul de microbiologie trebuie informat cu privire la originea produsului patologic recoltat și infecția care este suspectată. Aceste informații sunt importante pentru selectarea mediului de cultură și a duratei de cultivare.

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
SÂNGE				
Sânge pentru culturi uzuale (aerobi, anaerobi, levuri)	Sânge integral	Câte 10 ml în 2 sticluțe pentru adulți și copii; câte 5 ml (dacă e posibil) în 2 sticluțe sugari; mai puțin pentru nou-născuți	Vezi mai jos[a]	Vezi mai jos[b]
Sânge pentru culturi fungice și de *Mycobacterium*	Sânge integral	Câte 10 ml în 2 sticluțe sau în eprubete de separare, dacă așa cere laboratorul	La fel ca pentru culturile uzuale	Se specifică „pentru incubație prelungită“, dacă agentul fungic necesită 4 săptămâni sau mai mult pentru a crește.
Sânge – Isolator (centrifugare)	Sânge integral	10 ml	Eprubete de separare (Isolator)	Procedeu utilizat în special pentru fungi, *Mycobacterium* sau alte microorganisme aerobe dificil de cultivat ori pentru eliminarea antibioticelor din sângele cultivat, în care microorganismele sunt concentrate prin centrifugare
TRACTUL RESPIRATOR				
Nas	Secreție nazală	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Pot fi utilizate tampoane de recoltare din alginat de calciu
Gât	Secreție la nivelul faringelui posterior, al zonelor ulcerative sau purulente	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Vezi mai jos[c]
Spută	Spută proaspătă (nu salivă)	2 ml	Sistem special de colectare a sputei sau recipient steril cu capac filetat	*Motiv de respingere*: materialul recoltat trebuie să fie spută, nu salivă. Examenul prin colorație Gram, cu evidențierea celulelor epiteliale și polimorfonucleare, poate constitui o parte importantă a procesului de analiză. Probele de spută obținute prin metode de provocare nu trebuie respinse.
Aspirat bronșic	Aspirat transtraheal, material recoltat prin bronhoscopie sau aspirat bronșic	1ml de aspirat sau peria de biopsie bronșică în mediu de transport	Eprubetă pentru aspirat steril, tub bronhoscopic sau peria bronhoscopică în recipient steril	În funcție de suspiciunile diagnostice (ex. *Pneumocystis*), pot fi necesare precauții suplimentare
SCAUN				
Scaun pentru culturi uzuale: *Salmonella, Shigella* sau *Campylobacter*	Frotiu rectal sau (de preferat) scaun proaspăt eliminat spontan	1 g scaun sau două frotiuri rectale	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac închis ermetic; sunt acceptate și alte recipiente ermetice	Dacă se suspectează prezența microorganismelor din genul *Vibrio* trebuie anunțat laboratorul și este necesară utilizarea unor eprubete speciale de colectare și transport
Scaun pentru *Yersinia, E. coli* O157	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac închis ermetic	Procedura necesită utilizarea tehnicilor de îmbogățire
Scaun pentru *Aeromonas* și *Plesiomonas*	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac închis ermetic	Pe lângă cultura pentru aceste microorganisme, trebuie realizate culturi și pentru alți patogeni enterici
TRACTUL UROGENITAL				
Urină	Urină eliminată după igienă atentă sau colectată prin cateter	0,5 ml	Recipient ermetic steril sau eprubetă specială pentru transportul urinei	Vezi mai jos[d]

continuare

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
Secreții urogenitale	Secreție vaginală, uretrală sau cervicală, lichid din cavitatea uterină, lichid prostatic etc.	1 tampon sau 0,5 ml lichid	Recipient cu mediu de transport Amies, mediu pentru *Neisseria gonorrhoeae* sau bulion Todd-Hewitt modificat pentru urmărirea streptococilor de grup B	Trebuie evitată recoltarea secreției vaginale pentru cultură „uzuală", dacă nu se suspectează un anumit agent patogen; pentru identificarea mai multor microorganisme (*Streptococcus* de grup B, *Trichomonas, Chlamydia* sau *Candida*), trebuie recoltate probe separate pentru fiecare microorganism.
FLUIDE CORPORALE, ASPIRATE ȘI ȚESUTURI				
Lichid cefalorahidian (puncție lombară)	Lichid cefalorahidian	1 ml pentru culturi uzuale; ≥ 5 ml pentru *Mycobacterium*	Eprubetă sterilă cu dop ermetic	Nu se refrigerează; se transportă la laborator cât mai repede
Fluide corporale	Fluide aspirate aseptic	1 ml pentru culturi uzuale	Eprubetă sterilă cu dop ermetic; proba trebuie transportată în seringa utilizată pentru recoltare, dacă acesteia i se atașează un capac	Pentru anumite fluide (ex. lichid de lavaj peritoneal), un volum cât mai mare de fluid favorizează detectarea bacteriilor aflate în număr mic în produs
Produs biopsic sau de aspirație	Țesut recoltat prin intervenție chirurgicală, os, măduvă osoasă tratată cu anticoagulant, material biopsic sau alte materiale recoltate din zone în mod normal sterile	1 ml lichid sau 1 g țesut	Sistem de transport steril cu mediu de transport; pentru probele de țesut – sticlă sau borcan steril	Identificarea corectă a probelor și a provenienței acestora are o importanță majoră; trebuie recoltată o cantitate suficientă de țesut pentru analize microbiologice și histopatologice.
Plăgi	Puroi, material de colecție din plagă sau abces obținut fără contaminarea cu microfloră normală	2 tampoane sau 0,5 ml puroi	Sistem de transport steril sau eprubetă sterilă cu dop ermetic; pentru culturi anaerobe – sistem de transport în condiții anaerobe sau seringă închisă	Materialul de abces sau alte fluide pot fi colectate în seringă atunci când se poate asigura un mediu anaerob și când volumul colectat este suficient.
RECOMANDĂRI SPECIALE				
Fungi	Pot fi utilizate produsele de cultură menționate mai sus; pentru cultura fungilor, trebuie recoltată urina sau sputa de dimineață	1 ml sau după cum se specifică anterior pentru fiecare produs; pentru analiza urinei, pot fi utile volume mari	Recipient steril ermetic	Materialul recoltat trebuie transportat la laborator în interval de 1 oră. Trebuie evitată contaminarea cu floră normală de la nivelul pielii, tractului vaginal sau al altor suprafețe ale corpului.
Mycobacterium (bacili acidorezistenți)	Spută, țesut, urină, lichide corporale	10 ml lichid sau mici fragmente de țesut. Nu se utilizează tampoane.	Recipient steril ermetic	Detectarea speciilor de *Mycobacterium* este favorizată de utilizarea tehnicilor de concentrație. Frotiurile și culturile din lichide pleurale, peritoneale și pericardiale sunt adeseori sărace. Se recomandă realizarea mai multor culturi pentru același pacient. Cultura în mediu lichid scurtează timpul de detectare a microorganismelor.
Legionella	Lichid pleural, biopsie pulmonară, lichid de lavaj bronhoalveolar, biopsie bronșică/ transbronșică. Transportul imediat la laborator este de o importanță majoră	1 ml lichid; probă de țesut de orice mărime (de preferat de 0,5 g)	—	—
Microorganisme anaerobe	Material de abces sau fluid corporal	1 ml lichid sau 2 tampoane	Este necesară utilizarea unui sistem de transport în condiții anaerobe[e].	Pe lângă cultura pentru microorganismele strict anaerobe, trebuie realizate culturi și pentru bacterii facultativ anaerobe.

continuare

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
Virusuri[f]	Secreții de pe tractul respirator, aspirate de spălătură de pe tractul respirator, secreție nazală, probe de sânge (inclusiv peliculă leucocitară), secreție vaginală sau rectală, secreții de la nivelul leziunilor tegumentare suspecte, probe de scaun (în unele cazuri)	1 ml lichid, 1 tampon sau 1 g scaun (fiecare în mediul adecvat de transport)	În general sunt suficiente recipiente sterile pentru fluide sau scaun ori sistemele pentru cultură virală în cazul tampoanelor (păstrate în gheață, dar nu congelate). Pentru plasmă sau peliculă leucocitară – eprubete sterile (păstrate la 4-8°C). Dacă probele trebuie păstrate mai mult timp, se recomandă de obicei congelarea la – 80°C.	Majoritatea probelor sunt transportate în medii de transport cu antibiotice pentru prevenirea suprainfectării bacteriene și a inactivării virusurilor. Multe probe trebuie păstrate la rece, dar nu congelate, și transportate imediat la laborator. Procedurile și mediile de transport utilizate diferă în funcție de agentul suspectat și de durata transportului.

[a] Pentru probele recoltate de la adulți și copii, trebuie utilizate două sticluțe (mai mici pentru uz pediatric); una cu dextroză-fosfat, soia triptică sau alt bulion adecvat și cealaltă cu tioglicolat sau alt bulion conținând agenți reducători pentru izolarea microorganismelor strict anaerobe. Pentru situații speciale (ex. suspiciune de infecție fungică, endocardită cu cultură negativă sau micobacteriemie), trebuie utilizate alte sisteme de colectare a sângelui (sisteme Isolator; vezi tabelul).

[b] *Colectare*: Trebuie aplicate metode de dezinfecție pentru pacient și de sterilizare pentru sticlă. Nu trebuie permisă pătrunderea aerului în sticlele cu bulion de cultură anaerobă. *Foarte important*: Nu există teste microbiologice de importanță clinică mai mare decât detectarea agenților patogeni prezenți în sânge. Identificarea rapidă a agenților bacterieni și fungici este un factor determinant pentru viața pacienților. Prezența bacteriilor în sânge poate fi continuă (în endocardite, sepsis în stadiu avansat, în fazele incipiente ale salmonelozei și brucelozei) sau intermitentă (în majoritatea infecțiilor bacteriene). Majoritatea sistemelor de transport al sângelui pentru cultură conțin 2 sticluțe cu mediu nutritiv cu bulion: una pentru cultura microorganismelor aerobe și facultativ anaerobe și una care se menține în condiții anaerobe. Dacă însă este suspectată o bacteriemie/fungemie continuă, înainte de instituirea terapiei trebuie recoltate 2-3 eșantioane de probe, chiar mai multe dacă se suspectează prezența unor microorganisme ce se dezvoltă greu în culturi. În cazul bacteriemiei intermitente, se recoltează 2-3 probe pe oră în primele 24 h.

[c] Microflora normală include streptococi alfa-hemolitici, specii saprofite de *Neisseria*, bacili difterici, stafilococi. Cultura aerobă a secrețiilor de la nivelul gâtului (care se realizează uzual) urmărește evidențierea streptococilor beta-hemolitici și a altor microorganisme potențial patogene. Chiar dacă sunt considerate ca făcând parte din flora normală, majoritatea laboratoarelor pun în evidență, la cerere, și microorganisme din speciile *Streptococcus aureus, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. Dacă se suspectează prezența speciilor *Neisseria gonorrhoeae* și *Corynebacterium diphtheriae*, sunt necesare culturi speciale.

[d] (1) Pentru probele recoltate în condiții speciale de igienă, de la jumătatea jetului urinar sau prin sondă permanentă, care conțin peste 50.000 microorganisme/ml și din care se izolează maxim trei specii microbiene, microorganismele trebuie identificate. (2) În cazul probelor recoltate prin cateterizare sau puncție vezicală, trebuie realizate teste complete de identificare a tuturor microorganismelor potențial patogene, indiferent de numărul microorganismelor/ml. (3) Unele afecțiuni (ex. disuria la femei) necesită teste speciale ce garantează identificarea microorganismelor și când acestea sunt < 50.000/ml.

[e] Lichidele aspirate transportate în seringă închisă sau alte sisteme de transport ce limitează accesul oxigenului se pretează la culturi pentru microorganisme anaerobe. Trebuie evitată contaminarea cu floră normală a pielii, rectului, vaginului etc. Recipientele de colectare a probelor pentru culturi aerobe și probele ce nu sunt adecvate (ex. probe refrigerate, spută expectorată, scaun, aspirate gastrice, secreții vaginale, faringiene, nazale, rectale) vor fi respinse.

[f] Laboratoarele utilizează diferite metode de identificare a agenților virali, astfel încât înainte de trimiterea la laborator trebuie cunoscute cerințele impuse probei.

ATLASE CU IMAGINI COLOR

I. Atlas de dermatologie

Stephen F. Templeton / Thomas J. Lawley

A. Afecțiuni și leziuni cutanate frecvente



IA-1 **Acnee vulgară** cu papule inflamatorii, pustule și comedoane.



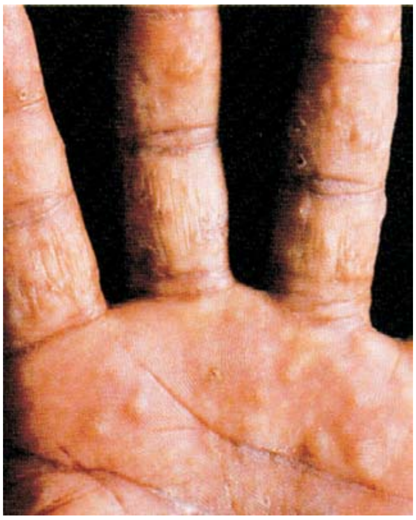
IA-2 **Acnee rozacee** cu eritem facial pronunțat, telangiectazii, papule diseminate și mici pustule.



IA-3 **Psoriazisul** este caracterizat prin plăci eritematoase mici și mari, cu scuame argintii aderente.



IA-4 **Dermatită atopică** cu plăci lichenificate, excoriate în fosa poplitee.



IA-5 **Eczema dishidrotică**, caracterizată prin vezicule profunde și descuamări la nivelul palmelor și degetelor, este adeseori asociată cu o diateză atopică.



IA-6 **Dermatită seboreică** relevând eritem facial central cu scuame grăsoase, galbene suprapuse.



IA-7 **Dermatită de stază** evidențiind macule eritematoase, scuamoase și zemuinde la nivel gambier inferior. De asemenea, se observă la acest pacient câteva ulcerații de stază.



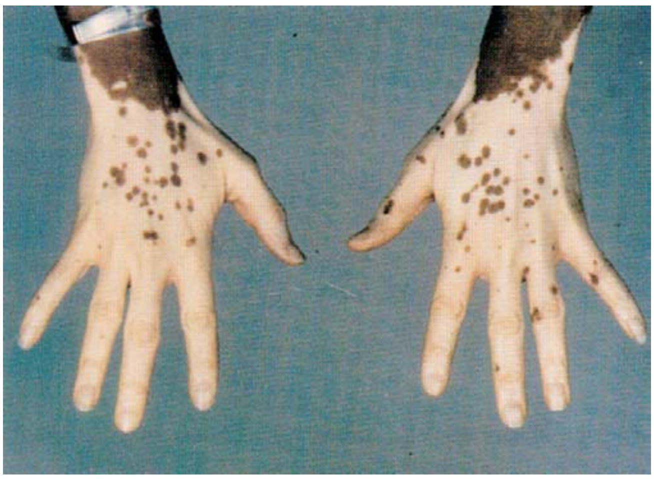
IA-8 **Dermatita alergică de contact**, fază acută, cu plăci eczematoase bine delimitate, zemuinde într-o distribuție periorală.



IA-9 **Lichen plan** ilustrând papule violacee, ombilicate, multiple și plăci. Distrofia unghială, așa cum se observă la nivelul unghiei policelui acestui pacient, poate fi, de asemenea, o caracteristică.



IA-10 **Pitiriazis rozat** Multiple macule eritematoase rotund-ovalare cu scuamă fină centrală sunt distribuite de-a lungul liniilor de tracțiune cutanate la nivelul trunchiului.



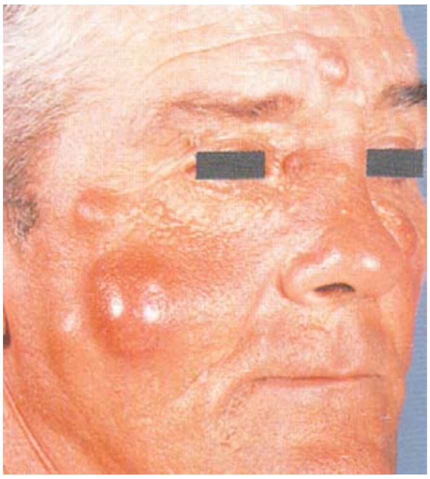
IA-11 **Vitiligo**, într-o distribuție tipică acrală, relevând depigmentare cutanată impresionantă, datorită pierderii melanocitelor.



IA-12 **Alopecie areata** caracterizată prin placă circulară bine delimitată la nivelul scalpului, lipsită complet de păr. Orificiile foliculare sunt conservate, indicând o alopecie necicatriceală.



IA-13 **Urticarie**, evidențiind papule și plăci caracteristice, discrete și confluente, eritemato-edematoase.



IA-14 **Chisturi epidermoide** La acest pacient se observă câțiva noduli chistici, fermi inflamați și neinflamați. Uneori, se observă un punct folicular pustulos pe suprafața epidermului.



IA-15 **Keratozele seboreice** sunt vizualizate ca papule și plăci „lipite", cercuite, verucoase, cu colorație variind de la maroniu deschis la negru.



IA-16 **Keloide** consecutive puncției urechii, cu noduli fermi, exofitici, eritemato-lucioși ai țesutului cicatriceal.



IA-17 **Hemangioamele roșii „ca cireașa"** sunt foarte frecvente și apar la adulții de vârstă medie și bătrâni. Se caracterizează prin papule eritematoase multiple, purpuriu-închise, de obicei localizate pe trunchi.



IB-18 **Keratoză actinică** constând din papule și plăci eritematoase hiperkeratozice pe pielea expusă la razele solare. Acestea apar la adulții tineri și vârstnici și au un oarecare potențial de transformare malignă.



IB-19 **Keratoacanthomul** este un carcinom scuamocelular de grad mic, care se prezintă ca o tumoră exofitică cu detritus central keratinos.



IB-20 **Carcinom bazocelular** evidențiind ulcerație centrală și o margine tumorală perlată, serpinginoasă, telangiectazică.



IB-21 **Carcinom scuamocelular** relevat aici ca o placă hiperkeratozică crustoasă și oarecum erodată la nivelul buzei inferioare. Pielea expusă la razele solare, cum ar fi cea a capului, gâtului, mâinilor și brațelor, reprezintă un alt sediu tipic de afectare.



IB-22 **Sarcom Kaposi** la un pacient cu SIDA evidențiind stadiile de maculă, plăci și tumoră.



IB-23 **Mycosis fungoides** este un limfom cutanat cu celule T, iar la acest pacient se observă stadiul de leziuni în plăci.



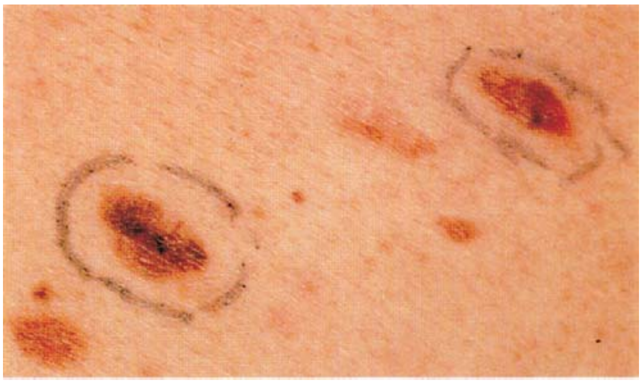
IB-24 **Limfom non-Hodgkin** afectând pielea, cu noduli tipici violacei, de culoarea prunei.



IB-25 **Carcinomul metastatic** la nivelul pielii se caracterizează prin tumori inflamatorii dermice, adeseori ulcerate.



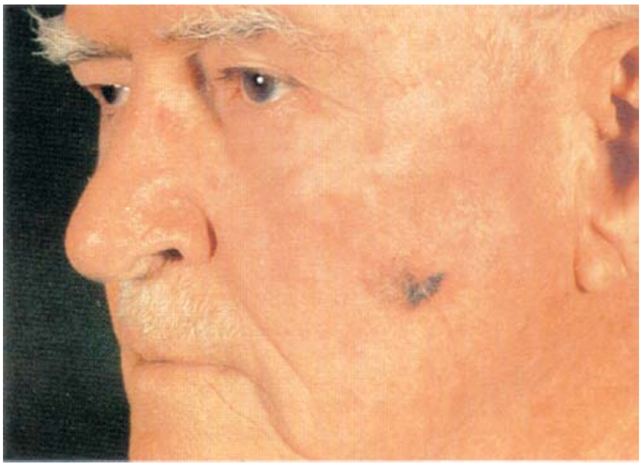
IC-26 **Nev** Nevii sunt proliferări benigne ale nevomelanocitelor, caracterizați prin macule hiperpigmentate cu contur regulat sau prin papule cu culoare uniformă.



IC-27 **Nevii displazici** sunt leziuni nevomelanocitare cu contur și pigmentare neregulate care pot fi asociate cu melanomul familial.



IC-28 **Melanomul superficial expansiv** este cel mai frecvent tip de melanom malign și evidențiază colorație variată (negru, albastru, mare, roz și alb) și limite neregulate.



IC-29 **Melanomul malign lenticular** apare pe pielea expusă la razele de soare ca o maculă sau placă mare, hiperpigmentată, cu limite neregulate și cu pigmentare variabilă.



IC-30 **Melanomul nodular** cel mai frecvent se manifestă el însuși ca un nodul cu creștere rapidă, deseori ulcerat sau cu cruste negre.



IC-31 **Melanomul lenticular acral** este mai frecvent la rasa neagră, hispanici și asiatici și apare ca o maculă hiperpigmentată extensivă sau ca o placă la nivelul palmelor și plantelor. Difuziunea pigmentară laterală este prezentă.



ID-32 **Impetigo-ul contagios** este o infecție superficială streptococică sau cu *S. aureus*, constând din cruste de culoarea mierei de albine și eroziuni eritematoase zemuinde. Ocazional, pot fi observate leziuni buloase.



ID-33 **Foliculita** este o infecție bacteriană a foliculilor piloși și este vizualizată sub formă de papule și pustule foliculare eritematoase.



ID-34 **Erizipelul** este o infecție streptococică a dermului superficial și constă din plăci bine delimitate, eritemato-edematoase, calde.



ID-35 **Herpes simplex** Infecțiile primitive cu VHS se caracterizează prin veziculopustule grupate pe o bază eritematoasă.



ID-36 **Varicelă** evidențiind numeroase leziuni în variate stadii de evoluție: vezicule pe o bază eritematoasă, vezicule ombilicate și cruste.



ID-37 **Herpes zoster-ul** este vizualizat la acest pacient cu infecție HIV ca vezicule hemoragice și pustule pe o bază eritematoasă grupate într-o distribuție dermatomală.

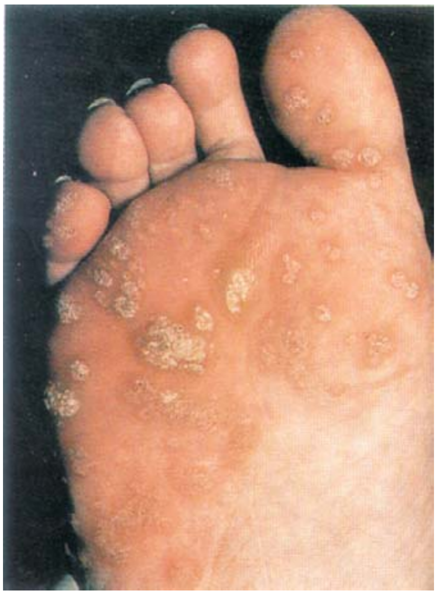


ID-38 **Extensia unui herpes zoster secundară chimioterapiei**

A. Pacientul acuza durere la nivelul urechii externe. Rash-ul vezicular de pe concă și antihelix a sugerat un sindrom Ramsay Hunt.



B. După chimioterapia pentru un cancer de prostată, pacientul a dezvoltat zoster diseminat, care în cele din urmă a fost controlat cu Acyclovir.



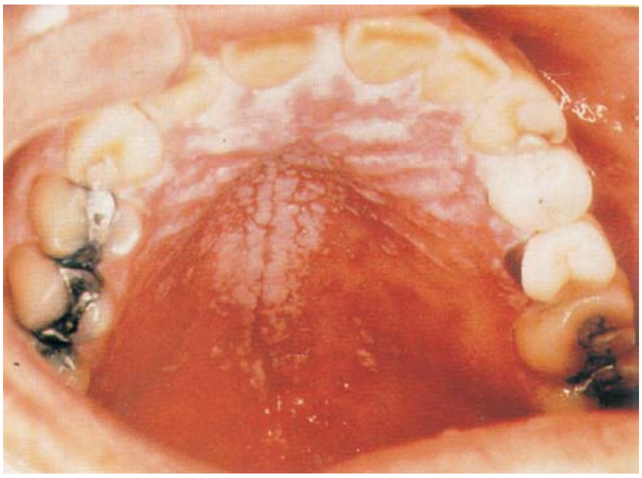
ID-39 **Veruci** prezente ca papule hiperkeratozice verucoase multiple.



ID-40 **Molluscum contagiosum** este o infecție cutanată cu poxvirus caracterizată prin papule ombilicate multiple cu culoare roșie sau hipopigmentate.



ID-41 **Leucoplazia păroasă orală** se prezintă adeseori sub formă de plăci la nivelul părții laterale a limbii și este asociată cu infecția cu virus Epstein-Barr.



ID-42 **Candidoza pseudomembranoasă orală** Plăcile albe aderente, mucoide, cu un halou eritematos observate aici la nivelul palatului indică adeseori un status imunocompromis.



ID-43 **Tinea corporis** este o infecție fungică superficială prezentă aici ca o placă eritematoasă anulară scuamoasă cu centru clar.



ID-44 **Tinea cruris** este o infecție dermatofitică superficială cu plăci scuamoase, eritematoase, anulare bilaterale, extinzându-se de la plica inghinală până la partea superioară a coapselor.



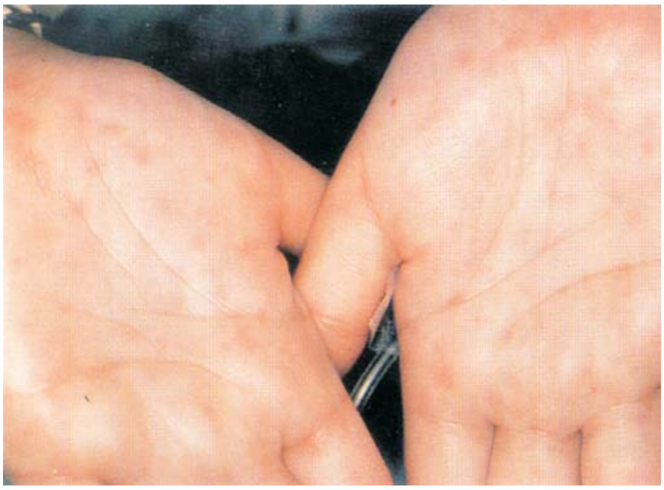
ID-45 **Tinea versicolor** este o infecție cutanată fungică superficială prezentând o mare varietate de leziuni, în cele din urmă, petele scuamoase pot fi mici sau mari, hipopigmentate sau hiperpigmentate.



ID-46 **Scabie** evidențiind câteva papule eritematoase scuamoase și puține tuneluri liniare.



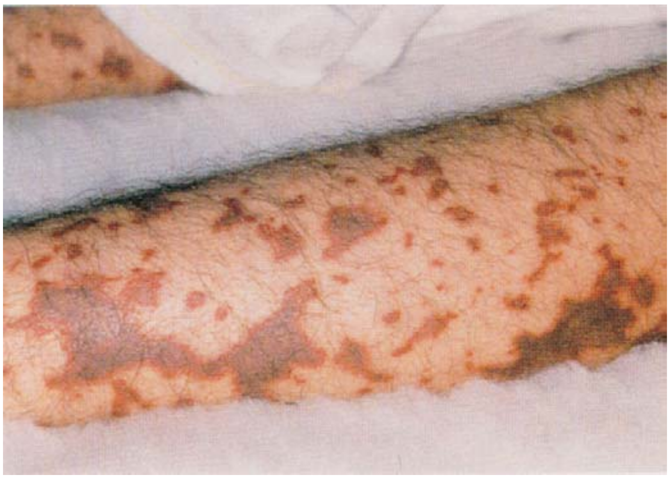
ID-47 **Erythema chronicum migrans** este manifestarea precoce a bolii Lyme și este caracterizată prin plăci eritematoase anulare, uneori cu o papulă eritematoasă centrală la nivelul sediului înțepăturii căpușei.



ID-48 **Febră pătată a Munților Stâncoși** prezentând macule ușor eritematoase la nivelul palmelor în faza precoce a bolii. Leziunile pot deveni hemoragice (purpurice) pe măsură ce afecțiunea evoluează.



ID-49 **Gonococcemia diseminată** la nivelul pielii este observată ca papule și pustule hemoragice cu centrii purpurici într-o distribuție acrală.



ID-50 **Meningococcemie fulminantă** cu pete purpurice extensive poligonale.

ID-51 **Sifilis primar** cu șancru ferm, nedureros.





ID-52 **Sifilis secundar** evidențiind erupție papuloscuamoasă la nivelul trunchiului.

ID-53 **Sifilisul secundar** afectează de obicei palmele și plantele, prezentând papule crustoase, ferme, roșii-maronii.





ID-54 **Condylomata lata** sunt plăci intertriginoase umede, oarecum verucoase întâlnite în sifilisul secundar.



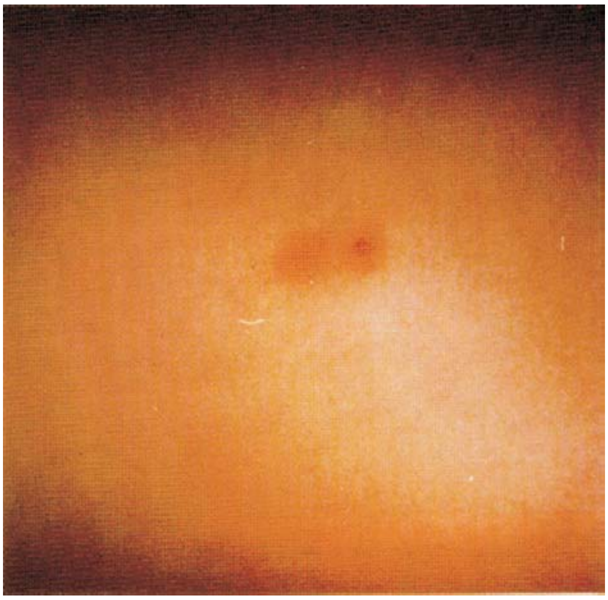
ID-55 **Șancroid** cu ulcere peniene caracteristice și asociat cu adenită inghinală stângă (bubo).



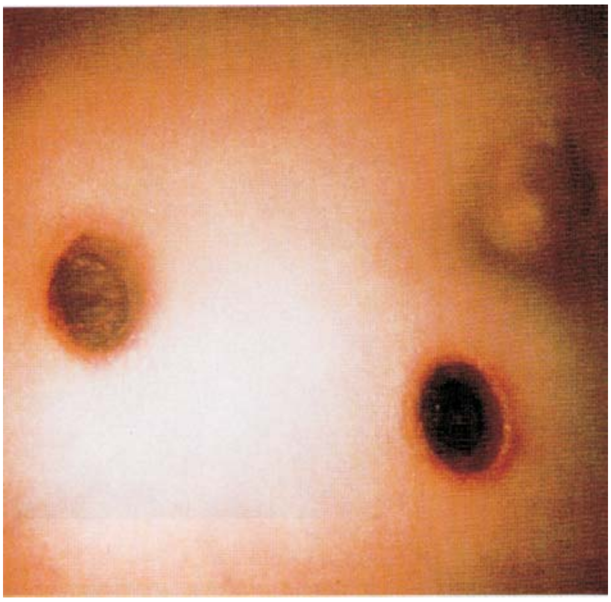
ID-56 **Condylomata acuminata** sunt leziuni determinate de papilomavirusul uman (PVU) și la acest pacient se prezintă ca papule verucoase multiple confluând în plăci.



A



B



C



D



E

ID-57 **Leziuni cutanate la pacienți neutropenici**
A. Papule asociate cu bacteriemie cu *Escherichia coli* la un pacient cu leucemie acută limfocitară. *B*. Aceleași papule după 2 ore. *C*. Aceleași leziuni în ziua următoare. *D*. Ecthyma gangrenosum la un pacient neutropenic cu bacteriemie cu *Pseudomonas aeruginosa*. *E*. Papule la un pacient neutropenic cu fungemie cu *Candida tropicalis*.

E. Afecțiuni cutanate mediate imunologic

IE-58 **Lupus eritematos sistemic** prezentând eritem malar intens, crustos. Afectarea altor zone expuse la razele solare este, de asemenea, frecventă.





IE-59 **Lupus eritematos discoid** Plăci violacee, hiperpigmentate, atrofice, uneori cu semne de dopuri foliculare, care pot avea ca rezultat cicatrizarea, sunt caracteristice acestei forme cutanate de lupus.

IE-60 **Dermatomiozită** Eritemul periorbitar violaceu caracterizează rash-ul clasic heliotrop.

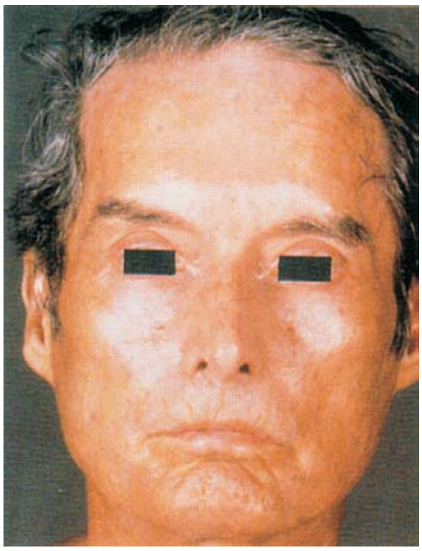




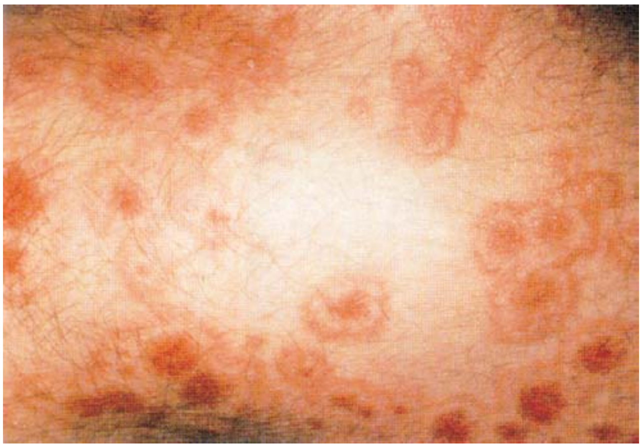
IE-61 **Dermatomiozita** adeseori afectează mâinile sub forma unor papule eritematoase ombilicate de-a lungul articulațiilor degetelor (semnul Gottron) și telangiectazii periunghiale.



IE-62 **Sclerodermie** evidențiind scleroză acrală și ulcere focale digitale.



IE-63 **Sclerodermia** se caracterizează prin lipsa de expresie facială, cu aspect de mască.



IE-64 **Eritemul multiform** este caracterizat prin plăci eritematoase multiple cu morfologie în țintă sau de iris și, de obicei, reprezintă o reacție de hipersensibilitate la medicamente sau infecții (în special cu virusul herpes simplex).



IE-65 **Eritemul nodos** este o paniculită caracterizată prin noduli bine determinați, dureroși și plăci localizate cel mai adesea la nivelul extremităților membrelor inferioare.

IE-66 **Vasculită** La acest pacient cu vasculită a vaselor mici se observă papule purpurice palpabile la nivelul gambelor.





IE-67 **Pemfigus vulgar** relevând bule flasce care se rup ușor, determinând eroziuni multiple și plăci crustoase.



IE-68 **Dermatită herpetiformă** manifestată prin vezicule pruriginoase grupate într-o localizare tipică. Veziculele sunt adeseori excoriate și pot apărea la nvielul genunchilor, coatelor și scalpului posterior.



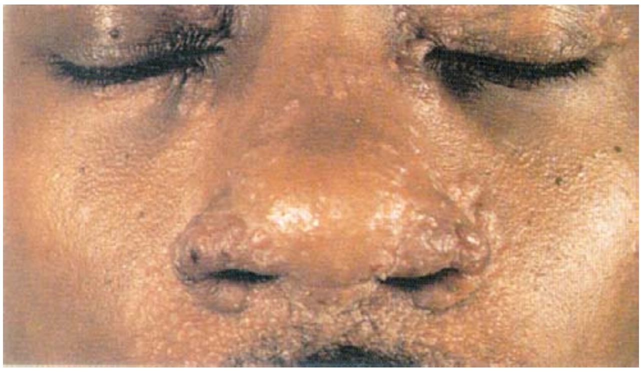
IE-69 **Pemfigoid bulos** cu vezicule în tensiune și bule pe o bază eritematoasă urticariană.



IF-70 **Acanthosis nigricans** evidențiind plăci axilare tipice hiperpigmentate, cu o suprafață verucoasă, catifelată.



IF-71 **Mixedem pretibial** manifestat ca plăci infiltrate, ceroase la un pacient cu boală Graves.



IF-72 **Sarcoid** Se observă papule și plăci infiltrate, de culoare variată, într-o distribuție tipică paranazală și periorbitară.



IF-73 **Neurofibromatoză** prezentând neurofibroame cutanate numeroase, de culoare roșie.



IF-74 **Necroză cumarinică** evidențiind necroză cutanată și subcutanată a sânului. Alte zone adipoase, cum ar fi fesele și coapsele, reprezintă, de asemenea, sedii frecvente de afectare.

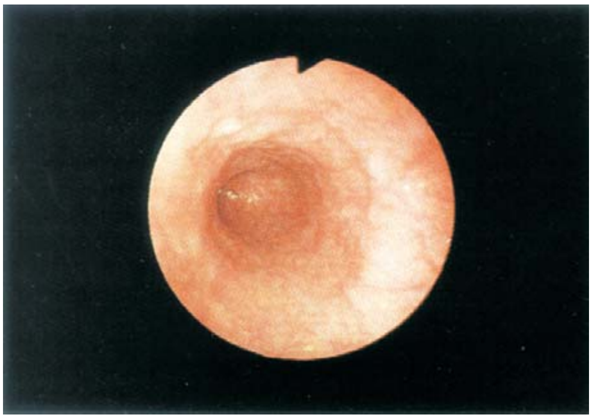


IF-75 **Pyoderma gangrenosum** relevând un ulcer oarecum purulent cu limite violacee și neterminabile.

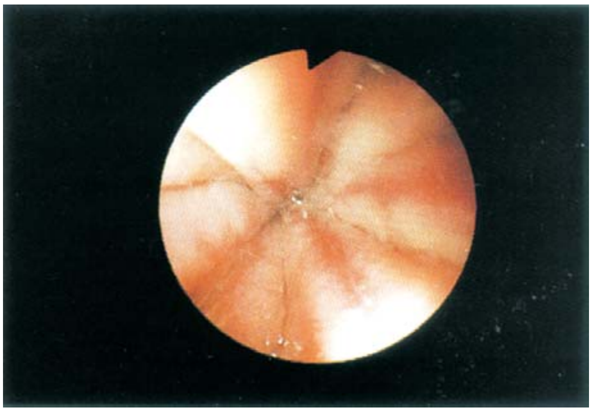


IF-76 **Plăci în sindromul Sweet** la un pacient cu leucemie acută mielocitară.

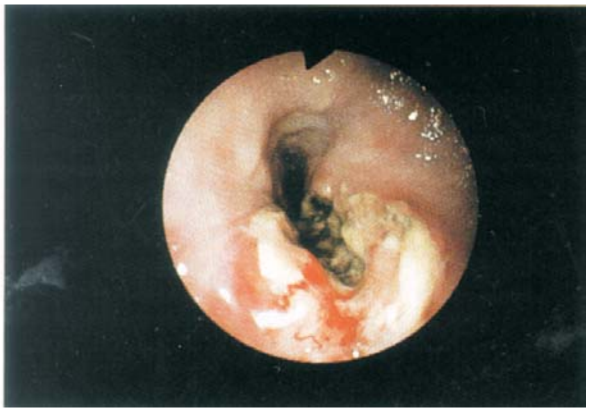
II. Atlas de semne endoscopice



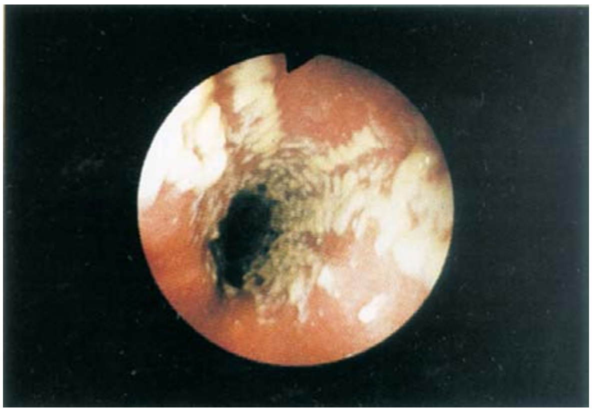
II-1 **Esofag normal** Poate fi observată vascularizația fină.



II-2 **Esofagită de reflux** Benzi liniare roșii cu o bandă centrală albă ce se extind ascendent în esofag.



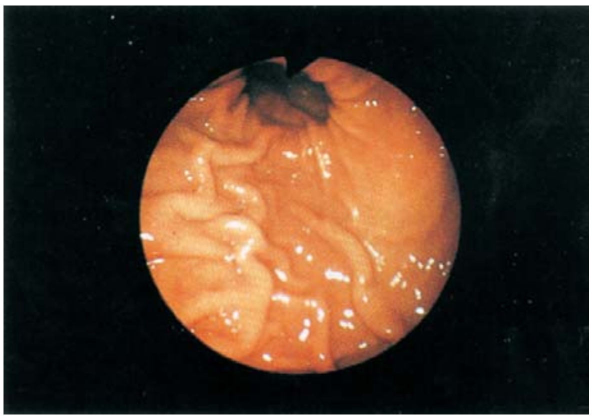
II-3 **Carcinom scuamocelular ulcerat**, cu centru deprimat, afectând un perete al esofagului



II-4 **Moniliază esofagiană** Se observă un exudat alb cu mucoasă subiacentă eritematoasă.



II-5 **Metaplazie esofagiană Barrett cu un adenocarcinom** joncțiunea scuamocolumnară este prezentă la nivelul esofagului proximal. Neregularitatea mucoasă din centrul fotografiei a fost un adenocarcinom.



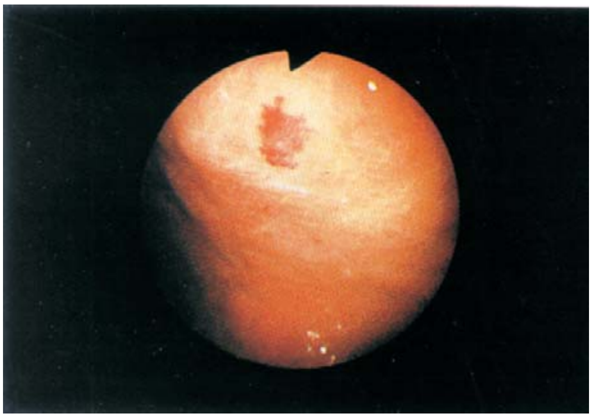
II-6 **Corpul gastric normal cu pliuri.**



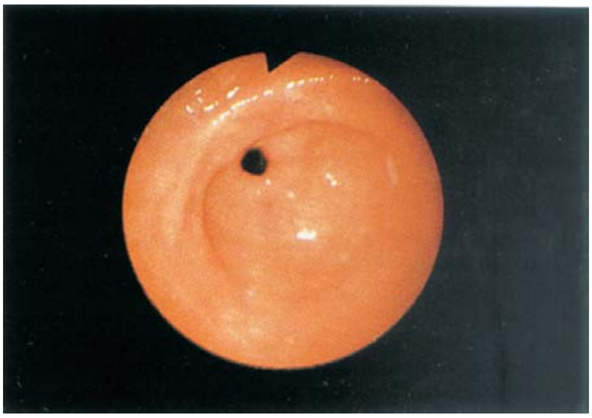
II-7 **Ulcer gastric mare, benign al micii curburi** Pliurile se termină la marginea ulcerului.



II-8 **Polip gastric** Tipul histologic trebuie determinat prin excizia polipului și examen anatomo-patologic.



II-9 **Malformație arteriovenoasă a mucoasei gastrice.**



II-10 **Pilor normal** Observați absența pliurilor gastrice de la nivelul antrului proximal până la pilor.



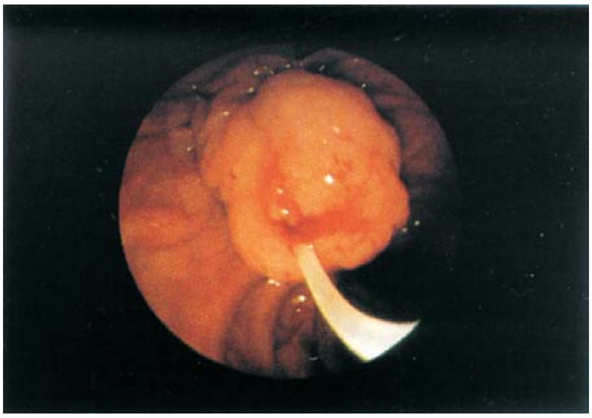
II-11 **Bulb duodenal normal**.



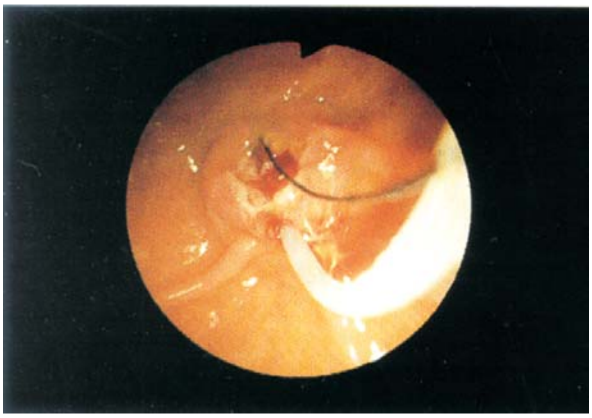
II-12 **Ulcer duodenal** Se observă un ulcer tipic cu bază clară pe fața anterioară a bulbului duodenal.



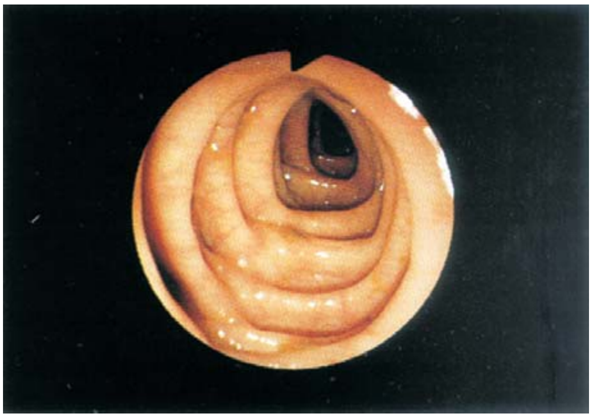
II-13 **Papila lui Vater – aspect normal** Modelul în pliuri ce înconjură papila este normal; bila se observă adiacent de papilă.



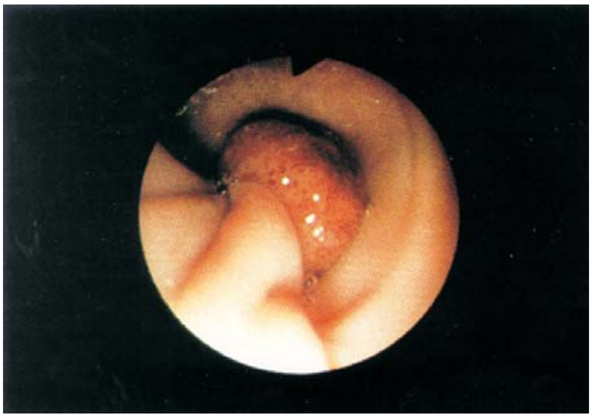
II-14 **Carcinom periampular** Tumora de la nivelul papilei lui Vater a fost cateterizați în timpul ERCP.



II-15 **Papilotomie endoscopică** Un papilotom a fost introdus în papilă, firul a fost îndoit, iar incizia a fost făcută, cu tehnică electrochirurgicală, în partea superioară a papilei.



II-16 **Colon normal** Pot fi observate pliurile tipice și modelul vascular.



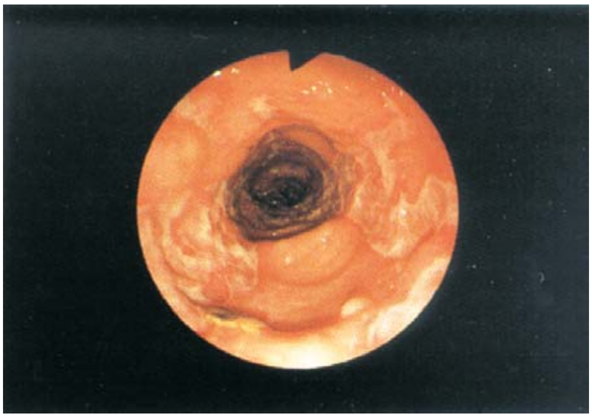
II-17 **Polip adenomatos colonic** Polipul este eritematos; o parte este acoperită cu mucoasă normală.



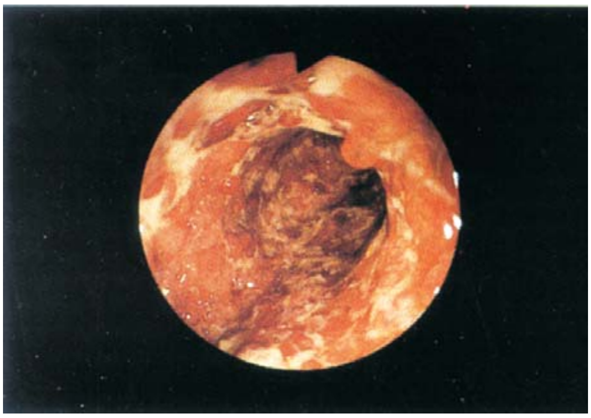
II-18 **Polipi adenomatoși mici, multipli, colonici** într-un caz de polipoză familială colonică. Acest colon trebuie îndepărtat chirurgical pentru a preveni dezvoltarea cancerului.



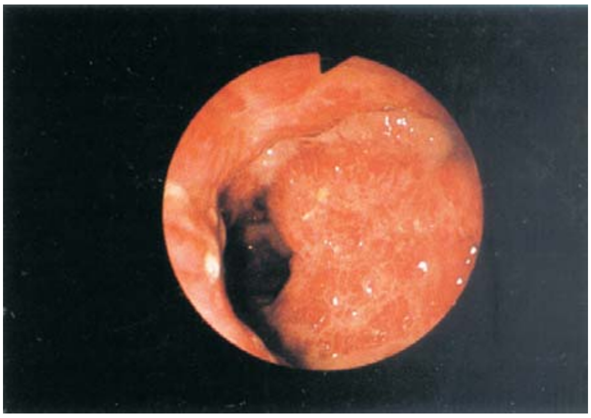
II-19 **Adenocarcinom colonic** Cancerul este multilobulat și cu creștere spre lumen.



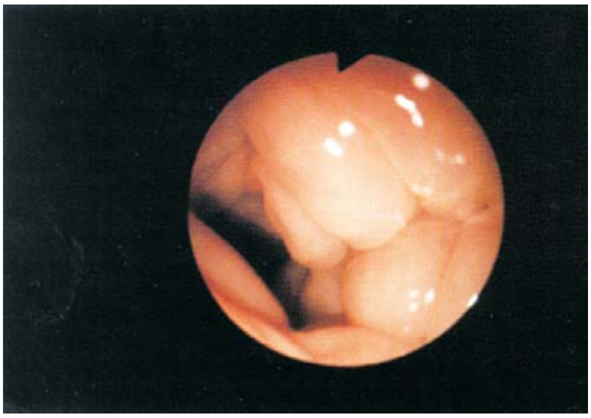
II-20 **Colită Crohn** cu ulcere liniare, serpinginoase, cu bază albă, înconjurate de mucoasă colonică relativ normală.



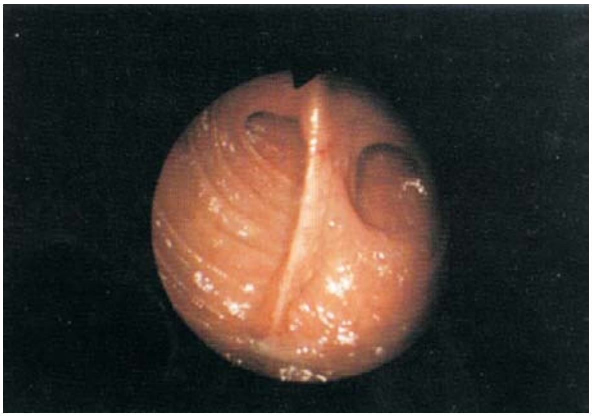
II-21 **Colită ulcerativă severă** cu ulcerație difuză, hemoragică și exudație.



II-22 **Sarcom Kaposi afectând colonul** la un pacient cu SIDA. Leziunile eritematoase afectează majoritatea mucoasei colonice din fotografie.



II-23 **Varice colonice** Structuri subepiteliale multiple, serpinginoase deformând lumenul colonic.



II-24 **Pungă ileală** Mucoasa pare normală la nivelul acestei pungi reconstruite din ileon pentru a asigura un rezervor după proctocolectomie totală și anastomoză ileoanală.

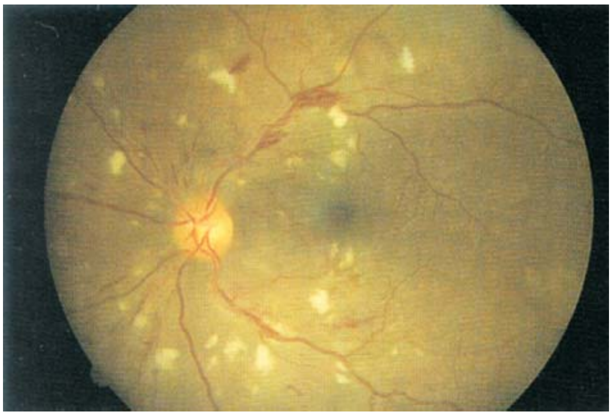
III. Atlas al examinării fundului de ochi



III-1 **Cytomegalovirusul** la un pacient cu SIDA apare ca o zonă arcuată de retinită, cu hemoragii și edem la nivelul discului optic. Uneori, CMV este localizat la periferia retinei, sub limitele de detecție la oftalmoscopia directă.



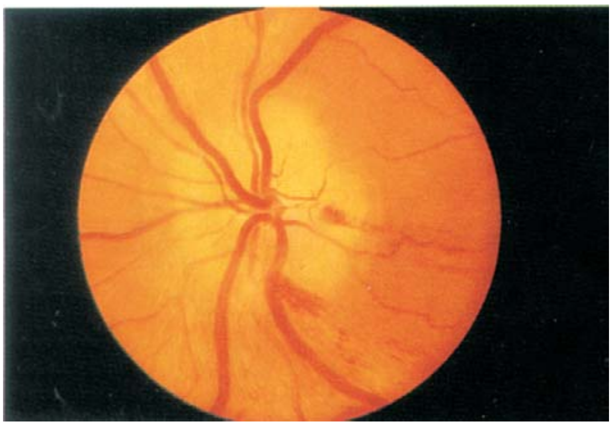
III-2 **Placă Hollenhorst** localizată la nivelul bifurcației unei arteriole retiniene ce dovedește că pacientul prezintă embolie fie din artera carotidă, fie din vasele mari, fie de la nivelul cordului.



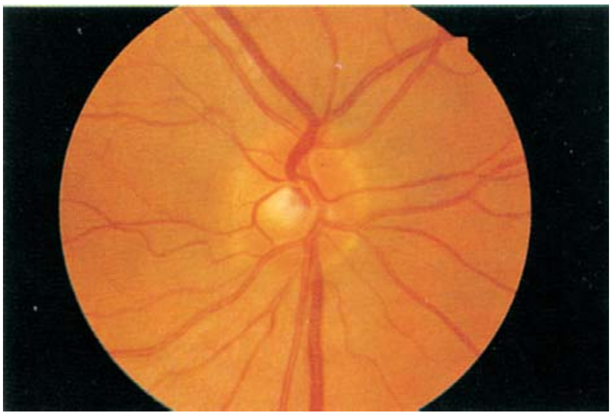
III-3 **Retinopatie hipertensivă** cu hemoragii „în flacără" diseminate („în schije") și pete „în vată de bumbac" (infarcturi ale membranei fibrei nervoase) la un pacient cu cefalee și tensiune arterială de 234/120.



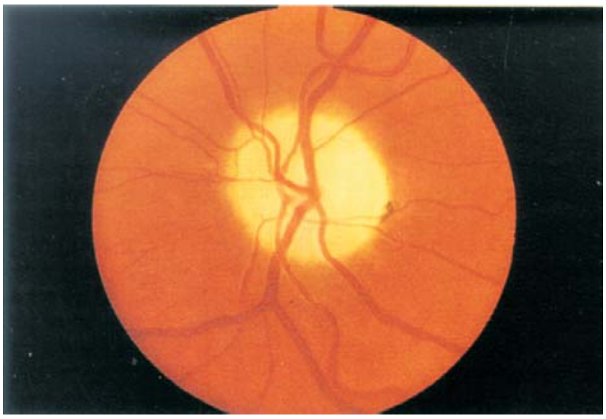
III-4 **Ocluzia venei centrale a retinei** se poate produce hemoragie retiniană masivă („sânge și fulger"), ischemie și pierderea acuității vizuale.



III-5 **Neuropatie optică ischemică anterioară** datorată unei arterite temporale la o femeie în vârstă de 78 ani cu edem discal palid, hemoragie, pierderea acuității vizuale, mialgii și VSH de 86 mm/h.



III-6 **Nevrita retrobulbară** este caracterizată inițial de un fund de ochi normal, de unde expresia „nici doctorul nu vede nimic, nici pacientul nu vede". Atrofia optică se dezvoltă după atacuri severe repetate.



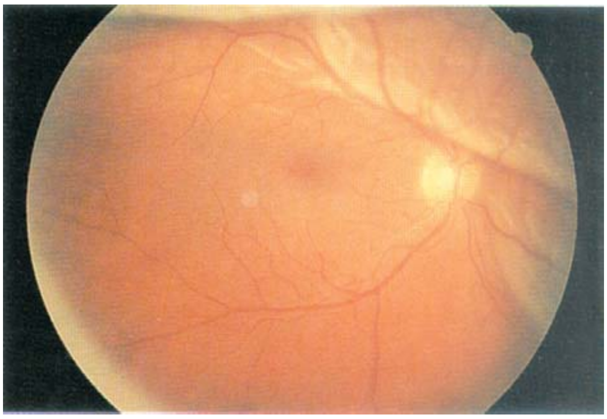
III-7 **Atrofia optică** nu este un diagnostic specific, dar se referă la combinația dintre paloarea discului optic, îngustarea arteriolară și distrucția membranei fibrelor nervoase produsă de o afecțiune oculară, în special neuropatii optice.



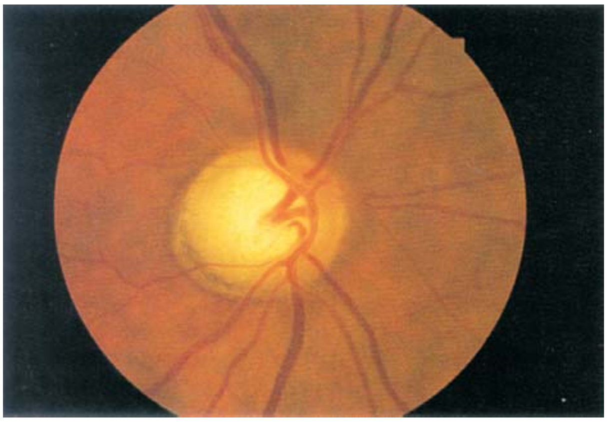
III-8 **Edemul papilar** Semnifică edem al discului optic ca rezultat al presiunii intracraniene crescute. Această femeie tânără obeză cu pseudotumoră cerebrală a fost eronat diagnosticată cu migrenă până când a fost realizat examenul fundului de ochi, care a relevat mărirea discului optic, hemoragii și pete în „vată de bumbac“.



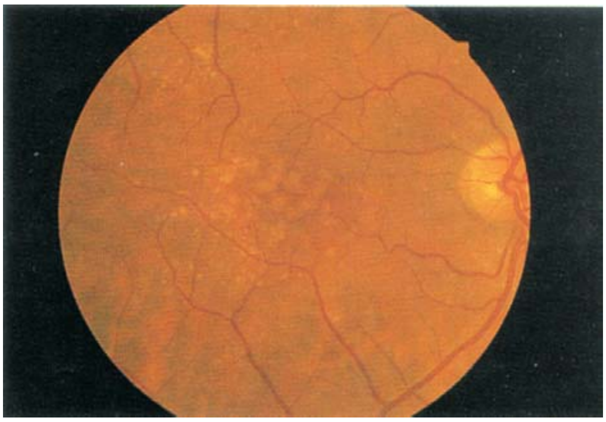
III-9 **Discul optic strălucitor** reprezintă depozite calcificate de etiologie necunoscută în interiorul discului optic. Uneori, sunt confundate cu edemul papilar.



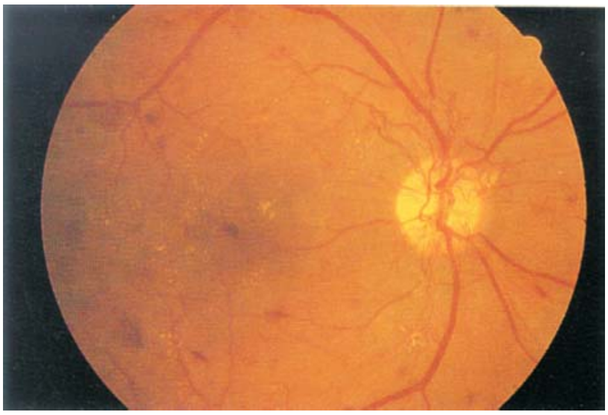
III-10 **Dezlipirea de retină** se prezintă ca o pânză întinsă de țesut retinian cu pliuri. La acest pacient, fovea a fost cruțată, astfel încât acuitatea vizuală a fost normală, dar dezlipirea superioară a produs un scotom inferior.



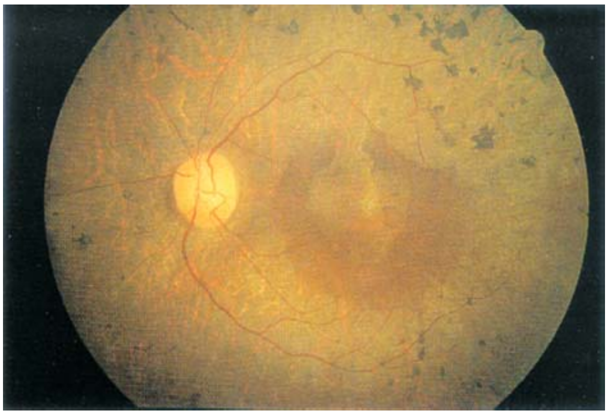
III-11 **Glaucomul** capătă un aspect „în ceașcă“ pe măsură ce rețeaua venoasă este distrusă și excavația centrală devine mare și deprimată. Raportul excavație-disc la acest pacient este în jur de 0,7/1,0.



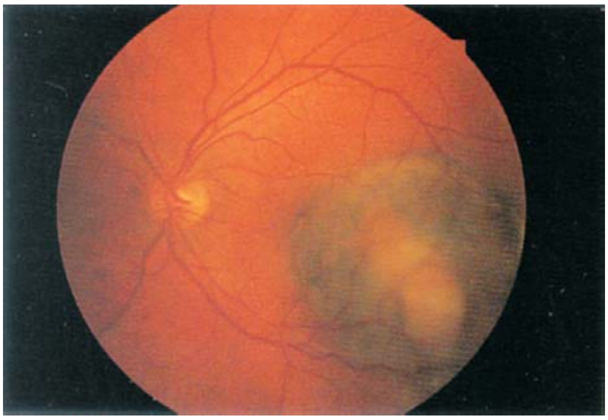
III-12 **Degenerarea maculară în relație cu vârsta** debutează cu acumularea de pete strălucitoare în interiorul maculei. Ele apar ca depozite galbene subretiniene diseminate.



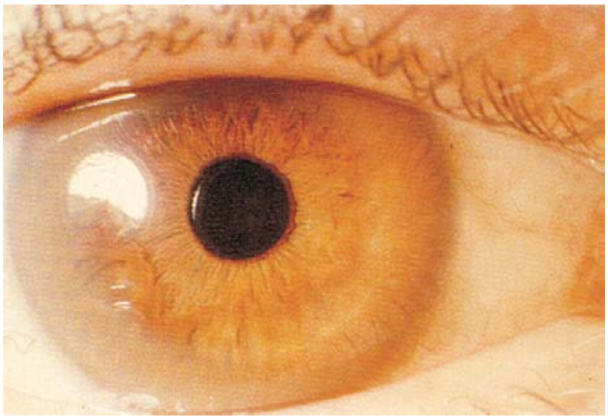
III-13 **Retinopatia diabetică** determină hemoragii difuze și exudate galbene. Acest pacient a prezentat neovascularizație proliferativă de la nivelul discului optic, necesitând fotocoagulare cu laser pan retiniană urgentă.



III-14 **Retinită pigmentară** cu aglomerări de pigment în periferia retinei, cunoscute ca „spiculi osoși“. Există, de asemenea, atrofia epiteliului pigmentar retinian, făcând ca vascularizația coroidei să fie ușor vizibile.

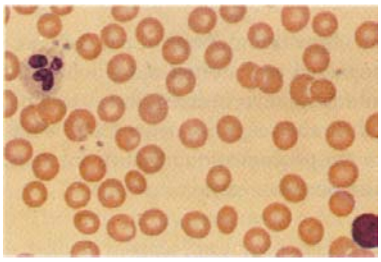


III-15 **Melanom** al coroidei apărând ca o masă mare întunecată în cadranul temporal inferior, chiar în apropierea foveei.

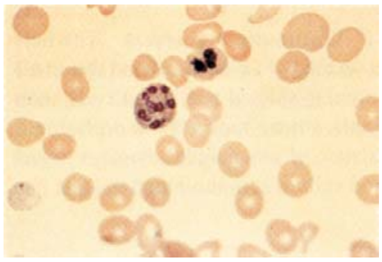


III-16 **Inelul Kayser-Fleischer** apare în boala Wilson, datorită depunerii cuprului în membrana Descemet, producând o discolorație maronie la periferia corneei. Nu trebuie confundat cu inelul alb-gălbui lipidic din arcul senil, care este frecvent la vârstnici și semnifică, ocazional, hiperlipidemie, în special când apare la vârste tinere.

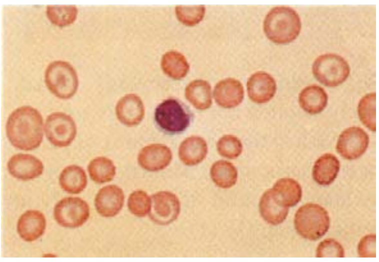
IV. Atlas de hematologie



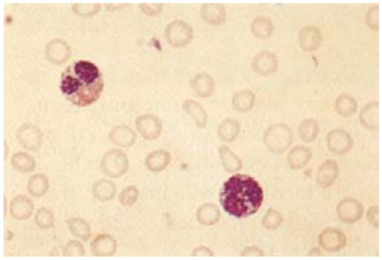
IV-1 **Frotiu sanguin normal** Hematiile sunt rotunde, au o zonă centrală palidă, apar ușor mai mici decât nucleul limfocitului matur și variază puțin în mărime (anizocitoză) sau formă (poikilocitoză).



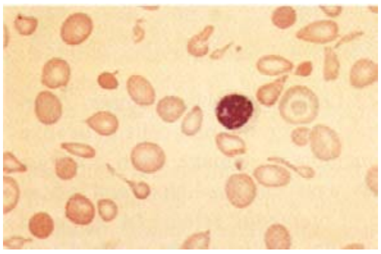
IV-2 **Anemie megaloblastică** Macrocite ovalare, bine încărcate cu hemoglobină, sunt amestecate cu un număr mai redus de hematii mici în „picătură de lacrimă“. Observați, de asemenea, granulocite hipersegmentate.



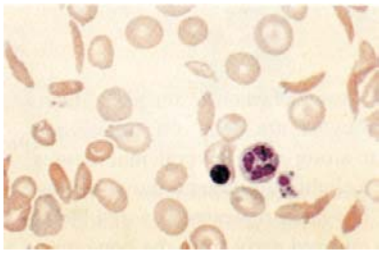
IV-3 **Boală hepatică** Se observă macrocite rotunde cu dimensiune uniformă. Multe macrocite sunt celule „în țintă“.



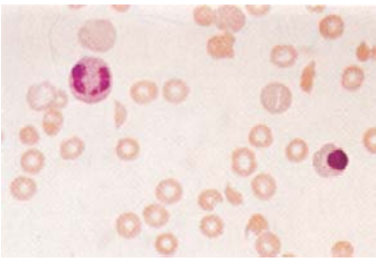
IV-4 **Anemie feriprivă** În formele severe de deficit de fier, hematiile sunt mai mici decât normalul (microcitoză și zona lor centrală palidă este mai mare (hipocromie), astfel încât celulele apar ca având doar o fină rețea de hemoglobină.



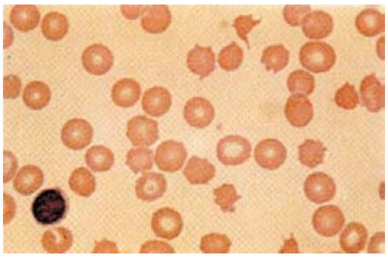
IV-5 **b Talasemia intermediară** Sunt observate microcite și hematii hipocrome asemănătoare celor din anemia feriprivă severă ilustrate în Fig. IV-4. Se observă multe hematii eliptice și cu formă de „picătură de lacrimă“.



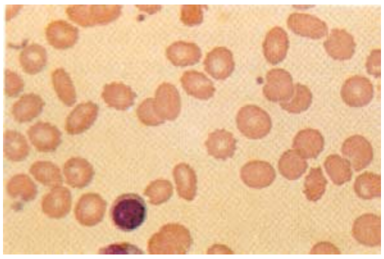
IV-6 **Anemia cu celule „în seceră“** Hematiile elongate și cu formă de semilună observate în acest frotiu sanguin reprezintă celule circulante ireversibile „în seceră“. Se observă, de asemenea, celule „în țintă“ și o celulă nucleală.



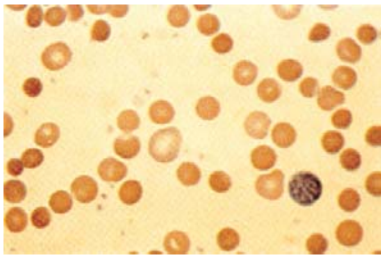
IV-7 **Hemoliză traumatică** Hematiile „în coif" și cele mici triunghiulare observate pe acest frotiu reprezintă dovada morfologică a lezării mecanice a hematiilor intravasculare.



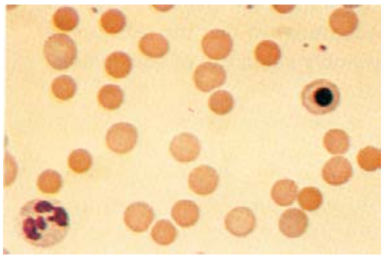
IV-8 **Anemia cu schizocite** Schizocitele sunt recunoscute ca hematii distorsionate, conținând câteva proiecții „ca spinii" distribuite neregulat. Celulele cu această anomalie morfologică sunt denumite, de asemenea, acantocite.



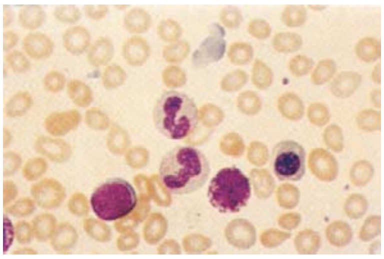
IV-9 **Uremia** În uremie, hematiile pot dobândi numeroase prelungiri mici, spinoase, distribuite regulat. Asemenea celule, denumite celule „în scai" sau echinocite, sunt ușor de diferențiat de acantocitele cu spiculi neregulați ilustrate în Fig. IV-8.



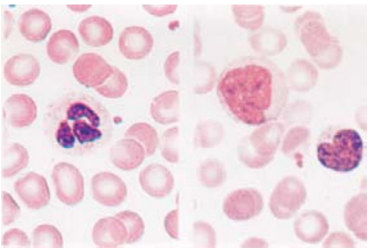
IV-10 **Sferocitoză ereditară** Sunt observate hematii mici, dens colorate, care și-au pierdut zona palidă centrală (microsferocite). Microsferocitele pot fi întâlnite, de asemenea, în alte afecțiuni hemolitice.



IV-11 **Anemie imunohemolitică** Se observă pe acest frotiu sanguin microsferocite, alături de câteva macrocite cu nuanță ușor violetă (policromatofilie). Ultimele reprezintă noi hematii eliberate precoce din măduva osoasă. Microsferocitele observate în anemia imunohemolitică pot fi nediferențiabile de microsferocitele vizualizate în sferocitoza ereditară (Fig. IV-10)

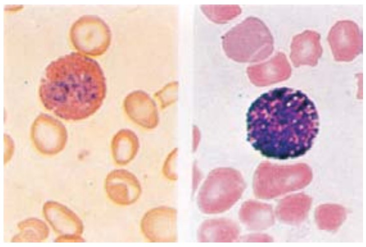


IV-12 **Frotiu leucoeritroblastic** Se observă hematii „în picătură de lacrimă", indicative de lezarea fibrelor colagene ale membranei, un eritrocit nucleat, indicator al eliberării premature a precursorilor eritroizi și celule imature mieloide, indicatoare ale hematopoiezei extramedulare. Frotiul de sânge periferic este în relație cu fibroza măduvei osoase, fie mielofibroză primară, fie mieloftizie secundară.



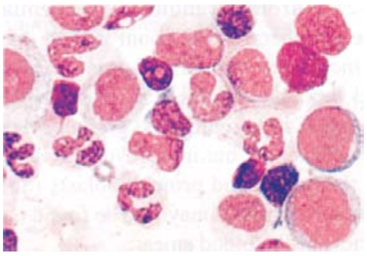
IV-13 A. **Granulocit normal** Granulocitul normal are un nucleu segmentat cu cromatină densă, aglomerată; granule neutrofilice fine sunt distribuite în interiorul citoplasmei sale.

B. **Limfocit și monocit normal** Monocitul normal este o celulă mare cu un nucleu în falduri, conținând cromatină liberă, în bandă; citoplasma este de culoare gri-albăstrui și de obicei conține granule azurofile fine. Limfocitul normal este o celulă mai mică. Nucleul său poate fi rotund, dar poate fi și invaginat, ca în celula prezentată în această planșă. Cromatina nucleară are un aspect pătat; citoplasma este albastră.

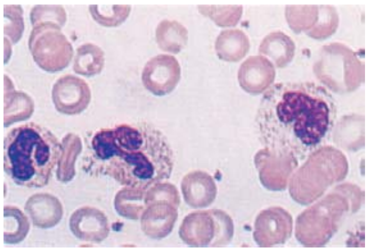


IV-14 A. **Eozinofil normal** Eozinofilul conține granule mari, portocaliu deschise; nucleul este bilobulat.

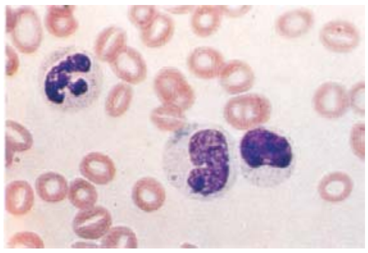
B. **Bazofil** Bazofilul conține granule mari purpuriu-negre care umplu celula și maschează nucleul.



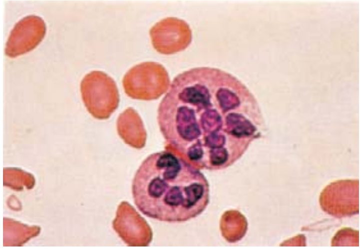
IV-15 **Precursorii granulocitari medulari normali** Cel mai precoce precursor granulocitar (mieloblast) posedă un nucleu rotund cu cromatină fină punctată și unul sau mai mulți nucleoli; citoplasma este albastră. Pe măsură ce se produce diferențierea nucleară, nucleolii dispar, cromatina diminuează și nucleul devine intens invaginat și, în final, segmentat. Pe măsură ce diferențierea citoplasmatică debutează, granulațiile azurofile apar și culoarea citoplasmei se modifică de la albastru la o nuanță galben-roz-gri la granulocitul matur, și pe măsură ce se produce acest lucru, granulațiile azurofile devin mascate de granulațiile neutrofilice fine.



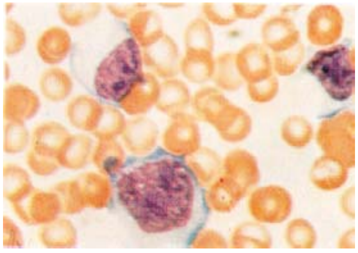
IV-16 **Neutrofile cu granulații toxice** În infecții și alte stări toxice, granulațiile azurofile pot deveni vizibile în granulocitele mature ca granulații citoplasmatice de culoare întunecată, groase.



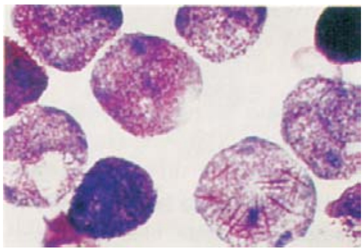
IV-17 **Bandă cu corp Döhle** (*centru*) Corpii Döhle sunt discreți, zone negranulare de culoare albastră găsite în periferia citoplasmei neutrofilice în infecții și alte stări toxice. Ei reprezintă agregate de reticul endoplasmic rugos.



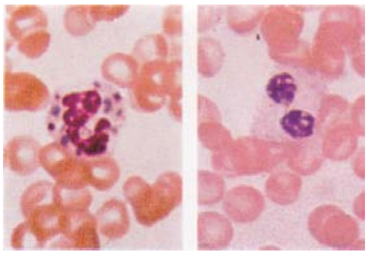
IV-18 **Hipersegmentarea** Frecvente granulocite cvadruplu lobulate pe frotiul sanguin sau granulocite cu mai mult de cinci lobuli reprezintă un semn de hipersegmentare, un indiciu important pentru diagnosticul de anemie megaloblastică.



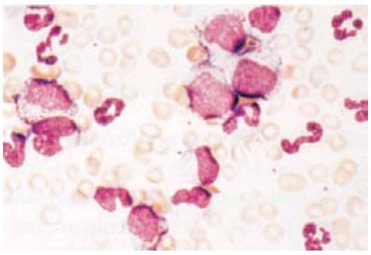
IV-20 **Limfocite reactive** (mononucleoză infecțioasă) Limfocitele reactive sunt de obicei mari și conțin citoplasmă abundentă. Nucleul poate fi plasat excentric sau poate prezenta margini neregulate și identații (care nu se observă pe această planșă). Citoplasma conține arii care se colorează în albastru închis, datorită conținutului lor crescut în ARN. Citoplasma poate fi invaginată la nivelul opoziției cu o hematie.



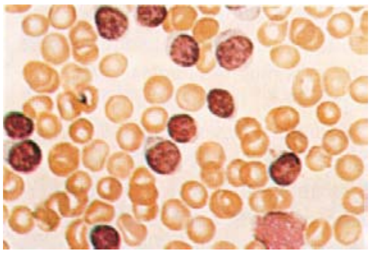
IV-22 **Celulă leucemică în leucemia promielocitară acută** Observați multiplii corpi Auer.



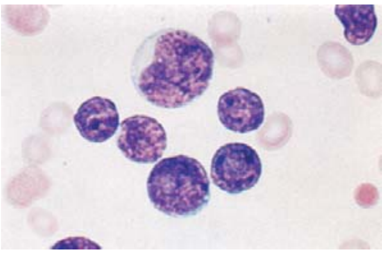
IV-19 *A.* **Anomalie Chédiak-Higashi** În această ultimă afecțiune fatală, granulocitul conține granule citoplasmatice uriașe, formate prin agregarea și fuzionarea granulațiilor azurofile și specifice. Granulații mari, anormale sunt găsite în alte celule cu conținut granular oriunde în corp. *B*. **Anomalie Pelger-Hüet** În această afecțiune benignă, majoritatea granulocitelor sunt bilobate. Frecvent, nucleul are o configurație „în binoclu“ sau „în ochelari“.



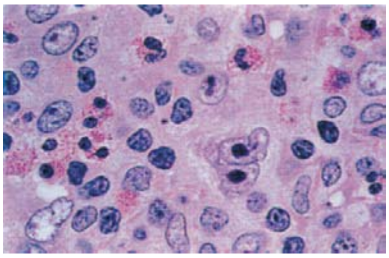
IV-21 **Leucemie granulocitară cronică** Numărul periferic de leucocite este mare, datorită creșterii numărului de granulocite și al precursorilor lor. Majoritatea leucocitelor sunt granulocite segmentate sau forme în bandă, dar mielocitele (așa cum se observă în această planșă) și promieloblastele (nu se văd în această planșă) pot fi, de asemenea, găsite la revederea frotiului sanguin.



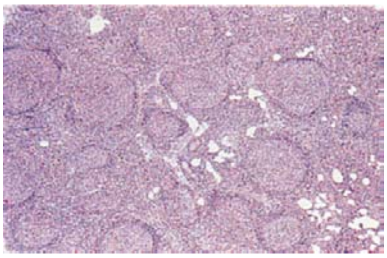
IV-23 **Leucemia limfocitară cronică** Numărul de leucocite periferice este crescut, datorită numărului crescut de limfocite mici, bine diferențiate. Totuși, limfocitele leucemice sunt fragile și sunt, de asemenea, prezente de obicei pe frotiul sanguin un număr substanțial de celule rupte, pătate.



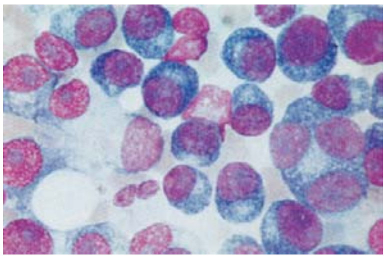
IV-24 **Celulele leucemice în leucemia acută limfoblastică** caracterizate prin nuclei rotunzi sau convoluți, cu raport mare nucleo-citoplasmatic și absența granulelor citoplasmatice.



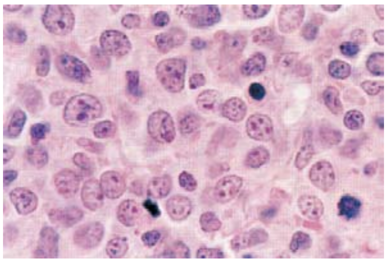
IV-25 **Boală Hodgkin cu celularitate mixtă** O celulă Reed-Sternberg este prezentă în apropierea centrului câmpului; o celulă mare cu nucleu bilobat și nucleoli proeminenți. Majoritatea celulelor sunt limfocite normale, neutrofile și eozinofile, care formează un infiltrat celular pleiomorfic.



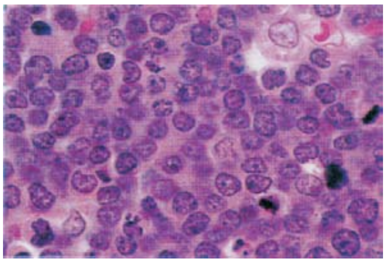
IV-26 **Limfom folicular** Arhitectura normală ganglionară este estompată de expansiunea ganglionară a celulelor tumorale. Ganglionii variază în dimensiune mimează foliculii limfatici normali.



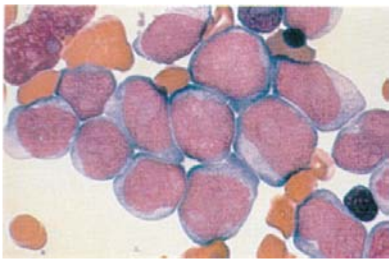
IV-27 **Mielom multiplu** (măduvă) Celulele poartă caracteristicile morfologice ale plasmocitelor, celule rotunde sau ovale cu un nucleu excentric compus din cromatină aglomerată rugos, citoplasmă bazofilică densă și o zonă clară perinucleară conținând aparatul Golgi. Pot fi observate, de asemenea, plasmocite binucleate și multinucleate maligne.



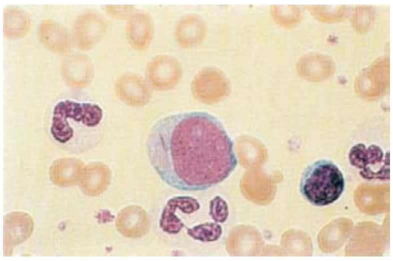
IV-28 **Limfom difuz cu celulă B mare** Celulele neoplazice sunt mari, cu cromatină nucleară veziculară și nucleoli proeminenți.



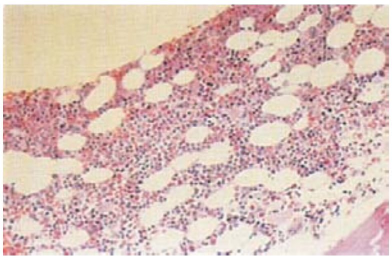
IV-29 **Limfom Burkitt** Celulele neoplazice sunt homogene, celule B cu dimensiune medie, cu schițe mitotice frecvente, o morfologie corelată cu fracție de creștere rapidă. Macrofagele reactive sunt diseminate intratumoral și citoplasma lor palidă pe un fond de culoare albastră a celulelor tumorale conferă tumorii un aspect așa numit „de cer înstelat“.



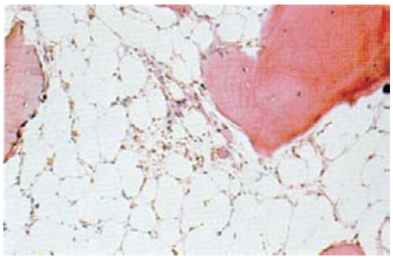
IV-30 **Leucemie acută mielocitară** Această secțiune medulară evidențiază o aglomerare de mieloblaști primitivi, cu numeroși nucleoli mari.



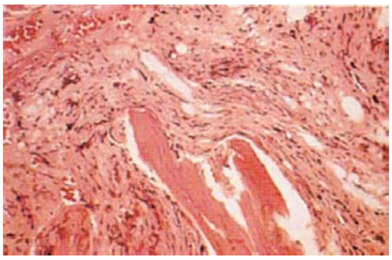
IV-31 **Corp Auer** Acest frotiu de sânge periferic relevă un mieloblast cu un singur corp Auer în citoplasmă. Corpii Auer, atunci când sunt prezenți, sunt de obicei observați în leucemia acută mielocitară.



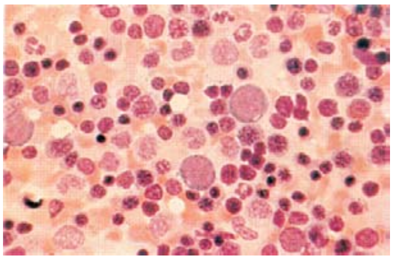
IV-32 **Biopsie de măduvă osoasă normală** Aici este prezentată o vedere de putere mică a unei secțiuni de măduvă normală colorată cu HE. Observați că elementele celulare nucleate reprezintă aproximativ 40-50% și cele adipoase (*arii clare*) reprezintă aproximtiv 50-60% din arie.



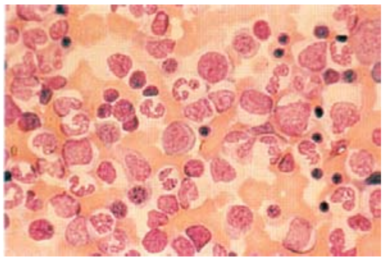
IV-33 **Anemie aplastică** Această secțiune medulare evidențiază doar grăsimea, cu absența aproape completă a țesutului hematopoetic.



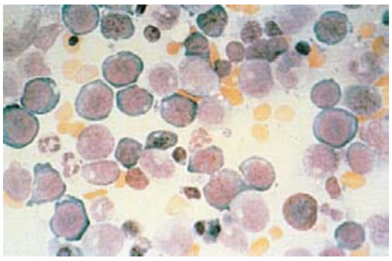
IV-34 **Fibroză medulară** Această secțiune medulară relevă cavitate medulară înlocuită cu țesut fibros compus din fibre de reticulină și colagen. Când această fibroză se datorează unui proces primitiv hematologic, ea se numește *mielofibroză*. Când fibroza este secundară unui proces tumoral sau granulomatos, ea se numește *mieloftizie*.



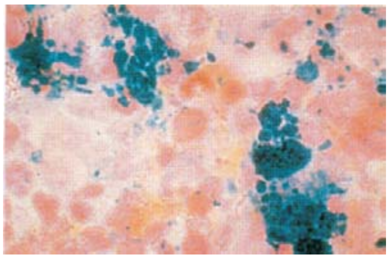
IV-35 **Hiperplazie eritroidă** Această secțiune medulară evidențiază o creștere a fracțiunii celulelor liniei eritroide, așa cum poate fi văzut într-o compensare fiziologică medulară după o hemoragie acută sau hemoliză. Raportul E/G este mai mare decât 1/1.



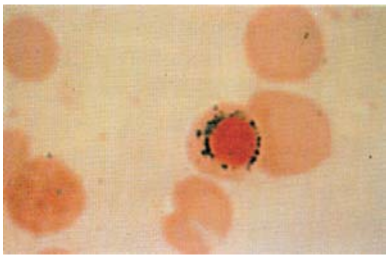
IV-36 **Hiperplazie granulocitară** Această secțiune medulară evidențiază creșterea fracțiunii de celule ale liniei mieloide sau granulocitare, așa cum se poate observa într-o măduvă sănătoasă care răspunde la infecție. Raportul E/G este mai mare decât 1/3.



IV-37 **Eritropoieză megaloblastică** Această secțiune medulară demonstrează așa numita disociație nucleo-citoplasmatică; citoplasma eritroblaștilor este umplută cu hemoglobină, demonstrând maturizare aproape completă, în timp ce nucleii au pierdut cromatina caracteristică multor celule eritroide imature. Maturizarea nucleară redusă este în relație cu scăderea sintezei de ADN, determinată de aportul insuficient de folat pentru a sintetiza timidilatul. Inhibitorii sintezei de ADN pot produce acest tablou, la fel ca și deficitul de folat și B_{12}.



IV-38 **Depozite medulare de fier** Această secțiune medulară este colorată cu albastru de Prusia. Fierul preia colorantul și îl concentrează în celulele reticuloendoteliate. Acest tablou evidențiază depozite normale de fier. În stările cu deficit de fier, nu se detectează fier colorabil. În anemia din bolile cronice, fierul este prezent, dar citokinele împiedică mobilizarea și utilizarea lui în sinteza hemului.



IV-39 **Sideroblast inelar** Anemia refractară cu sideroblaști inelari face parte din sindroamele mielodisplazice. Această măduvă colorată cu albastru de Prusia arată un normoblast ortocromatic, cu o coroană de granule albastre înconjurând nucleul. Granulele albastre reprezintă mitocondrii încărcate cu fier.

SURSE ALE IMAGINILOR

I. DERMATOLOGIE

Robert Swerlick, M. D. IA-1 Acnee rosacee; IA-9 Lichen plan; IA-12 Alopecie areată; ID-33 Foliculită; IE-65 Eritem nodos; IE-66 Vasculită

S. Wright Caughman, M. D. IC-30 Melanom nodular; ID-35 Herpes simplex; ID-50 Meningococemie fulminantă; ID-56 Condyloma acuminata

Alvin Solomon, M. D. IC-29 Melanom malign lenticular; ID-53 Sifilis secundar

Mary Spraker, M. D. ID-32 Impetigo contagios

Kim Yancey, M. D. IF-74 Necroză cumarinică

John Greenspan, Ph. D. ID-41 Leucoplazie păroasă bucală; ID-42 Candidoză pseudomembranoasă orală

Gregory Cox, M. D. ID-51 Sifilis primar

Marilynne McKay, M. D. IE-59 Lupus eritematos discoid

James Krell, M. D. IE-60 Dermatomiozită

Colecția de diapozitive Yale ID-40 Molluscum contagiosum; ID-48 Febra pătată a Munților Stâncoși; ID-69 Pemfigoid bulos; ID-47 Erythema chronicum migrans; ID-54 Condyloma lata; IE-64 Eritem multiform

Kalman Watsky, M. D. IA-1 Acnee vulgară

Jean Bolognia, M. D. IA-6 Dermatită seboreică; IB-24 Limfom non-Hodgkin

Robert Hartman, M. D. ID-36 Varicelă

Irwin Braverman, M. D. IA-4 Dermatită atopică

II. SEMNE ENDOSCOPICE

FE Silverstein și **GN Tytgat** *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy,* New York, Gowen Medical Publishing, 1987 Toate imaginile, mai puțin II-12, II-23, II-24

GN Tytgat II-12, II-23, II-24

III. EXAMENUL FUNDULUI DE OCHI

Jonathan C. Horton, M. D. Ph. D. Toate imaginile

IV. Hematologie

Elaine Jaffe, M. D. IV-25 până la IV-29

Robert S. Hillman, M. D. și **Kenneth A. Ault, M. D.** *Hematology in General Practice,* New York, McGraw-Hill, 1995. Datorită generozității Băncii de diapozitive a Societății Americane de Hematologie, IV-30 până la IV-39

INDEX

Numerele de pagină urmate de „f“ și „t“ se referă la paginile care conțin figuri, respectiv tabele și sunt listate la sfârșitul paragrafului.